(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0116619
(43) 공개일자 2024년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/46 (2006.01) *A61K 31/4706* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 215/46 (2013.01)
A61K 31/4706 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018556
(22) 출원일자(국제) 2022년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/079326
(87) 국제공개번호 WO 2023/081841
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
63/276,115 2021년11월05일 미국(US)

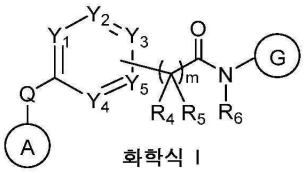
(71) 출원인
조지아뮨 인코포레이티드
미국 20878 메릴랜드 게이더스버그 클로퍼 로드 942
(72) 발명자
클레이프 사미르
미국 20816 메릴랜드 베데스다 브룩스 릿지 코트 613
므크르티치안 미카엘
미국 91042 캘리포니아 투중가 투중가 캐년 블바르 9450
마코스 말콤
미국 29455 사우스캐롤라이나 시브룩 아일랜드 시브룩 아일랜드 로드 2556
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 **AKT3 조절제**

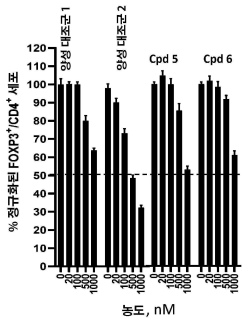
(57) 요 약

하기 화학식 I의 화합물이 기재되어 있으며, 각종 치환기는 본원에서 정의되어 있다. 화합물은 Akt3의 특성 또는 효과를 시험관내 또는 생체내 조절할 수 있으며, 또한 각종 병태의 예방 또는 치료에서 개별적으로 또는 기타 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 화합물의 합성 방법이 기재되어 있다. 약학 조성물 및, 각종 병태의 예방 또는 치료에서 개별적으로 또는 기타 약제 또는 조성물과 조합한 이들 화합물 또는 조성물의 사용 방법도 기재되어 있다.



화학식 I

대 표 도



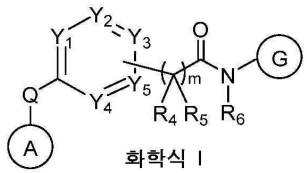
(52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)

명 세 서

청구범위

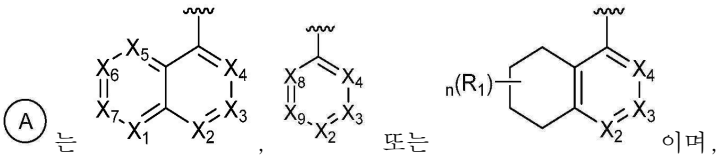
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



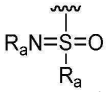
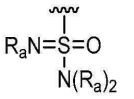
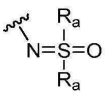
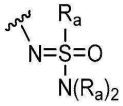
화학식 I

상기 식에서,



는 , 또는 이며,

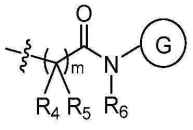
X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 및 X_9의 각각의 경우는 독립적으로 CR_1 또는 N이며;

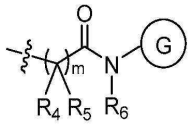
R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , , , , 및, 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 부분 포화된 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

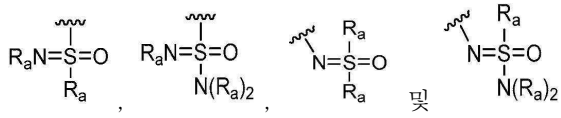
R_1의 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환되며;

n은 원자가가 허용하는 0-4의 정수이며;

Q는 $C(R_a)_2$, O, NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이며;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 독립적으로 원자가가 허용하는 N 또는 CR_2이며; 단, 모이어티 는

Y_3 또는 Y_5에 연결되며, 모이어티  에 연결될 때 Y_3 또는 Y_5는 C이며;

R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

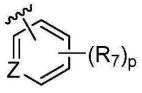
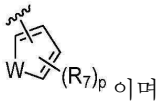
R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는 대안적으로 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성하며;

m은 0-3의 정수이며;

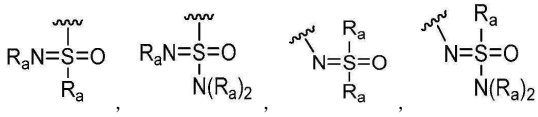
R_6은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

G는  또는  이며;

Z는 CR_3 또는 N이며;

W는 O, NR_8 또는 S이며; R_8은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC 또는 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

또는 대안적으로 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 (C_3-C_7)시클

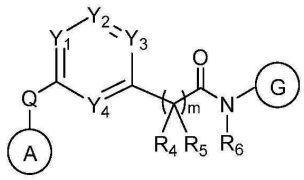
로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

p는 원자가가 허용하는 0-3의 정수이며;

R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_3-C_7)시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R_a는 함께 취해져 할로겐 또는 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 4-6원 고리를 형성한다.

청구항 2

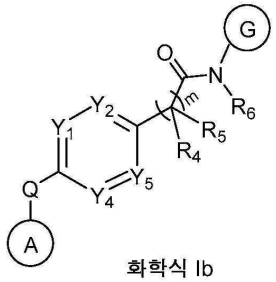
제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 Ia의 구조식을 갖는 화합물:



화학식 Ia

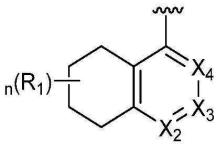
청구항 3

제1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 Ib의 구조식을 갖는 화합물:

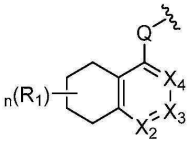
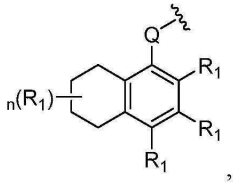
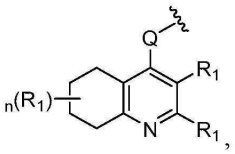


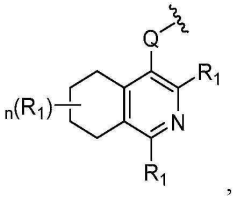
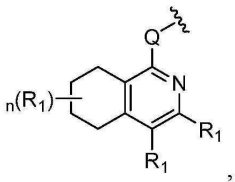
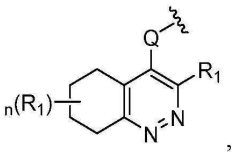
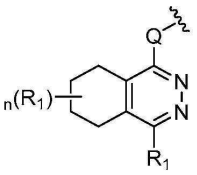
화학식 Ib

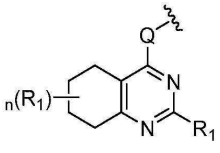
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가  인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가 , ,

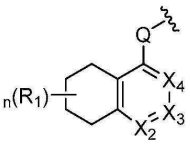
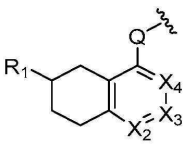
, , , 


또는 의 구조식을 갖는 화합물.

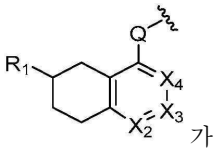
청구항 6

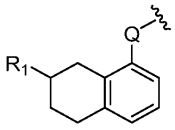
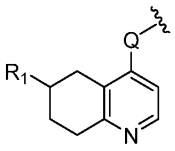
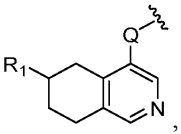
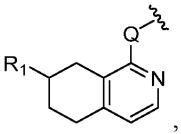
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0, 1 또는 2인 화합물.

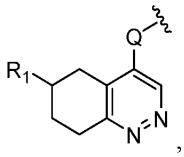
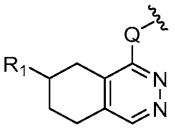
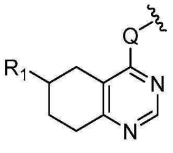
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가 의 구조식을 갖는 화합물.

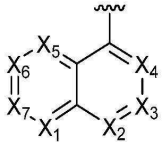
청구항 8

제7항에 있어서, 구조적 모이어티 가

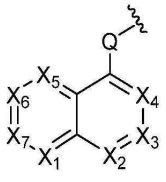
, , , ,

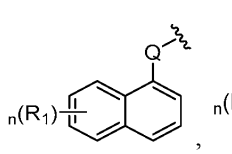
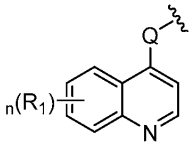
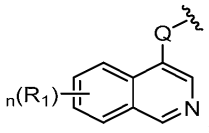
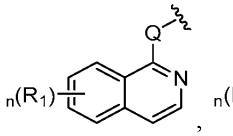
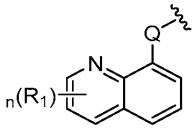
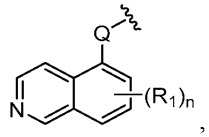
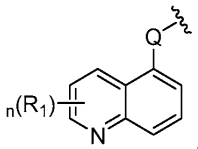
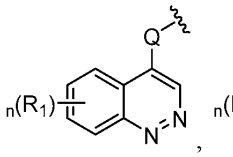
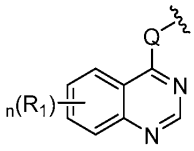
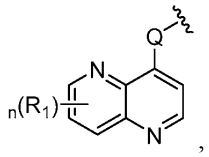
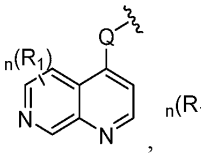
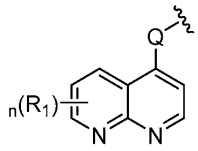
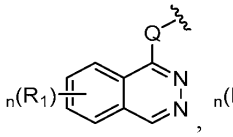
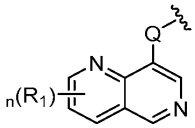
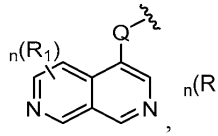
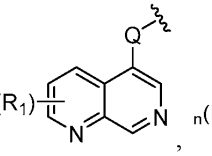
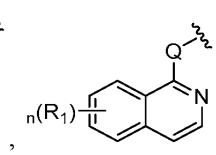
, 또는 의 구조식을 갖는 화합물.

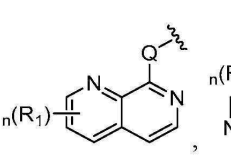
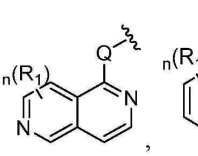
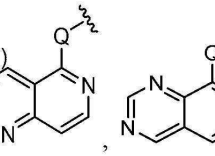
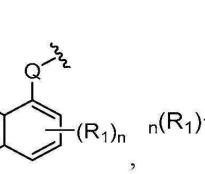
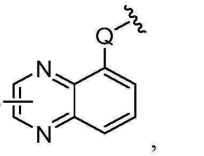
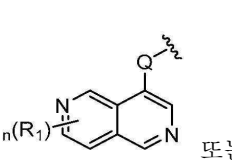
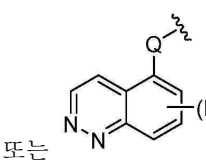
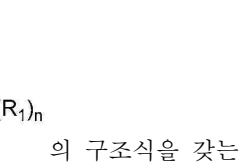
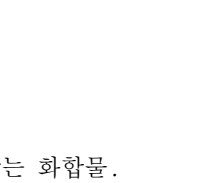
청구항 9

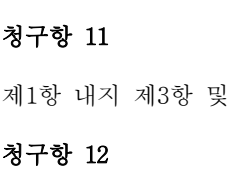
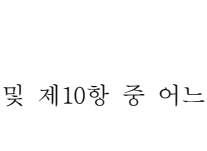
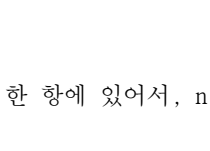
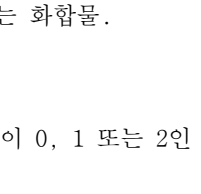
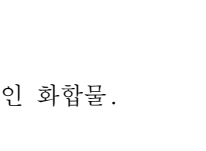
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ⓐ가 인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가

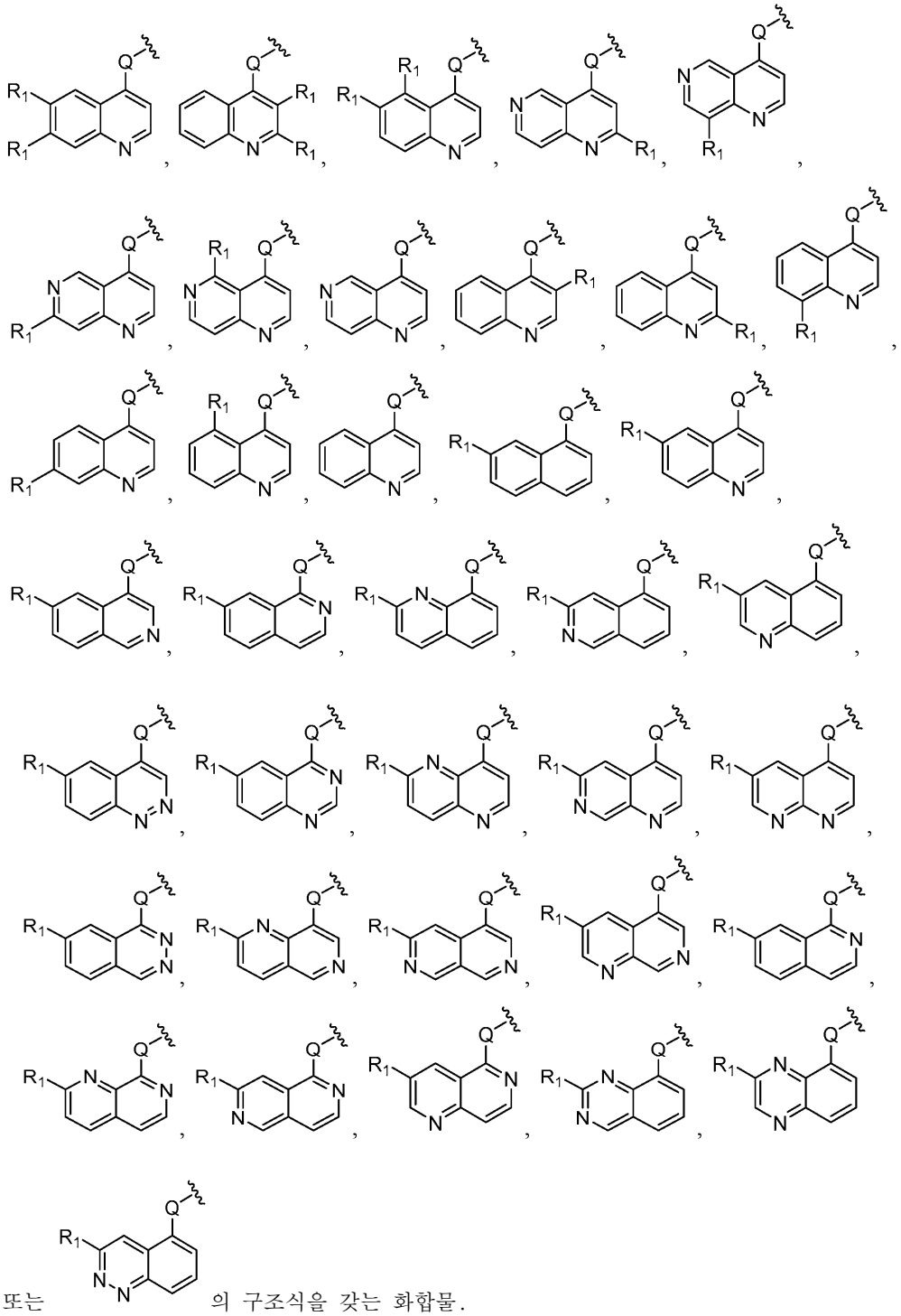
또는   의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0, 1 또는 2인 화합물.

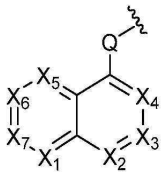
청구항 12

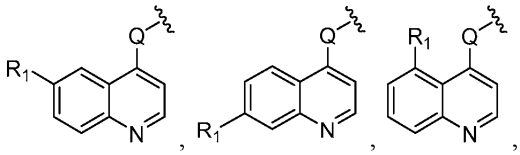
제1항 내지 제3항 및 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

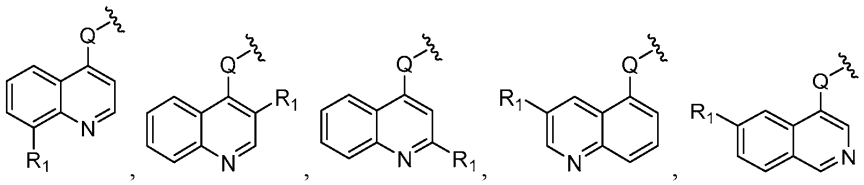


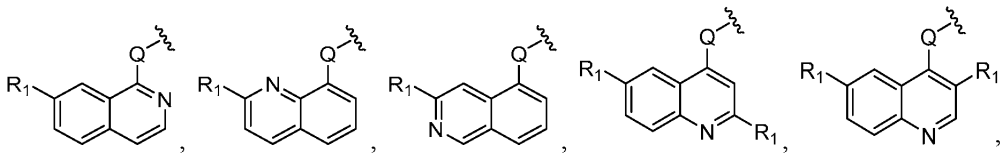
또는 의 구조식을 갖는 화합물.

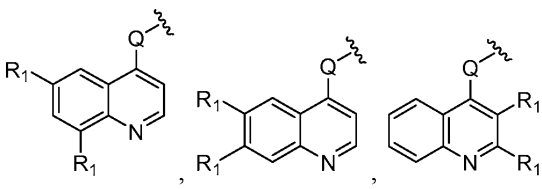
청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가

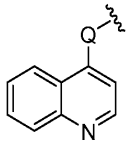






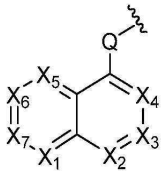


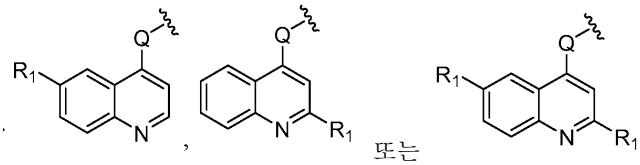
또는



의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 14

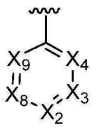
제1항 내지 제3항 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가



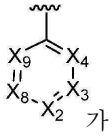
또는

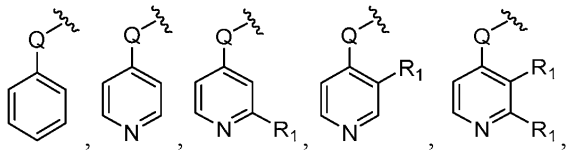
의 구조식을 갖는 화합물.

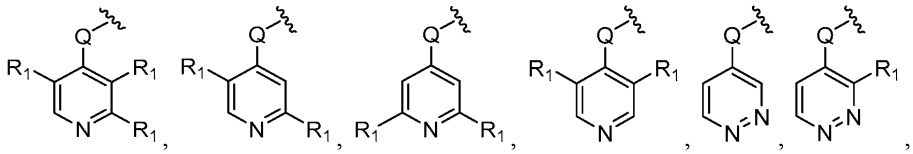
청구항 15

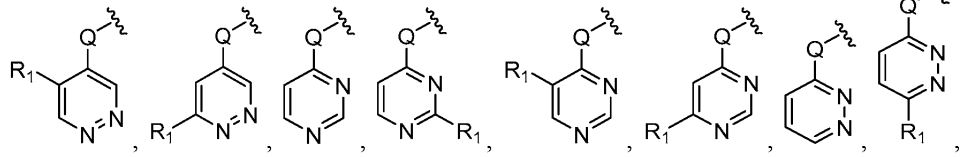
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ⓐ 가  인 화합물.

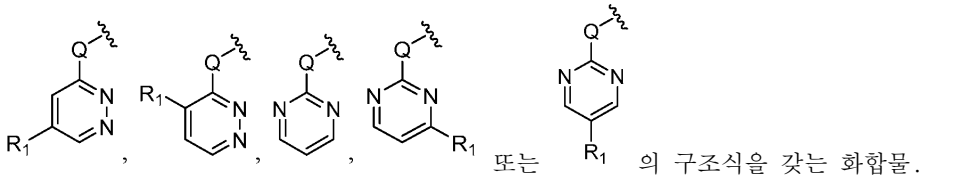
청구항 16

제1항 내지 제3항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가



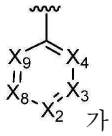


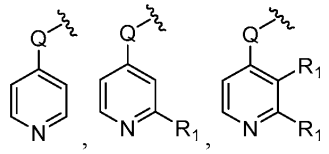


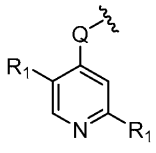


또는 의 구조식을 갖는 화합물.

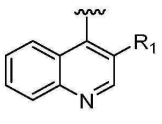
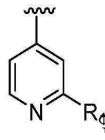
청구항 17

제1항 내지 제3항, 제15항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가



또는  의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ⓐ 가  또는  인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 O인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 NH인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 각각의 경우가 독립적으로 H, D, 할로겐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알키닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 화합물.

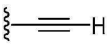
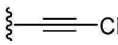
청구항 22

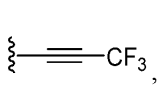
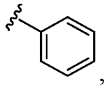
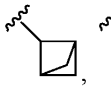
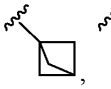
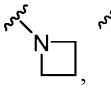
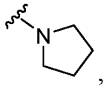
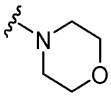
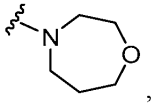
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, $-N(R_a)_2$ 또는 $-CN$이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 화합물.

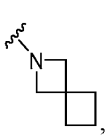
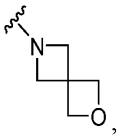
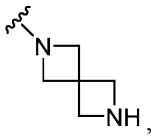
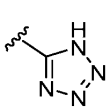
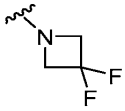
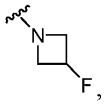
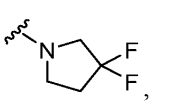
청구항 23

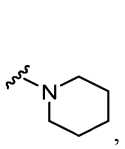
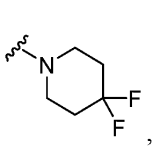
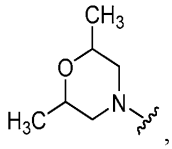
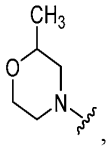
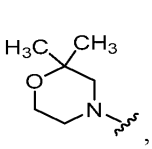
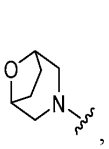
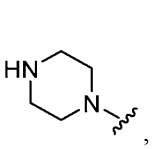
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로할로알킬 또는 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 화합물.

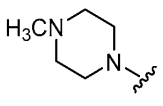
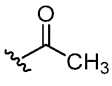
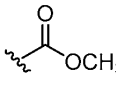
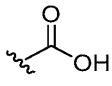
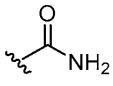
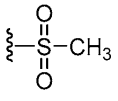
청구항 24

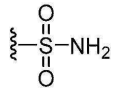
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 각각의 경우가 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, , ,

, , , , , , , ,

, , , , , , ,

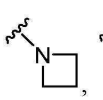
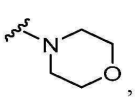
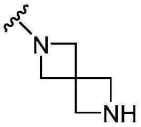
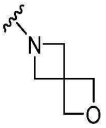
, , , , , , ,

, –CN, N_3, NO_2, , , , , 

또는  인 화합물.

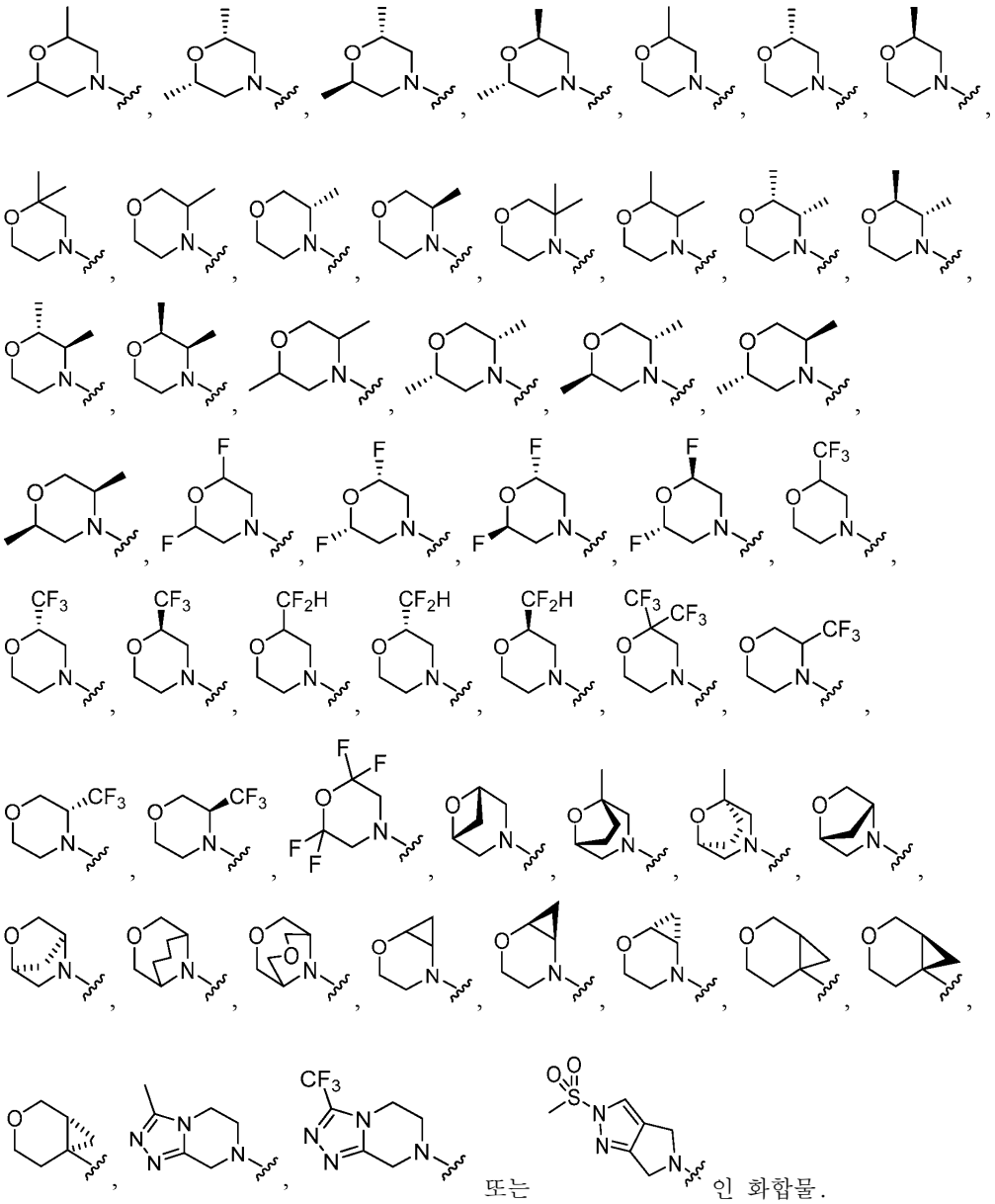
청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 각각의 경우가 독립적으로 H, D, F, CH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$,

, , ,  또는  인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 적어도 하나의 경우가

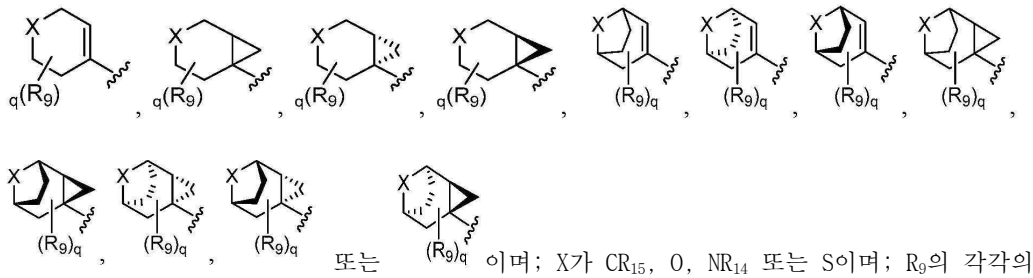


또는

인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 적어도 하나의 경우가



또는

이며; X가 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; R_{14}가 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬,

할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, -OR_a, -CN 또는 -$N(R_a)_2$이며; q가 0, 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제20항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제20항, 제27항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R_9의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R_9의 각각의 경우가 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, -$NHCH_3$ 또는 -$N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R_9의 각각의 경우가 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R_{15}의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_{15}의 각각의 경우가 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, q가 0인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, q가 1인 화합물.

청구항 36

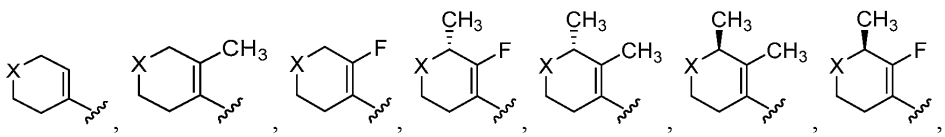
제1항 내지 제20항 및 제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, q가 2 또는 3인 화합물.

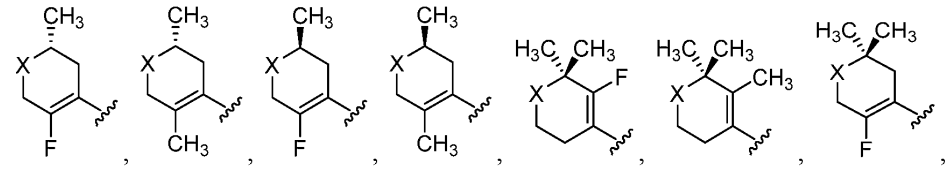
청구항 37

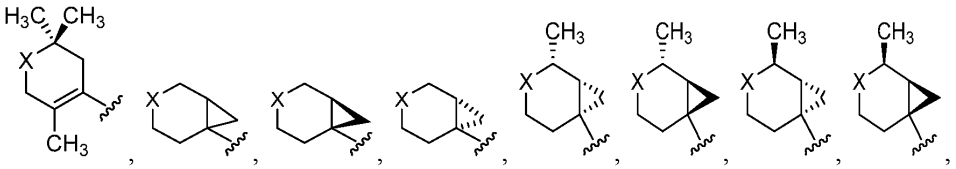
제1항 내지 제20항, 제27항 및 제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X가 NR_{14}이며, R_{14}가 H 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

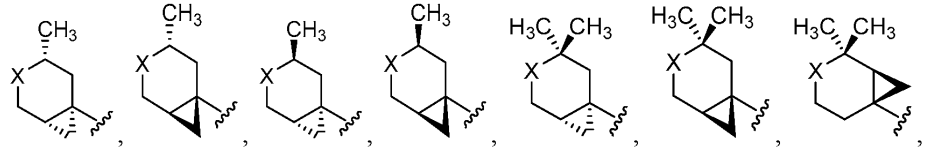
청구항 38

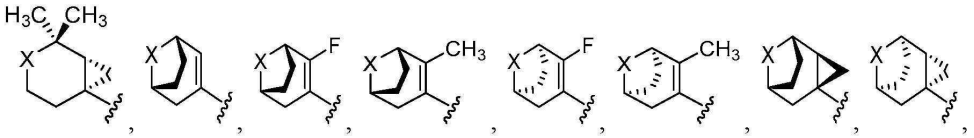
제1항 내지 제20항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 적어도 하나의 경우가

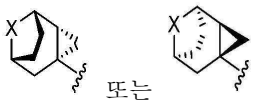








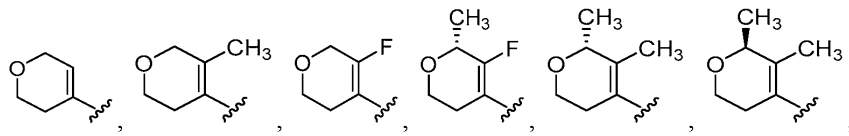


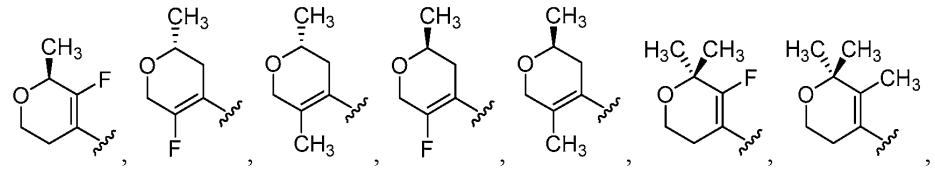

또는

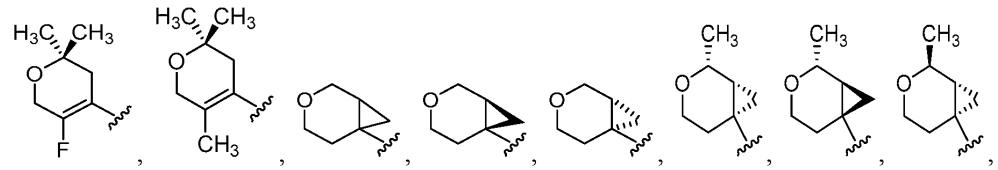
이며; X가 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}가 H 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

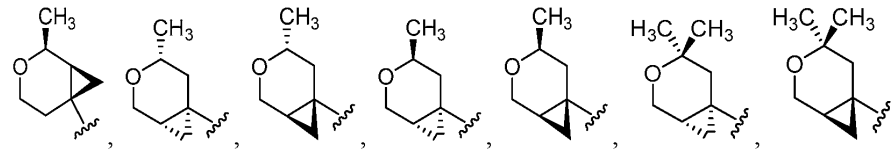
청구항 39

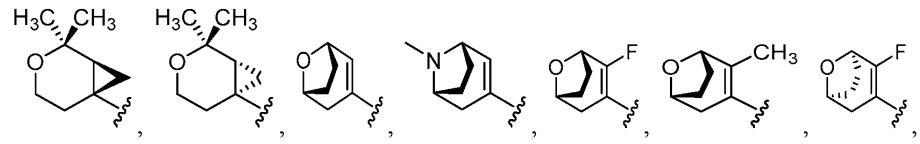
제1항 내지 제20항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R_1의 적어도 하나의 경우가

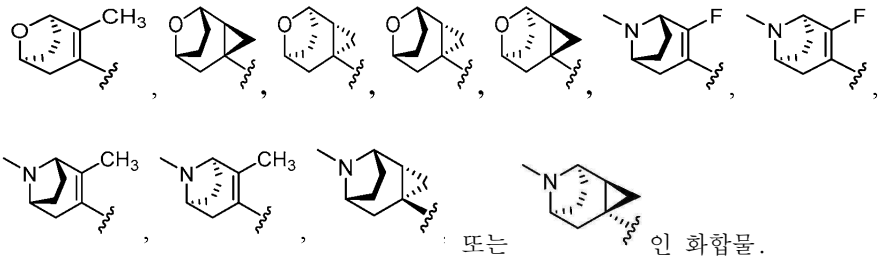






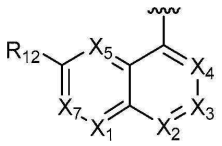




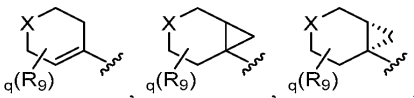


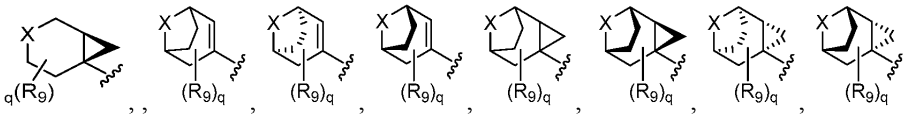
인 화합물.

청구항 40

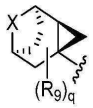
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Ⓐ가  이며, R_{12}가 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, -OR_a, -CN 또는 -$N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐 또는 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R_{12}가 ,

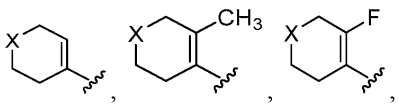


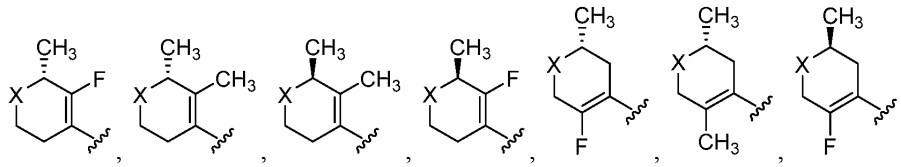
또는

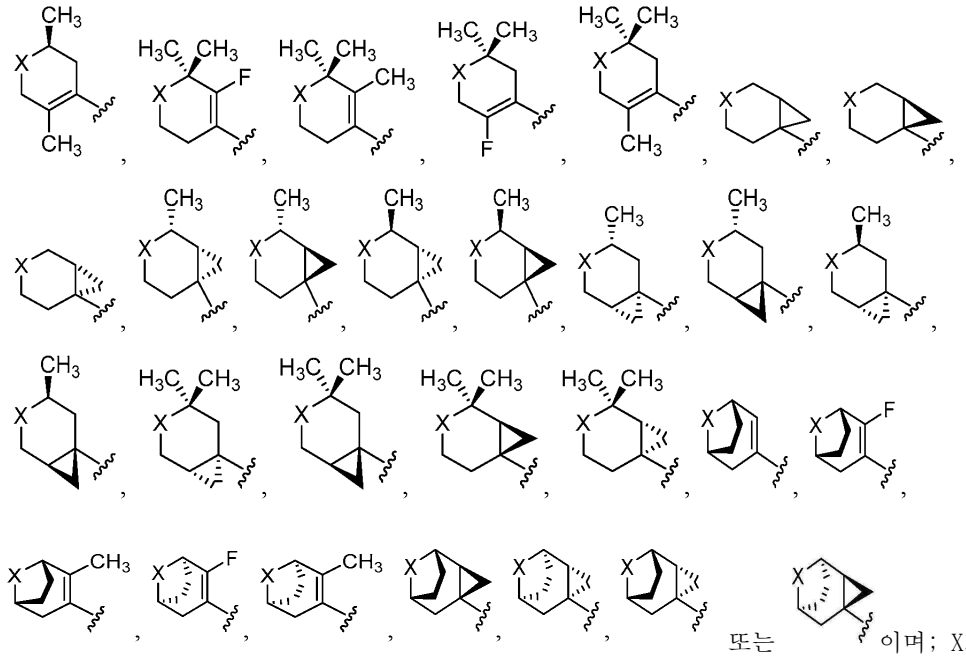


이며; X가 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, -OR_a, -CN 또는 -$N(R_a)_2$이며; R_{14}가 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, -OR_a, -CN 또는 -$N(R_a)_2$이며; q가 0, 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 42

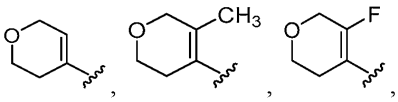
제40항에 있어서, R_{12}가 ,

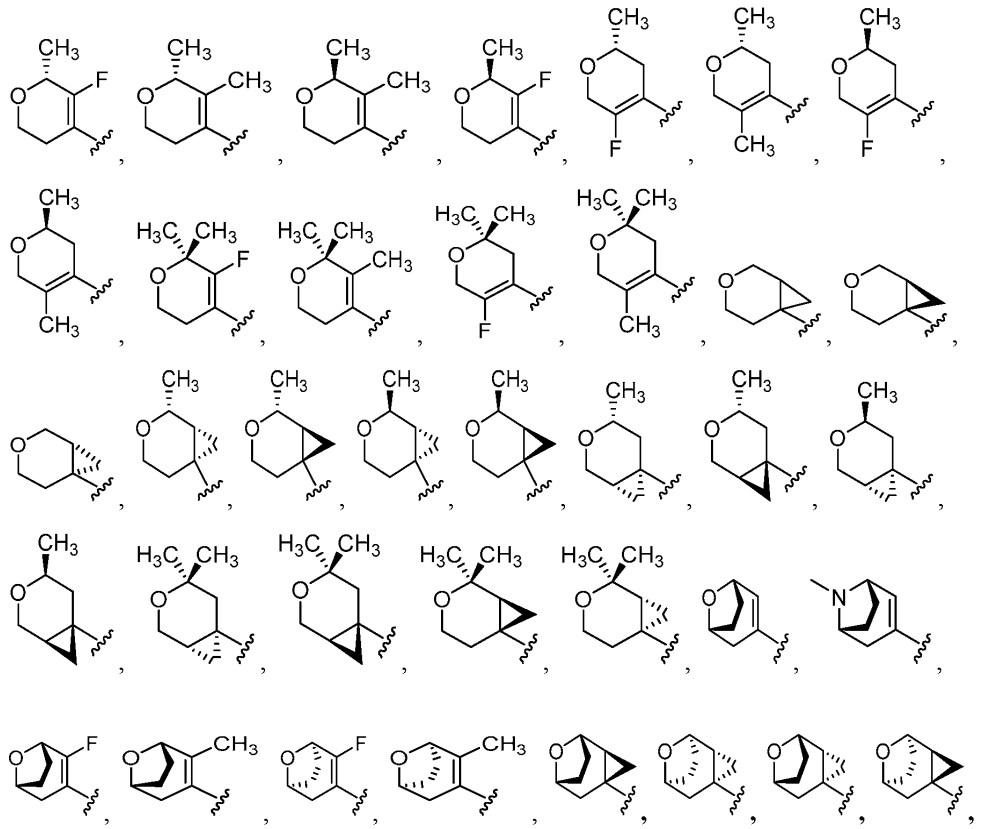


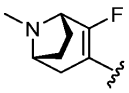
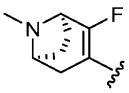
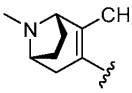
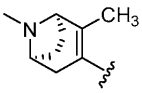
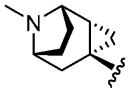
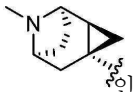


또는 이며; X가 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}가 H 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

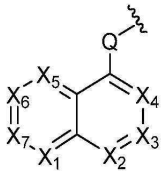
청구항 43

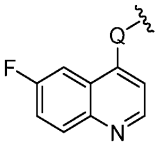
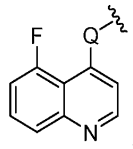
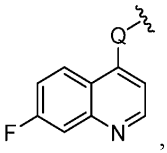
제40항에 있어서, R_{12}가 

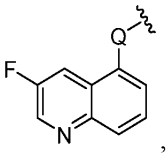
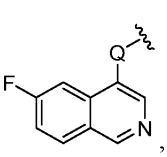
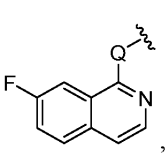
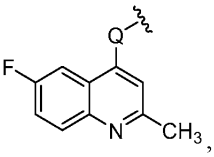
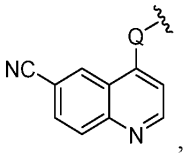


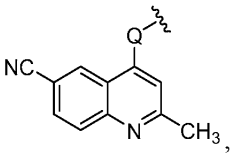
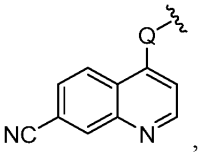
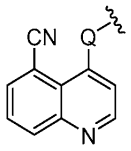
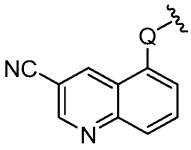
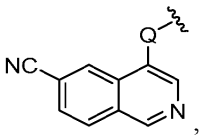
, , , ,  또는 인 화합물.

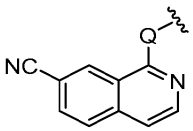
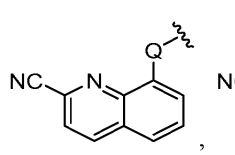
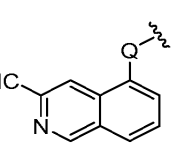
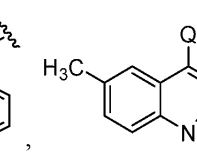
청구항 44

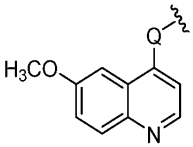
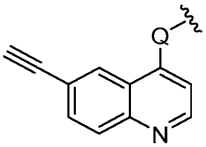
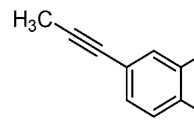
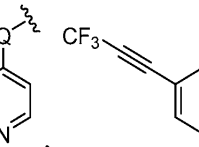
제1항 내지 제3항 및 제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

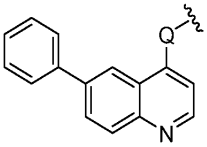
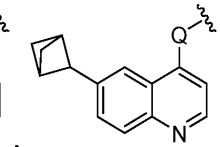
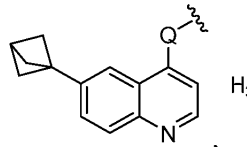
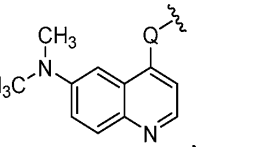
, , ,

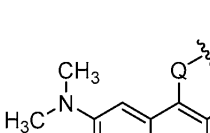
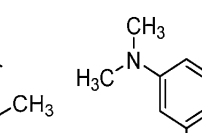
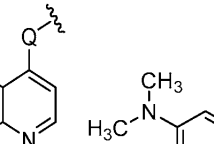
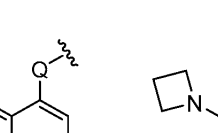
, , , , ,

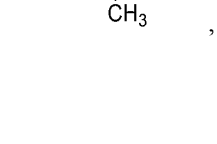
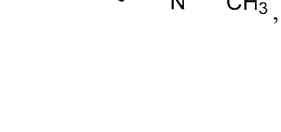
, , , , ,

, , , ,

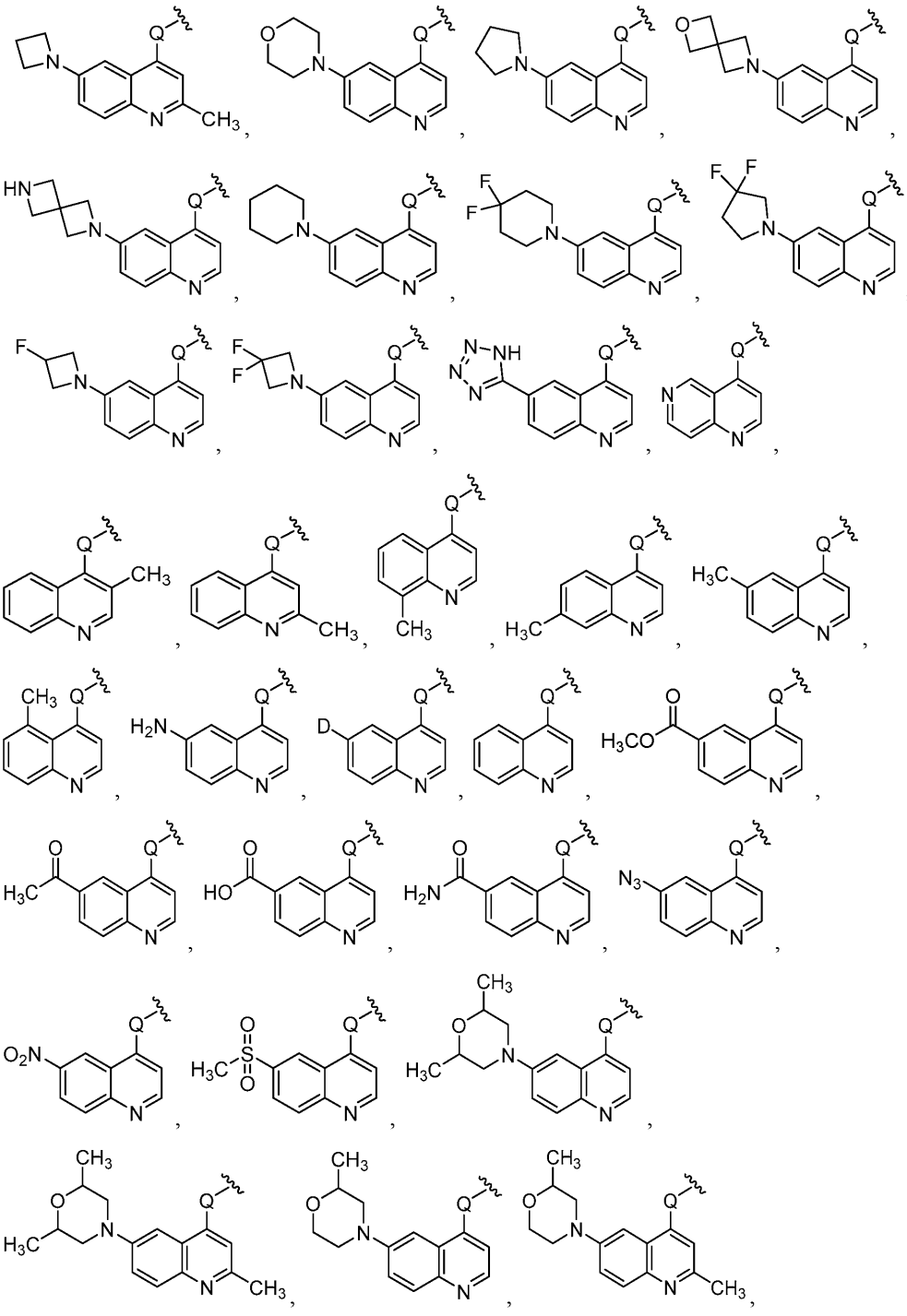
, , , ,

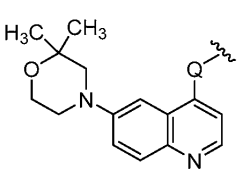
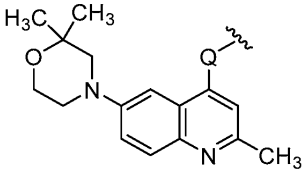
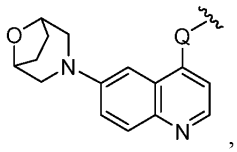
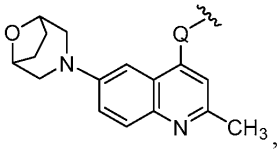
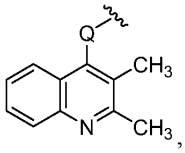
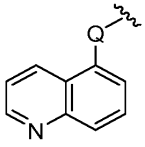
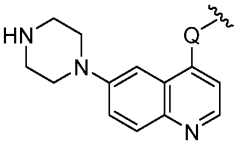
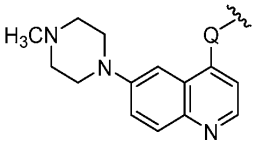
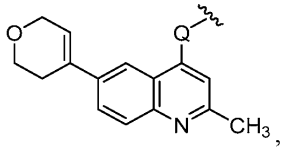
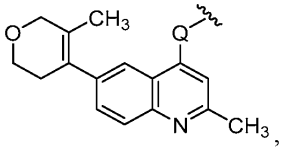
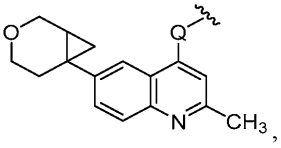
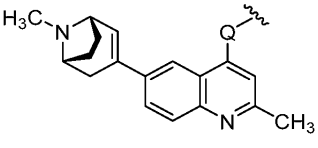
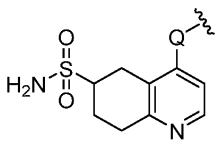
, , , ,

, , , ,

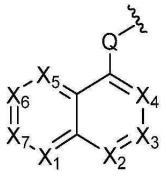
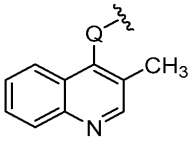
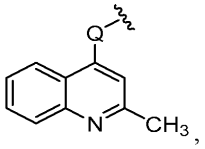
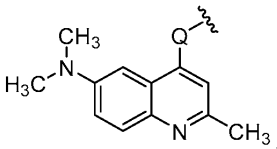
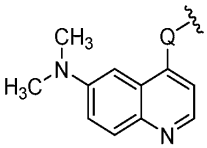
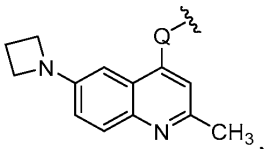
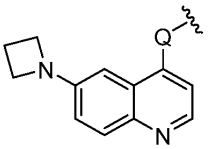
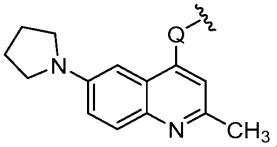
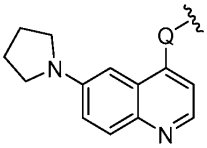
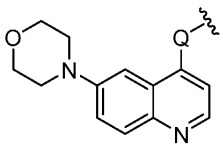
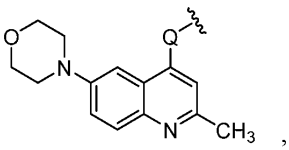
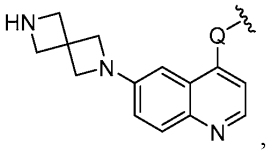
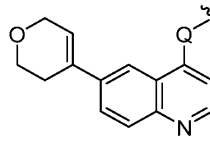
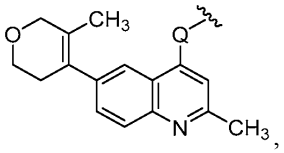
, , ,

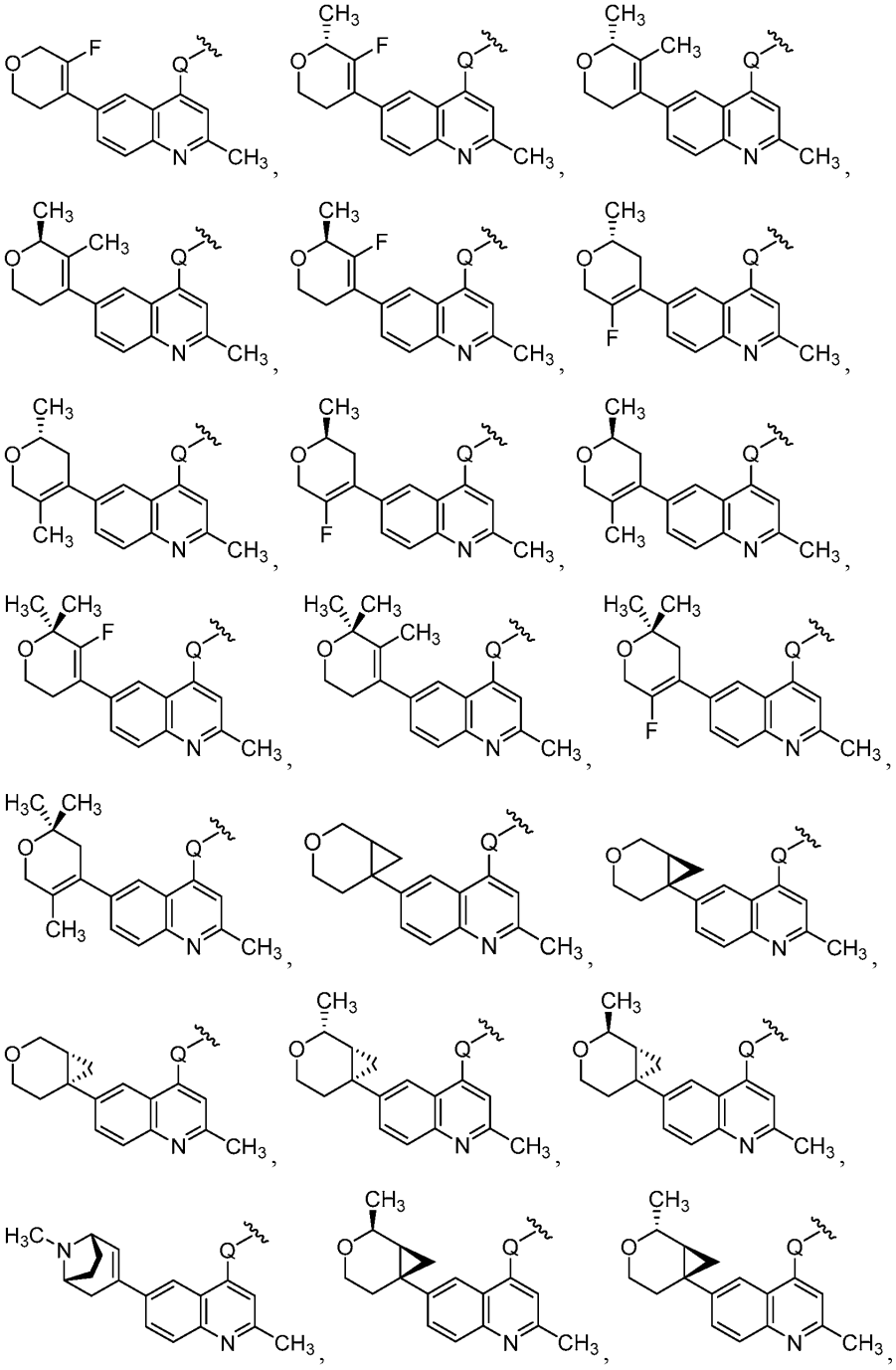
, , , ,

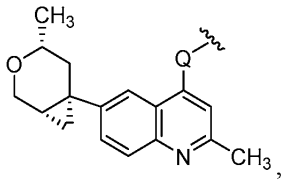
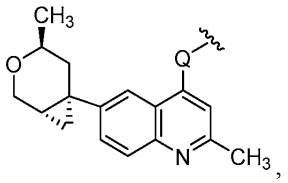
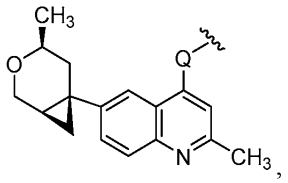
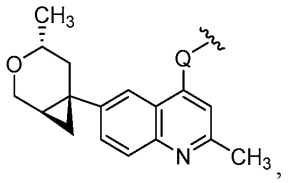
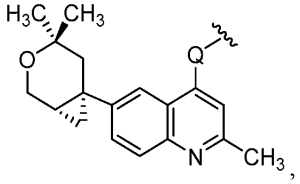
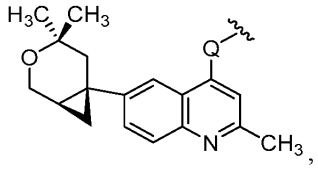
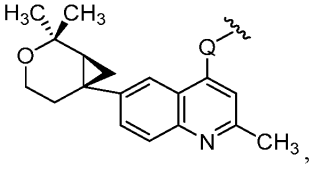
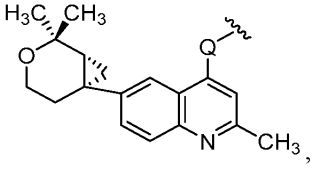
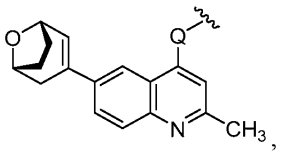
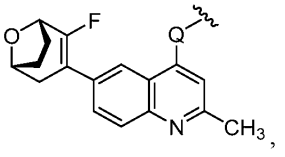
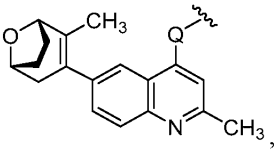
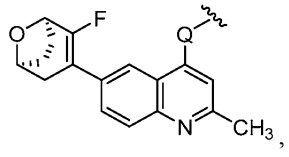
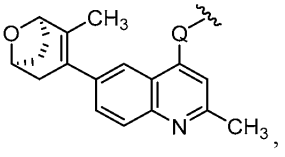
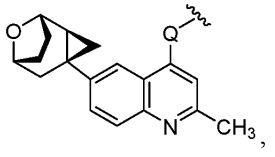
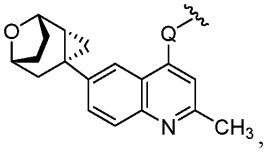
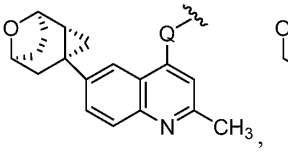
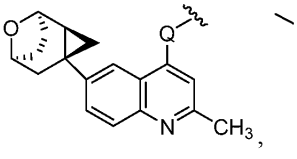
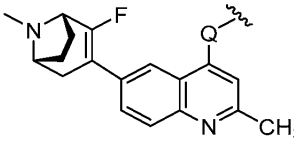
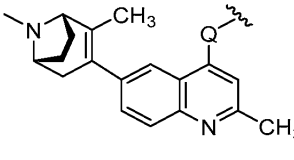
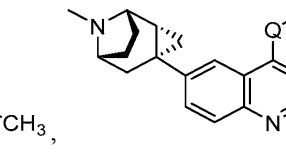
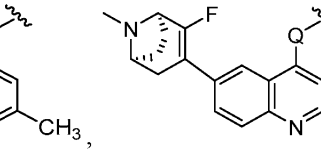
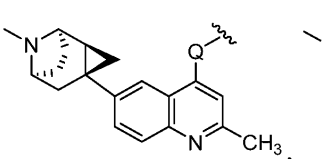
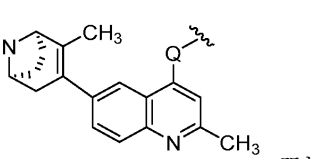
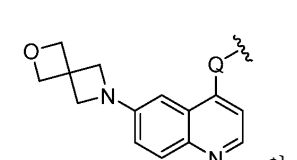
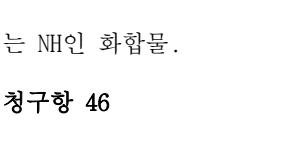


, , , , , , , , , , , , 또는 의 구조식을 가지며, Q가 O 또는 NH인 화합물.

청구항 45

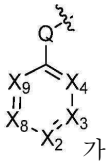
제1항 내지 제3항 및 제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가 , , , , , , , , , , , , .

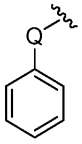
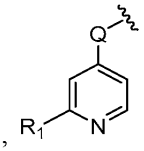
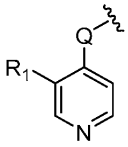
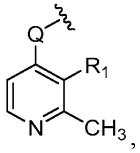


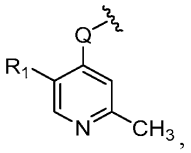
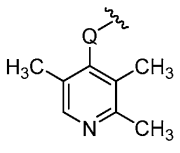
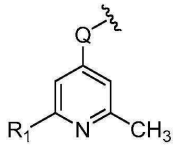


























또는 의 구조식을 가지며, Q가 O 또는 NH인 화합물.

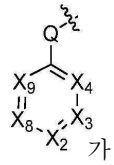
청구항 46

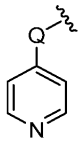
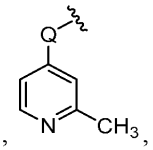
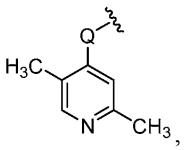
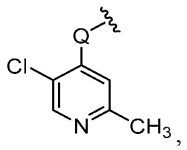

제1항 내지 제3항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

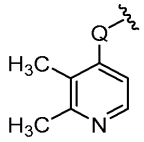
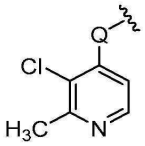







또는 의 구조식을 가지며, Q가 O 또는 NH이며, R_1이 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐인 화합물.

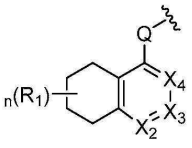
청구항 47

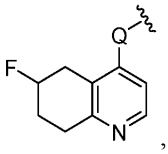
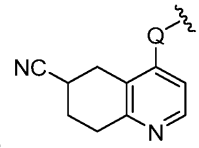
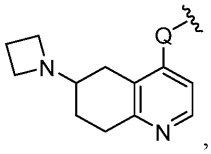
제1항 내지 제3항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

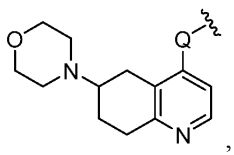
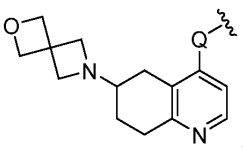
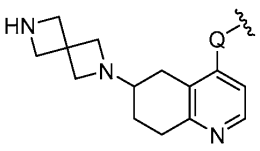
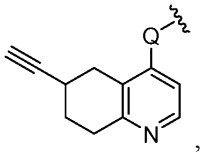





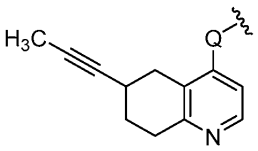
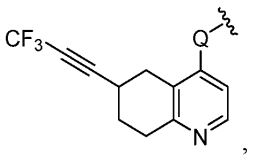
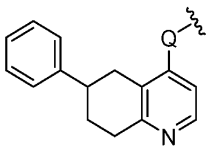
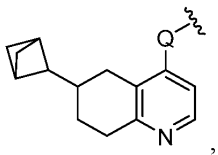

또는 의 구조식을 가지며, Q가 O 또는 NH인 화합물.

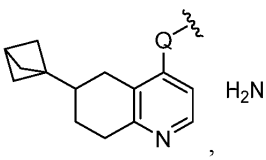
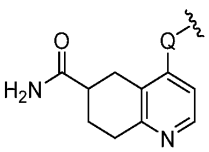
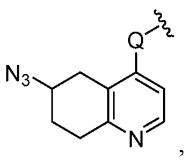
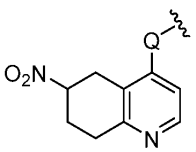
청구항 48

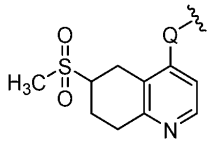
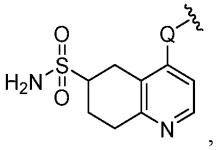
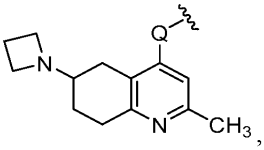
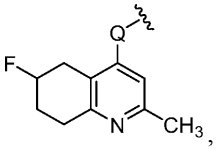
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

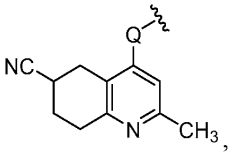
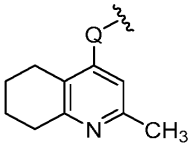
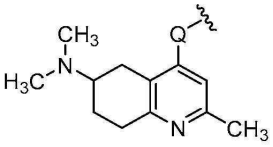




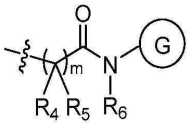
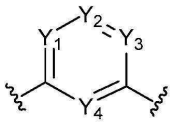





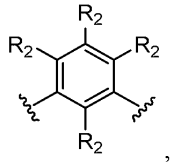
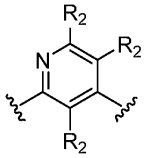
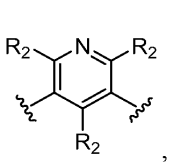
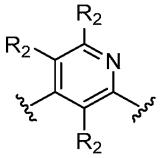
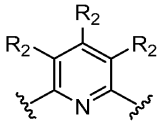
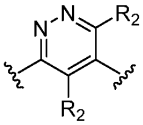





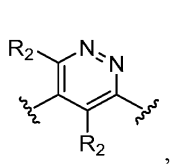
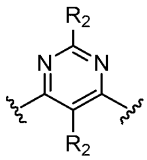
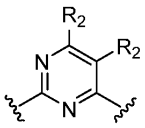
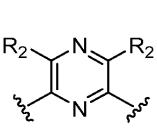
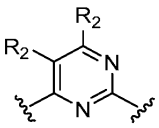
, , , ,

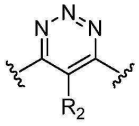
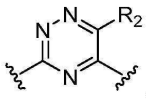
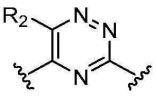
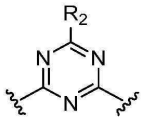
,  또는  의 구조식을 가지며, Q가 O 또는 NH인 화합물.

청구항 49

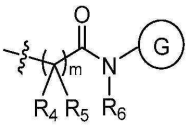
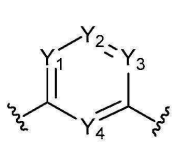
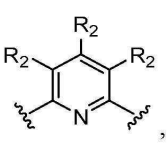
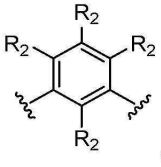
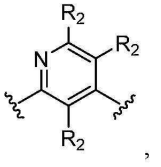
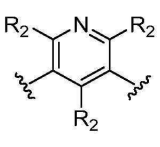
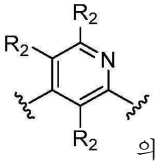
제1항 또는 제2항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  가

, , , , , ,

, , , , ,

, ,  또는  의 구조식을 갖는 화합물.

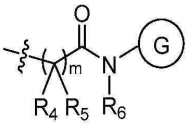
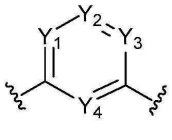
청구항 50

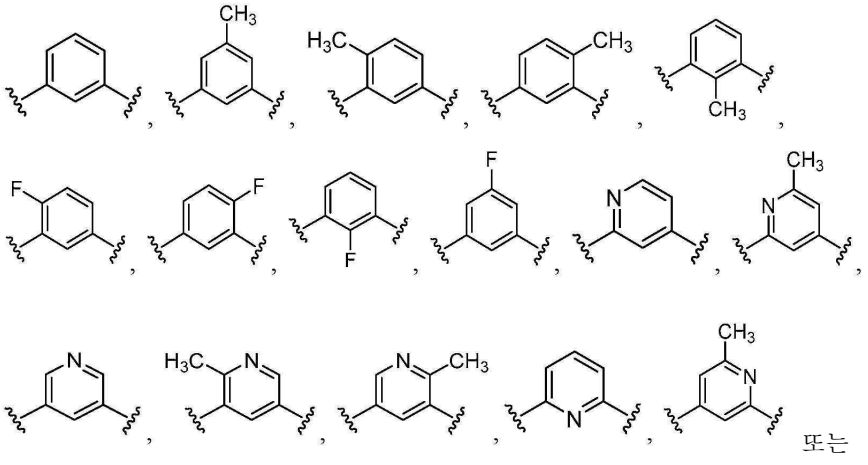
제1항, 제2항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  가 , , ,  또는  의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 51

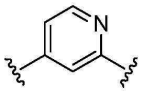
제1항, 제2항, 제49항 및 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R_2의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 52

제1항, 제2항 및 제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  가

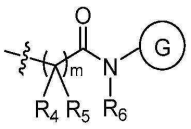


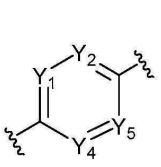
또는



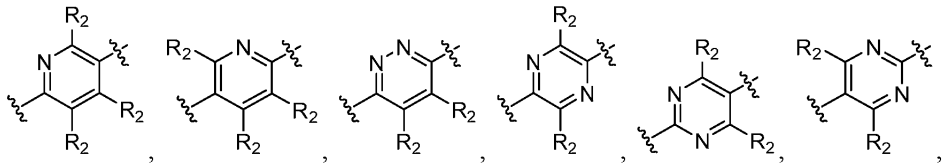
의 구조식을 갖는 화합물.

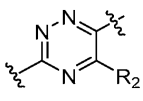
청구항 53

제1항 또는 제3항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티

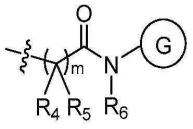
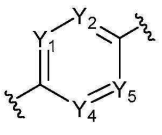
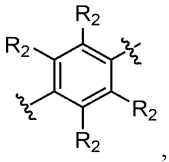
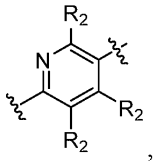
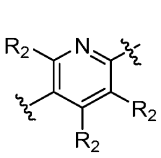
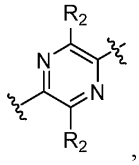
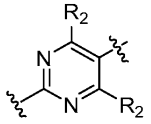
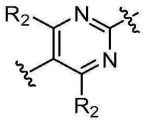


가



또는  의 구조식을 갖는 화합물.

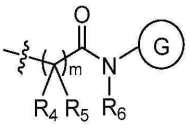
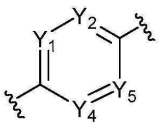
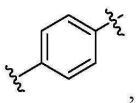
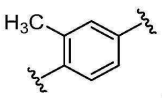
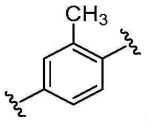
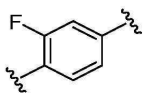
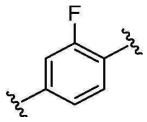
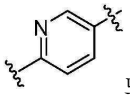
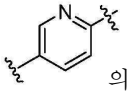
청구항 54

제1항, 제3항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티 가 , , , , ,  또는  의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 55

제1항, 제3항, 제53항 및 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R_2의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 56

제1항, 제3항 및 제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  가 , , , , ,  또는  의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2 또는 3인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R_4의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$인 화합물.

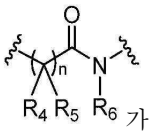
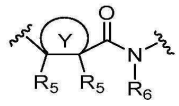
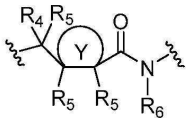
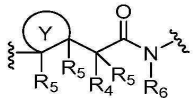
청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R_4의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$인 화합물.

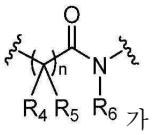
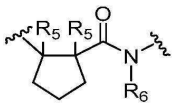
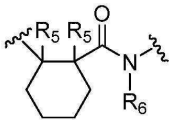
청구항 62

제1항 내지 제56항 및 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성하는 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제56항, 제59항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가  ,  또는  의 구조식을 가지며; Y 고리가 (C_3-C_7)시클로알킬인 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제56항, 제59항, 제62항 및 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가  또는  의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R_5의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$인 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R_5의 각각의 경우가 독립적으로 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R_5의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 68

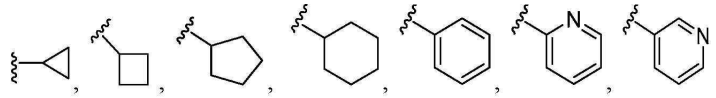
제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R_6이 H 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

청구항 69

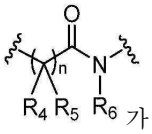
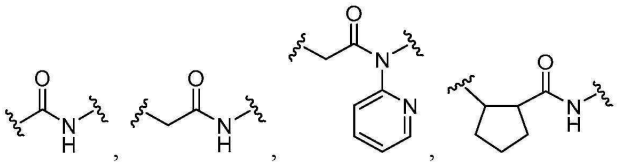
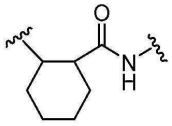
제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R_6이 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테

로아릴인 화합물.

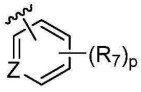
청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R_6이 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, , 또는 인 화합물.

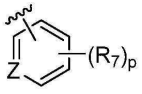
청구항 71

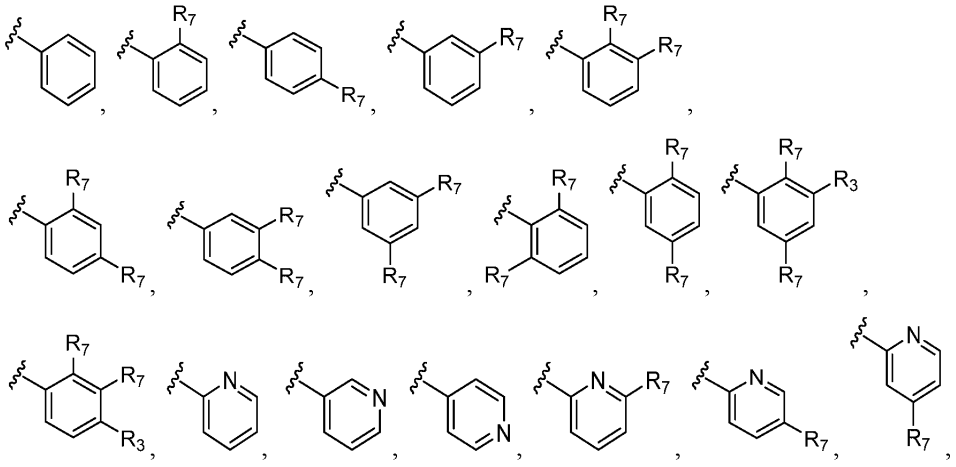
제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가 , 또는 의 구조식을 갖는 화합물.

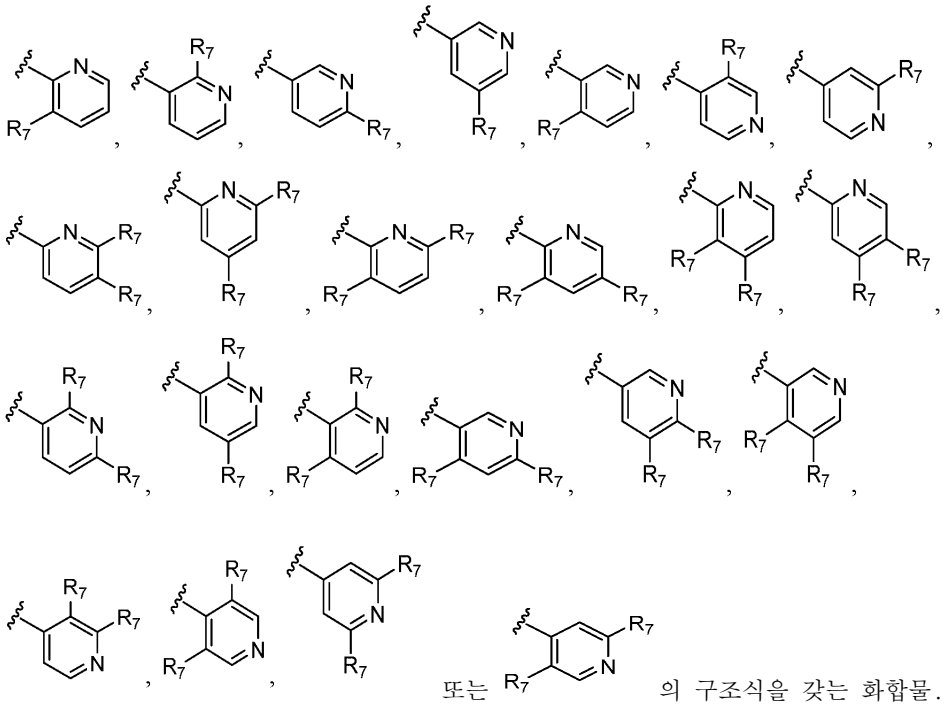
청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 가 인 화합물.

청구항 73

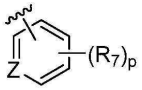
제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

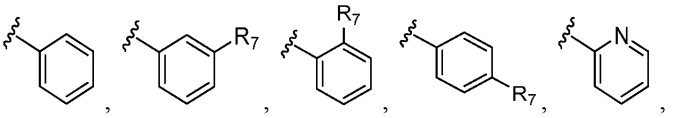


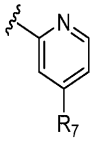


또는 의 구조식을 갖는 화합물.

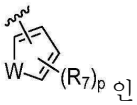
청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가

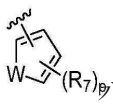


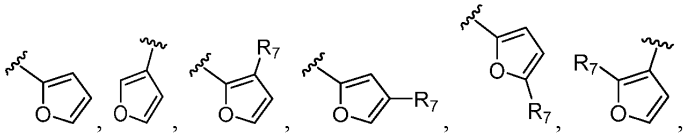
또는  의 구조식을 갖는 화합물.

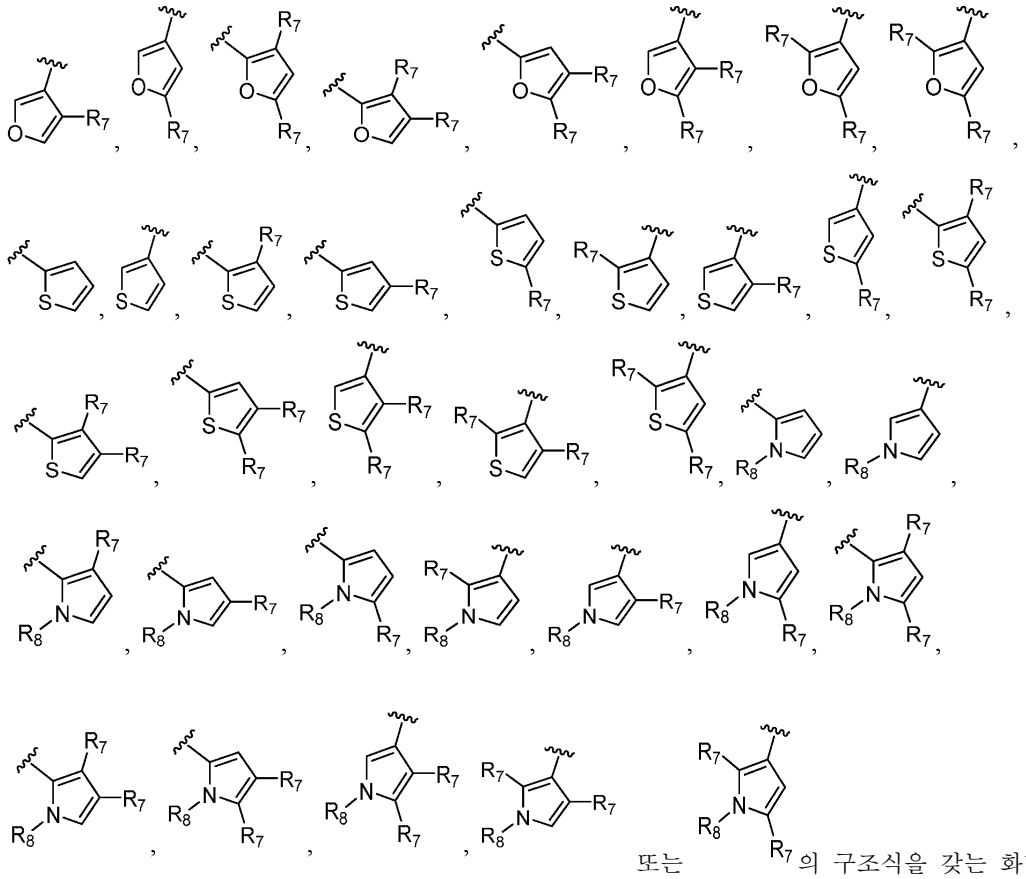
청구항 75

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,  가  인 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제71항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티  가

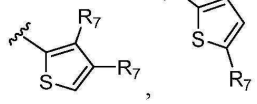




또는 의 구조식을 갖는 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제71항, 제75항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 구조적 모이어티 가

, 또는 의 구조식을 갖는 화합물.

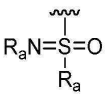
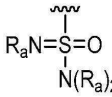
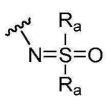
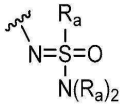
청구항 78

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R_3의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$인 화합물.

청구항 79

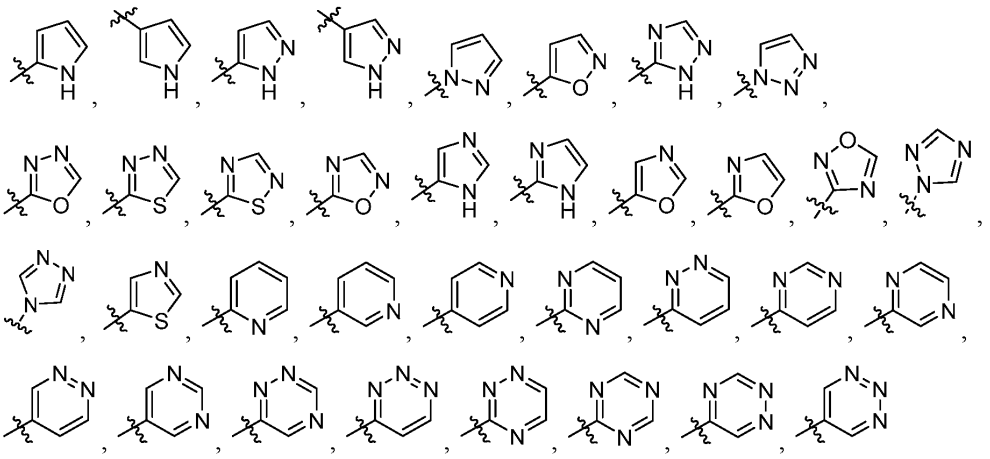
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R_7의 각각의 경우가 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, -CN, -NC, $-NO_2$, N_3, $-OR_a$, $-SR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$인 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R_7의 각각의 경우가 독립적으로 $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , ,  또는 인 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R_7의 각각의 경우가 독립적으로 각각 알킬, OH 또는 할로겐 중 하나 이상에 의하여 임의로 치환된

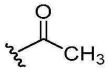


또는  인 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 $(C_3\text{-}C_7)$시클로알킬, $(C_3\text{-}C_7)$헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하는 화합물.

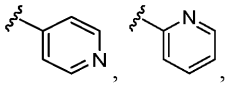
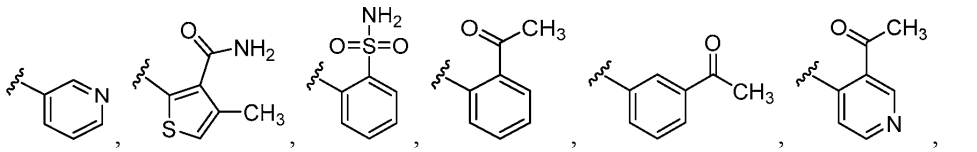
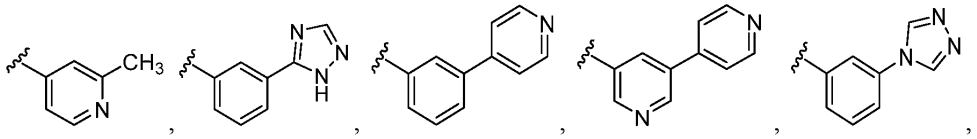
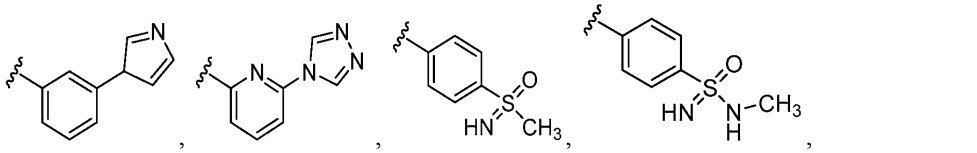
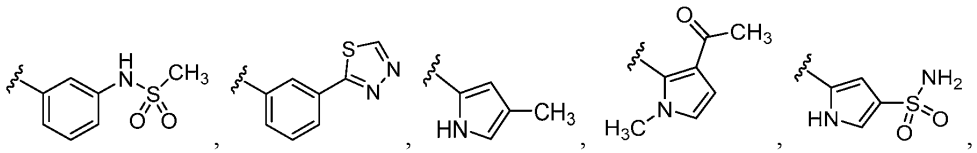
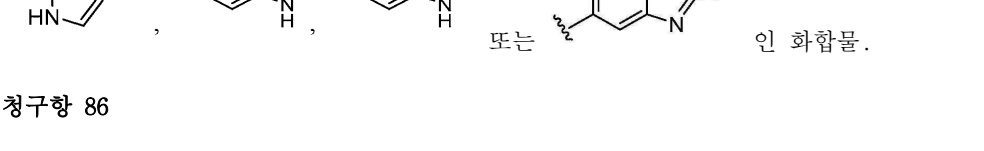
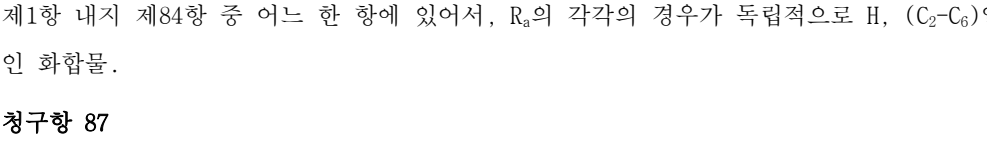
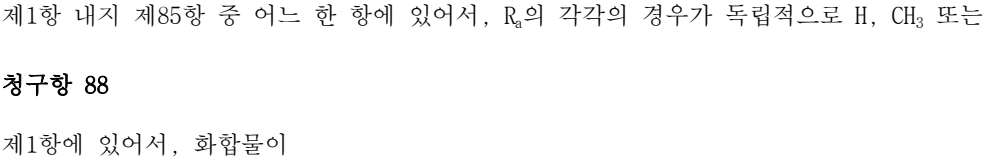
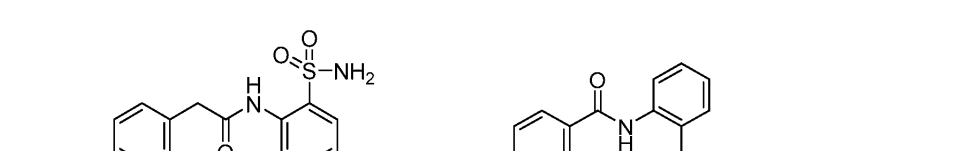
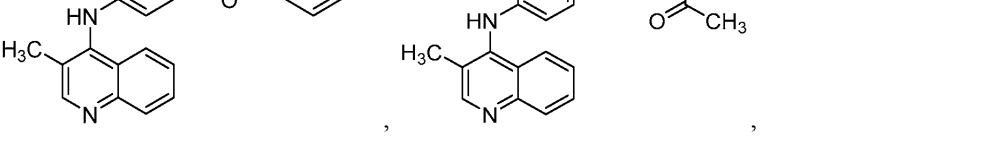
청구항 83

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R_7의 각각의 경우가 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-COR_a$, $-CONH_2$ 또는  인 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제71항, 제75항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R_8의 각각의 경우가 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$ 또는 CF_3인 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, G가 , , , , , , , , , , , , , 또는 인 화합물.

청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R_a의 각각의 경우가 독립적으로 H, (C_2-C_6)알케닐 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

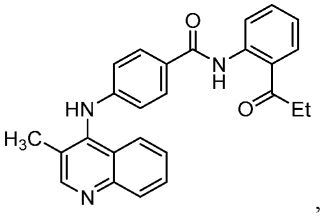
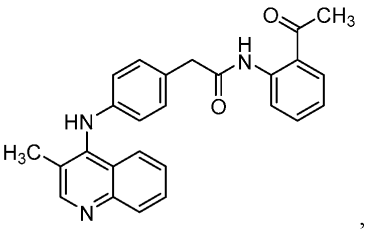
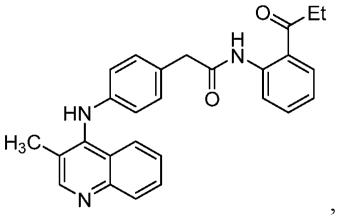
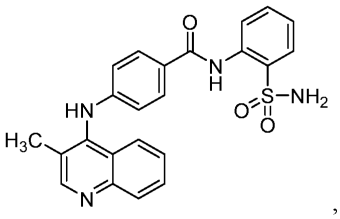
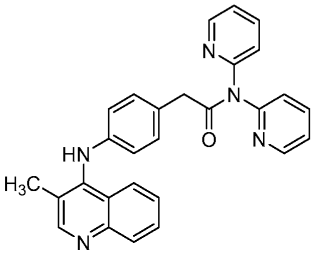
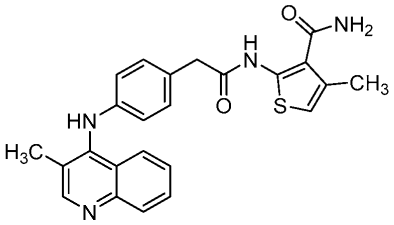
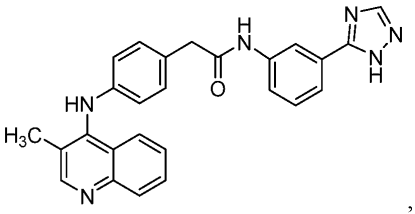
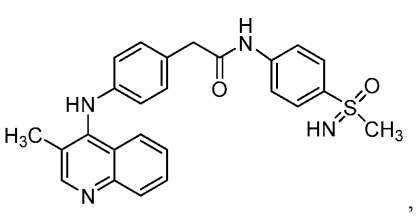
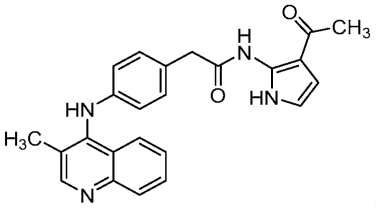
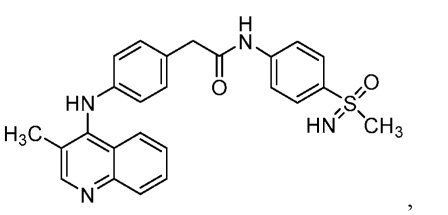
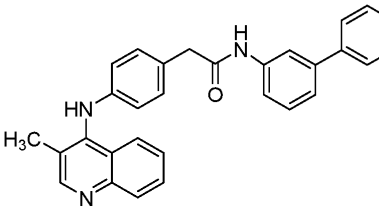
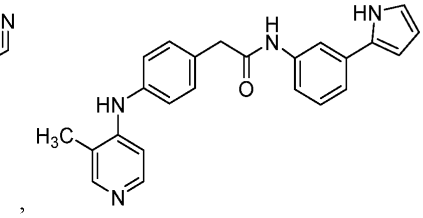
청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R_a의 각각의 경우가 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2CH_3인 화합물.

청구항 88

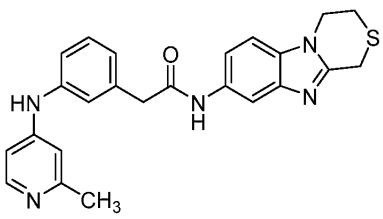
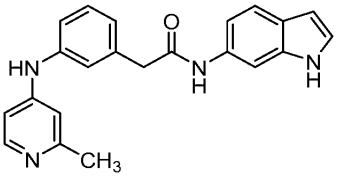
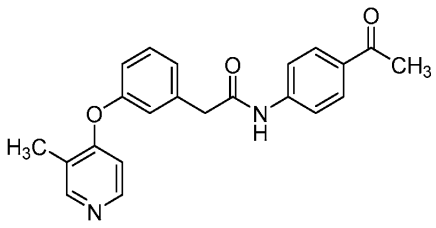
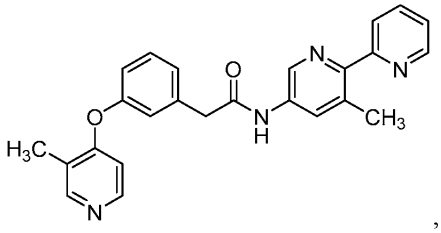
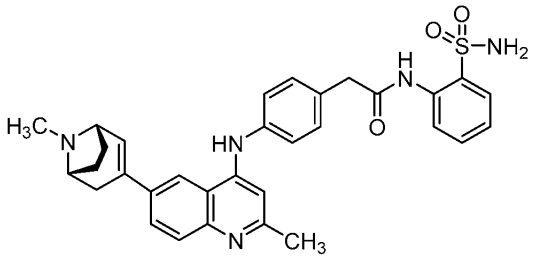
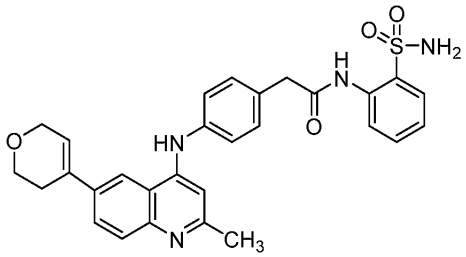
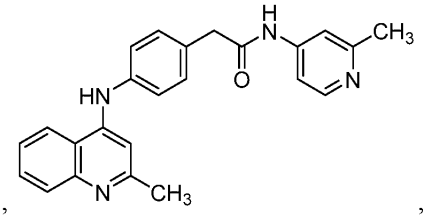
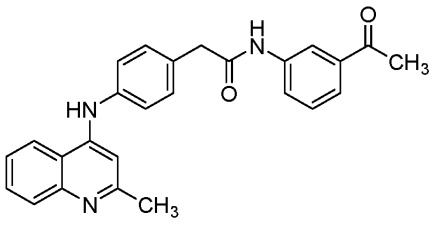
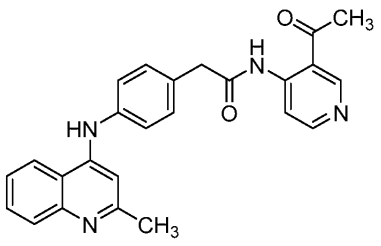
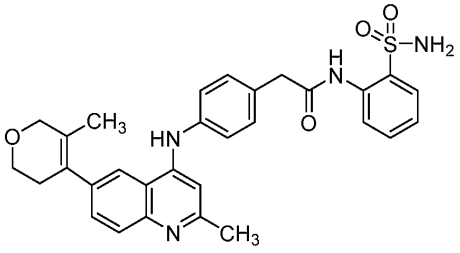
제1항에 있어서, 화합물이

, ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

및

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 89

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 질환의 치료 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 질환이 신경변성 질환, 악액질, 거식증, 비만증, 비만증 합병증, 염증성 질환, 바이러스 유발

염증 반응, 걸프전 증후군, 결절성 경화증, 망막색소변성증, 이식 거부, 암, 자가면역 질환, 허혈성 조직 손상, 외상성 조직 손상 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 질환이 신경변성 질환인 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 신경변성 질환이 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 운동 신경세포병, 헌팅톤병, HIV 유도 신경변성, 루이소체 질환, 척수성 근위축증, 프리온병, 척수소뇌성 운동실조증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 다발성 경화증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 93

제90항에 있어서, 질환이 악액질 또는 거식증인 방법.

청구항 94

제90항에 있어서, 질환이 비만증 또는 비만증 합병증인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 비만증 합병증이 당불내성(glucose intolerance), 간 지방증, 이상지질혈증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 96

제90항에 있어서, 질환이 염증성 질환인 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 염증성 질환이 아토피성 피부염, 알러지, 천식 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 98

제90항에 있어서, 질환이 바이러스 유발 염증 반응인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 바이러스 유발 염증 반응이 SARS 유발 염증성 폐렴, 코로나바이러스병 2019 또는 그의 조합인 방법.

청구항 100

제90항에 있어서, 질환이 걸프전 증후군 또는 결절성 경화증인 방법.

청구항 101

제90항에 있어서, 질환이 망막색소변성증 또는 이식 거부인 방법.

청구항 102

제90항에 있어서, 질환이 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상인 방법.

청구항 103

제90항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 암이 성인 T-세포 백혈병/림프종, 방광, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장직장, 식도, 신장, 간,

폐, 비강인두(nasopharyngeal), 췌장, 전립선, 피부, 위, 자궁, 난소 및 고환의 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 105

제103항에 있어서, 암이 백혈병인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 백혈병이 성인 T-세포 백혈병/림프종인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 성인 T-세포 백혈병/림프종이 사람 T-세포 림프친화 바이러스에 의하여 유발되는 방법.

청구항 108

제90항에 있어서, 질환이 자가면역 질환인 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 자가면역 질환이 이완불능증, 애디슨병, 성인형 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항사구체 기저막 질환, 항세뇨관 기저막 항체 신장염(anti-tubular basement membrane antibody nephritis), 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경계이상, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 신경원성(neuronal) 신경병증, 발로병, 베체트병, 양성 점막 유천포창, 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다발성 골수염, 척-스트라우스 증후군, 호산구 육아종증, 반흔성 유천포창, 코간 증후군, 한랭 응집소증, 선천성 심장 차단, 콕삭키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성 피부염, 피부근육염, 데빅병(시신경 척수염), 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구 식도염, 호산구 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글루불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유성 폐포염(fibrosing alveolitis), 거대세포 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스쳐 증후군, 다발성 혈관염을 갖는 육아종증, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈 빈혈, 헤노호-쉔라인 자반증, 임신 유천포창, 화농성 한선염(아크네 인버사), 저감마글로불린혈증, IgA 신병증, IgG4 연관 경화성 질환, 특발성 혈소판감소성 자반증, 포함체 근육염, 간질성 방광염, 청소년성 관절염, 소아 당뇨병(1형 당뇨병), 소아기 피부근염, 가와사키병, 람베르트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환, 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발성 혈관염, 혼합 결합 조직병, 무렌 각막궤양, 무카-하베르만병, 다초점성 운동 신경병증, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, 근육염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 호중구 감소증, 안반흔성 유천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘, 소아 자가면역 신경정신 질환, 부종양성 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증, 패리 롬버그 증후군, 평면부염[주변 포도막염(peripheral uveitis)], 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, I형 다선 증후군, II형 다선 증후군, III형 다선 증후군, 류마티스성 다발근통, 다발성 근염, 심근경색증후 증후군, 심낭절개술후 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증, 괴저성 농피증, 레이노병, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 위축증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염, 스삭 증후군, 교감성 안염, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염(거대 세포 동맥염), 혈소판감소성 자반증, 톨로사-헌트 증후군, 횡단성 척수염, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직병, 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다병 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 110

제89항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 면역 세포에서 Akt3을 조절하는 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 면역 세포가 T 세포, B 세포, 대식세포 및 아교세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 아교세포가 성상교세포, 소교세포 또는 희소돌기아교세포인 방법.

청구항 113

제111항에 있어서, T 세포가 T 조절 세포인 방법.

청구항 114

제89항 또는 제90항에 있어서, 화합물이 Akt3 신호전달을 활성화시키는 방법.

청구항 115

제89항 또는 제90항에 있어서, 화합물이 Akt3 신호전달을 억제하는 방법.

청구항 116

제89항 또는 제90항에 있어서, 화합물이 T 조절 세포 활성 또는 생성을 증가시키는 방법.

청구항 117

제89항 또는 제90항에 있어서, 화합물이 T 조절 세포 활성 또는 생성을 감소시키는 방법.

청구항 118

제89항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 제2의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 제2의 치료제가 영양분 보충, 화학요법제, 항염증제, 면역억제제, 콜린에스테라제 억제제, 항우울제, 항불안제, 항정신병약, 리루졸, 에다바론(edavarone), 도파민 효능제, MAO B 억제제, 카테콜 O-메틸트랜스퍼라제 억제제, 항콜린제, 항경련제, 테트라베나진, 카르비도파-레보도파, 항경직제(antispastic), 항체, 융합 단백질, 효소, 핵산, 리보핵산, 항증식제, 세포독성제, 식욕 촉진제, 5-HT3 길항제, Cox-2 억제제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 120

제89항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 대상체를 면역 치료제, 면역 조절제, 공동자극 활성화 효능제, 시토킨, 케모킨, 케모킨 인자, 항암 바이러스, 생물제제(biologics), 백신, 소분자, 표적 치료, 항염증제, 세포 치료, 화학요법제 또는 방사선 요법으로 치료하는 것을 더 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 관한 교차 참조

[0002] 본원은 2021년 11월 5일자로 출원된 미국 가출원 제63/276,115호의 이익 및 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 참조 인용

[0004] 본원에 인용된 임의의 특허, 특허 출원, 저널 발행 및 기타 문헌은 본원에 참조로 그 전문이 명백하게 포함된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 일반적으로 Akt3 조절제 및, Akt3 신호전달의 조절에 의한 질환의 치료 및 예방 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 만성 질병 및 질환은 지속적인 의학적 주의를 요하며, 통상적으로 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미치는 지

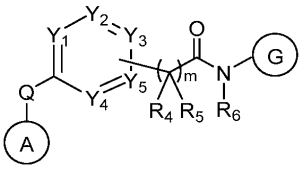
속적인 병태이다. 만성 질환은 미국에서 장애와 사망의 주된 원인이다. 흔한 만성 질환은 심장 질환, 암, 신경변성 질환, 당뇨병, 비만증, 섭식 장애 및 관절염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 미국 성인 10명 중 대략 6명은 만성 질환을 가지며, 10명 중 4명은 2종 이상의 만성 질환을 갖는 것으로 추정된다. 만성 질환은 또한 미국의 연간 의료 비용 3조 3천억 달러의 주된 요인이 된다("만성 질환에 관하여", 국립 만성질환 예방 및 건강증진 센터, 질병 관리 및 예방 센터, 2019년 10월 23일 업데이트 참조). 이들 통계는 예를 들면 암, 염증성 질환, 신경변성 질환, 병원성 감염, 면역결핍 질환, 체중 증가 장애, 체중 감소 장애, 호르몬 불균형, 결절성 경화증, 망막색소변성증 및 울혈성 심부전과 같은 질환의 신규하며 개선된 치료 및 예방적 인터벤션에 대한 필요를 강조한다.

[0008] 신경변성 질환은 또한 뉴런으로도 지칭되는 신경 세포의 진행성 퇴화 및 사멸을 특징으로 하는 쇠약하게 만드는 병태이다. 뉴런은 신경계의 빌딩 블록이며, 일반적으로 손상 또는 사멸 후 자가보충되지 않는다. 신경변성 질환을 갖는 환자에서 뉴런의 손실 또는 기능이상은 신체 움직임 및 뇌 기능에 영향을 미칠 수 있다. 신경변성 질환은 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 프리온병, 운동 신경세포병, 척수소뇌성 운동실조증 및 척수성 근위축증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 진행된 신경변성 질환의 증상은 파괴적이며, 환자는 기억력, 움직임에 대한 제어 및 성격을 상실한다. 신경변성 질환에 대한 기존의 치료법은 증상을 관리할 수는 있으나, 일반적으로 질환을 예방 또는 치유할 수는 없다. 그러한 기존의 치료법은 통상적으로 환자의 삶의 질을 추가로 악화시키는 부정적인 부작용을 갖는다.

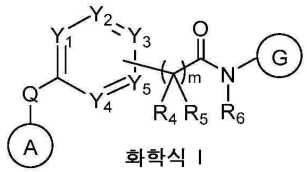
[0009] 신경변성 질환 및 암과 같은 만성 질환의 심각한 합병증은 또한 소모 증후군로도 불리는 악액질이다. 악액질은 만성 병의 존재 하에서 12 개월 이하 동안 체중의 5% 초과의 체중 손실로 정의한다. 악액질의 기타 증상은 근육 위축, 피로, 쇠약 및 종종 식욕 부진을 포함한다. 악액질과 관련된 체중 감소는 지방뿐 아니라 근육량도 감소되기 때문이다. 종종 악액질 환자는 여전히 정상적인 식사를 하고 있음에도 체중이 감소된다. 신경변성 질환과 같이, 다수의 만성 질환 관련 사망에 기여하는 악액질에 대한 효과적인 치료법이 현재 존재하지 않는다.

[0010] 그래서, 상기 및 기타 질환 및 질환과 관련된 합병증에 대한 더욱 효과적이며, 참을 수 있는 치료법 및 예방적 인터벤션에 대한 충족되지 않은 수요가 존재한다.

발명의 내용

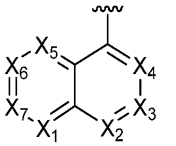
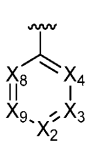
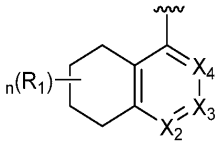
[0011] 본원에 사용된 바와 같이, Akt3은 인간에서 Akt3 유전자에 의하여 코딩되는 효소인 RAC-감마 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. 한 측면에서, 화학식 I()의 구조식을 갖는 화합물 또는 그의 염이 기재되어 있으며, 각종 치환기는 본원에서 정의되어 있다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 Akt3의 특성 또는 효과를 시험관내 또는 생체내 조절할 수 있으며, 및/또는 또한 각종 병태의 예방 또는 치료에서 개별적으로 또는 기타 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 기타 실시양태에서, 화합물의 합성 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 각종 병태의 예방 또는 치료에서 개별적인 또는 기타 약제 또는 조성물과 조합한 상기 조성물의 사용 방법도 또한 본원에 기재되어 있다.

[0012] 한 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 기재되어 있다:

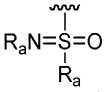
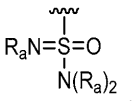
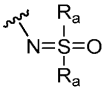
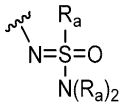
[0013] 

화학식 I

[0014] 상기 식에서,

[0015] A는 ,  또는 이며,

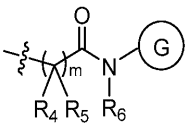
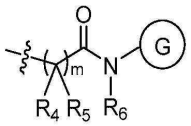
[0016] X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 및 X_9의 각각의 경우는 독립적으로 CR_1 또는 N이며;

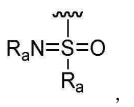
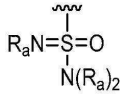
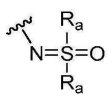
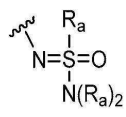
[0017] R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , , ,  및, 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 부분 포화된 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0018] R_1의 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환되며;

[0019] n은 원자가가 허용하는 0-4의 정수이며;

[0020] Q는 $C(R_a)_2$, O, NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이며;

[0021] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 독립적으로 원자가가 허용하는 N 또는 CR_2이며; 단, 모이어티 가 Y_3 또는 Y_5에 연결되며, 모이어티 에 연결될 때 Y_3 또는 Y_5가 C이며;

[0022] R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0023] R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

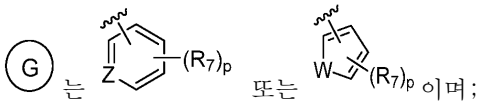
[0024] R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및

$-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0025] 또는 대안적으로 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0026] m은 0-3의 정수이며;

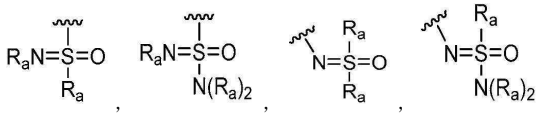
[0027] R_6은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0028] 
는 또는 이며;

[0029] Z는 CR_3 또는 N이며;

[0030] W는 O, NR_8 또는 S이며; R_8은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0031] R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC 또는 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

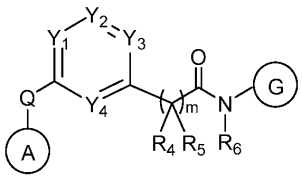
[0032] R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, 
, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0033] 또는 대안적으로 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

[0034] p는 원자가가 허용하는 0-3의 정수이며;

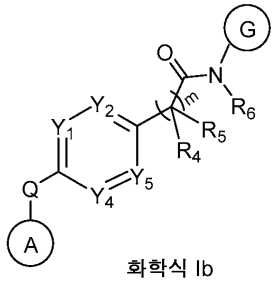
[0035] R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_3-C_7)시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R_a는 함께 취해져 할로겐 또는 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 4-6원 고리를 형성한다.

[0036] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조식을 갖는다:

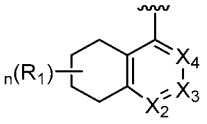


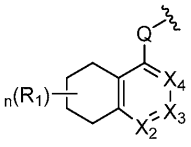
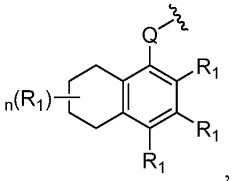
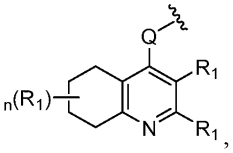
[0037] **화학식 Ia**

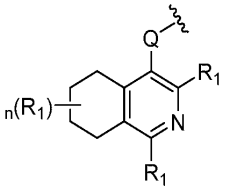
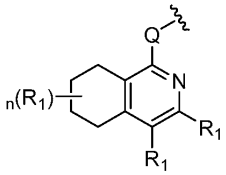
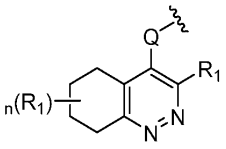
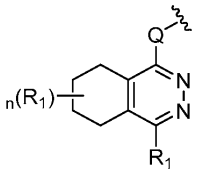
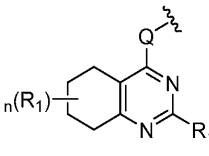
[0038] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ib의 구조식을 갖는다:

[0039] 

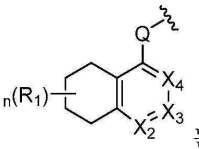
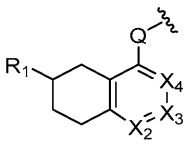
화학식 Ib

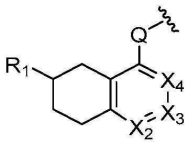
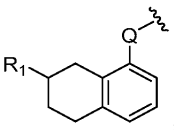
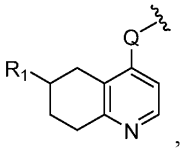
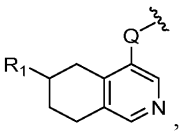
[0040] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Ⓐ는  이다.

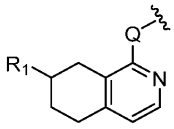
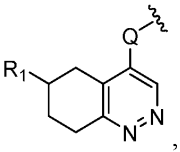
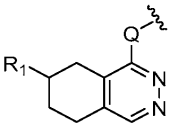
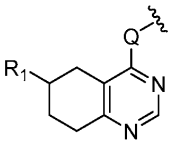
[0041] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 , ,

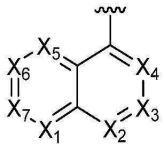
[0042] , , ,  또는  의 구조식을 갖는다.

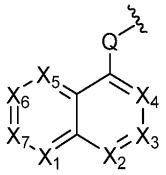
[0043] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, n은 0, 1 또는 2이다.

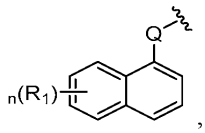
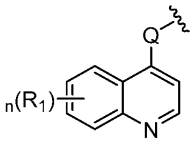
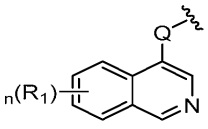
[0044] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다.

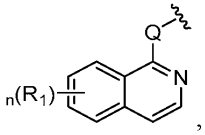
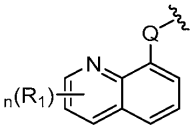
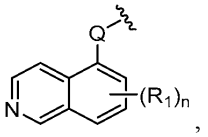
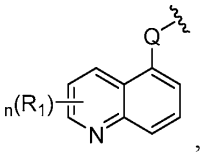
[0045] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 , , ,

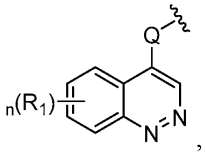
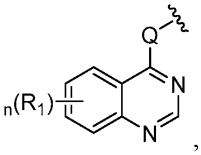
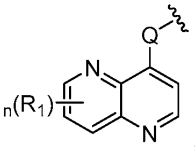
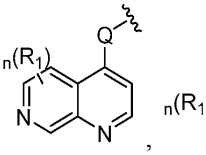
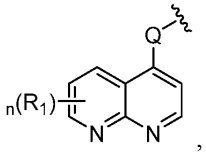
[0046] , ,  또는  의 구조식을 갖는다.

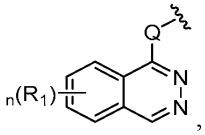
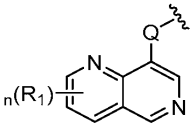
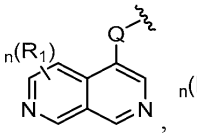
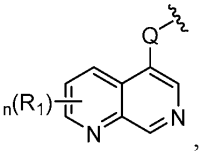
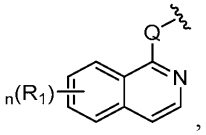
[0047] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Ⓐ 는  이다.

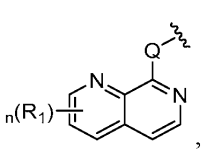
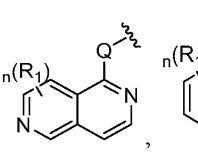
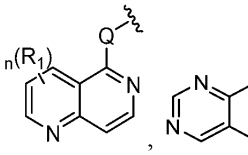
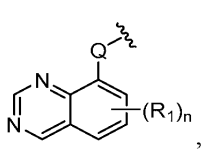
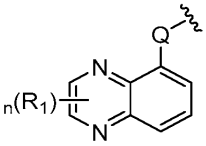
[0048] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

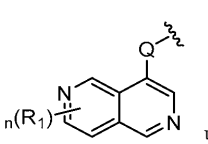
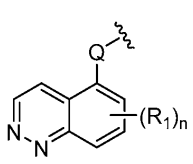
, , ,

, , , ,

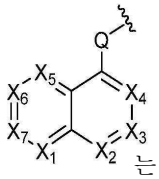
, , , , ,

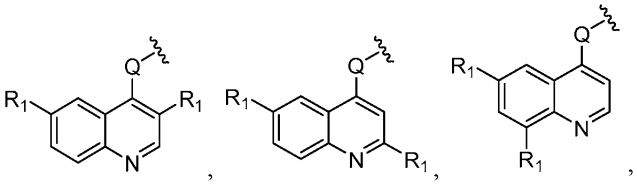
[0049] , , , , ,

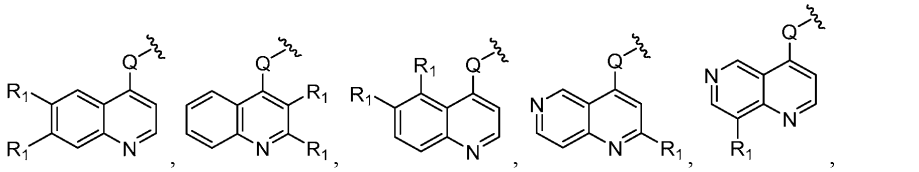
[0050] , , , , ,

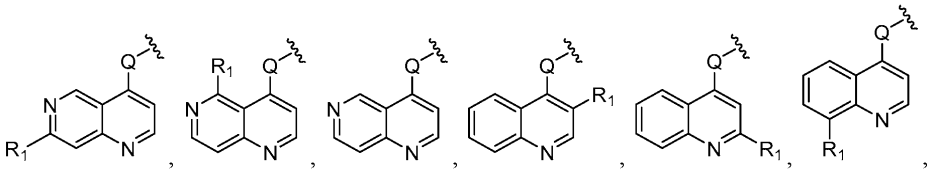
[0051]  또는  의 구조식을 갖는다.

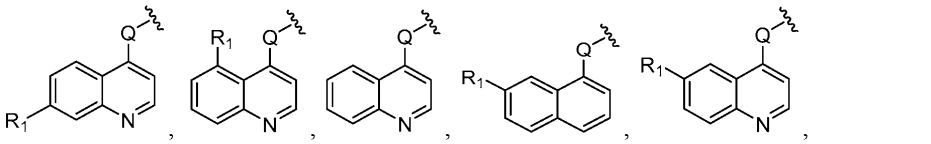
[0052] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, n은 0, 1 또는 2이다.

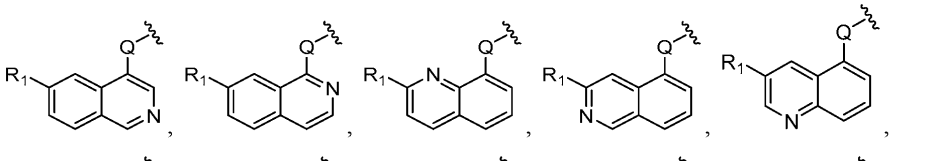
[0053] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

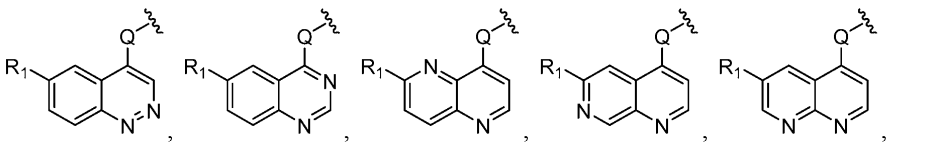




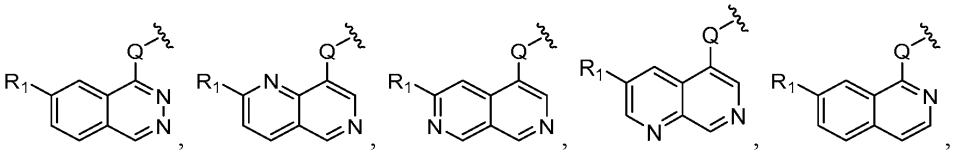




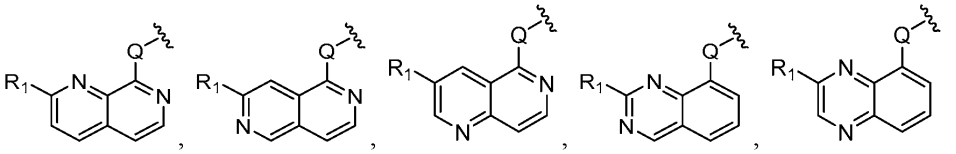


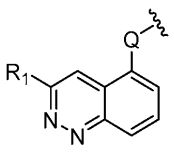


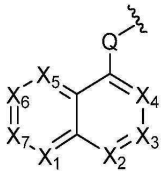
[0054]

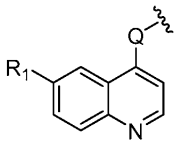
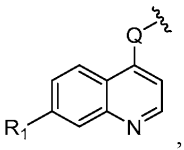
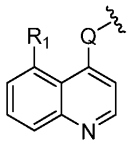
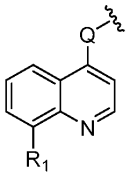
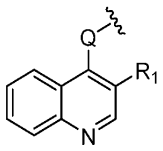
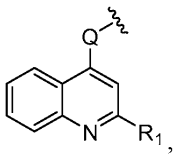
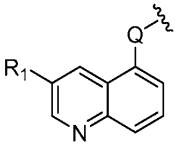
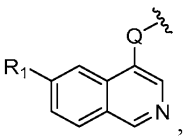
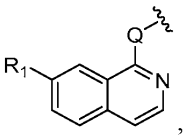
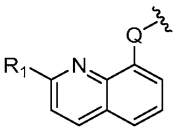
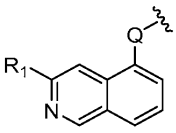
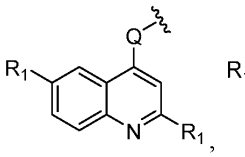
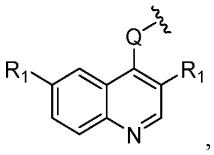
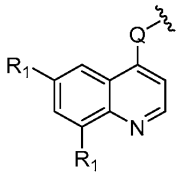
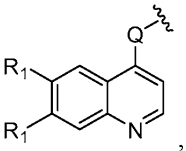
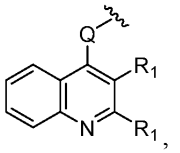
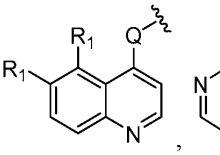
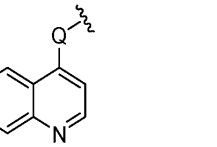


[0055]

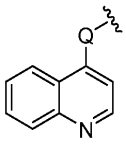


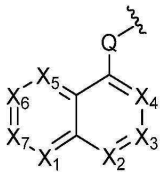
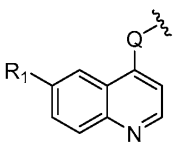
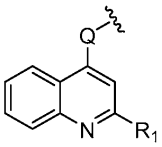
[0056] 또는  의 구조식을 갖는다.

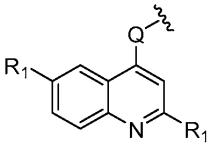
[0057] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

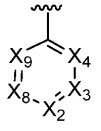



















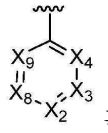
[0058]

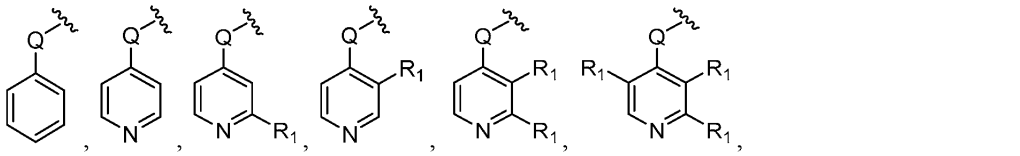
[0059] 또는  의 구조식을 갖는다.

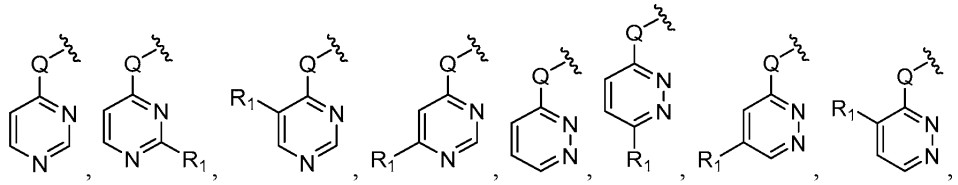
[0060] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  , 

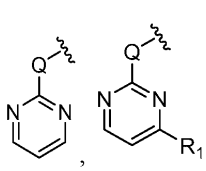
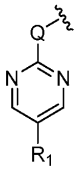
또는  의 구조식을 갖는다.

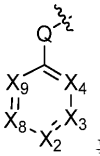
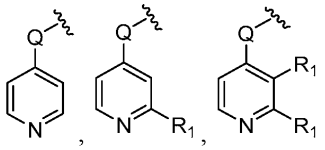
[0061] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Ⓐ 는  이다.

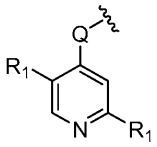
[0062] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

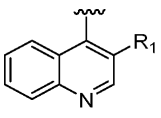
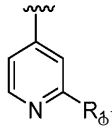


[0063] 

[0064]  또는  의 구조식을 갖는다.

[0065] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는

 의 구조식을 갖는다.

[0066] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Ⓐ 는  또는  이다.

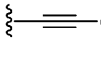
[0067] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Q는 O이다.

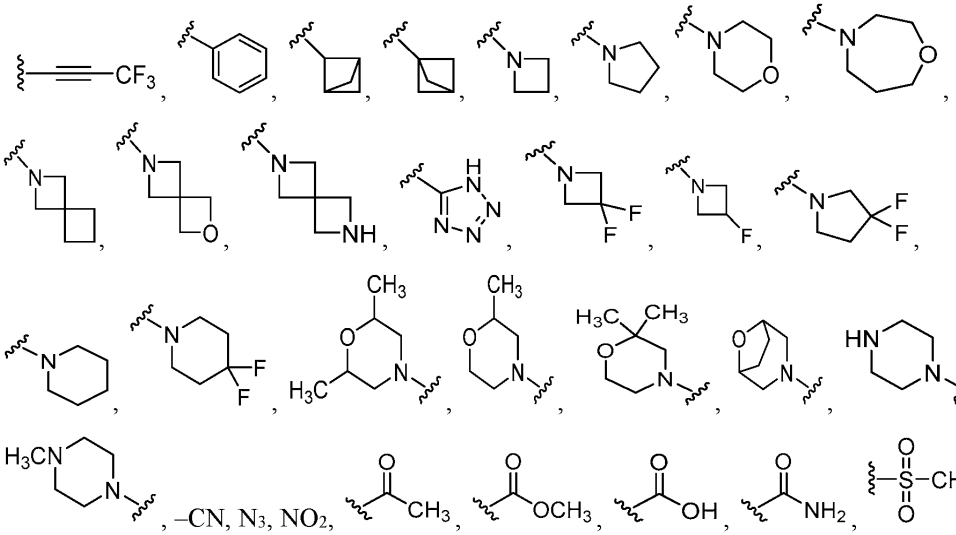
[0068] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Q는 NH이다.

[0069] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알키닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬은 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다.

[0070] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, $-N(R_a)_2$ 또는 $-CN$이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬은 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다.

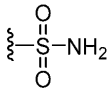
[0071] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로할로알킬 또는 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬은 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다.

[0072] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, , ,

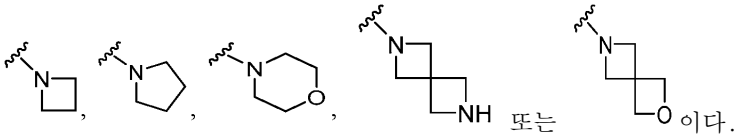


[0073]

, –CN, N_3, NO_2,

[0074] 
또는 이다.

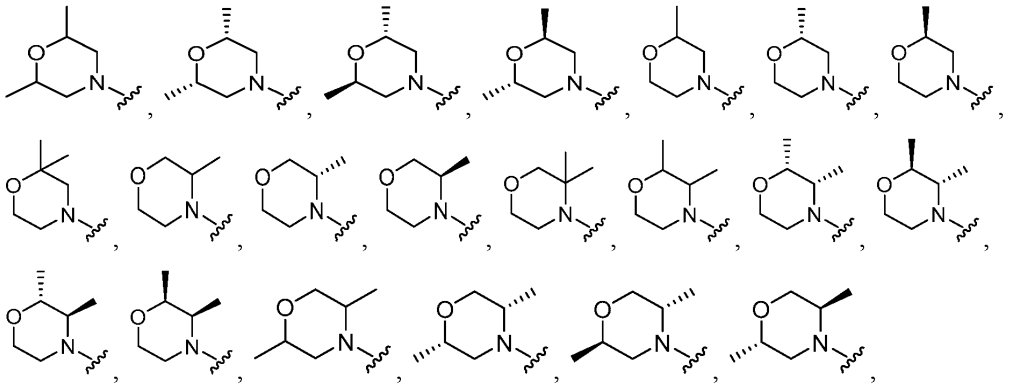
[0075] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, CH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$,

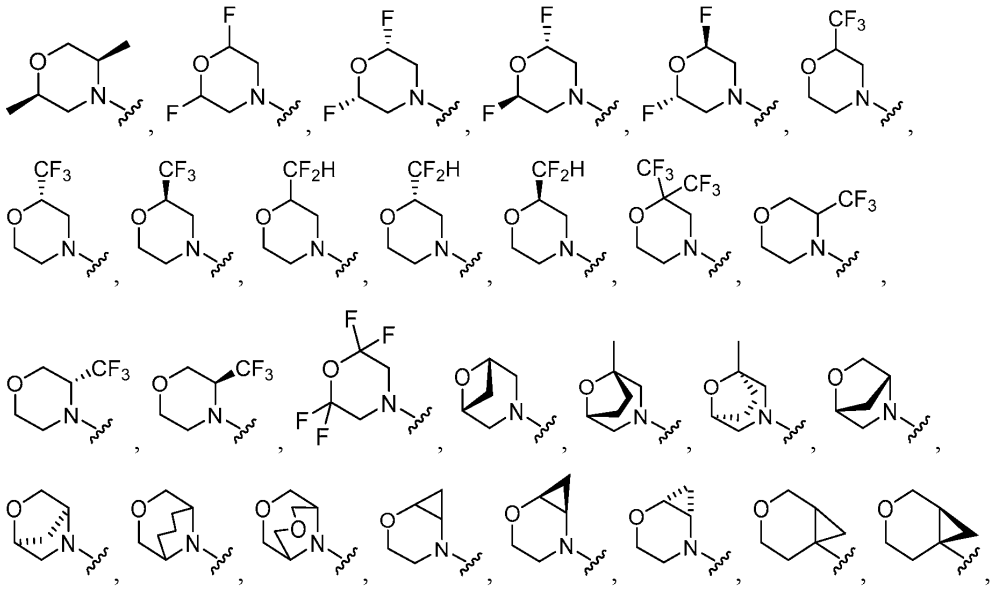

또는

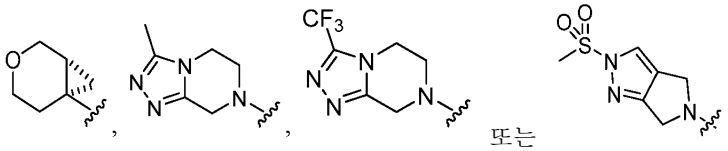
이다.

[0076] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

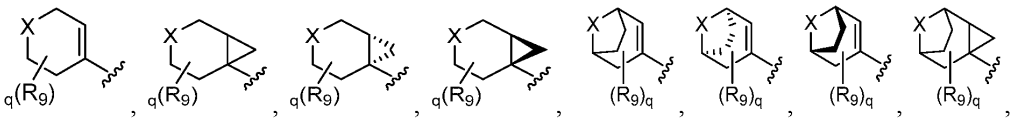
[0077]

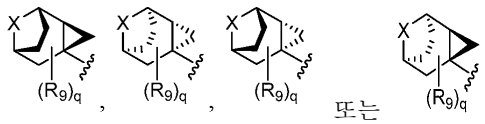


[0078] 

[0079]  또는 이다.

[0080] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

[0081] 

[0082]  또는 이며; X는 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0083] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, X는 O이다.

[0084] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다.

[0085] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0086] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

[0087] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다.

[0088] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

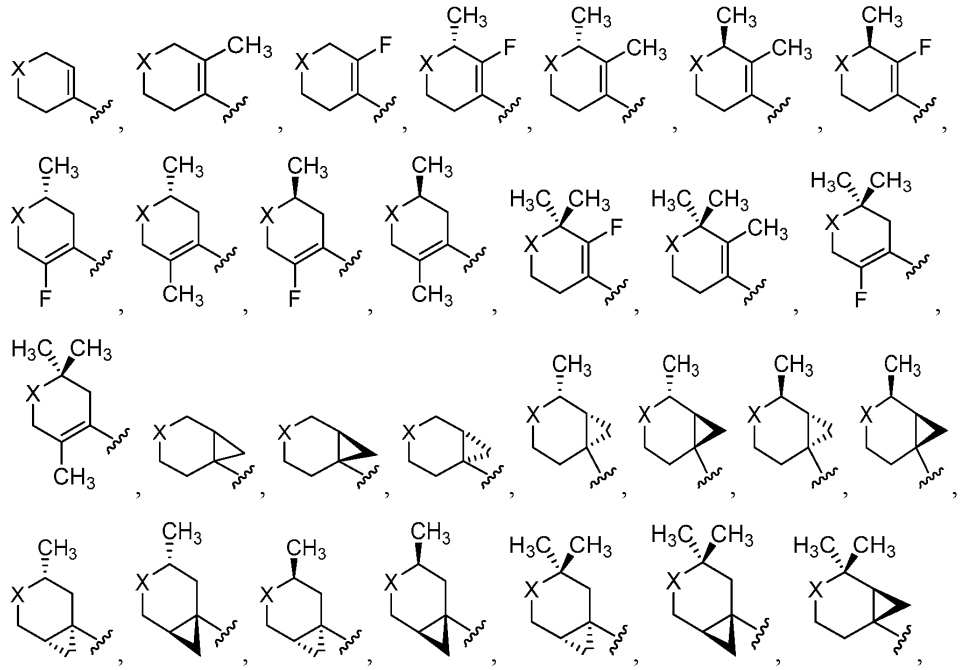
[0089] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, q는 0이다.

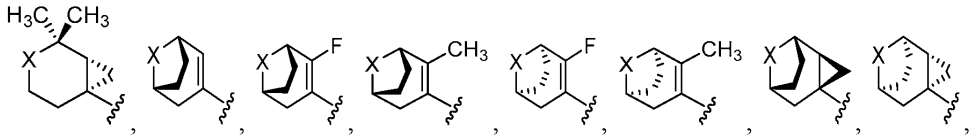
[0090] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, q는 1이다.

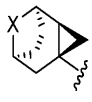
[0091] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, q는 2 또는 3이다.

[0092] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, X는 NR_{14}이며, R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

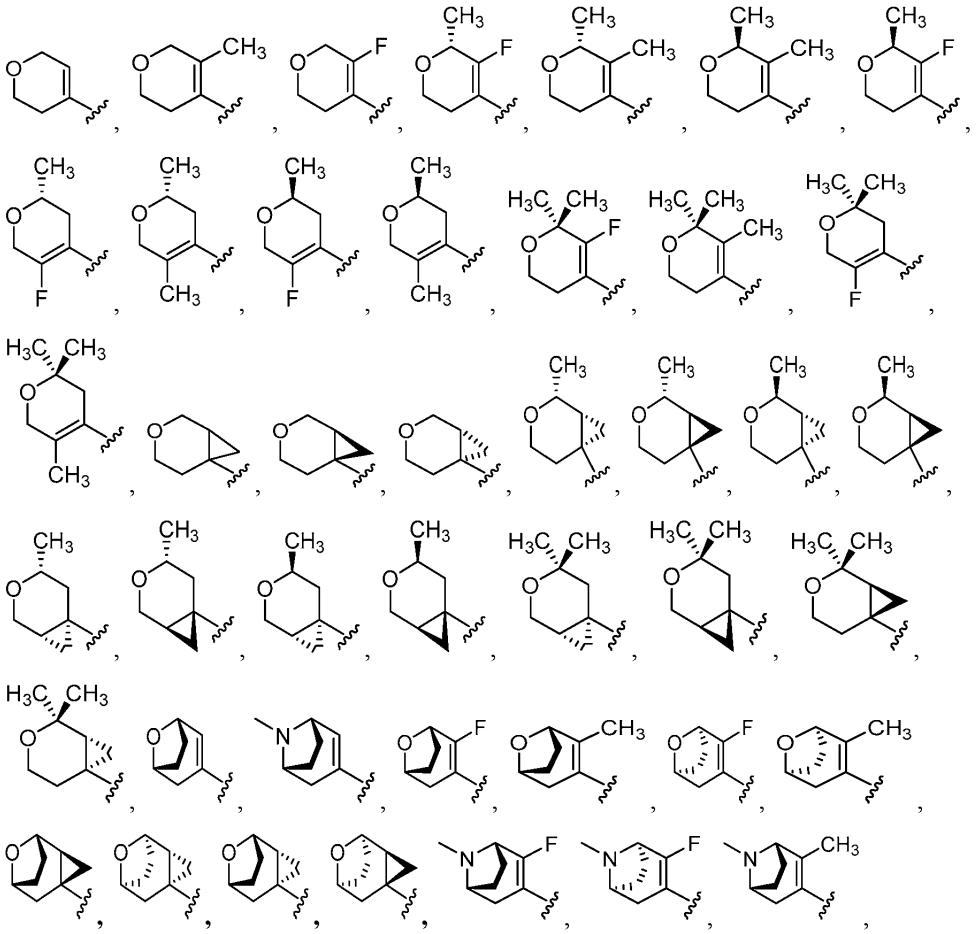
[0093] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

[0094] 

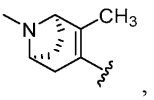
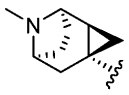
[0095] 

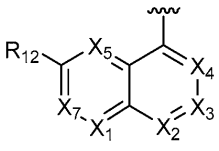
[0096]  또는  이며; X는 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

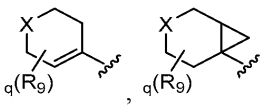
[0097] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

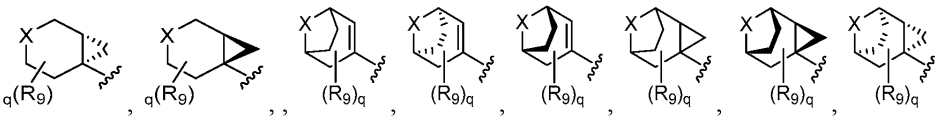


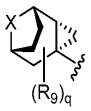
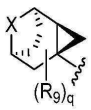
[0098]

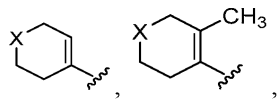
[0099]  또는  이다.

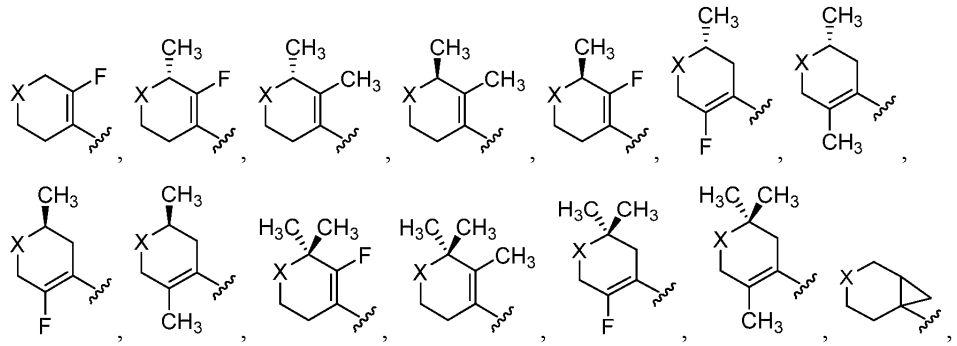
[0100] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, Ⓐ는  이며, R_{12}는 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐 또는 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐이다.

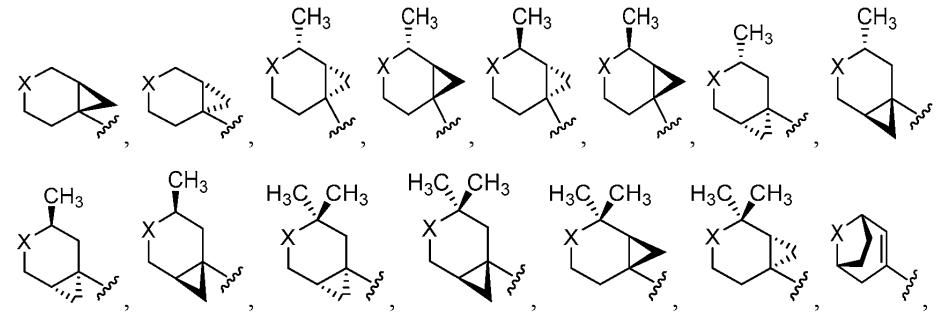
[0101] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_{12}는 

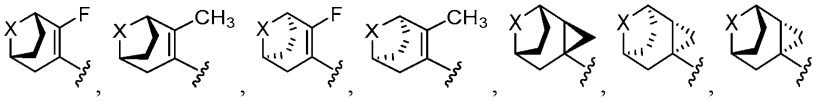
[0102] 

[0103]  또는  이며; X는 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

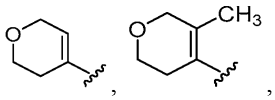
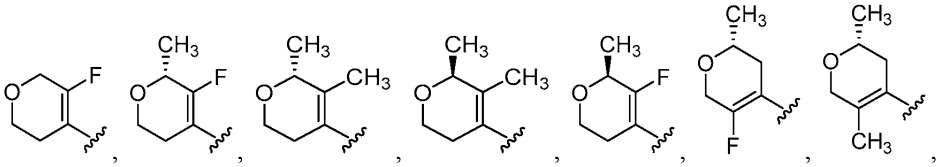
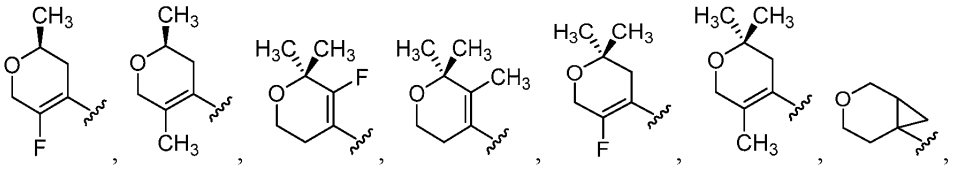
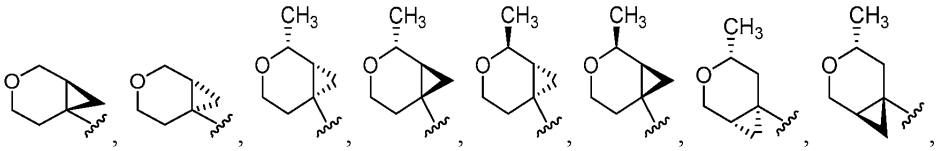
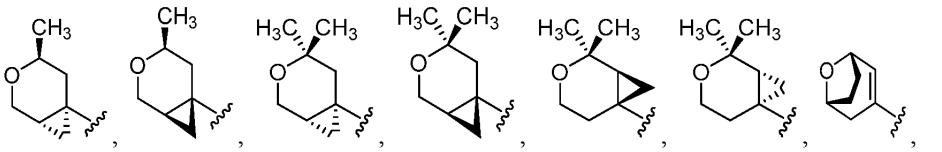
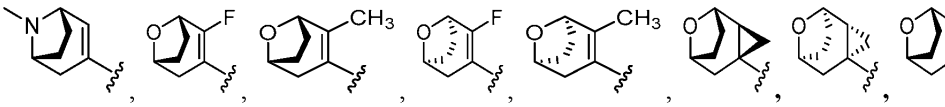
[0104] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_{12}는 ,

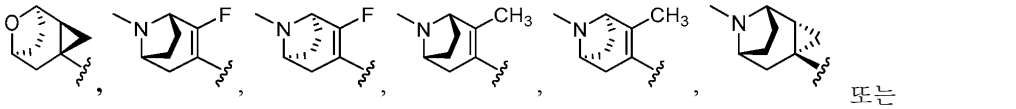
[0105] ,

[0106] ,

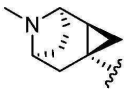
[0107]  또는

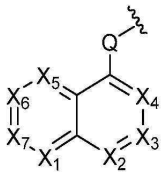
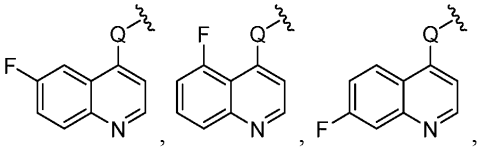
[0108]  이며; X는 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

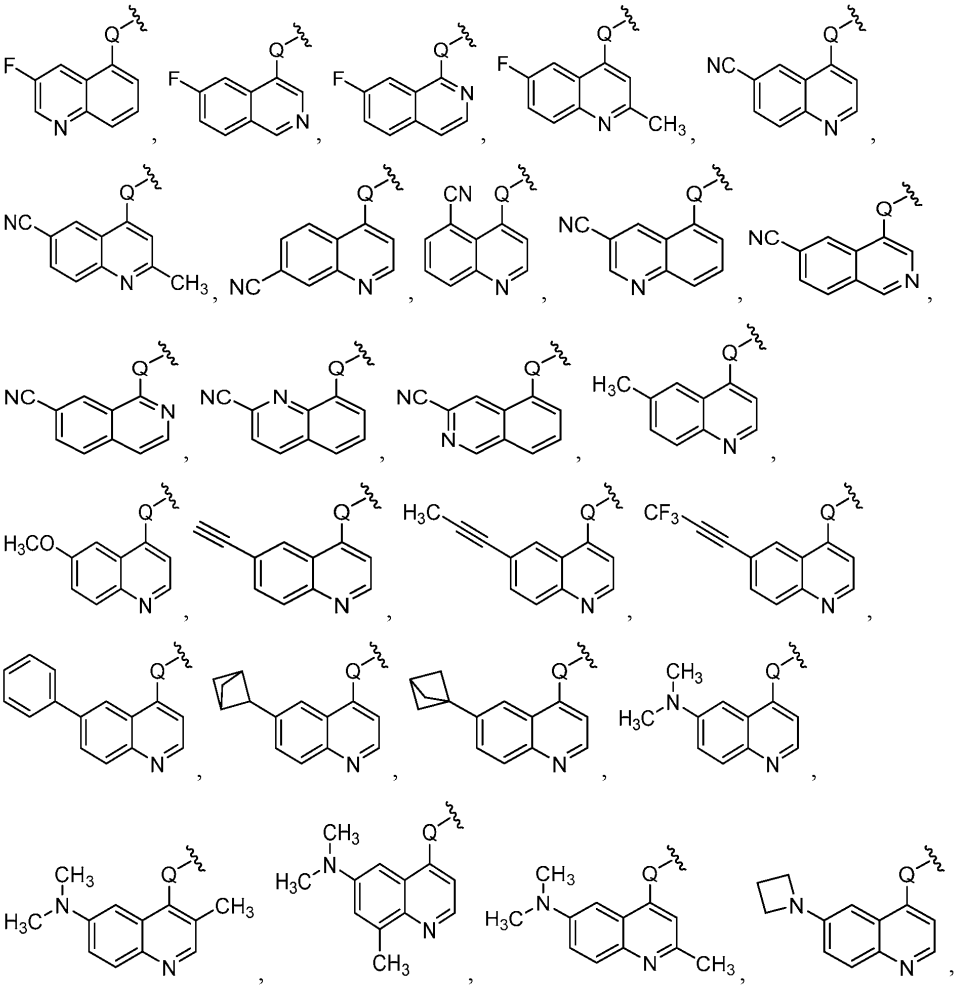
[0109] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_{12}는 , , , , , , ,

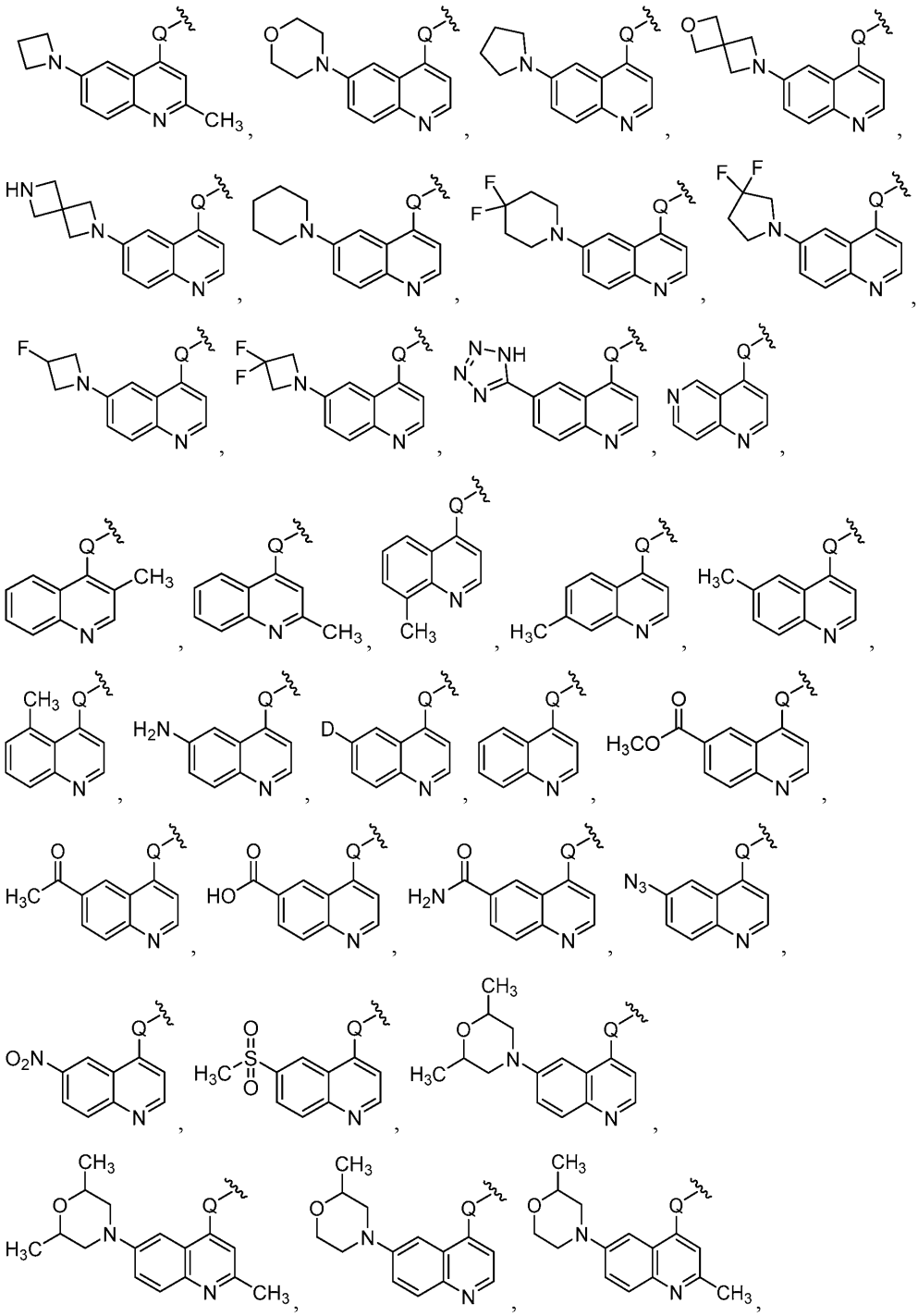
[0110] 

[0111] , 또는

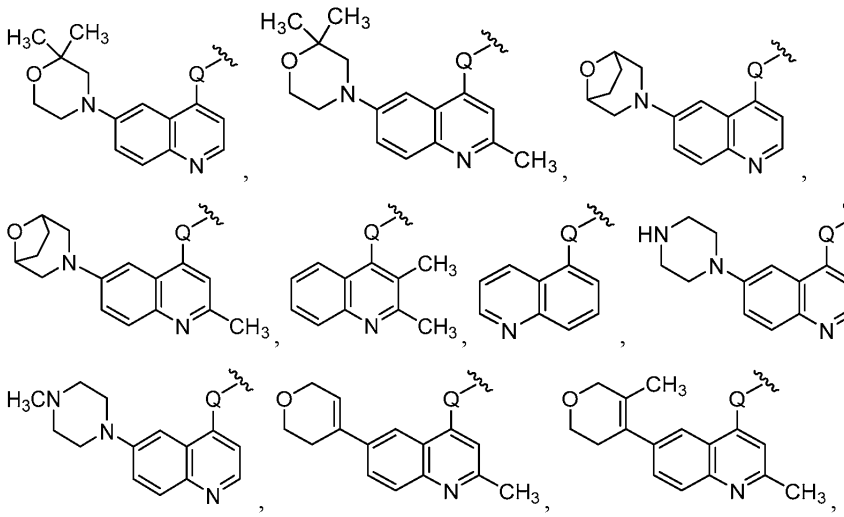
[0112] 이다.

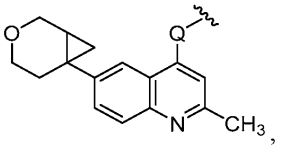
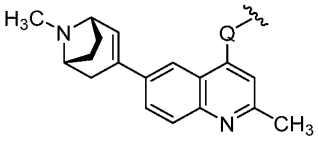
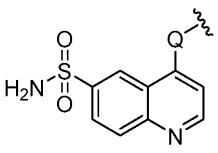
[0113] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 ,

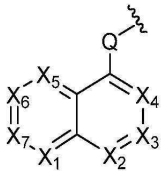
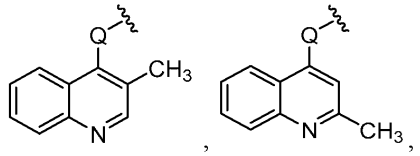
[0114] 

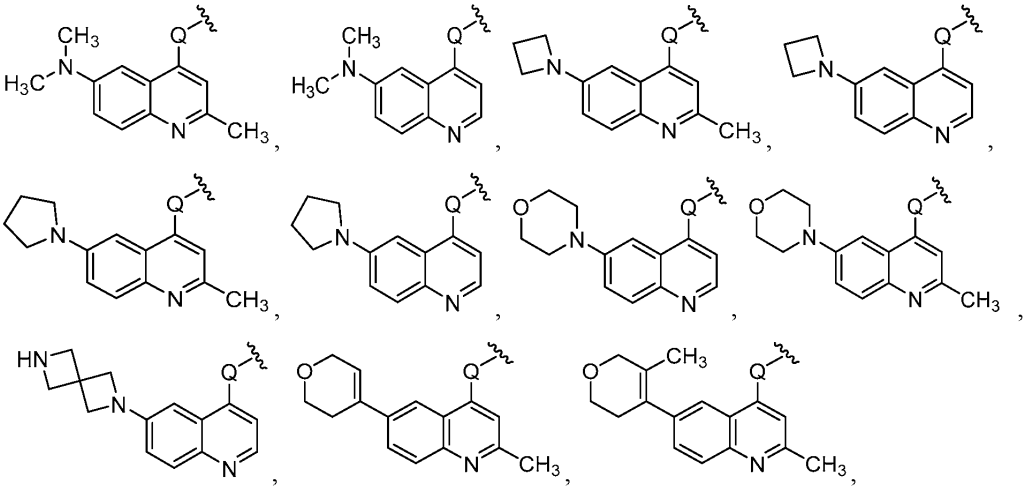


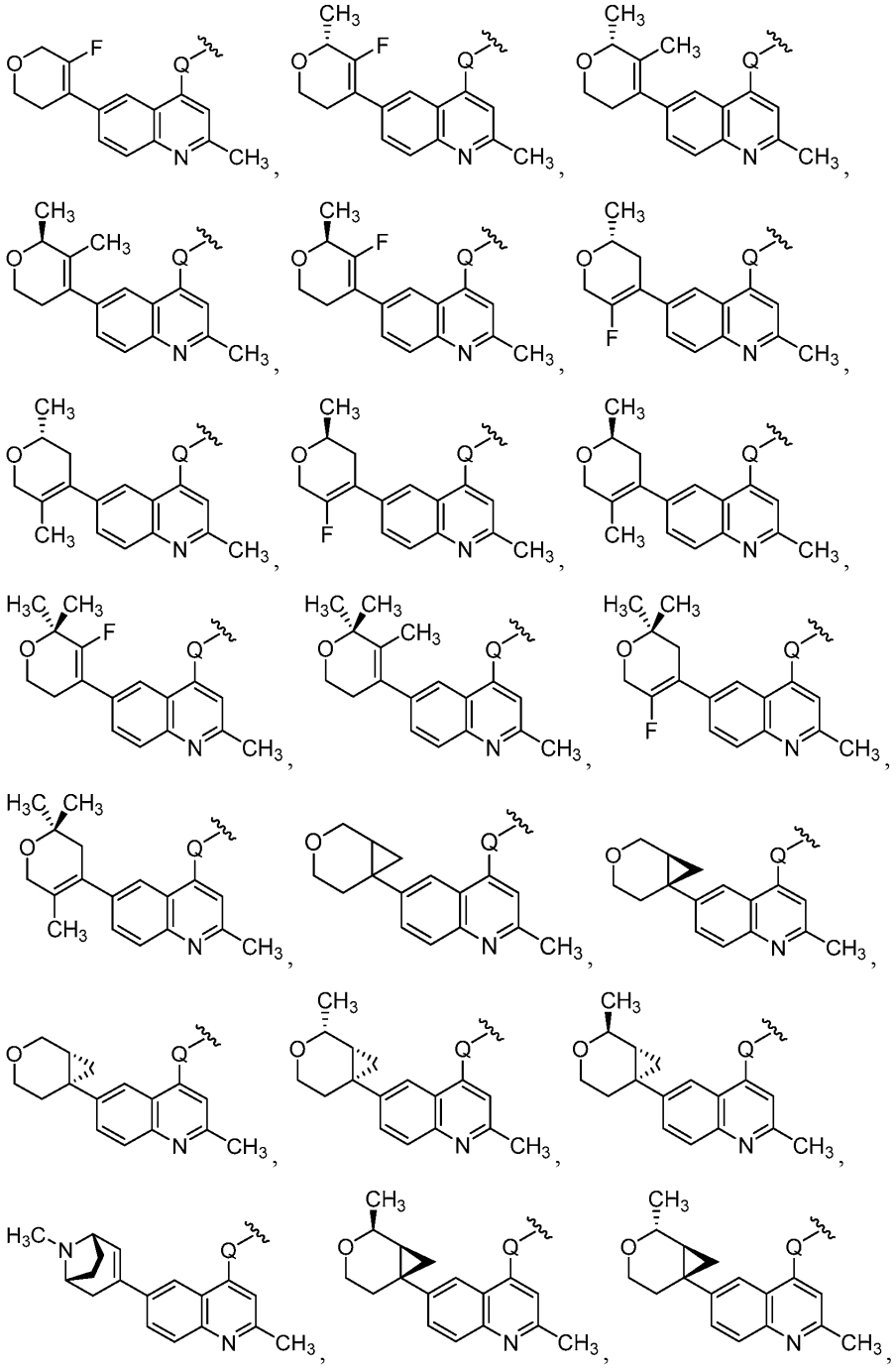
[0115]

[0116] 

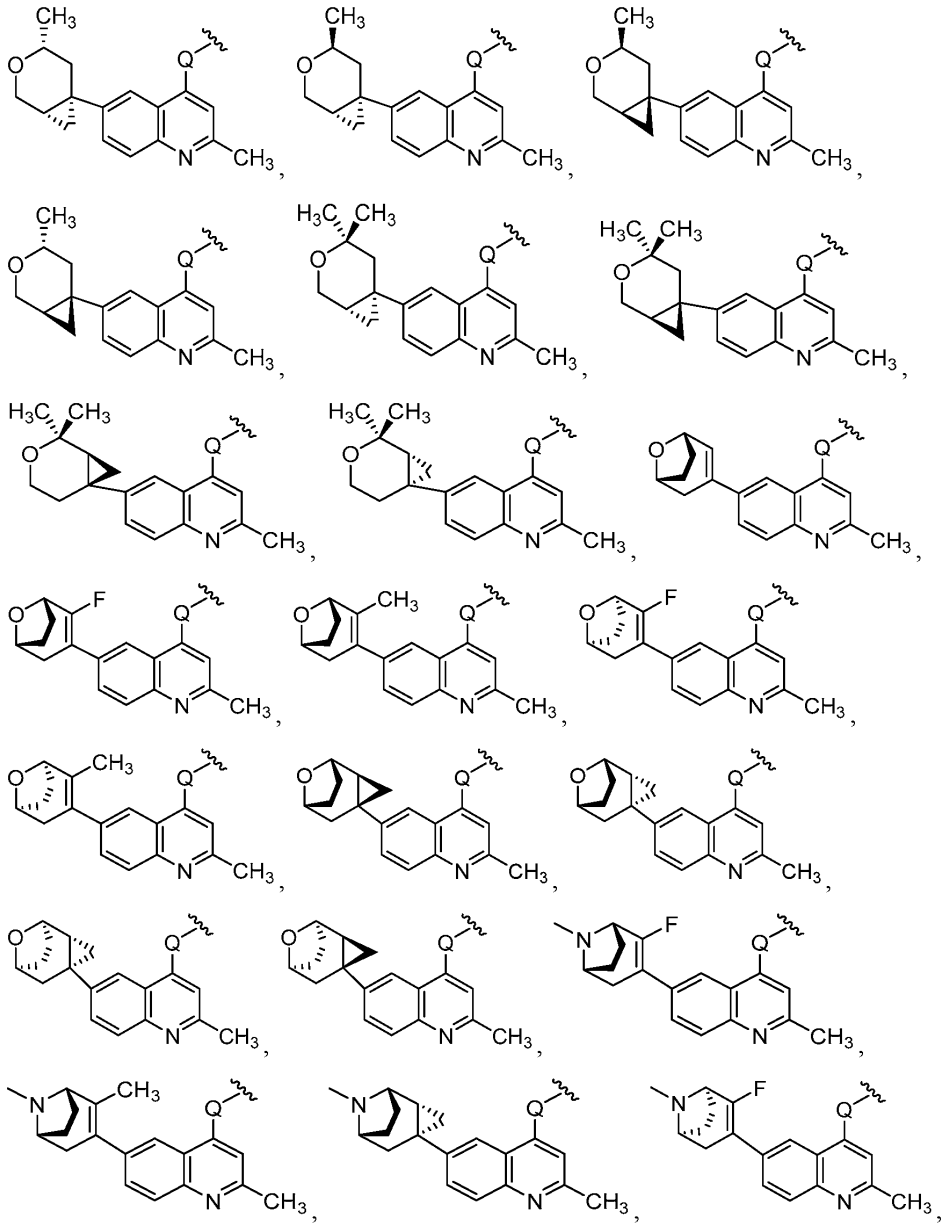
[0117] ,  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

[0118] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 

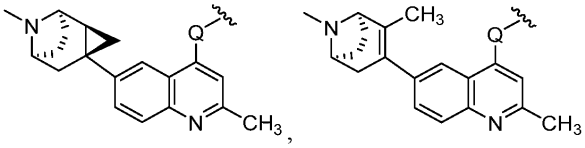
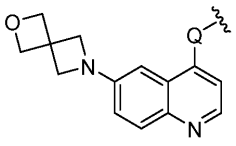
[0119] 

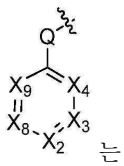


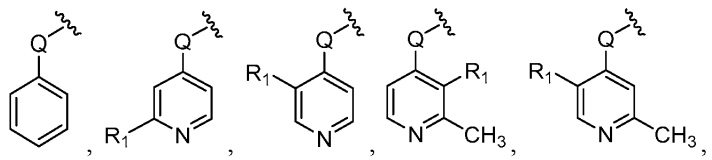
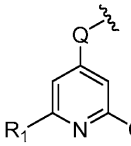
[0120]



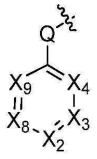
[0121]

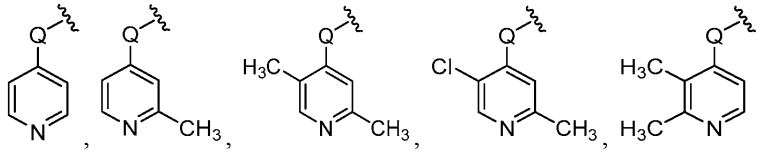
[0122]  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

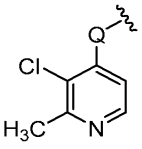
[0123] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

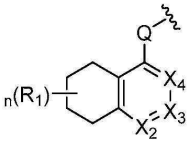
[0124]  또는  의 구조식

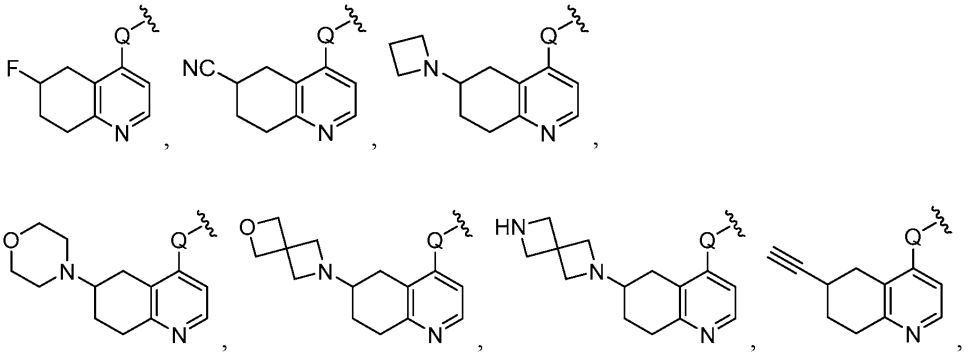
을 가지며, Q는 O 또는 NH이며, R_1은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐이다.

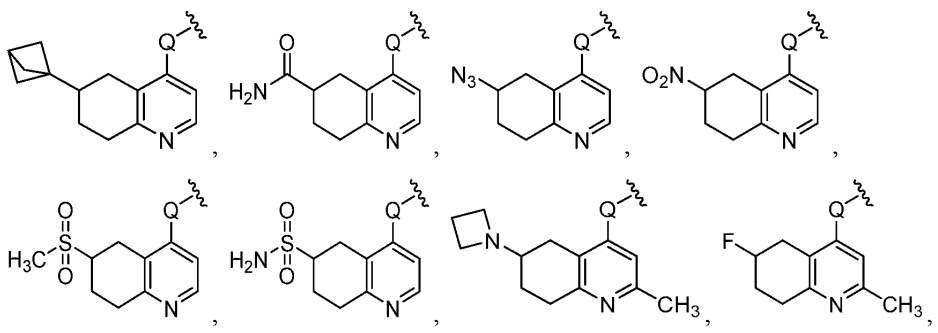
[0125] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

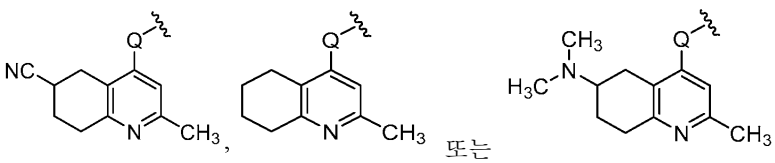
[0126]  또는

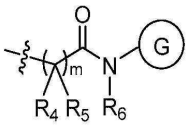
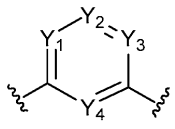
[0127]  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

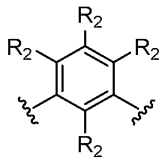
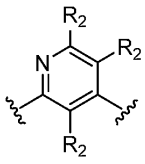
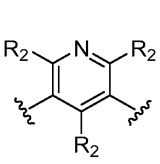
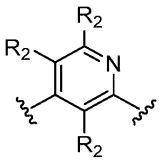
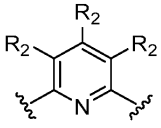
[0128] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

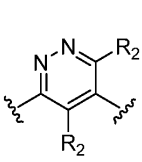
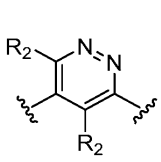
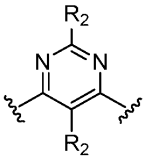
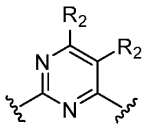
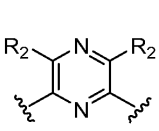
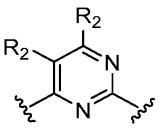
[0129] 

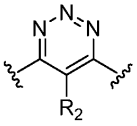
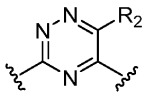
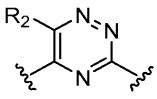
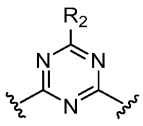
[0130] 

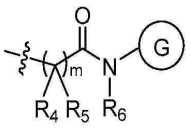
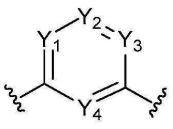
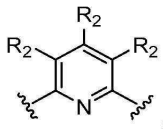
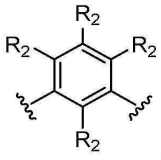
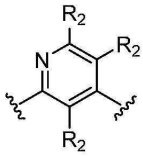
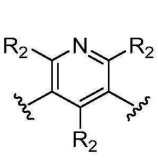
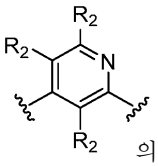
[0131]  또는 의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

[0132] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  는

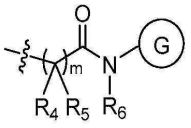
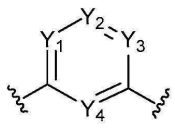
, , , , ,

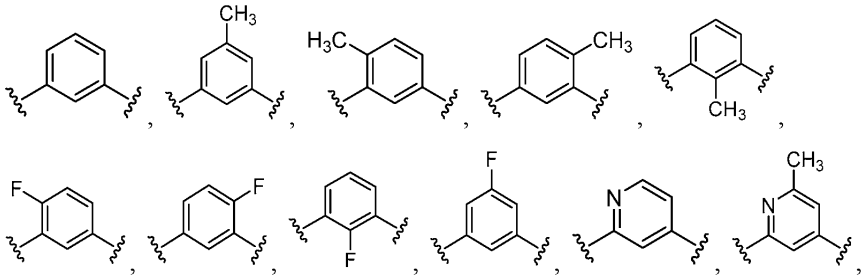
[0133] , , , , , ,

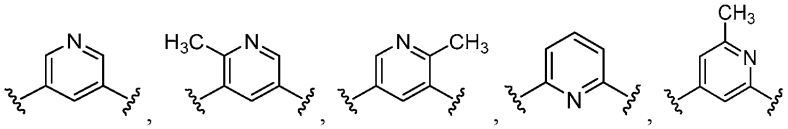
[0134] , ,  또는  의 구조식을 갖는다.

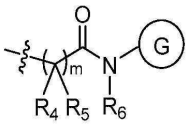
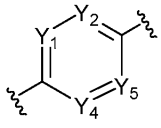
[0135] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  는 , , ,  또는  의 구조식을 갖는다.

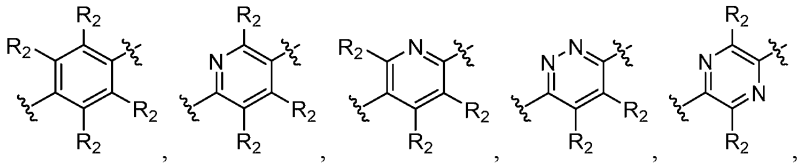
[0136] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

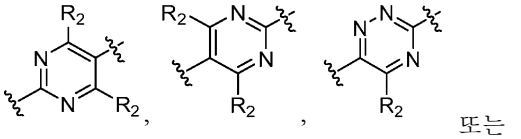
[0137] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  는

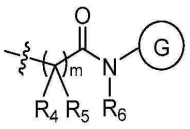
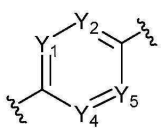
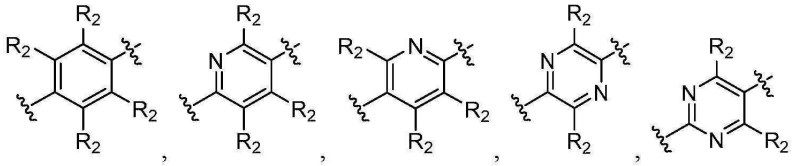
[0138] 

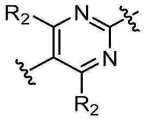
[0139] 

[0140] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  는

[0141] 

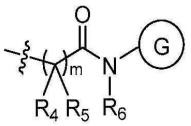
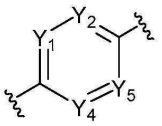
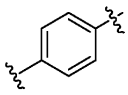
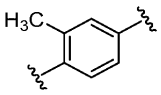
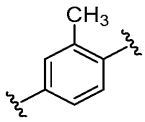
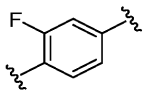
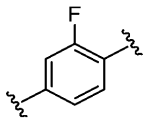
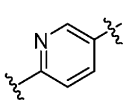
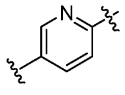
[0142] 

[0143] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  는  또는



의 구조식을 갖는다.

[0144] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0145] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  는 , , , , ,  또는  의 구조식을 갖는다.

[0146] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, m은 0이다.

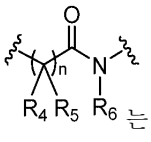
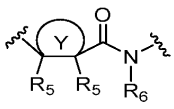
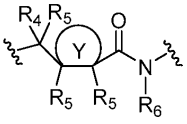
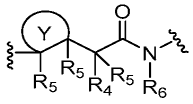
[0147] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, m은 1이다.

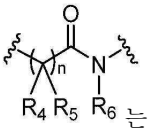
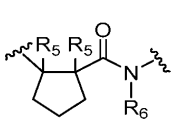
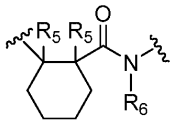
[0148] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, m은 2 또는 3이다.

[0149] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다.

[0150] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0151] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0152] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 가지며; Y 고리는 (C_3-C_7)시클로알킬이다.

[0153] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 갖는다.

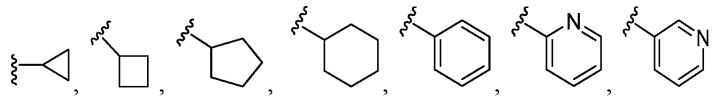
[0154] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다.

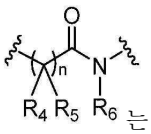
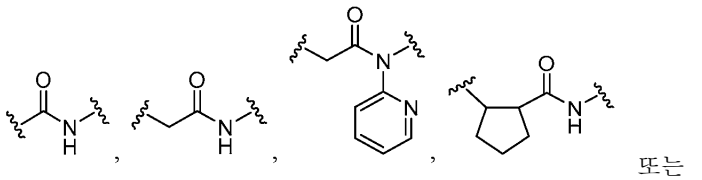
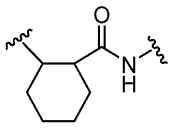
[0155] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

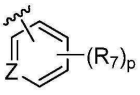
[0156] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

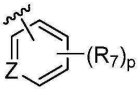
[0157] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_6은 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

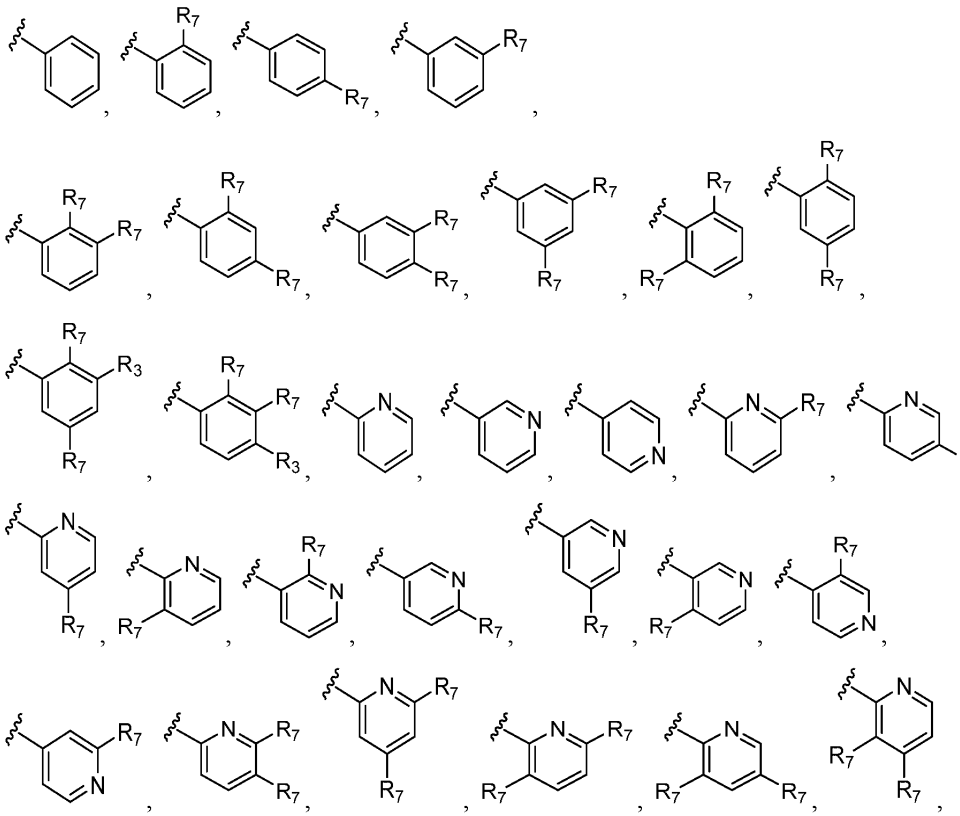
[0158] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_6은 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

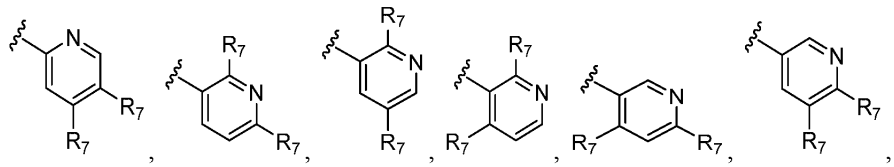
[0159] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_6은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, ,  이다.

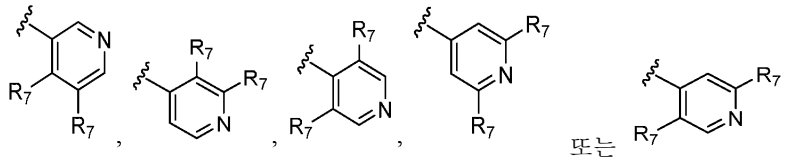
[0160] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 갖는다.

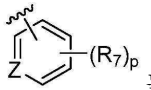
[0161] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서,  는  이다.

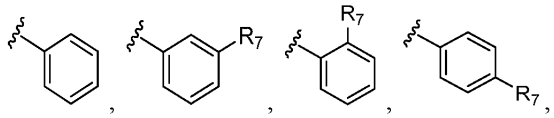
[0162] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

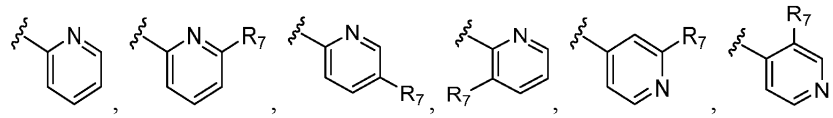
[0163] 

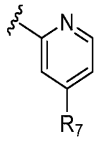
[0164] 

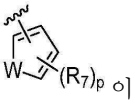
[0165] 

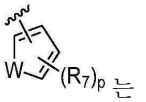
[0166] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

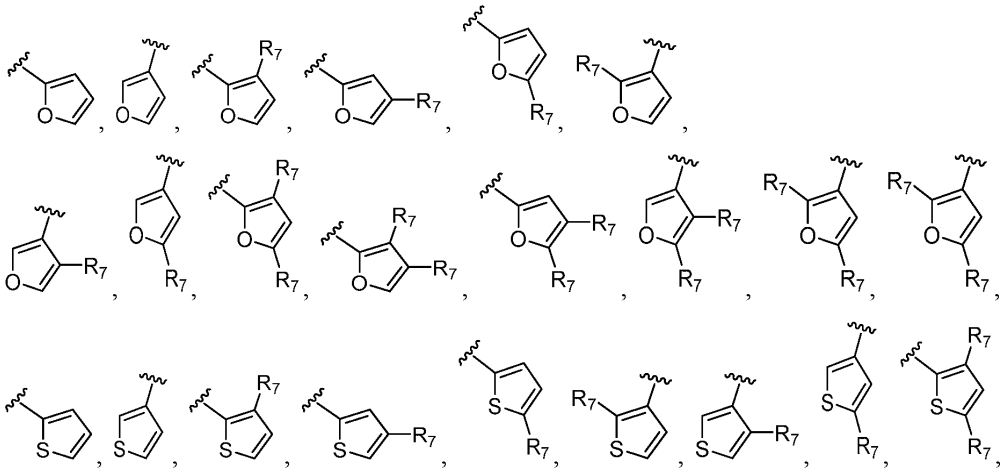
[0167] 

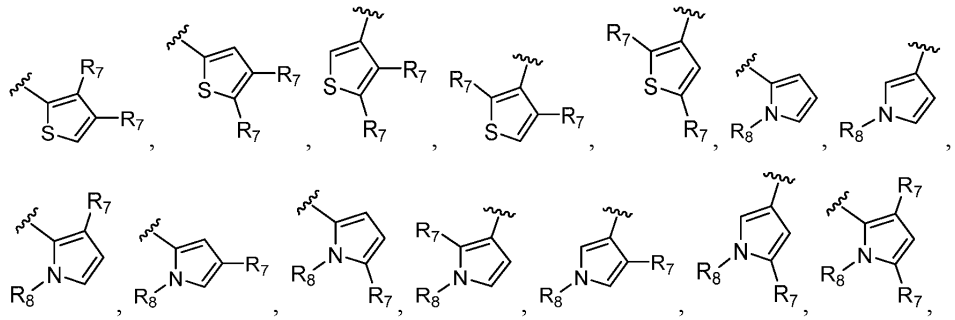
[0168] 

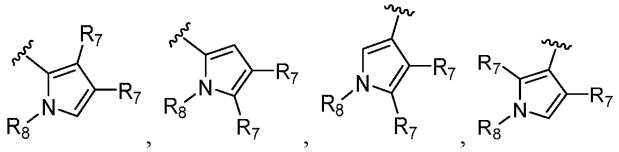
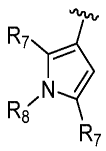
[0169]  의 구조식을 갖는다.

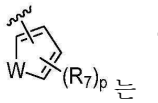
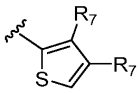
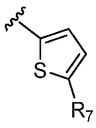
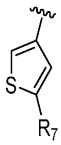
[0170] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서,  는  이다.

[0171] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

[0172] 

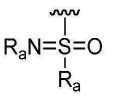
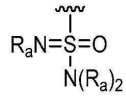
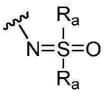
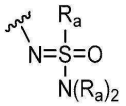
[0173] 

[0174]  또는 의 구조식을 갖는다.

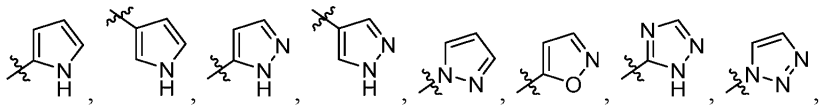
[0175] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 ,  또는 의 구조식을 갖는다.

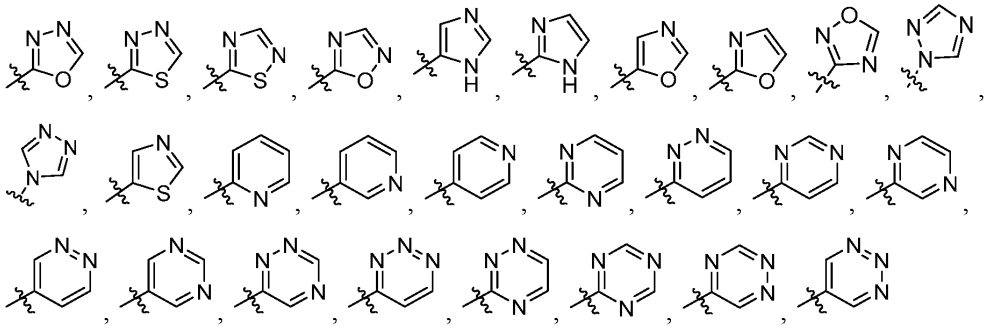
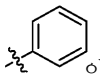
[0176] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0177] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, -CN, -NC, $-NO_2$, N_3, $-OR_a$, $-SR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다.

[0178] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , ,  또는 이다.

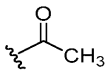
[0179] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 각각 알킬, OH 또는 할로겐 중 하나 이상에 의하여 임의로 치환되는

[0180] 

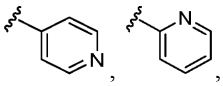
[0181]  또는 이다.

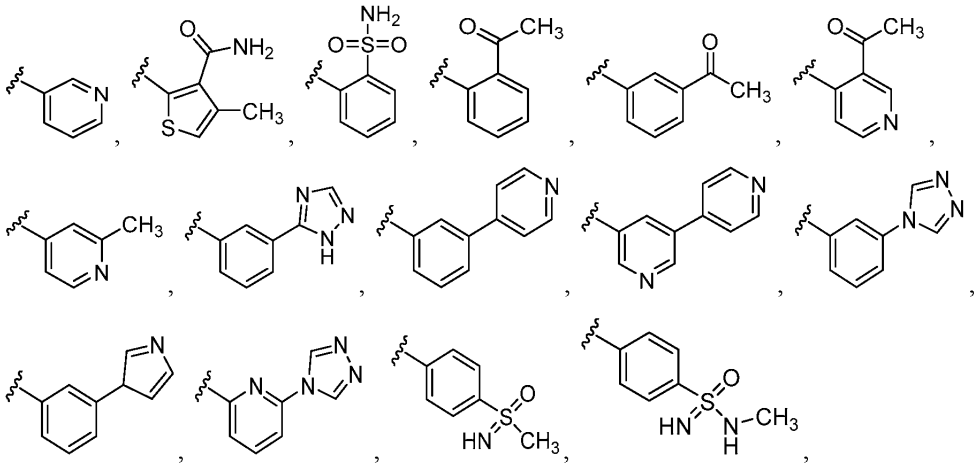
[0182] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께

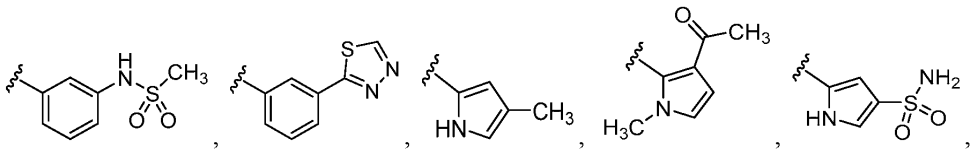
취해져 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성한다.

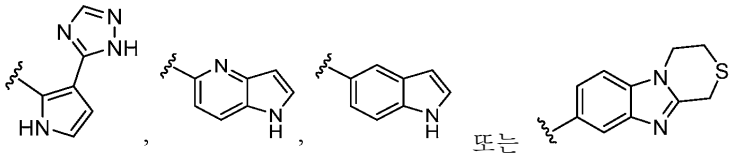
[0183] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-COR_a$, $-CONH_2$ 또는  이다.

[0184] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_8의 각각의 경우는 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$ 또는 CF_3 이다.

[0185] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서,  는 ,

[0186] 

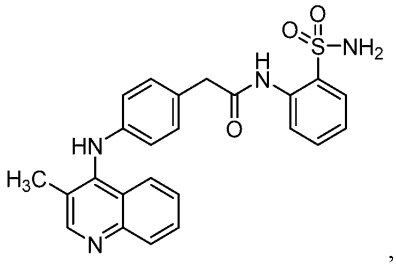
[0187] 

[0188]  또는 이다.

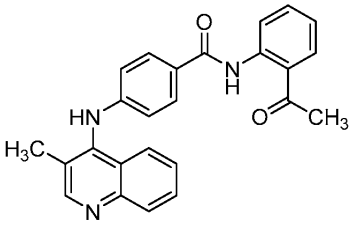
[0189] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_2-C_6)알케닐 또는 (C_1-C_6)알킬 이다.

[0190] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2CH_3이다.

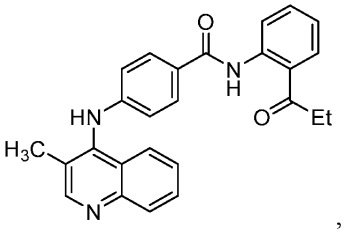
[0191] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은



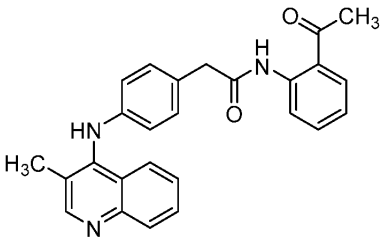
,



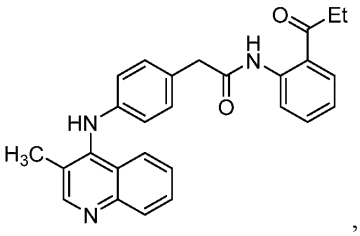
,



,

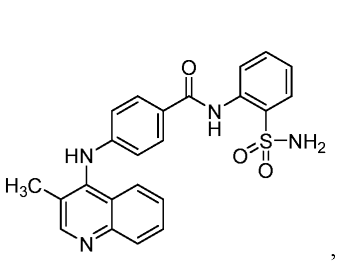
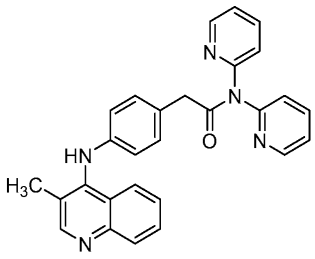
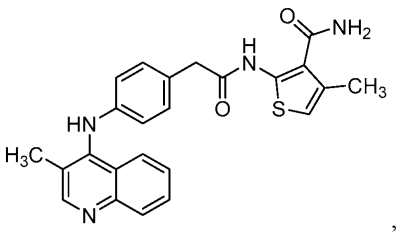
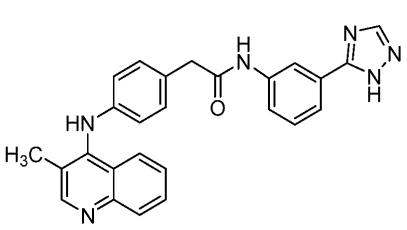
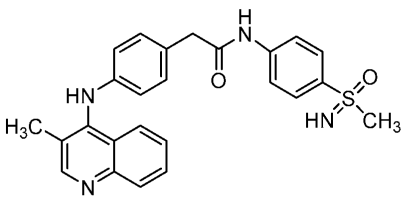
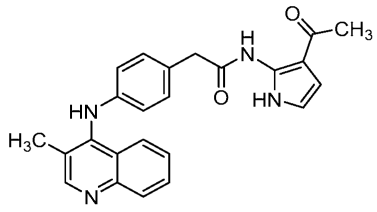
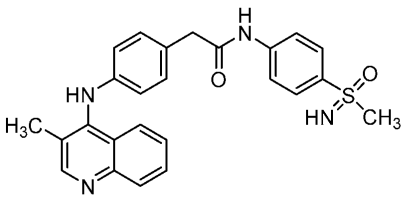
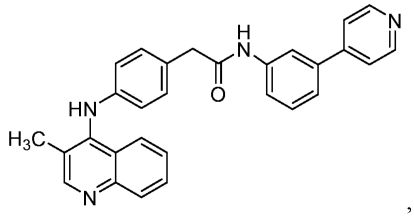
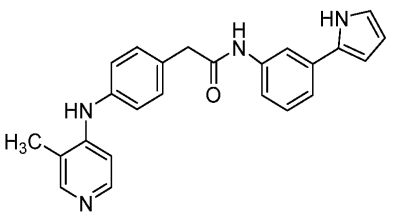
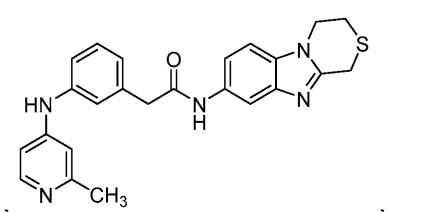
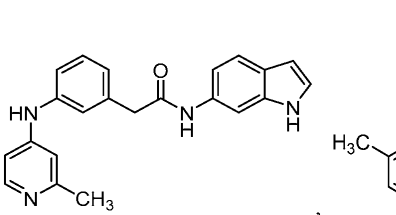
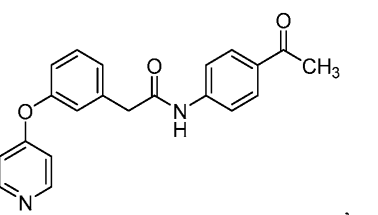


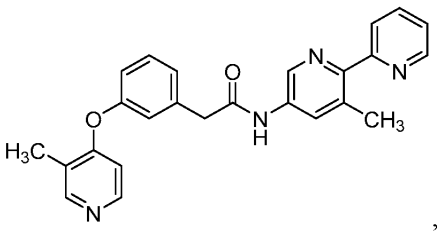
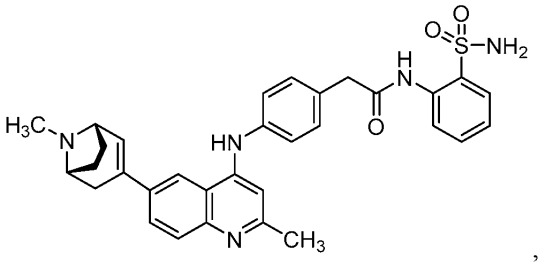
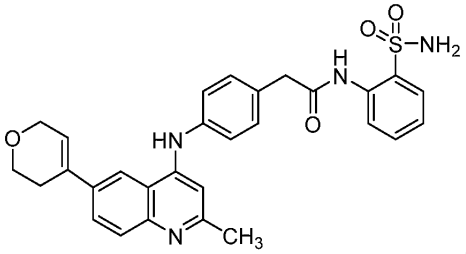
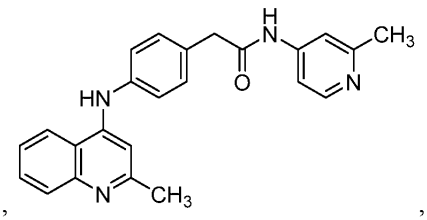
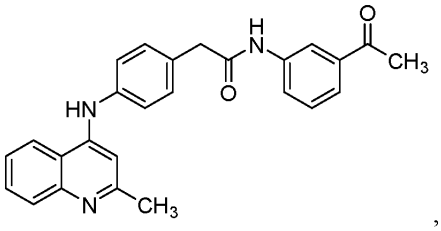
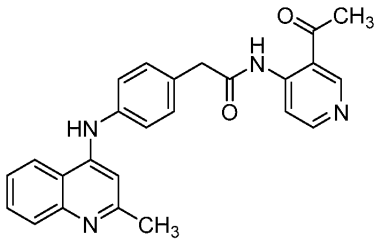
,



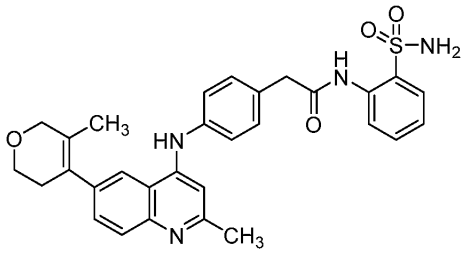
,

[0192]

[0193] , , , , , , , , , , , , ,


,

,

,

,

,


[0194] 및



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0195] 또 다른 측면에서, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환의 치료 방법이 기재되어 있다.

[0196] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환, 악액질, 거식증, 비만증, 비만증 합병증, 염증성 질환, 바이러스 유발 염증 반응, 걸프전 증후군, 결절성 경화증, 망막색소변성증, 이식 거부, 암, 자가면역 질환, 허혈성 조직 손상, 외상성 조직 손상 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0197] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환이다.

[0198] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 신경변성 질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 운동 신경세포병, 헌팅톤병, HIV 유도 신경변성, 루이소체 질환, 척수성 근위축증, 프리온병, 척수소뇌성 운동실조증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 다발성 경화증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0199] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 악액질 또는 거식증이다.

[0200] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 비만증 또는 비만증 합병증이다.

[0201] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 비만증 합병증은 당불내성, 간 지방증, 이상지질혈증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0202] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 염증성 질환이다.

[0203] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 염증성 질환은 아토피성 피부염, 알러지, 천식 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0204] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 바이러스 유발 염증 반응이다.

[0205] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 바이러스 유발 염증 반응은 SARS 유발성 염증성 폐렴, 코로나바이러스병 2019 또는 그의 조합이다.

[0206] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 걸프전 증후군 또는 결절성 경화증이다.

[0207] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 망막색소변성증 또는 이식 거부이다.

[0208] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상이다.

[0209] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0210] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 암은 성인 T-세포 백혈병/림프종, 방광, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장 직장, 식도, 신장, 간, 폐, 비강인두, 췌장, 전립선, 피부, 위, 자궁, 난소 및 고환의 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0211] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 암은 백혈병이다.

[0212] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 백혈병은 성인 T-세포 백혈병/림프종이다.

[0213] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 성인 T-세포 백혈병/림프종은 사람 T-세포 림프친화 바이러스에 의하여 유발된다.

[0214] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환이다.

[0215] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 자가면역 질환은 이완불능증, 애디슨병, 성인형 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항사구체 기저막 질환, 항세뇨관 기저막 항체 신장염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경계이상, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 신경원성 신경병증, 발로병, 베체트병, 양성 점막 유천포창, 수포성 유천포창, 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다발성 골수염, 척-스트라우스 증후군, 호산구 육아종증, 반흔성 유천포창, 코간 증후군, 한랭 응집소증, 선천성 심장 차단, 콕삭키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성 피부염, 피부근육염, 데빅병(시신경 척수염), 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구 식도염, 호산구 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글루불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 거대 세포 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스쳐 증후군, 다발성 혈관염을 갖는 육아종증, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈 빈혈, 헤노호-쉰라인 자반증, 임신 유천포창, 화농성 한선염(아크네 인버사), 저감마글로불린혈증, IgA 신병증, IgG4 연관 경화성 질환, 특발성 혈소판감소성 자반증, 포함체 근육염, 간질성 방광염, 청소년성 관절염, 소아 당뇨병(1형 당뇨병), 소아기 피부근염, 가와사키병, 람베르트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환, 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발성 혈관염, 혼합 결합 조직병, 무렌 각막궤양, 무카-하베르만병, 다초점성 운동 신경병증, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, 근육염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 호중구감소증, 안반흔성 유천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘, 소아 자가면역 신경정신 질환, 부종양성 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증, 패리 롬버그 증후군, 평면부염(주변 포도막염), 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, I형 다선 증후군, II형 다선 증후군, III형 다선 증후군, 류마티스성 다발근통, 다발성 근염, 심근경색증후 증후군, 심낭절개술후 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증, 괴저성 농피증, 레이노병, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 위축증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염, 스삭 증후군, 교감성 안염, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염(거대 세포 동맥염), 혈소판감소성 자반증, 톨로사-헌트 증후군, 횡단성 척수염, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직병, 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다병 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0216] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 면역 세포에서 Akt3을 조절한다.

[0217] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포, B 세포, 대식세포 및 아교세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0218] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 아교세포는 성상교세포, 소교세포 또는 희소돌기아교세포이다.

[0219] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, T 세포는 T 조절 세포이다.

[0220] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 Akt3 신호전달을 활성화시킨다.

[0221] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 Akt3 신호전달을 억제한다.

[0222] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 T 조절 세포 활성 또는 생성을 증가시킨다.

[0223] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 T 조절 세포 활성 또는 생성을 감소시킨다.

[0224] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 방법은 제2의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0225] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 제2의 치료제는 영양분 보충, 화학요법제, 항염증제, 면역억제제, 콜린에스테라제 억제제, 항우울제, 항불안제, 항정신병약, 리루졸, 에다바론, 도파민 효능제, MAO B 억제제, 카테콜 O-메틸트랜스퍼라제 억제제, 항콜린제, 항경련제, 테트라베나진, 카르비도파-레보도파, 항경직제, 항체, 융합 단백질, 효소, 핵산, 리보핵산, 항증식제, 세포독성제, 식욕 촉진제, 5-HT3 길항제, Cox-2 억제제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0226] 본원에 기재된 임의의 하나의 실시양태에서, 방법은 대상체를 면역 치료제, 면역 조절제, 공동자극 활성화 효능제, 시토킨, 케모킨, 케모킨 인자, 항암 바이러스, 생물제제, 백신, 소분자, 표적 치료, 항염증제, 세포 치료, 화학요법제 또는 방사선 요법으로 치료하는 것을 추가로 포함한다.

[0227] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태는 본원에 개시된 임의의 기타 실시양태와 적절하게 조합될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태와 본원에 개시된 임의의 기타 실시양태의 조합은 명백하게 고려된다. 구체적으로, 1개의 치환기 기에 대한 하나 이상의 실시양태의 선택은 임의의 기타 치환기 기에 대한 하나 이상의 특정한 실시양태의 선택과 적절하게 조합될 수 있다. 그러한 조합은 본원에 기재된 적용예 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 임의의 하나 이상의 실시양태에서 이루어질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0228] 본원은 하기 도면을 참조하여 기재되며, 이는 단지 예시를 위하여 제시하며, 제한을 의도하지 않는다. 도면에서,

도 1은 본원에 기재된 하나 이상의 실시양태에 의하여 화합물 5-6으로 처리된 인간 CD4 T 세포로부터 iTreg 유도(FoxP3)의 평가를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0229] 정의

[0230] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물 및 방법뿐 아니라, 기재된 실험 조건으로 제한되지 않으며, 변경될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 본 개시내용의 범주는 첨부된 청구범위에 의하여서만 제한될 것이므로, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태만을 기재하기 위한 것이며, 제한을 의도하지 않는다.

[0231] 달리 정의하지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자 중 하나가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 바와 유사하거나 또는 등가의 임의의 조성물, 방법 및 물질은 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다.

[0232] 청구된 발명을 기재하는 문맥에서(특히 청구범위의 문맥에서) 단수형 및 유사 대상어의 사용은 본원에서 달리 나타내지 않거나 또는 명백하게 문맥에 의하여 반박되지 않는다면 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하고자 한다.

[0233] 본원에서 수치 범위의 언급은 단지 본원에서 달리 나타내지 않는다면 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 약칭 방법으로서 작용하고자 하며, 각각의 별개의 값은 본원에 개별적으로 언급하는 바와 같이 본 명세서에 포함된다.

[0234] 용어 "약"의 사용은 대략 ±10%의 범위 내로 명시된 값보다 초과이거나 또는 미만인 값을 기재하고자 한다. 일부 실시양태에서, 상기 값은 대략 ±5%의 범위 내로 명시된 값보다 초과이거나 또는 미만인 값일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 값은 대략 ±2%의 범위 내로 명시된 값보다 초과이거나 또는 미만인 값일 수 있다. 기타 실시양태에서, 상기 값은 대략 ±1%의 범위 내로 명시된 값보다 초과이거나 또는 미만인 값일 수 있다. 선행하는

값은 문맥에 의하여 명백하게 하고자 하며, 추가의 제한은 시사하지 않는다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않거나 또는 문맥에 의하여 명백하게 달리 반박되지 않는다면 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어(예, "예시의", "예컨대", "예를 들면", "~를 포함하나 이에 제한되지 않는")는 단지 본 발명을 더 잘 나타내고자 하며, 달리 나타내지 않는다면 본 발명의 범주에 제한을 가하지 않는다.

[0235] 하기는 본 명세서에 사용된 용어의 정의이다. 본원의 군 또는 용어에 제공된 초기의 정의는 달리 나타내지 않는다면 본 명세서 전체에서 개별적으로 또는 또 다른 군의 일부로서 해당 군 또는 용어에 적용된다. 달리 나타내지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0236] 용어 "알킬" 및 "알크"는 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알칸(탄화수소) 라디칼을 지칭한다. 예시의 "알킬" 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등을 포함한다. 용어 "(C_1-C_4)알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알칸(탄화수소) 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸 및 이소부틸을 지칭한다. "치환된 알킬"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기에 의하여 치환된 알킬 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(S 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며, R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴과 같은 기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0237] 용어 "헤테로알킬"은 쇄에서 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 더욱 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 기를 지칭하며, 이들 중 하나 이상은 S, O, P 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의하여 대체된다. 예시의 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2급 및 3급 알킬 아민, 알킬 술피드 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 기는 말단 기 또는 연결 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 임의로 치환된다.

[0238] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시의 상기 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 용어 "C_2-C_6 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 예컨대 에틸레닐, 프로페닐, 2-프로페닐, (E)-부트-2-에닐, (Z)-부트-2-에닐, 2-메틸(E)-부트-2-에닐, 2-메틸(Z)-부트-2-에닐, 2,3-디메틸-부트-2-에닐, (Z)-펜트-2-에닐, (E)-펜트-1-에닐, (Z)-헥스-1-에닐, (E)-펜트-2-에닐, (Z)-헥스-2-에닐, (E)-헥스-2-에닐, (Z)-헥스-1-에닐, (E)-헥스-1-에닐, (Z)-헥스-3-에닐, (E)-헥스-3-에닐 및 (E)-헥스-1,3-디에닐이다. "치환된 알케닐"은 결합의 임의의 이용 가능한 지점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 알케닐 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐, 알킬, 할로겐화 알킬(즉, 단일의 할로겐 치환기 또는 복수의 할로겐 치환기를 갖는 알킬 기, 예컨대 CF_3 또는 CCl_3), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$,

$NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0239] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시의 기는 에티닐을 포함한다. 용어 "C_2-C_6 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 예컨대 에티닐, 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 부트-2-이닐, 펜트-1-이닐, 펜트-2-이닐, 헥스-1-이닐, 헥스-2-이닐 또는 헥스-3-이닐이다. "치환된 알키닐"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 알키닐을 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자에서 CF_3 또는, CCl_3를 지니는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0240] 용어 "시클로알킬"은 1 내지 4개의 고리 및, 고리당 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 완전 포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. "C_3-C_7 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 지칭한다. "치환된 시클로알킬"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 시클로알킬 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 예시의 치환기는 또한 스피로-부착된 또는 융합된 시클릭 치환기, 특히 스피로-부착된 시클로알킬, 스피로-부착된 시클로알케닐, 스피로-부착된 헤테로사이클(헤테로아릴 제외), 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0241] 용어 "비시클로알킬" 또는 "스피로알킬"은 하나 이상의 고리 원자를 적어도 하나의 기타 시클로알킬 고리와 공유하는 적어도 하나의 시클로알킬을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로비시클로알킬" 또는 "헤테로스피로알

킬"은 적어도 1개의 고리에서 적어도 1개, 바람직하게는 1-3개의 탄소 원자가 N, S, O 또는 P로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 비시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로원자는 말단 위치 또는 연결 위치(즉, 2개의 고리 사이의 연결점)를 차지할 수 있다. 예시의 비시클로알킬 기는 아다만틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 옥타히드로펜탈레닐, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[3.3.3]운데카닐, 데카히드로나프탈레닐, 비시클로[3.2.0]헵틸, 옥타히드로-1H-인데닐, 비시클로[4.2.1]노나닐 등을 포함한다. 예시의 스피로 비시클로알킬 기는 스피로[4.4]노닐, 스피로[3.3]헵틸, 스피로[5.5]운데실, 스피로[3.5]노닐, 스피로[4.5]데실 등을 포함한다. "치환된 비시클로알킬", "치환된 스피로알킬", "치환된 헤테로비시클로알킬" 및 "치환된 헤테로스피로알킬"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 비시클로알킬, 스피로알킬, 헤테로비시클로알킬 또는 헤테로스피로알킬 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$이며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 예시의 치환기는 또한 스피로-부착된 또는 융합된 시클릭 치환기, 특히 스피로-부착된 시클로알킬, 스피로-부착된 시클로알케닐, 스피로-부착된 헤테로사이클(헤테로아릴 제외), 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0242] 용어 "헤테로시클로알킬" 또는 "시클로헤테로알킬"은 적어도 1개의 고리에서 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 지칭한다. 각각 고리는 바람직하게는 3 내지 10원, 더욱 바람직하게는 4 내지 7원이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 또는 시클로헤테로알킬은 임의로 치환된다. 적절한 헤테로시클로알킬 치환기의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리딜, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오푸라닐, 피페리딜, 피페라질, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-디아제파닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐 및 1,4-옥사티아파닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 기는 말단 기 또는 가교 기일 수 있다.

[0243] 용어 "시클로알케닐"은 고리당 1 내지 4개의 고리 및 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 부분 불포화 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 예시의 상기 기는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 포함한다. "치환된 시클로알케닐"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 시클로알케닐 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$ 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 예시의

치환기는 또한 스피로-부착된 또는 융합된 시클릭 치환기, 특히 스피로-부착된 시클로알킬, 스피로-부착된 시클로알케닐, 스피로-부착된 헤테로사이클(헤테로아릴 제외), 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0244] 용어 "아릴"은 1 내지 5개의 방향족 고리를 갖는 시클릭, 방향족 탄화수소 기, 특히 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 지칭하며, 예컨대 페닐, 비페닐 또는 나프틸이다. 2개 이상의 방향족 고리를 함유하는 경우(비시클릭 등), 아릴 기의 방향족 고리는 단일 지점에서 연결될 수 있거나(예, 비페닐) 또는 융합될 수 있다(예, 나프틸, 페난트레닐 등). 용어 "융합된 방향족 고리"는 2개 이상의 방향족 고리를 갖는 분자 구조를 지칭하며, 2개의 이웃하는 방향족 고리는 공통으로 2개의 탄소 원자를 갖는다. "치환된 아릴"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기에 의하여 치환된 아릴 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 예시의 치환기는 또한 융합된 시클릭 기, 특히 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

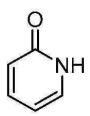
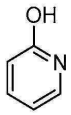
[0245] 용어 "비아릴"은 단일 결합에 의하여 연결된 2개의 아릴 기를 지칭한다. 용어 "비헤테로아릴"은 단일 결합에 의하여 연결된 2개의 헤테로아릴 기를 지칭한다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴-아릴"은 단일 결합에 의하여 연결된 헤테로아릴 기 및 아릴 기를 지칭하며, 용어 "아릴-헤테로아릴"은 단일 결합에 의하여 연결된 아릴 기 및 헤테로아릴 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴 및/또는 아릴 고리에서 고리 원자의 개수는 치환기에서 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 크기를 명시하는데 사용된다. 예를 들면, 5,6-헤테로아릴-아릴은 5원 헤테로아릴이 6원 아릴 기에 연결되는 치환기를 지칭한다. 기타 조합 및 고리 크기는 유사하게 명시될 수 있다.

[0246] 용어 "카르보사이클" 또는 "카르본 사이클"은 고리당 1 내지 4개의 고리 및 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 완전 포화 또는 부분 포화 시클릭 탄화수소 기 또는, 1 내지 5개의 방향족 고리, 특히 모노시클릭 또는 비시클릭 기를 갖는 시클릭, 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐, 비페닐 또는 나프틸을 지칭한다. 용어 "카르보사이클"은 상기 정의된 바와 같이 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐 및 아릴을 포함한다. 용어 "치환된 카르보사이클"은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 카르보사이클 또는 카르보시클릭 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 치환된 시클로알키닐 및 치환된 아릴에 대하여 상기 정의된 바와 같은 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시의 치환기는 또한 임의의 이용 가능한 지점 또는 부착 지점에서 스피로-부착된 또는 융합된 시클릭 치환기, 특히 스피로-부착된 시클로알킬, 스피로-부착된 시클로알케닐, 스피로-부착된 헤테로사이클(헤테로아릴 제외), 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0247] 용어 "헤테로사이클" 및 "헤테로시클릭"은 적어도 1개의 탄소 원자 함유 고리에서 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 방향족(즉, "헤테로아릴") 시클릭 기(예를 들면, 3 내지 7원 모노시클릭, 7 내지 11원 비시클릭 또는 8 내지 16원 트리시클릭 고리계)를 포함한 완전 포화 또는 부분 또는 완전 불포화의 것을 지칭한다. 헤테로시클릭 기의 각각 고리는 독립적으로 포화 또는 부분 또는 완전 불포화될 수 있다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 기의 각각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테

로원자를 가질 수 있으며, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다(용어 "헤테로아릴리움"은 4차 질소 원자를 가져서 양전하를 갖는 헤테로아릴 기를 지칭한다). 헤테로시클릭 기는 고리 또는 고리계의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 예시의 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 헥사히드로디아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 포함한다. 예시의 비시클릭 헤테로시클릭 기는 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티에닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 벤조푸라자닐, 디히드로벤조[d]옥사졸, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리디닐(예컨대 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐] 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐(예컨대 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 트리아지닐아제피닐, 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함한다. 예시의 트리시클릭 헤테로시클릭 기는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다. 용어 "부분 포화 비시클릭 헤테로아릴"은 부분 포화되며, 예를 들면 포화 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 알킬 고리를 갖는 비시클릭 헤테로아릴을 지칭한다.

[0248] "치환된 헤테로사이클" 및 "치환된 헤테로시클릭"(예컨대 "치환된 헤테로아릴")은 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 헤테로사이클 또는 헤테로시클릭 기를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 예시의 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 예시의 치환기는 또한 임의의 이용 가능한 지점 또는 부착 지점에서 스피로-부착된 또는 융합된 시클릭 치환기, 특히 스피로-부착된 시클로알킬, 스피로-부착된 시클로알케닐, 스피로-부착된 헤테로사이클(헤테로아릴 제외), 융합된 시클로알킬, 융합된 시클로알케닐, 융합된 헤테로사이클 또는 융합된 아릴을 포함하며, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴 치환기와 같은 전술한 치환기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다.

[0249] 용어 "옥소"는 카르본사이클 또는 헤테로사이클 상의 탄소 고리 원자에 부착될 수 있는  치환기 기를 지칭한다. 옥소 치환기 기가 방향족 기, 예를 들면 아릴 또는 헤테로아릴 상의 탄소 고리 원자에 부착될 때 방향족 고리 상의 결합은 원자가 요건을 충족하도록 재배열될 수 있다. 예를 들면, 2-옥소 치환기 기를 갖는 피리딘은  의 구조식을 가질 수 있으며, 이는 또한  의 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0250] 용어 "알킬아미노"는 구조식 -NHR'를 갖는 기를 지칭하며, R'는 본원에서 정의된 바와 같이 수소, 알킬 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이다. 알킬아미노 기의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, 시클로프로필아미노, n-부틸아미노, tert-부틸아미노, 네오펜틸아미노, n-펜틸아미

노, 헥실아미노, 시클로헥실아미노 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0251] 용어 "디알킬아미노"는 구조식 -NRR'를 갖는 기를 지칭하며, R 및 R'는 각각 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같이 알킬 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 치환된 시클로알케닐, 아릴 또는 치환된 아릴, 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이다. R 및 R'는 디알킬아미노 모이어티에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 디알킬아미노 기의 예는 디메틸아미노, 메틸 에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 디(n-프로필)아미노, 디(이소-프로필)아미노, 디(시클로프로필)아미노, 디(n-부틸)아미노, 디(tert-부틸)아미노, 디(네오펜틸)아미노, 디(n-펜틸)아미노, 디(헥실)아미노, 디(시클로헥실)아미노 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정한 실시양태에서, R 및 R'는 시클릭 구조식을 형성하도록 연결된다. 생성된 시클릭 구조식은 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 생성된 시클릭 구조식의 예는 아지리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 테트라졸릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0252] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 지칭한다.

[0253] 용어 "치환된"은 분자, 분자적 모이어티 또는 치환기 기(예, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴 기 또는 본원에 개시된 임의의 기타 기)가 부착의 임의의 이용 가능한 점에서 원자가가 허용하는 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 6개의 치환기로 치환된 실시양태를 지칭한다. 예시의 치환기는 수소, 할로겐(예, 후자의 경우에서 CF_3 또는, CCl_3를 갖는 알킬 기와 같은 기를 형성하는 단일 할로겐 치환기 또는 복수의 할로 치환기), 시아노, 니트로, 옥소(즉, =O), CF_3, OCF_3, 알킬, 할로겐-치환된 알킬, 시클로알킬, 비시클로알킬, 스피로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클, 아릴, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_a 또는 N을 경유하여 분자에 연결됨), $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ 또는 $NR_bP(=O)_2R_e$인 기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않으며, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이며; R_b, R_c 및 R_d의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴이거나 또는 상기 R_b 및 R_c는 이들이 결합되어 있는 N과 함께 헤테로사이클을 임의로 형성하며; R_e의 각각의 경우는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴이다. 전술한 예시의 치환기에서, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알케닐, 헤테로사이클 및 아릴과 같은 기는 그 자체가 임의로 치환될 수 있다. 용어 "임의로 치환된"은 분자, 분자적 모이어티 또는 치환기 기(예, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 헤테로사이클 또는 아릴 기 또는 본원에 개시된 임의의 기타 기)가 전술한 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있다.

[0254] 달리 나타내지 않는다면, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 추정된다.

[0255] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 염을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물에 대한 언급은 달리 나타내지 않는다면 그의 염에 대한 언급도 포함하는 것으로 이해한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기로 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 게다가, 본 발명의 화합물이 예컨대 피리딘 또는 이미다졸을 포함하나 이에 제한되지 않는 염기성 모이어티 및, 카르복실산을 포함하나 이에 제한되지 않는 산성 모이어티를 둘다 함유할 경우 본원에 사용된 바와 같이 쯔비터이온("내부 염")이 형성될 수 있으며, 용어 "염(들)"에 포함된다. 기타의 염도 또한 예를 들면 제조 중에 사용될 수 있는 단리 또는 정제에서 유용하기는 하더라도 약학적으로 허용되는(즉, 비독성, 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 염은 예를 들면 염이 침전되는 것과 같은 매체 중에서 또는 수성 매체 중에서 본원에 기재된 화합물을 산 또는 염기의 일정량, 예컨대 등가량과 반응시킨 후, 동결건조시켜 형성될 수 있다.

[0256] 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리를 포함하나 이에 제한되지 않는 염기성 모이어티를 함유하는 본 발명의 화합물은 각종 유기 및 무기 산을 사용하여 염을 형성할 수 있다. 예시의 산 부가 염은 아세테이트(예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산; 예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용하여 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 히드록시에탄술포네이트(예, 2-히드록시에탄술포네이트), 락

테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트(예, 2-나프탈렌술포네이트), 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐프로피오네이트(예, 3-페닐프로피오네이트), 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트(예컨대 황산을 사용하여 형성된 것), 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0257] 카르복실산을 포함하나 이에 제한되지 않는 산성 모이어티를 함유하는 본 발명의 화합물은 각종 유기 및 무기 염기를 사용하여 염을 형성할 수 있다. 예시의 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 유기 염기(예를 들면, 유기 아민), 예컨대 벤자틴, 디시클로헥실아민, 히드라바민(N,N-비스(데히드로아비에틸) 에틸렌디아민을 사용하여 형성됨), N-메틸-D-글루카민, N-메틸-D-글리카미드, t-부틸 아민과의 염 및, 아미노 산, 예컨대 아르기닌, 리신 등과의 염을 포함한다. 염기성 질소 함유 기는 저급 알킬 할라이드(예, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 술페이트(예, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드(예, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아랄킬 할라이드(예, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등과 같은 물질을 사용하여 4차화될 수 있다.

[0258] 본 발명의 화합물의 프로드러그 및 용매화물도 또한 본원에서 고려된다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "프로드러그"는 대상체에게 투여시 대사 또는 화학적 과정에 의하여 화학적 전환을 실시하여 본 발명의 화합물 또는 그의 염 및/또는 용매화물을 산출하는 화합물을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 예를 들면 수화물을 포함한다.

[0259] 본 발명의 화합물 및 그의 염 또는 용매화물은 그의 호변이성질체 형태로(예를 들면 아미드 또는 이미놀로서) 존재할 수 있다. 상기 모든 호변이성질체 형태는 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 임의의 도시된 구조식은 그의 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0260] 거울상이성질체 형태 및 부분입체이성질체 형태를 포함한 본원에 기재된 화합물의 모든 입체이성질체(예를 들면, 다양한 치환기 상에서 비대칭 탄소로 인하여 존재할 수 있는 것)는 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성질체는 예를 들면 기타 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나(예, 명시된 활성을 갖는 순수하거나 또는 실질적으로 순수한 광학 이성질체로서) 또는 예를 들면 라세메이트로서 또는 모든 기타 또는, 기타 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 국제 순수 응용 화학 연합(IUPAC) 1974 추천서에서 정의된 바와 같은 S 또는 R 배열을 가질 수 있다. 라세미 형태는 물리적 방법, 예컨대 부분입체이성질체 유도체의 분별 결정화, 분리 또는 결정화 또는 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의한 분리에 의하여 분해될 수 있다. 개개의 광학 이성질체는 예를 들면 광학 활성 산을 사용한 염 형성에 이어서 결정화와 같은 통상의 방법을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 방법에 의하여 라세메이트로부터 얻을 수 있다.

[0261] 본 발명의 화합물은 그의 제조에 이어서 바람직하게는 단리 및 정제되어 90 중량% 이상, 예를 들면 95 중량% 이상, 99 중량% 이상의 양의 화합물("실질적으로 순수한" 화합물)을 함유하는 조성물을 얻으며, 그 후 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 또는 제제화된다. 본 발명의 상기 "실질적으로 순수한" 화합물도 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0262] 혼합되거나 또는 순수하거나 또는 실질적으로 순수한 형태의 본 발명의 화합물의 모든 배열의 이성질체도 고려된다. 본 발명의 화합물의 정의는 시클릭 탄화수소 또는 헤테로시클릭 고리의 시스 및 트랜스 이성질체뿐 아니라, 시스(Z) 및 트랜스(E) 알켄 이성질체 둘다를 포함한다.

[0263] 본 명세서 전체에서, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0264] 특정한 작용적 기 및 화학적 용어의 정의는 본원에서 보다 상세하게 기재된다. 본 발명을 위하여, 화학적 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 표지 안쪽]에 따라 확인되며, 특정한 작용적 기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐 아니라, 특정한 작용적 모이어티 및 반응성은 문헌["*Organic Chemistry*", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)]에 기재되어 있다.

[0265] 본 발명의 특정한 화합물은 특정한 기하 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 그의 라세미 혼합물 및 그의 기타 혼합물을 포함한 모든 상기 화합물은 본 발명의 범주에 속하는 것으로 고려된다. 추가적인 비대칭 탄

소 원자는 알킬 기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 모든 상기 이성질체뿐 아니라, 그의 혼합물은 본 발명에 포함시키고자 한다.

[0266] 임의의 각종 이성질체 비를 함유하는 이성질체 혼합물은 본 발명에 의하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 단 2종의 이성질체가 조합될 경우, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 또는 100:0 이성질체 비를 함유하는 혼합물은 본 발명에 의하여 모두 고려된다. 해당 기술분야의 기술자는 유사한 비도 더욱 복잡한 이성질체 혼합물에 대하여 고려된다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0267] 본 발명은 또한 자연에서 일반적으로 존재하는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의하여 하나 이상의 원자가 대체된다는 사실을 제외하고 본원에 개시된 화합물과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H(또는 D), ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl 각각을 포함한다. 전술한 동위원소 및/또는 기타 원자의 기타 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 본 발명의 범주에 포함된다. 본 발명의 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사 동위원소가 혼입된 것은 드러그 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소화된, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 그의 제조 용이성 및 검출 가능성으로 인하여 특히 바람직하다. 추가로, 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 중질의 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 발생되는 특정한 치료적 잇점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약 대신에 입수가 용이한 동위원소 표지된 시약을 대체하여 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 실시하여 생성될 수 있다.

[0268] 예를 들면 본 발명의 화합물의 특정한 거울상이성질체가 요구될 경우, 비대칭 합성에 의하여 또는 키랄 보조제를 사용한 유도화에 의하여 생성될 수 있으며, 생성된 부분입체이성질체 혼합물이 분리되며, 보조 기는 분해되어 순수한 원하는 거울상이성질체를 제공한다. 대안으로, 분자가 염기성 작용기, 예컨대 아미노 또는 산성 작용기, 예컨대 카르복실을 함유하는 경우, 부분입체이성질체 염은 적절한 광학 활성 산 또는 염기로 형성된 후, 형성된 부분입체이성질체를 해당 기술분야에 널리 공지된 분별 결정화 또는 크로마토그래피 수단에 의하여 분해된 후 순수한 거울상이성질체를 회수한다.

[0269] 본원에 기재된 바와 같이 화합물은 임의의 수의 치환기 또는 작용성 모이어티로 치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 선행되거나 또는 그렇지 않거나 간에 용어 "치환된" 및 본 발명의 화학식에 포함된 치환기는 주어진 구조식에서 수소 라디칼을 명시된 치환기의 라디칼로 대체하는 것을 지칭한다. 임의의 제시된 구조식에서의 1개 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 1개 초과의 치환기로 치환될 수 있을 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려한다. 광의의 측면에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 아시클릭 및 시클릭, 분지된 및 비분지된, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 본 발명을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자가를 충족하는 본원에 기재된 유기 화합물의 수소 치환기 및/또는 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 더욱이, 본 발명은 유기 화합물의 허용 가능한 치환기에 의하여 임의의 방식으로 제한하지 않고자 한다. 본 발명에 의하여 구상되는 치환기 및 변수의 조합은 바람직하게는 예를 들면 증식성 질환의 치료에 유용한 안정한 화합물을 형성하는 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은 바람직하게는 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 가지며, 검출되기에 충분한 기간의 시간 동안 및 바람직하게는 본원에 기재된 목적에 유용하게 되는 충분한 기간의 시간 동안 화합물의 온전성을 유지하는 화합물을 지칭한다.

[0270] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암" 및 동등하게 "종양"은 숙주 기원의 비정상적으로 복제하는 세포가 대상체에서 검출 가능한 양으로 존재하는 병태를 지칭한다. 암은 악성 또는 비악성 암일 수 있다. 암 또는 종양은 성인 T-세포 백혈병/림프종(사람 T-세포 림프친화 바이러스(HTLV-1)에 의하여 유발되는 것 포함), 담도암; 뇌암; 유방암; 자궁경부암; 융모막암종; 결장암; 자궁내막암; 식도암; 위(위장)암; 상피내 신생물; 백혈병; 림프종; 간암; 폐암(예, 소세포 및 비소세포); 흑색종; 신경모세포종; 구강암; 난소암; 췌장암; 전립선암; 직장암; 콩팥(신장)암; 육종; 피부암; 고환암; 갑상선암뿐 아니라 기타 암종 및 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "림프종"은 림프계의 암 또는 림프구로부터 발생하는 혈액암을 지칭한다. 암은 원발성 또는 전이성일 수 있다. 암을 제외한 질환은 Ras 신호전달 경로의 성분의 돌연변이 변형과 관련될 수 있으

며, 본원에 개시된 화합물은 이들 비암 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 그러한 비암 질환은 신경섬유종증; 다발성 흑자 증후군; 누난 증후군; 레지우스 증후군; 코스텔로 증후군; 심장-얼굴-피부 증후군; 유전성 치은 섬유종증 1형; 자가면역 림프세포증식 증후군; 및 모세혈관 기형-동정맥 기형을 포함할 수 있다.

[0271] 본원에 사용된 바와 같이, "유효량"은 원하는 결과를 달성하거나 또는 촉진하는데 필요하거나 또는 충분한 임의의 양을 지칭한다. 일부 경우에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 치료적 유효량은 대상체에서 원하는 생물학적 반응을 촉진하거나 또는 달성하는데 필요하거나 또는 충분한 임의의 양이다. 임의의 특정한 적용을 위한 유효량은 치료되는 질환 또는 병태, 투여되는 특정한 약제, 대상체의 크기 또는 질환 또는 병태의 경중도와 같은 인자에 의존하여 변경될 수 있다. 해당 기술분야의 통상의 기술자 중 하나는 과도한 실험을 실시할 필요 없이 특정한 약제의 유효량을 실험에 의하여 결정할 수 있다.

[0272] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 척추 동물을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 포유동물 또는 포유동물 종이다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 기타 실시양태에서, 대상체는 인간이 아닌 영장류, 실험실 동물, 가축, 경주용 말, 길들여진 동물 및 길들여지지 않은 동물을 포함하나 이에 제한되지 않는 인간이 아닌 척추 동물이다.

[0273] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "면역 세포"는 호중구, 호산구, 호염기구, 아교세포(예, 성상교세포, 소교세포 및 희소돌기아교세포), 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, B 세포, T 세포 및 NK 세포를 포함한 림프구를 포함하나 이에 제한되지 않는 선천적 및 후천적 면역계의 세포를 지칭한다.

[0274] 본원에 사용된 바와 같이, "일반 T 세포"는 αβ T 세포 수용체("TCR")뿐 아니라, 보조수용체 CD4 또는 CD8를 발현시키는 T 림프구이다. 일반 T 세포는 말초 혈액, 림프절 및 조직에 존재한다. 문헌[Roberts and Girardi, "Conventional and Unconvention T Cells", *Clinical and Basic Immunodermatology*, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008)]을 참조하며, 이 문헌은 본원에 참조로 그 전문이 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, "비일반 T 세포"는 γδ TCR을 발현시키는 림프구이며, 상피 환경, 예컨대 피부, 위장관 또는 비뇨생식관에 흔히 존재할 수 있다. 비일반 T 세포의 또 다른 아집단은 일반 T 세포의 표현형 및 작용적 용량뿐 아니라, 자연 살해 세포의 특징(예, 세포용해 활성)을 갖는 불변 자연 살해 T("NKT") 세포이다. id 참조. 본원에 사용된 바와 같이, 조절 T 세포("Treg")는 면역계를 조절하며, 자기항원에 대한 관용을 유지하며, 자가면역 질환을 철폐하며, 기타 세포의 면역-자극 또는 활성화 반응을 달리 억제하는 T 세포의 부분모집단이다. Treg는 다수의 형태로 존재하며, 가장 널리 이해되는 것은 CD4, CD25 및 Foxp3을 발현시키는 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "자연 Treg" 또는 "nTreg"는 흉선에서 발생하는 Treg 또는 세포를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "유도된 Treg" 또는 "iTreg"는 흉선 외부에서 성숙 $CD4^+$ 일반 T 세포로부터 발생하는 Treg 또는 세포를 지칭한다.

[0275] Akt3의 "활성"은 Akt3 단백질의 생물학적 작용을 지칭한다. 생체활성은 단백질의 기저 수준의 활성을 증가 또는 감소시키거나, 단백질의 기저 수준의 항원항체결합력, 단백질의 양, Akt의 하나 이상의 기타 이소형(예, Akt1 또는 Akt2) 단백질에 대한 Akt3의 비를 증가 또는 감소시키거나, 단백질의 발현 수준을 증가 또는 감소시키거나(Akt3의 mRNA 발현을 증가 또는 감소시키는 것 포함) 또는 그의 조합에 의하여 증가 또는 감소될 수 있다. 예를 들면, 생체이용 가능한 Akt3 단백질은 키나제 활성을 가지며, Akt3의 기질에 결합시키며, 이를 인산화시킬 수 있는 단백질이다. 생체이용 가능하지 않은 Akt3 단백질은 위치 결정하지 못하거나 또는 Akt 기질에 결합 및 인산화시키는 것이 불가능한 Akt3 단백질을 포함한다.

[0276] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 Akt1 및 Akt2에 비하여 Akt3을 선택적으로 조절한다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물 중 임의의 하나는 Akt1 및 Akt2를 통계학적으로 유의한 정도로 조절하지 않는다. 기타 실시양태에서, Akt3의 조절은 Akt1 및/또는 Akt2의 조절보다 약 5, 약 10, 약 15, 약 50, 약 100, 약 1,000 또는 약 5,000배 더 크다.

[0277] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 변형(예, 폴리인산화 또는 글리코실화)과는 상관없이 임의의 길이의 아미노 산의 쇄를 지칭한다. 용어는 단백질 및 그의 분절을 포함한다. 폴리펩티드는 "외인성"일 수 있으며, 이는 이들이 "이종유래"이라는 것을 의미하며, 즉 사용되는 숙주 세포에 대한 이물, 예컨대 세균 세포에 의하여 생성된 인간 폴리펩티드이다. 폴리펩티드는 본원에서 아미노산 잔기 서열로서 개시된다. 이들 서열은 아미노로부터 카르복시 말단으로의 방향에서 좌측으로부터 우측으로 기록한다. 표준 명명법에 의하면, 아미노산 잔기 서열은 알라닌(Ala, A), 아르기닌(Arg, R), 아스파라긴(Asn, N), 아스파르트산(Asp, D), 시스테인(Cys, C), 글루타민(Gln, Q), 글루탐산(Glu, E), 글리신(Gly, G), 히스티딘(His, H), 이소류신(Ile, I), 류신(Leu, L), 리신(Lys, K), 메티오닌(Met, M), 페닐알라닌(Phe, F), 프롤린(Pro, P), 세린(Ser, S), 트

레오닌(Thr, T), 트립토판(Trp, W), 티로신(Tyr, Y) 및 발린(Val, V)과 같이 나타낸 3문자 또는 1문자에 의하여 명명한다.

[0278] 용어 "~의 발현을 자극한다"는 예를 들면 정상의 건강한 대조군에 비하여 발현에 영향을 미치거나, 발현 또는 활성을 유도하거나 또는 증가된/더 큰 발현 또는 활성을 유도하는 것을 의미한다.

[0279] 용어 "면역 활성화 반응", "활성화 면역 반응" 및 "면역 자극 반응"은 선천적 또는 적응 면역의 활성화 또는 효율을 개시, 유도, 향상 또는 증가시키는 반응을 지칭한다. 그러한 면역 반응은 예를 들면 수혜자 환자에서 펩티드에 대하여 유도된 이로운 체액성(항체 매개된) 및/또는 세포성(항원 특이성 T 세포 또는 그의 분비 생성물에 의하여 매개됨) 반응의 발생을 포함한다. 그러한 반응은 면역원의 투여에 의하여 유도된 능동 반응 또는 항체 또는 프라이밍된 T 세포의 투여에 의하여 유도된 수동 반응이 될 수 있다. 세포성 면역 반응은 항원 특이성 $CD4^+$ T 헬퍼 세포 및/또는 CD8+ 세포독성 T 세포를 활성화시키기 위하여 클래스 I 또는 클래스 II 주요 조직적합성 복합체("MHC") 분자와 회합된 폴리펩티드 에피토프의 제시에 의하여 유도된다. 반응은 또한 단핵구, 대식세포, NK 세포, 호염기구, 수지상 세포, 성상교세포, 소교세포 세포, 호산구의 활성화, 호중구의 활성화 또는 동원 또는 선천적 면역의 기타 성분을 수반할 수 있다. 세포 매개된 면역학적 반응의 존재는 증식 검정($CD4^+$ T 세포) 또는 세포독성 T 림프구("CTL") 검정에 의하여 결정될 수 있다. 면역원의 보호 또는 치료 효과에 대한 체액성 및 세포성 반응의 상대적 기여는 항체 및 T 세포를 면역화된 동계 동물로부터 분리에 의하여 단리시키고, 제2의 대상체에서 보호적 또는 치료적 효과를 측정하여 구별될 수 있다.

[0280] 용어 "억제성 면역 반응" 및 "면역 억제성 반응"은 선천적 또는 적응 면역의 활성화 또는 효율을 감소 또는 방지하는 반응을 지칭한다.

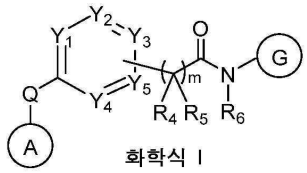
[0281] 용어 "면역 관용"은 잠재적으로 유해한 면역 반응이 예방, 억제되거나 또는 비유해 면역 반응으로 이동되는 임의의 기전을 지칭한다(문헌[Bach, et al., *N. Eng. J. Med.*, 347:911-920 (2002)] 참조).

[0282] 용어 "면역원제" 또는 "면역원"은 임의로 아주번트와 함께 포유동물에게 투여시 그 자신에 대하여 면역학적 반응을 유도할 수 있는 약제를 지칭한다.

[0283] 화합물

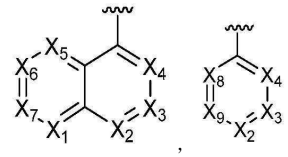
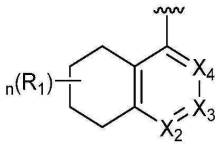
[0284] 한 측면에서, Akt3 조절제로서 화학식 I의 화합물이 기재되어 있다. 본 출원인은 놀랍게도 본원에 개시된 화합물이 Akt3 활성을 조절하며, 예를 들면 그의 구조 및 치환에 의존하여 Akt3 활성 및/또는 하류 이벤트를 활성화 또는 억제한다는 것을 밝혀냈다.

[0285] 한 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 기재되어 있다:

[0286] 

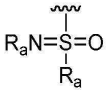
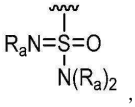
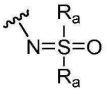
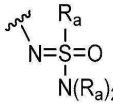
화학식 I

[0287] 상기 식에서,

[0288] A는  또는  이며,

[0289] X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 및 X_9의 각각의 경우는 독립적으로 CR_1 또는 N이며;

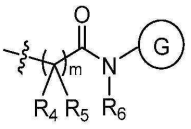
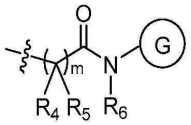
[0290] R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐,

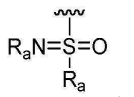
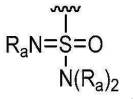
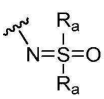
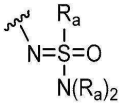
(C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , , ,  및, 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 부분 포화된 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0291] R_1의 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환되며;

[0292] n은 원자가가 허용하는 0-4의 정수이며;

[0293] Q는 $C(R_a)_2$, O, NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이며;

[0294] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 독립적으로 원자가가 허용하는 N 또는 CR_2이며; 단, 모이어티 가 Y_3 또는 Y_5에 연결되며, 모이어티 에 연결될 때 Y_3 또는 Y_5가 C이며;

[0295] R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , , , 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

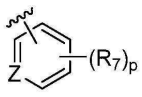
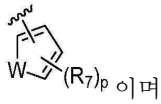
[0296] R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0297] R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0298] 또는 대안적으로 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성하며;

[0299] m은 0-3의 정수이며;

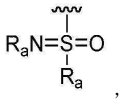
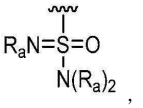
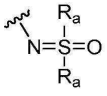
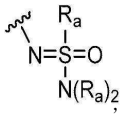
[0300] R_6은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0301] G는  또는  이며;

[0302] Z는 CR_3 또는 N이며;

[0303] W는 O, NR_8 또는 S이며; R_8은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며;

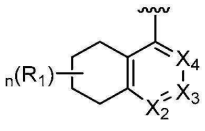
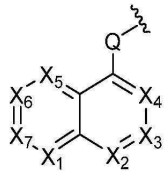
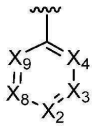
[0304] R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC 또는 $-NO_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0305] R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,  ,  ,  및  ; 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0306] 또는 대안적으로 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며;

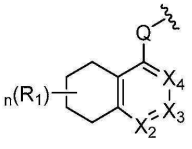
[0307] p는 원자가가 허용하는 0-3의 정수이며;

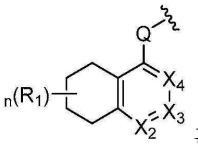
[0308] R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_3-C_7)시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R_a는 함께 취해져 할로겐 또는 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 4-6원 고리를 형성한다.

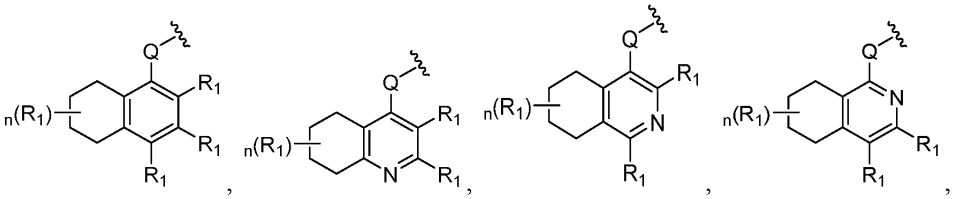
[0309] 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A는  이다. 일부 실시양태에서, A는  이다.

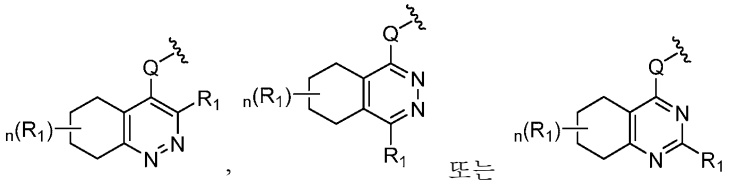
[0310] 일부 실시양태에서, Q는 $C(R_a)_2$, O 또는 NR_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 O이다. 일부 실시양태에서, Q는 NR_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 NH이다. 일부 실시양태에서, Q는 NCH_3 또는 NCH_2CH_3이다. 일부 실시양태에서, Q는 $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 N(C=O)H이다. 일부 실시양태에서, Q는 $N(C=O)CH_3$ 또는 $N(C=O)CH_2CH_3$이다. 일부 실시양태에서, Q는 NSO_2H이다. 일부 실시양태에서, Q는 NSO_2CH_3 또는 $NSO_2CH_2CH_3$이다.

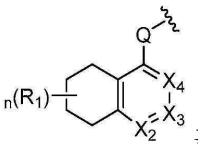
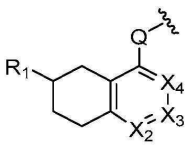
[0311] 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다.

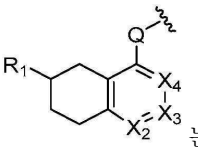
[0312] 일부 실시양태에서, Ⓐ는  이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4는 각각 독립적으로 CR_1 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4는 CH이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4 중 하나는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4 중 하나는 N이며, 나머지는 CH이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4는 2개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3 및 X_4 중 2개는 N이며, 나머지는 CH이다.

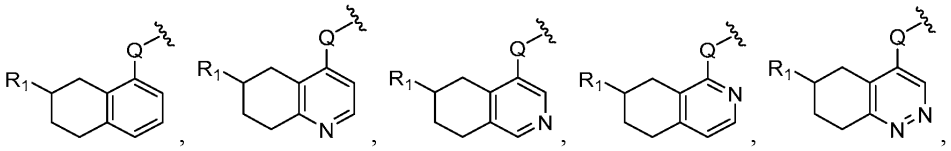
[0313] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

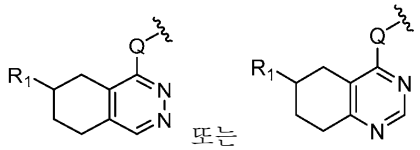
[0314] 

[0315]  또는 의 구조식을 갖는다.

[0316] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다.

[0317] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

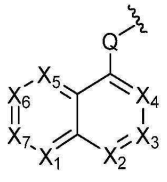
[0318] 

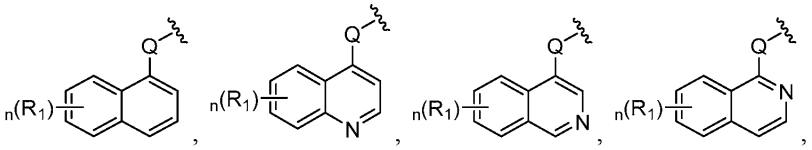
[0319]  또는 의 구조식을 갖는다.

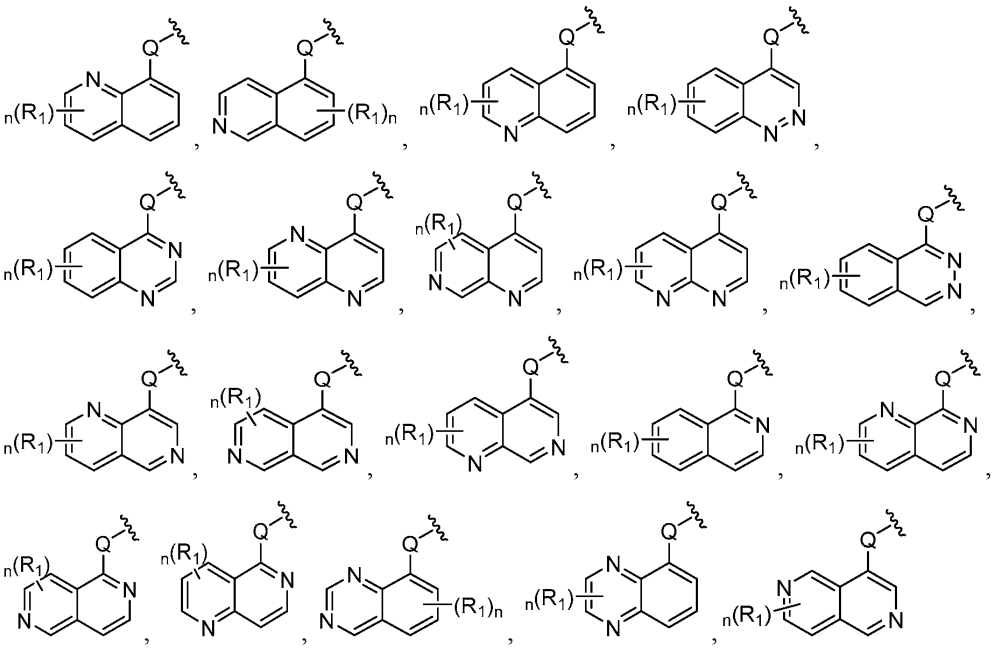
[0320] 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7은 각각 독립적으로 CR_1 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7은 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7은 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 하나는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양

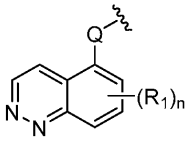
태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 하나는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 2개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 2개는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 3개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 3개는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 4개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 및 X_7 중 4개는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2는 N이며, X_7은 CR_1이며, X_1, X_3, X_4, X_5 및 X_6은 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2는 N이며, X_7은 CR_1이며, X_3은 CCH_3이며, X_1, X_4, X_5 및 X_6은 CH이다. 일부 실시양태에서, X_2 및 X_7은 N이며, X_1, X_3, X_4, X_5 및 X_6은 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2 및 X_7은 N이며, X_1, X_3, X_4, X_5 및 X_6은 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다.

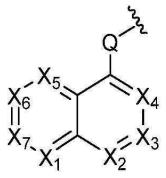
[0321] 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9는 각각 독립적으로 CR_1 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 하나는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 하나는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 2개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 2개는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 3개는 N이며, 나머지는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 3개는 N이며, 나머지는 각각 독립적으로 CH 또는 CCH_3이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 4개는 N이며, 하나는 CR_1이다. 일부 실시양태에서, X_2, X_3, X_4, X_8 및 X_9 중 4개는 N이며, 하나는 CH 또는 CCH_3이다.

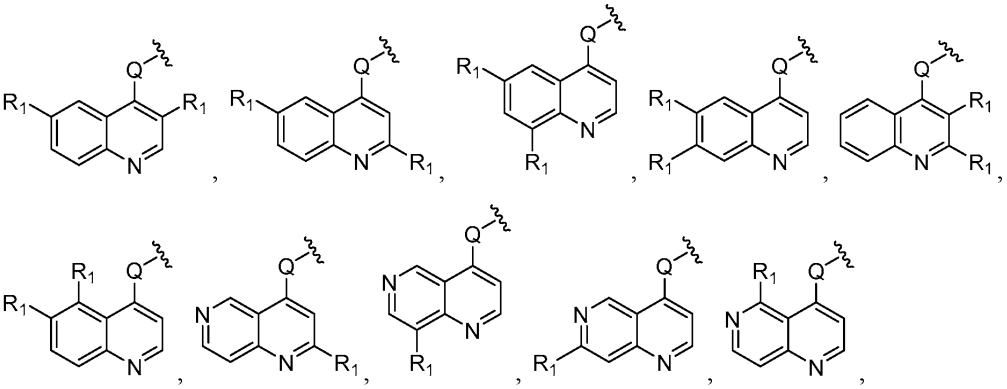
[0322] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

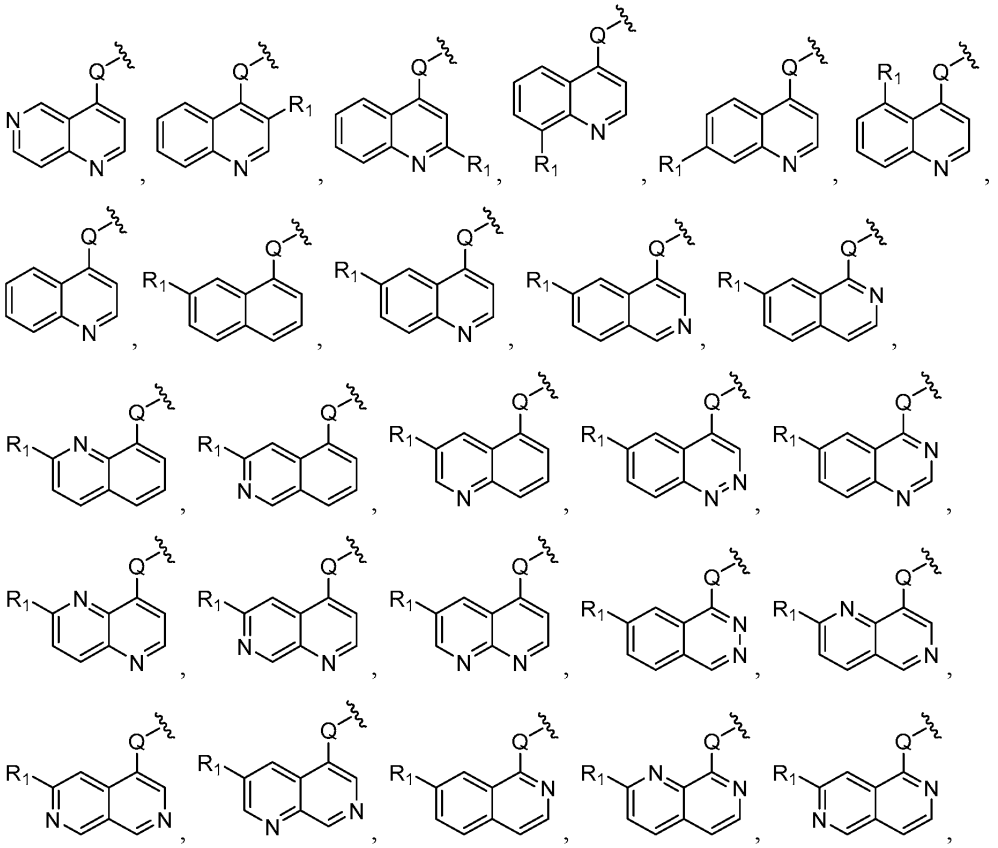
[0323] ,

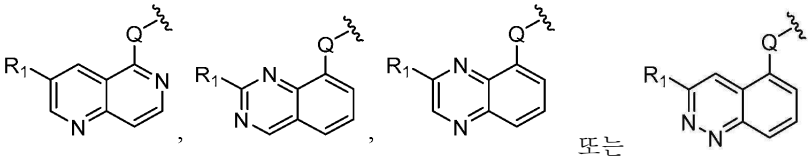
[0324] 

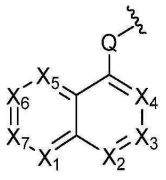
[0325] 또는  의 구조식을 갖는다.

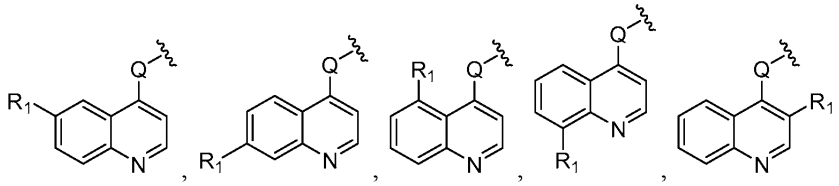
[0326] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

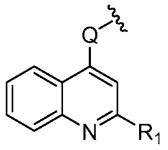
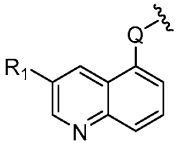
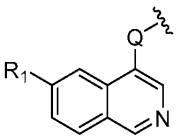
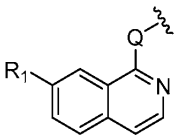
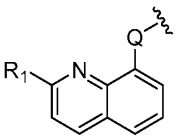
[0327] 

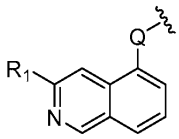
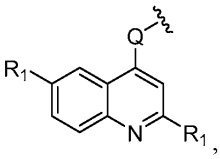
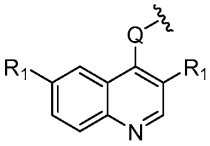
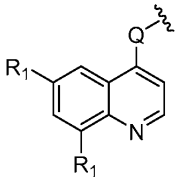
[0328] 

[0329] 
또는
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, Q는 O이다. 일부 실시양태에서, Q는 NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 NH이다. 일부 실시양태에서, Q는 NCH_3 또는 NCH_2CH_3이다.

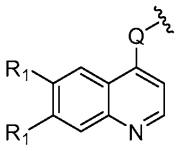
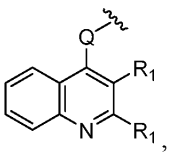
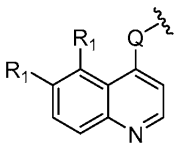
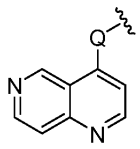
[0330] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는

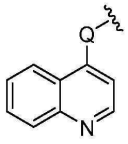
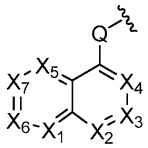
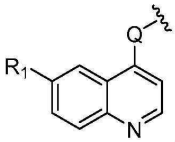
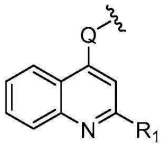
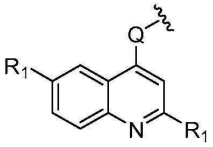
[0331] 

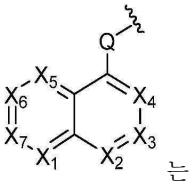
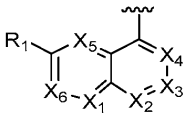
, , , , ,

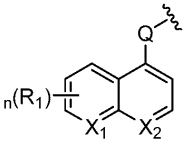
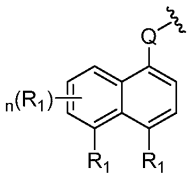
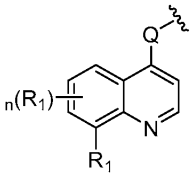
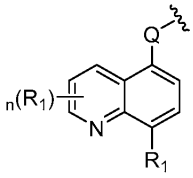
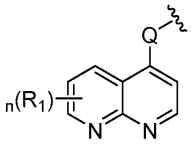
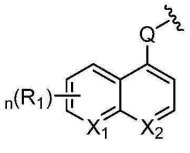
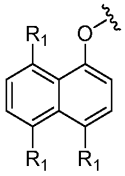
, , , ,

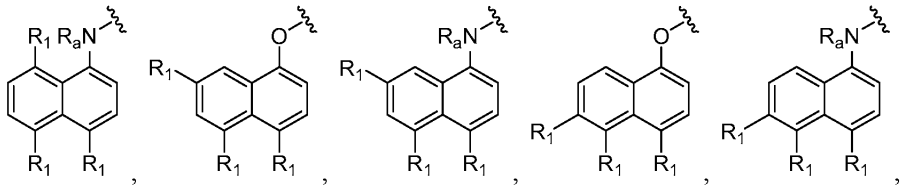
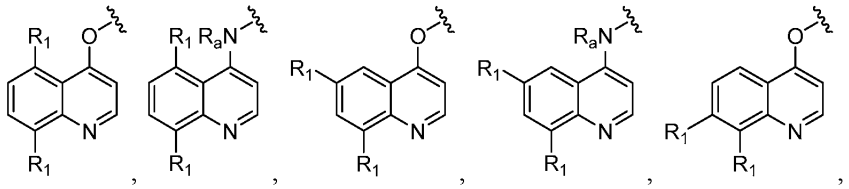
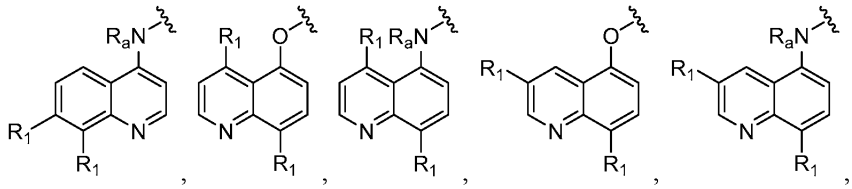
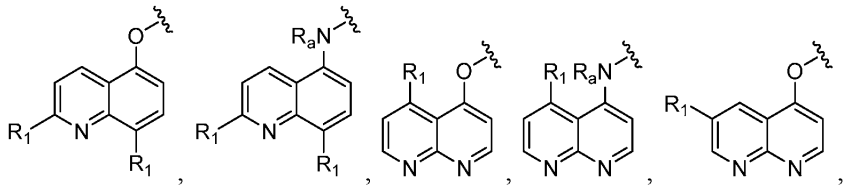
[0332]

, , , 

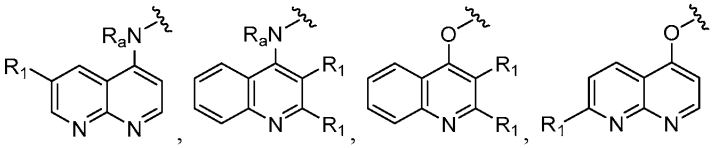
[0333] 또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 , , 또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, Q는 O이다. 일부 실시양태에서, Q는 NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 NH이다. 일부 실시양태에서, Q는 NCH_3 또는 NCH_2CH_3이다.

[0334] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 의 구조식을 갖는다.

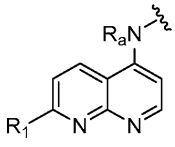
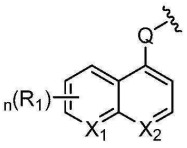
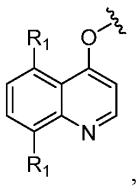
[0335] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 , , , 또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 ,

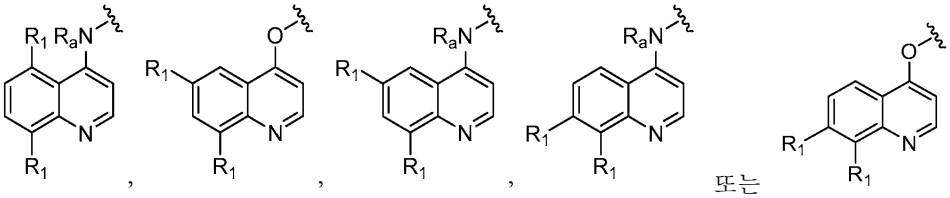
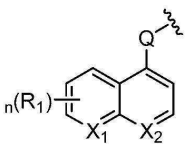
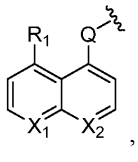





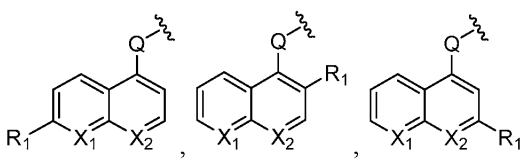
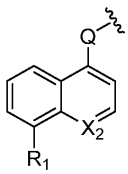
[0336]

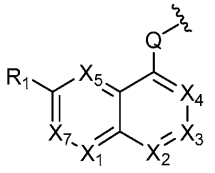
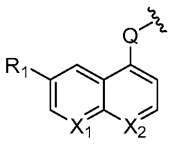


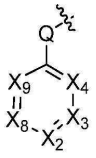
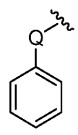
[0337] 또는

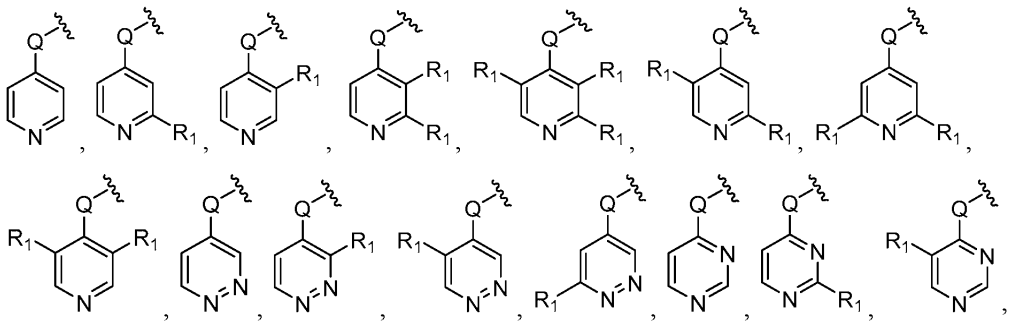
[0338]  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,

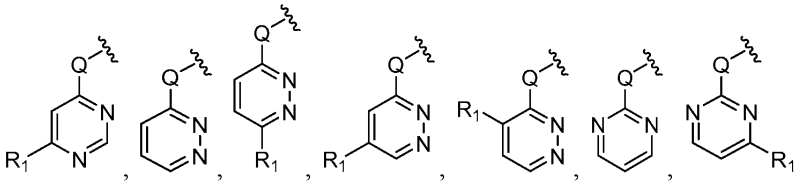
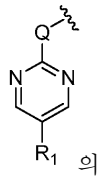
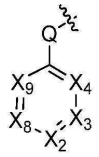
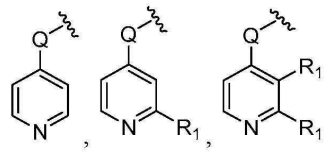
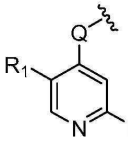
[0339]  또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,

 또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조

적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다.

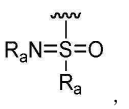
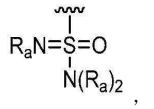
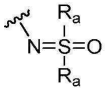
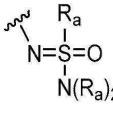
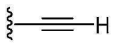
[0340] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,

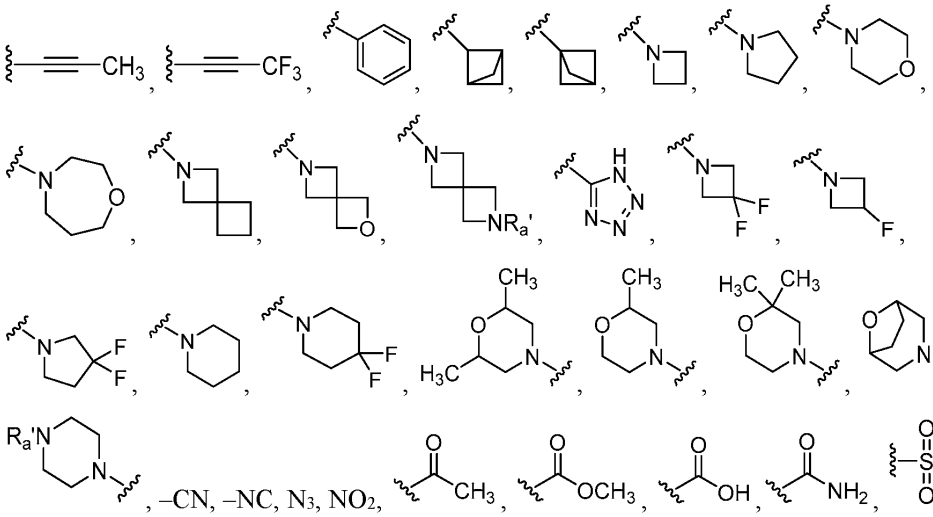
[0341] 

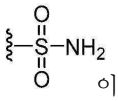
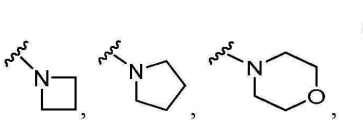
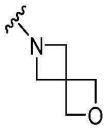
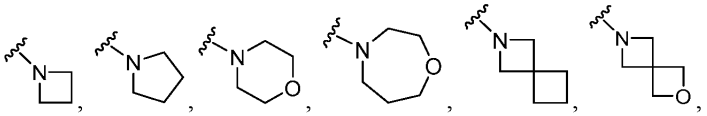
[0342]  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, Q는 O이다. 일부 실시양태에서, Q는 NR_a, $N(C=O)R_a$ 또는 NSO_2R_a이다. 일부 실시양태에서, Q는 NH이다. 일부 실시양태에서, Q는 NCH_3 또는 NCH_2CH_3이다.

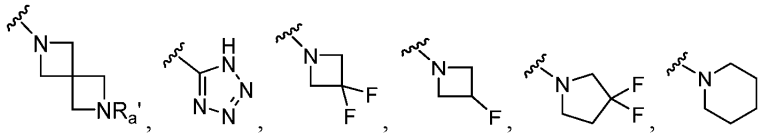
[0343] 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬(C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택되며; (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 및 (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬로 이

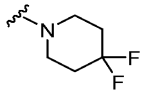
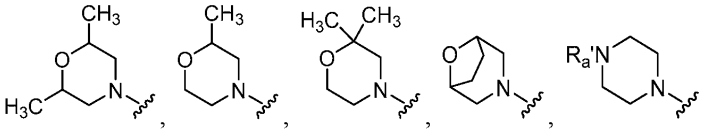
루어진 군으로부터 선택되며; (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 및 (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알킬, (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬 또는 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알케닐 또는 임의로 치환된 (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된 (C_4-C_{10})비시클로알케닐 또는 임의로 치환된 (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된 (C_4-C_{14})트리시클로알케닐 또는 임의로 치환된 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된 (C_4-C_{14})트리시클로알킬 또는 임의로 치환된 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로


, 
, 
및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, OR_a, $N(R_a)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, -CN, -NC, N_3, NO_2, COR_a, CO_2R_a, $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 아릴 및 (C_4-C_{10})비시클로알킬은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, $N(R_a)_2$ 또는 -CN이며; (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 및 (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이며; 아릴 및 (C_4-C_{10})비시클로알킬은 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬로 임의로 치환된 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 



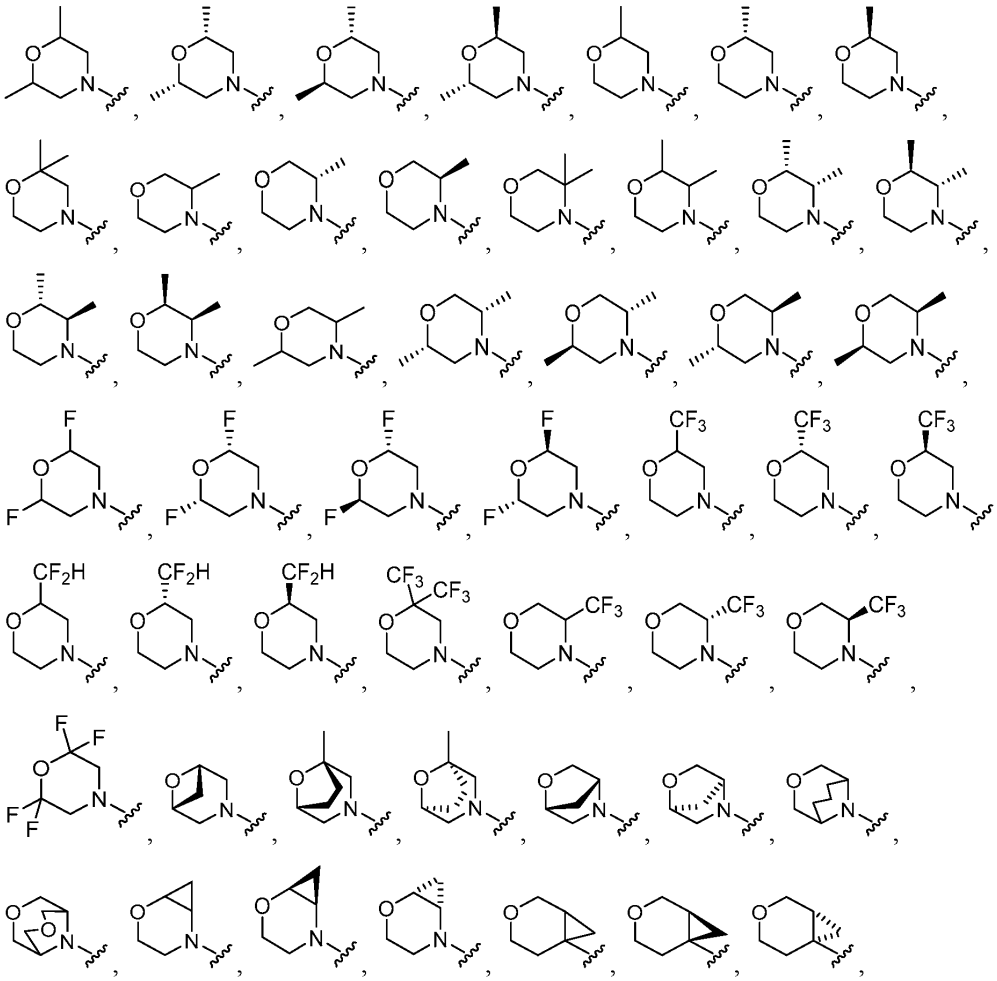
[0344] , –CN, –NC, N_3, NO_2, 또는  이며, R_a'는 H 또는 $(C_1$-$C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, CH_3, $N(CH_3)_2$,  또는  이며, R_a'는 H 또는 $(C_1$-$C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로 

[0345]  또는

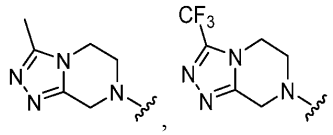
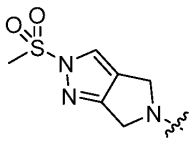
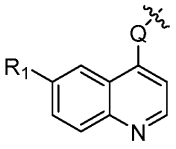
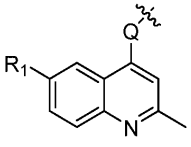
[0346]  이며, R_a'는 H 또는 $(C_1$-$C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 각각의 경우는 독립적으로  이다.

[0347] 일부 실시양태에서, R_1의 $(C_3$-$C_7)$시클로알킬, $(C_4$-$C_{10})$비시클로알킬, $(C_3$-$C_7)$헤테로시클로알킬, $(C_4$-$C_{10})$헤테로비시클로알킬, $(C_4$-$C_{10})$헤테로스피로알킬, $(C_3$-$C_7)$시클로알케닐, $(C_3$-$C_7)$헤테로시클로알케닐, $(C_4$-$C_{10})$비시클로알케닐, $(C_4$-$C_{10})$헤테로비시클로알케닐, $(C_4$-$C_{14})$트리시클로알케닐, $(C_4$-$C_{14})$헤테로트리시클로알케닐, $(C_4$-$C_{14})$트리시클로알킬, $(C_4$-$C_{14})$헤테로트리시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 할로겐, $(C_1$-$C_6)$알킬, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된다.

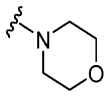
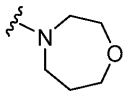
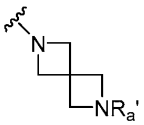
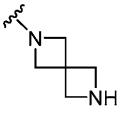
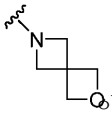
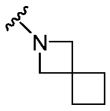
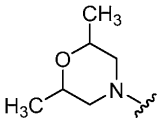
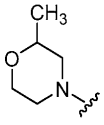
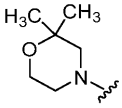
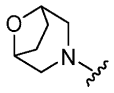
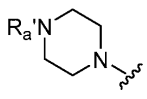
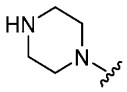
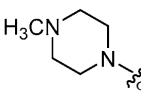
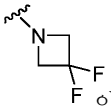
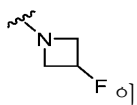
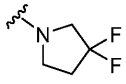
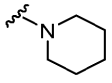
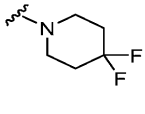
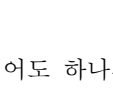
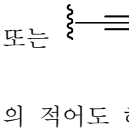
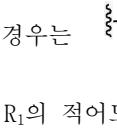
[0348] 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 하나 이상의 $(C_1$-$C_6)$알킬, 할로겐화 $(C_1$-$C_6)$알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 부분 포화 비시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

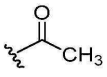
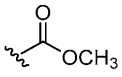
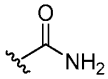
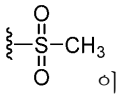
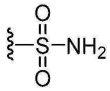


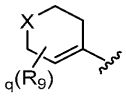
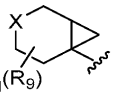
[0349]

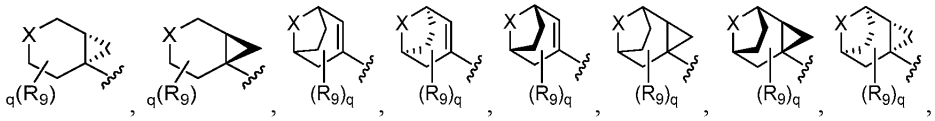
[0350]  또는  이다. 일부 실시양태에서, Ⓐ는  또는  이다.

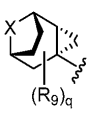
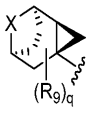
[0351] 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 H, D 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 D이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 $NHCH_3$이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다.

일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이며, R_a'는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이며, R_a'는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 ; 또는 이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 이다.

일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 -NC이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 NO_2이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 N_3이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는  이다.

[0352] 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 , ,

[0353] ,

[0354]  또는  이며; X는 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0355] 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, X는 S이다. 일부 실시양태에서, X는 CR_{15}이다. 일부 실시양태에서, X는 NR_{14}이다.

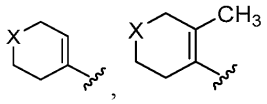
[0356] 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

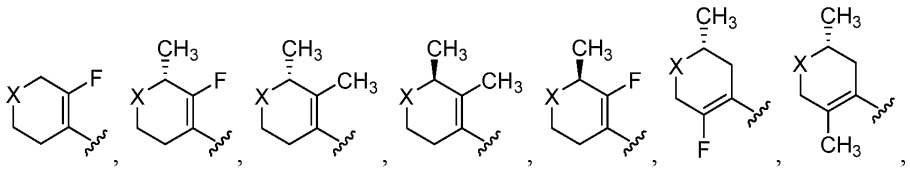
[0357] 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

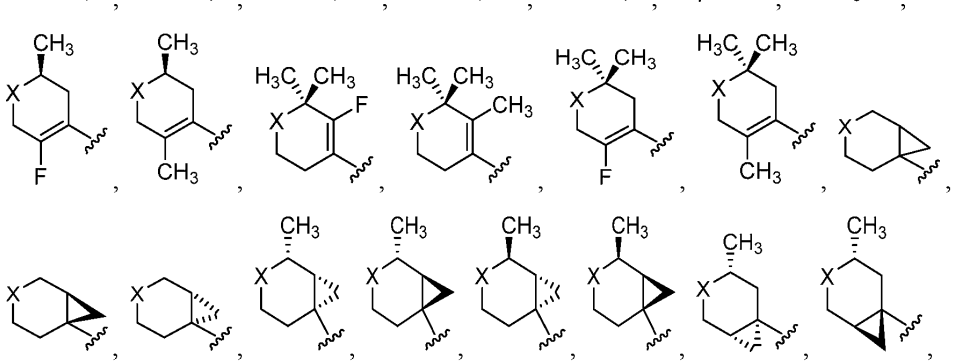
[0358] 일부 실시양태에서, q는 0이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 3이다.

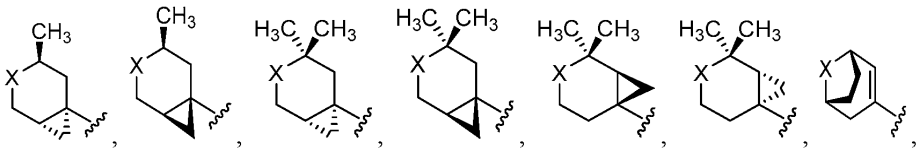
[0359] 일부 실시양태에서, R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이

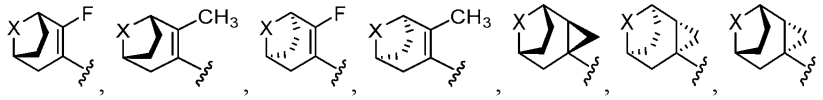
다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_7)시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H 또는 CH_3이다.

[0360] 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는 ,

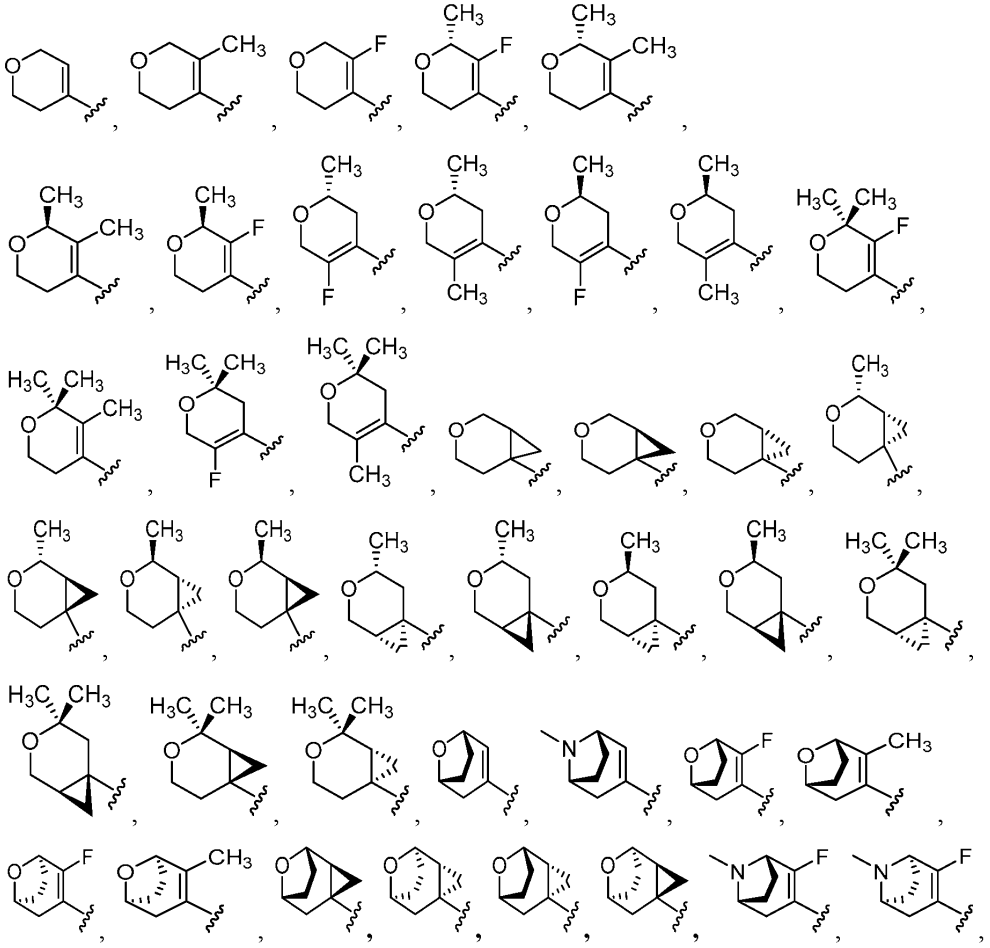


[0361] 

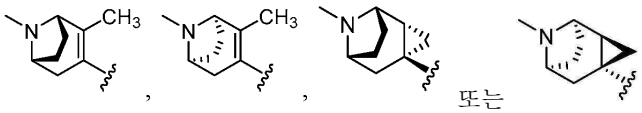
[0362] 

[0363]  또는

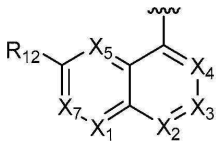
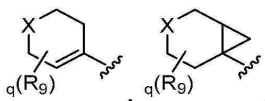
[0364]  이며; X는 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_1의 적어도 하나의 경우는

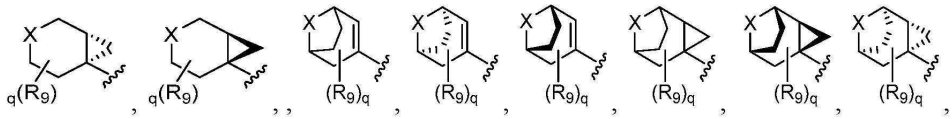


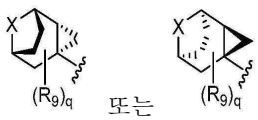
[0365]



[0366] 또는 이다.

[0367] 일부 실시양태에서, Ⓐ는  이며, R_{12}는 각각 하나 이상의 (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$에 의하여 임의로 치환된 (C_3-C_7)시클로알케닐, (C_3-C_7)헤테로시클로알케닐, (C_4-C_{10})비시클로알케닐, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알케닐, (C_4-C_{14})트리시클로알케닐 또는 (C_4-C_{14})헤테로트리시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, R_{12}는 ,

[0368] ,

[0369]  또는 이며; X는 CR_{15}, O, NR_{14} 또는 S이며; R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테

로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이며; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

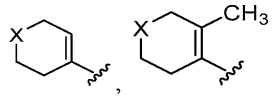
[0370] 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, X는 S이다. 일부 실시양태에서, X는 CR_{15}이다. 일부 실시양태에서, X는 NR_{14}이다.

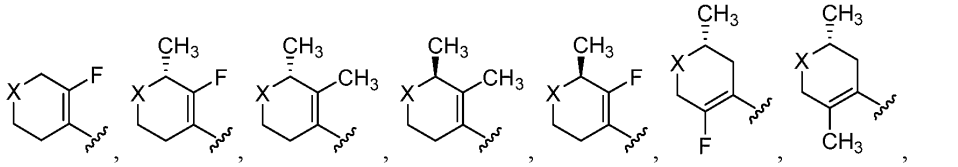
[0371] 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_9의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

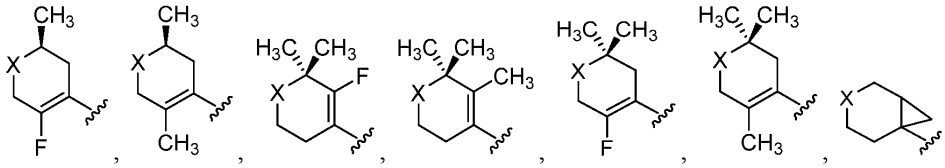
[0372] 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬, 할로겐, $-OR_a$, -CN 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 할로겐화 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_{15}의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 CH_3이다.

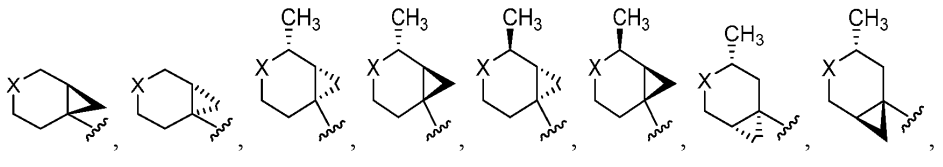
[0373] 일부 실시양태에서, q는 0이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 3이다.

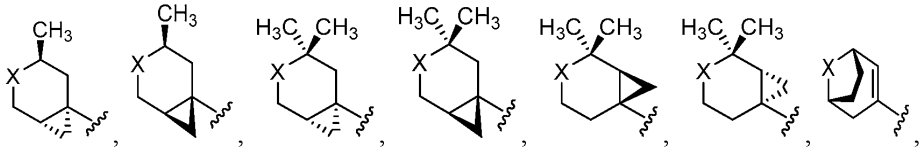
[0374] 일부 실시양태에서, R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H, (C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_7)시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_{14}는 H 또는 CH_3이다.

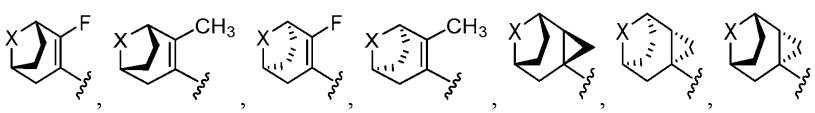
[0375] 일부 실시양태에서, R_{12}의 적어도 하나의 경우는 ,



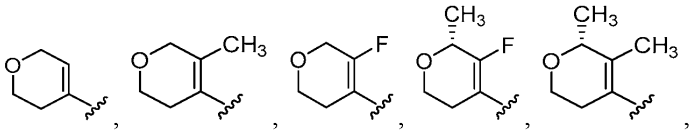


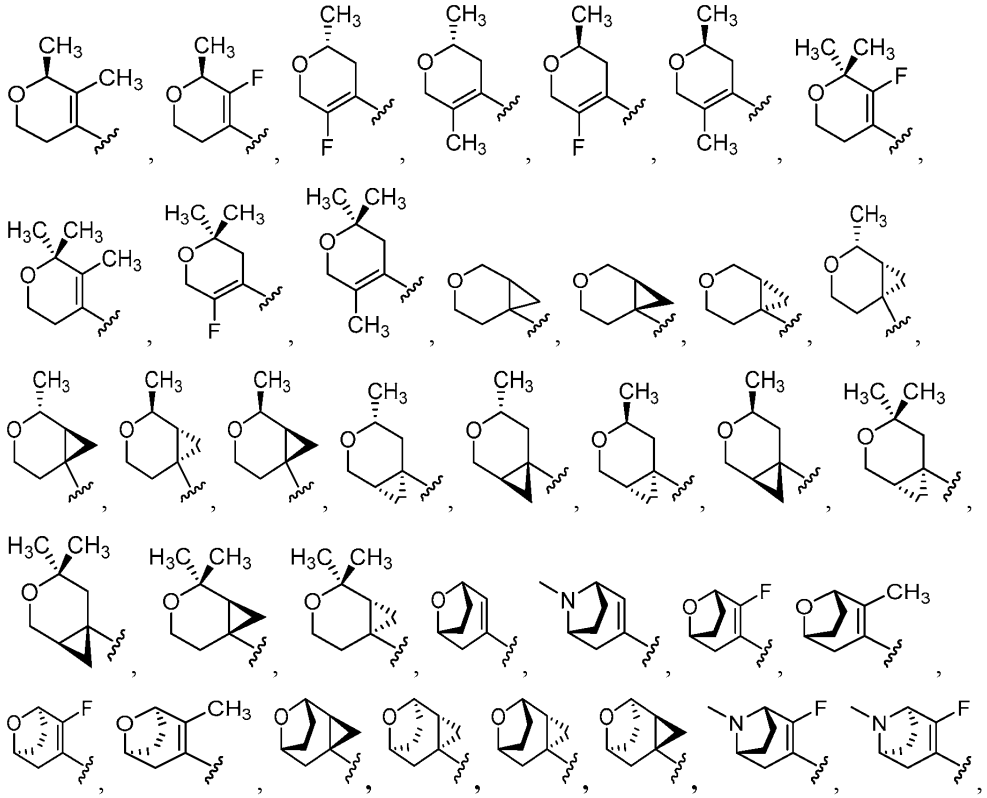


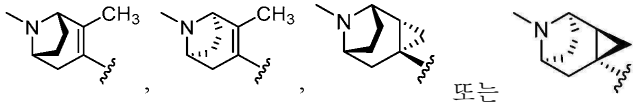
[0376] 

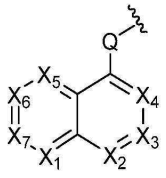
[0377]  또는

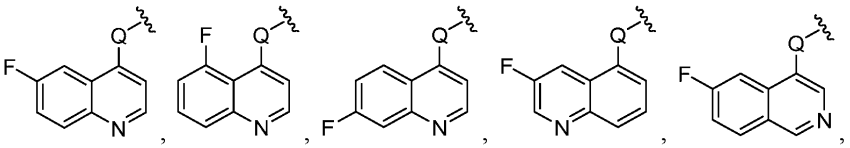
[0378]  이며; X는 O 또는 NR_{14}이며; R_{14}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_{12}의 적어도 하나의 경우는

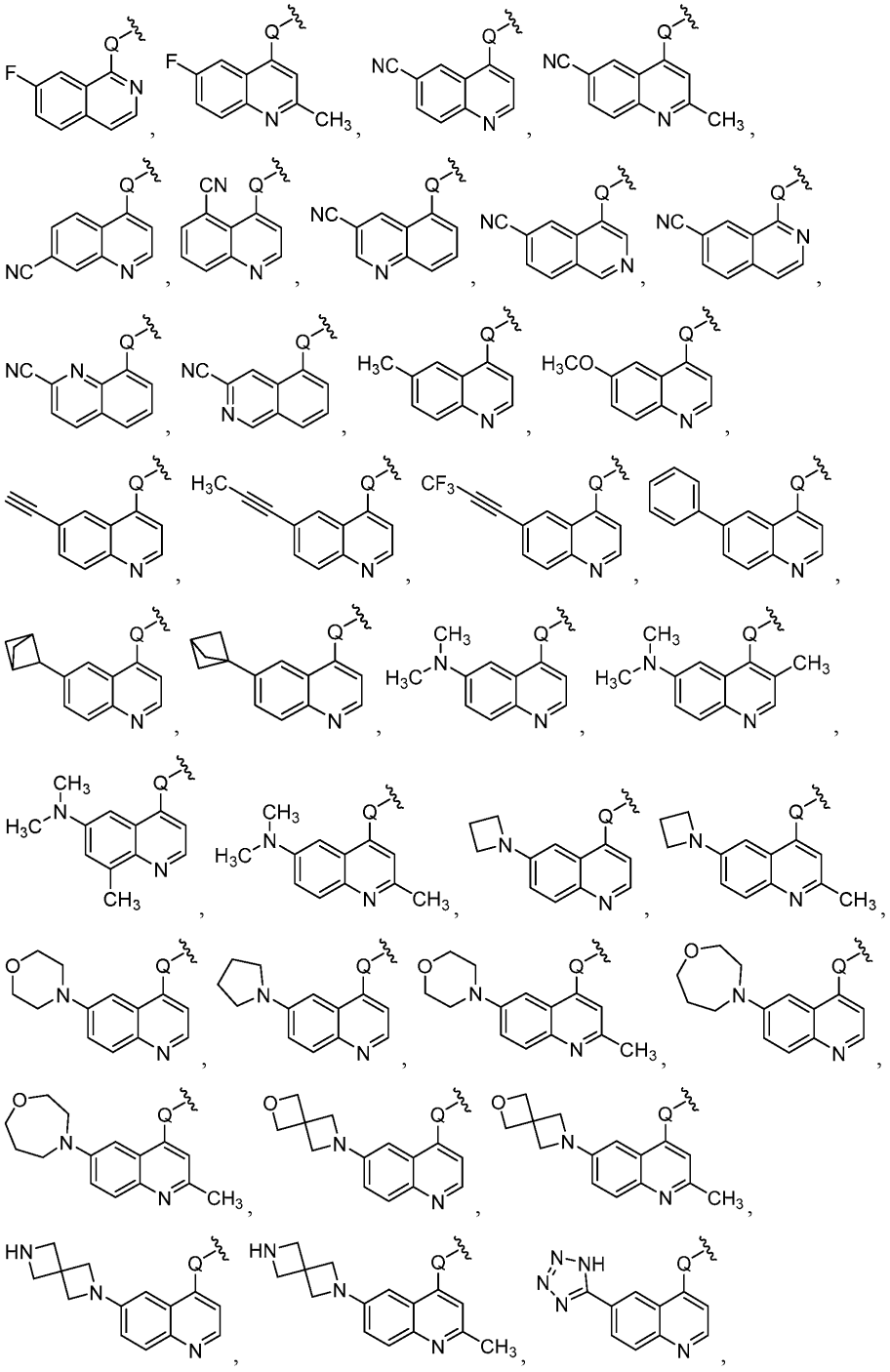
[0379] 

[0380] 

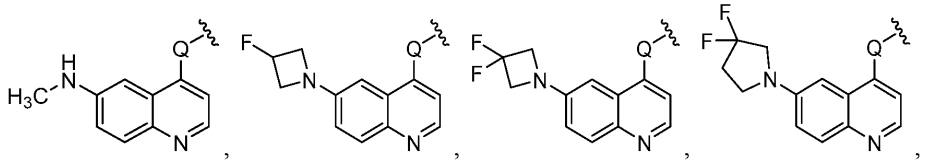
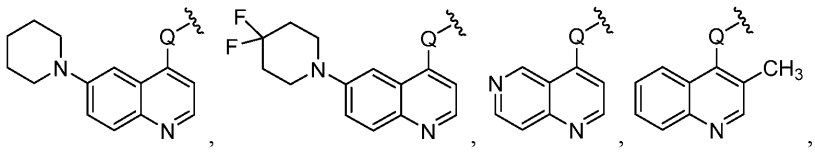
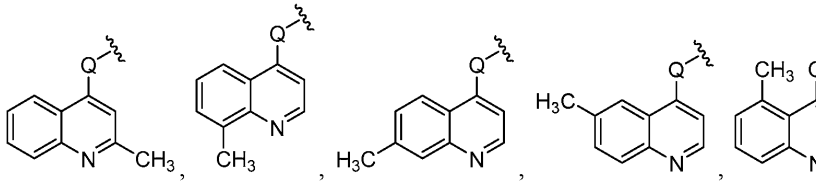
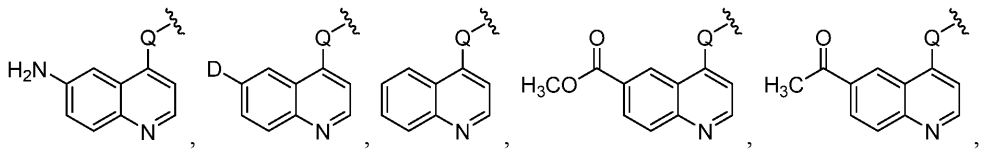
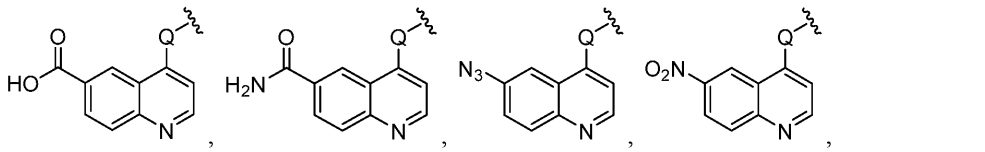
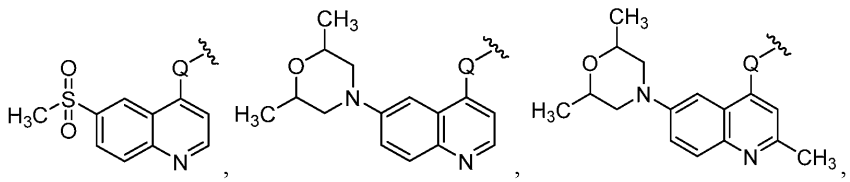
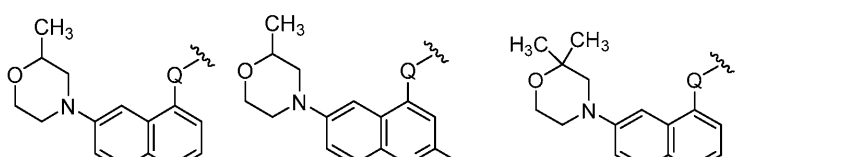
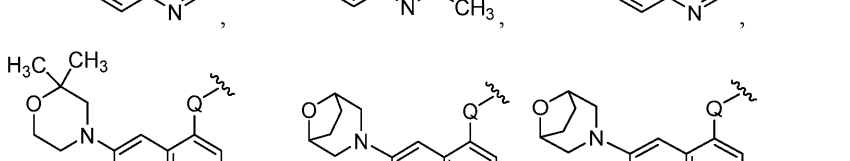
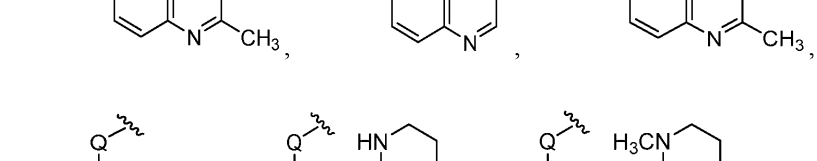
[0381]  또는 이다.

[0382] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

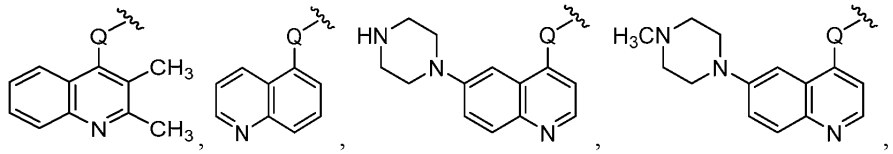
[0383] 



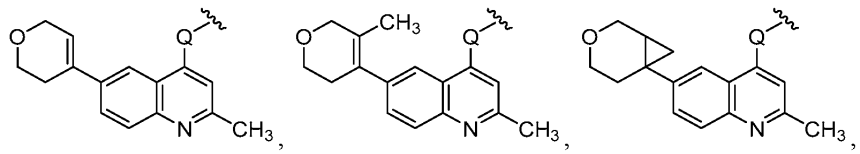
[0384]

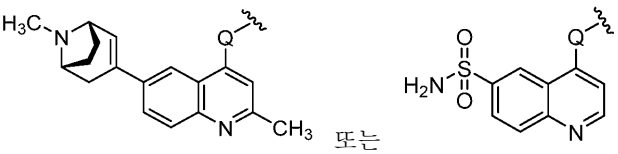










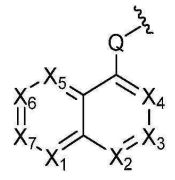
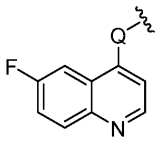
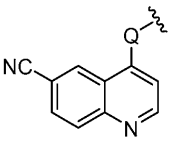
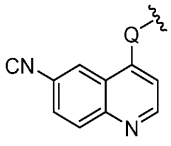
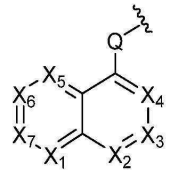
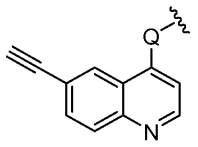
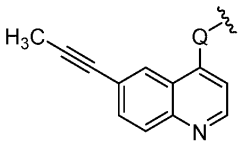
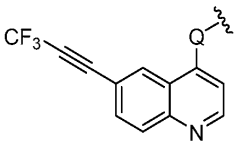
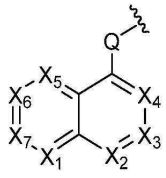
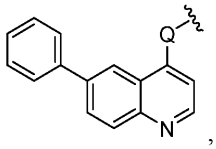
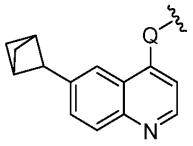
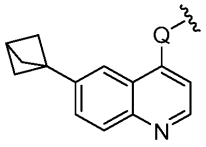
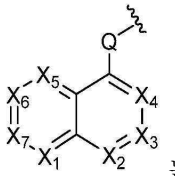
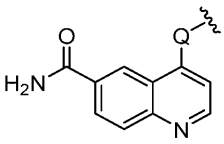
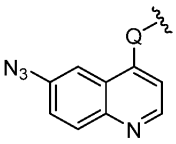
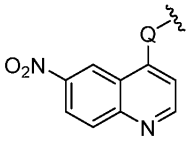
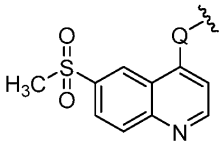
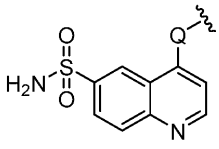
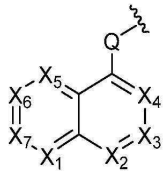
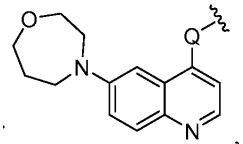
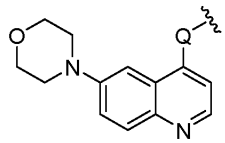
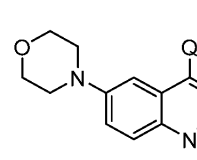
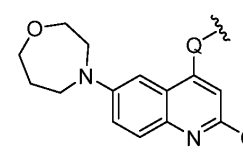
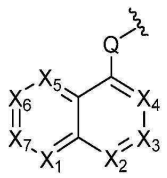
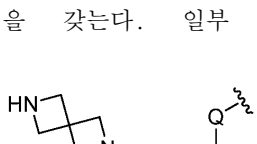
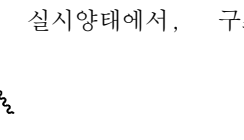
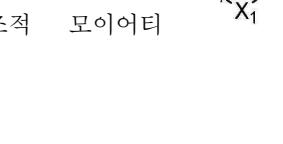
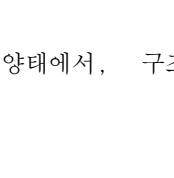
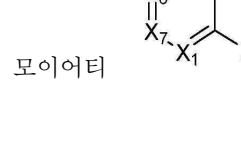
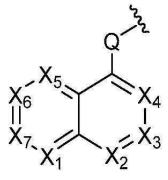
[0385]

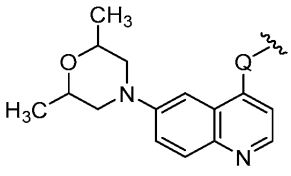
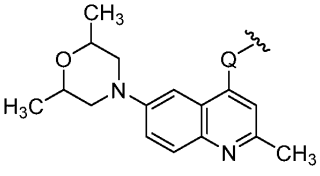
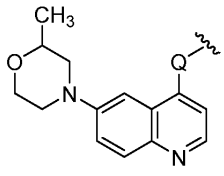


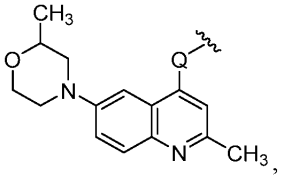
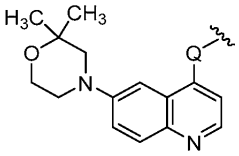
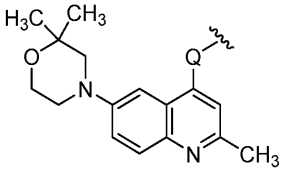
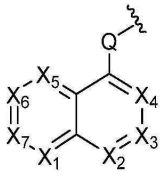
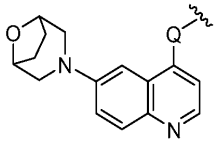
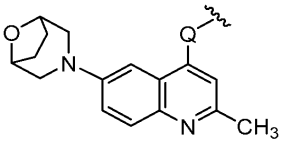
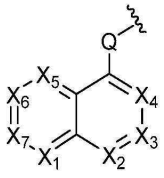
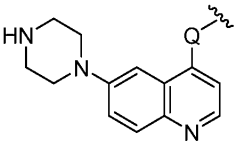
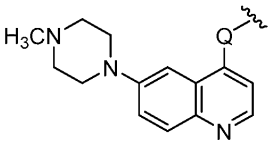
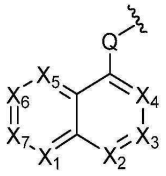
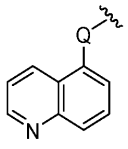
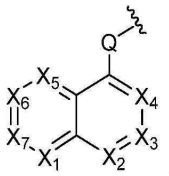
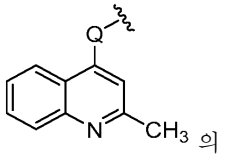
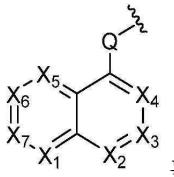
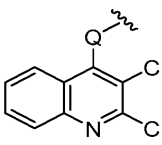
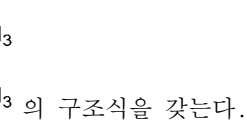
[0386]

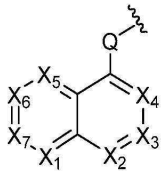


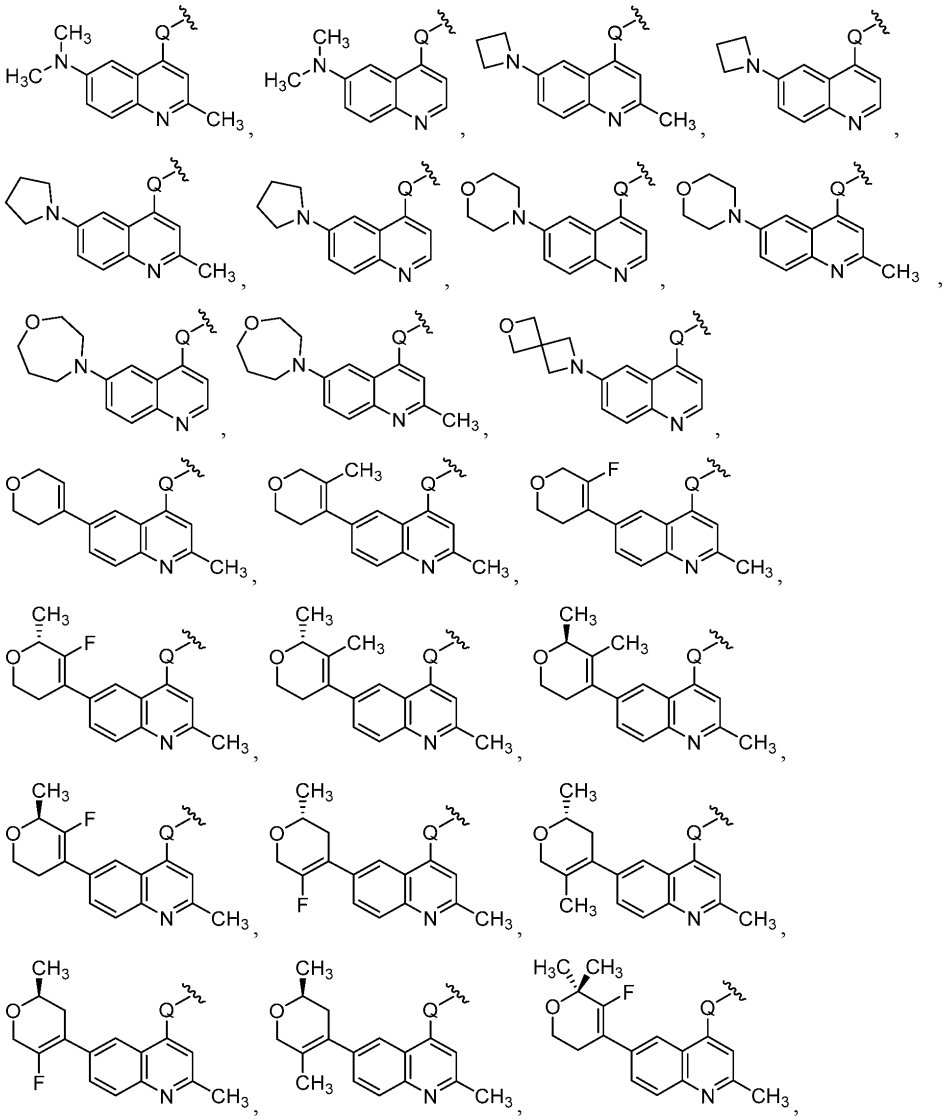
[0387] 또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어

티  는 ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 , , ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 , ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 , ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

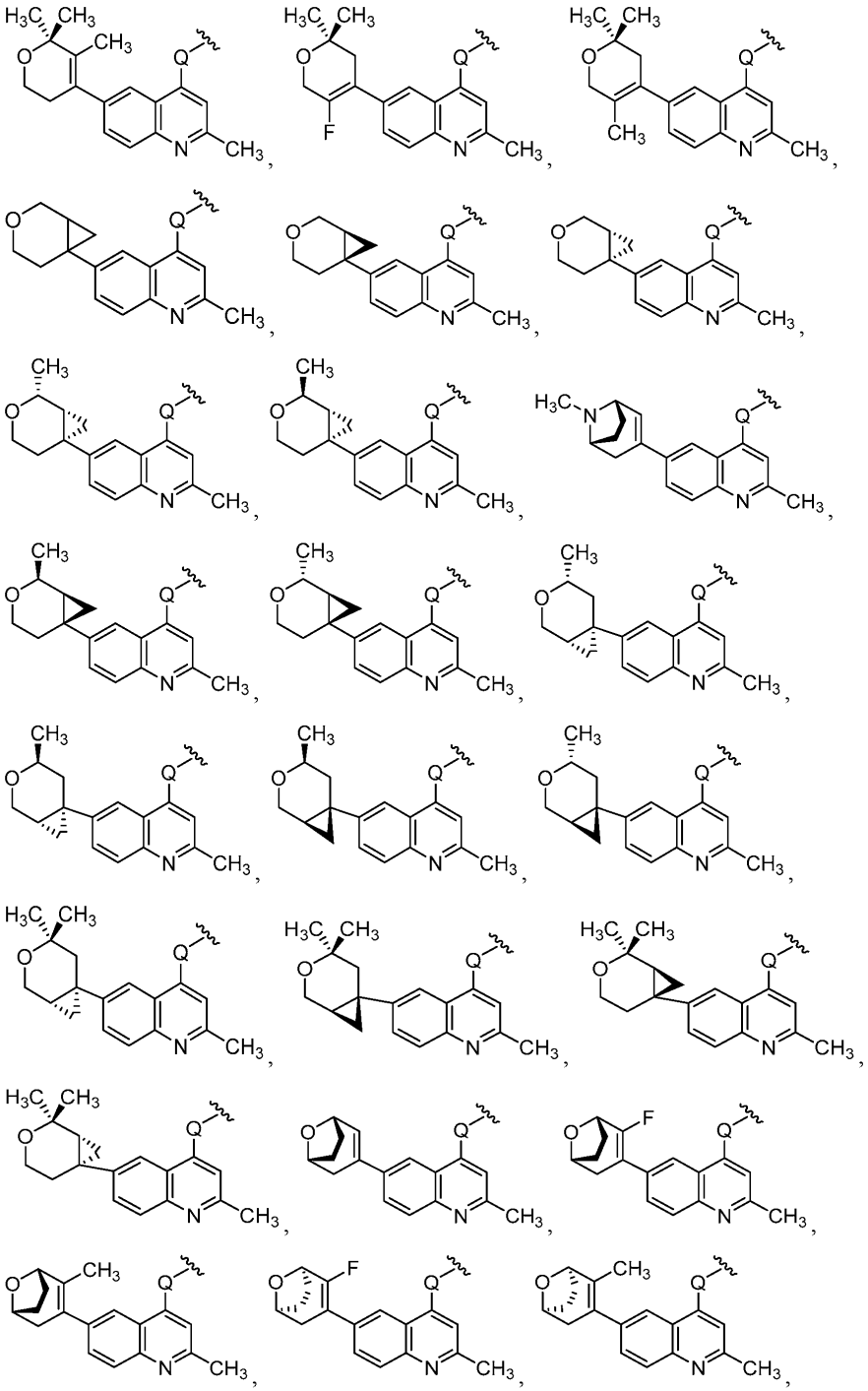




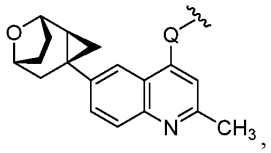
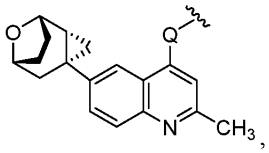
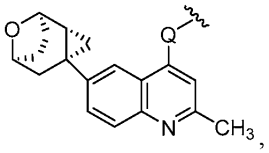
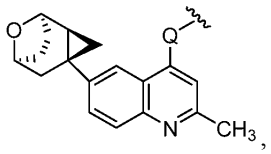
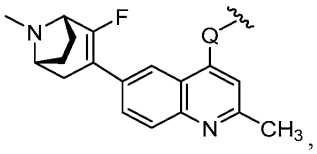
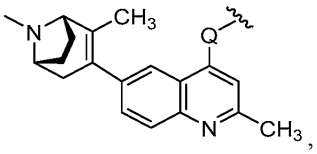
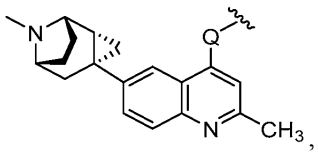
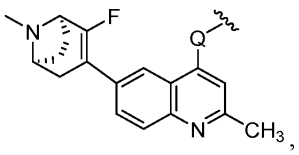
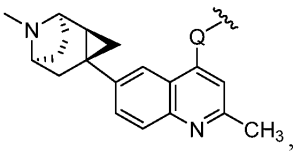
[0388] 


또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
또는 
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
또는 
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티
는
의 구조식을 갖는다.

[0389] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

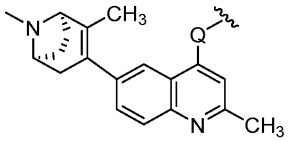
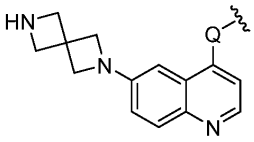


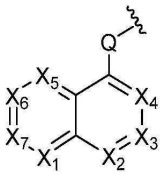
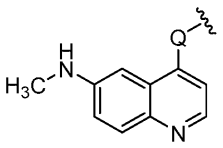
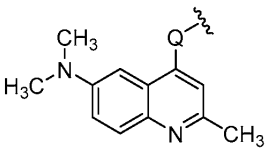
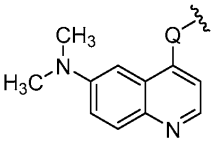
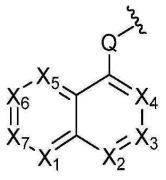
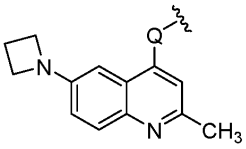
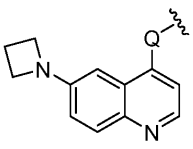
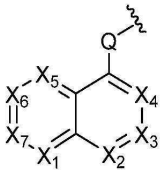
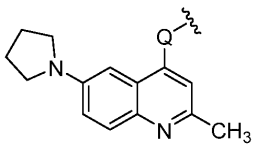
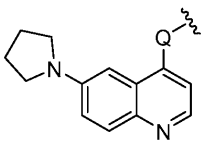
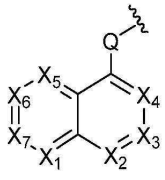
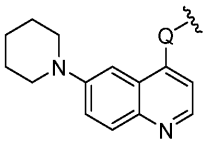
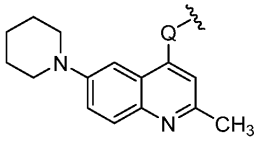
[0390]

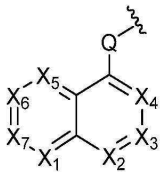
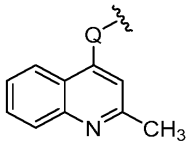
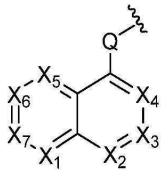
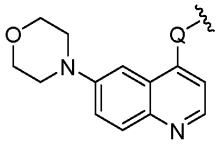
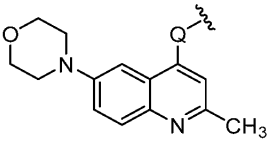
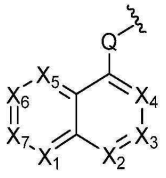
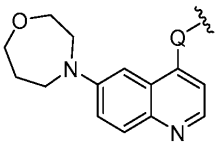
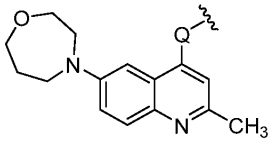
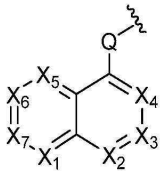
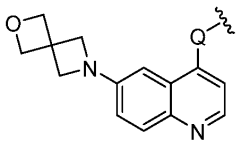
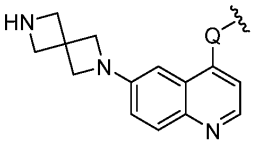
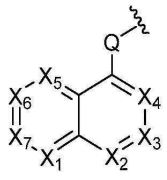
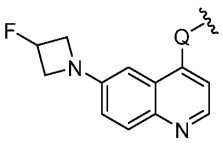
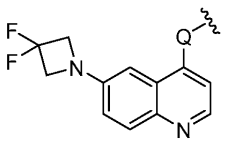
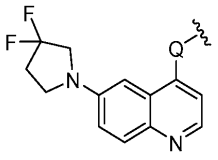
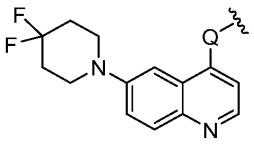
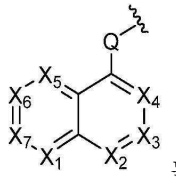
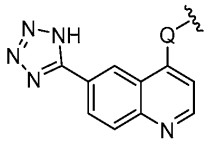
[0391] 

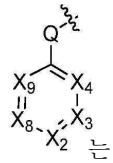
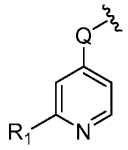
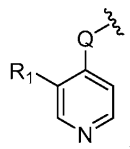
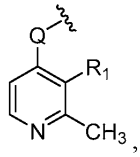
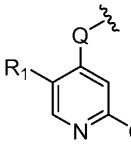
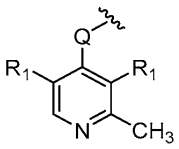
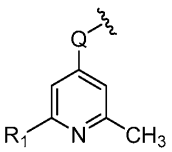
, , , , , , , , 

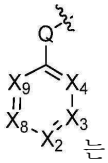
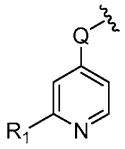
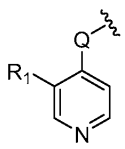
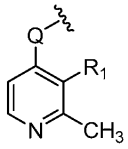
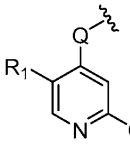
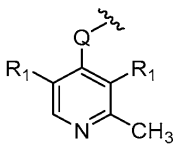
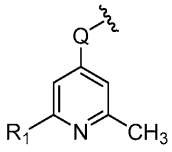
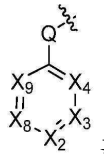
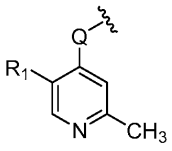
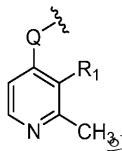
[0392]

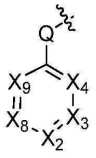
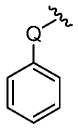
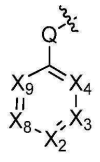
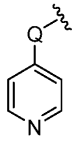
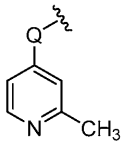
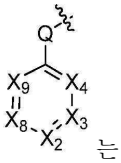
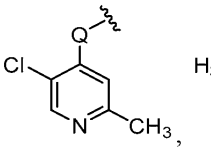
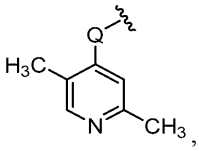
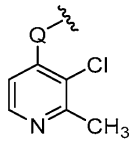
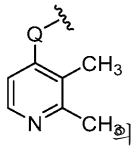
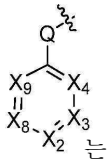
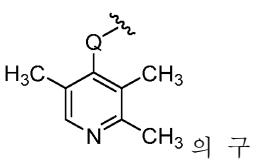
 또는 

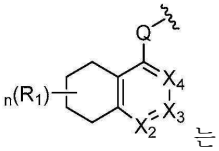
[0393] 의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티

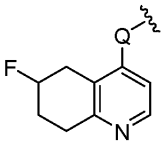
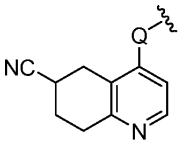
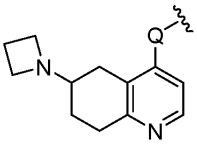
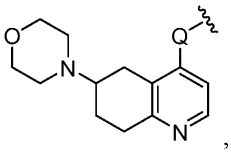

는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
또는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
또는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
또는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 
또는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

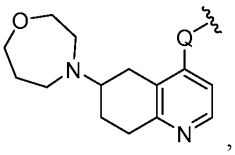
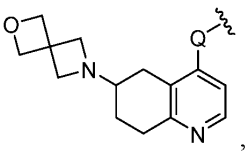
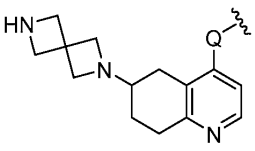
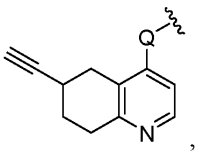
[0394] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 
, 
, 
또는 
의 구조식을

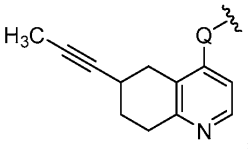
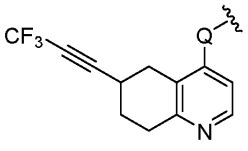
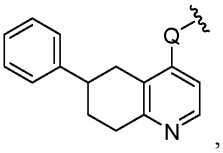
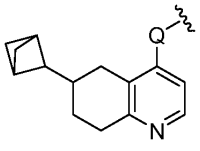
가지며, Q는 O 또는 NH이며, R_1은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이며, R_1은 H, D, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이며, R_1은 메틸 또는 Cl이다.

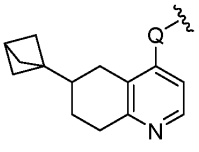
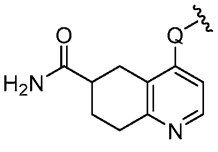
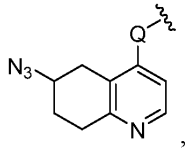
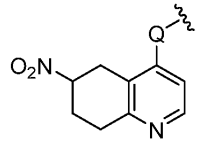
[0395] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

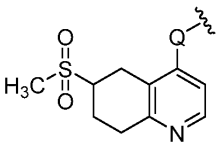
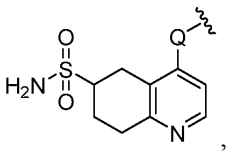
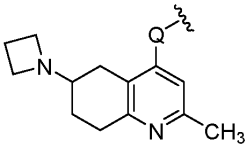
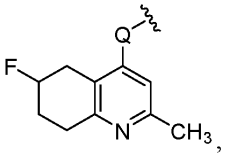
[0396] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

, , , ,

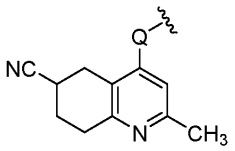
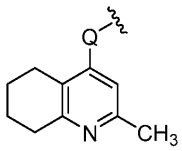
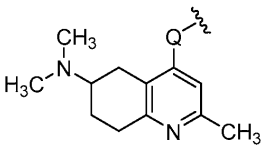
, , , ,

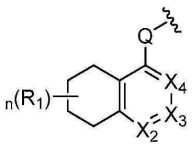
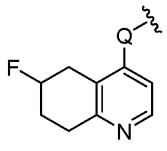
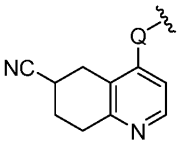
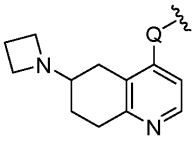
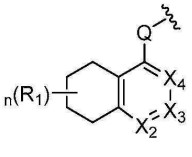
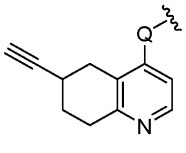
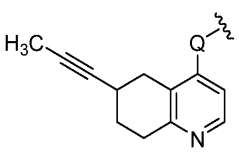
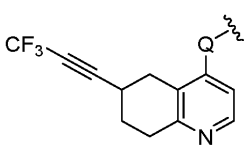
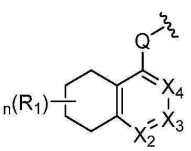
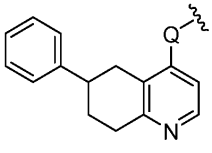
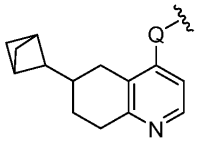
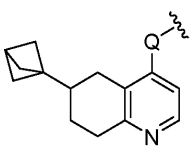
, , , ,

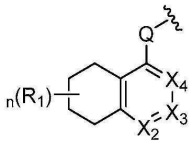
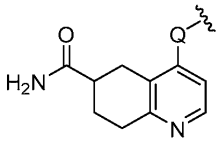
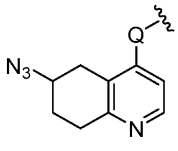
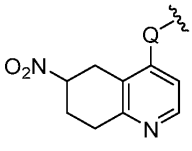
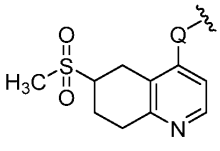
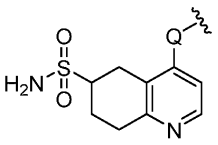
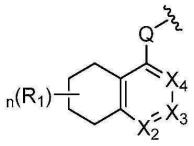
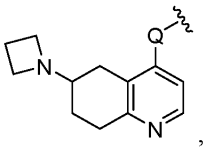
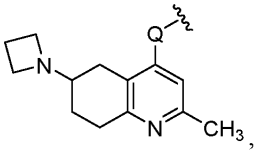
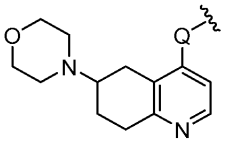
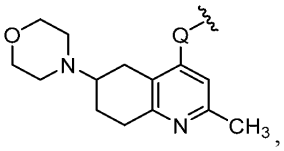
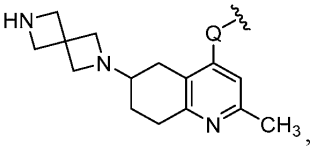
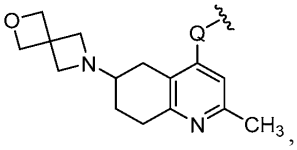
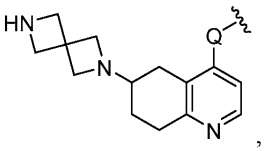
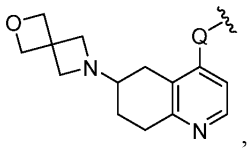
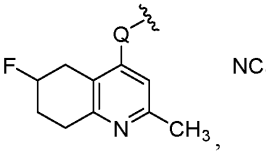
, , , ,

, , , ,

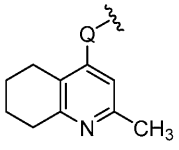
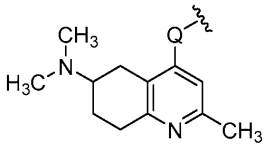
[0397]

.  또는  의 구조식을 가지며, Q는 O 또는 NH이다.

[0398] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는  의 구조식

을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는     또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는         

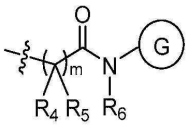
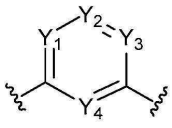
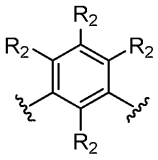
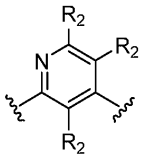
[0399]

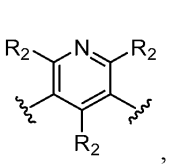
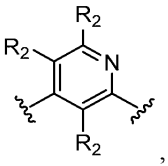
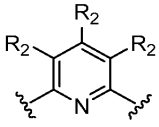
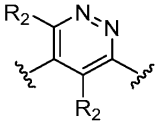
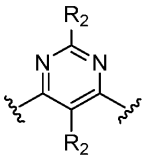
 또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, Q는 O 또는 NH이다.

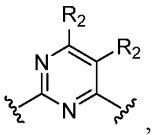
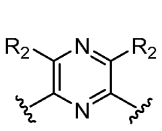
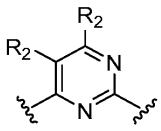
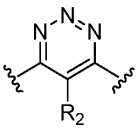
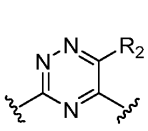
[0400]

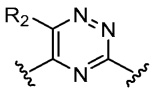
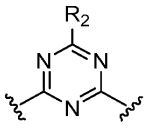
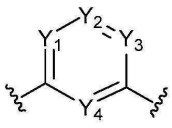
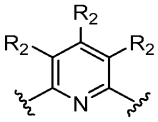
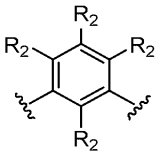
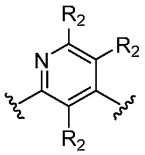
[0401] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia의 구조식을 갖는다.

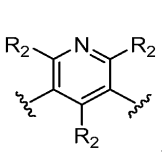
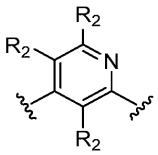
[0402] 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 독립적으로 CR_2 또는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 CR_2이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 CH이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5는 각각 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 하나는 CR_2이며, 나머지는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 하나는 CH이며, 나머지는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 2개는 CR_2이며, 나머지는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 2개는 CH이며, 나머지는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 3개는 CR_2이며, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 2개는 N이다. 일부 실시양태에서, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 3개는 CH이며, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 및 Y_5 중 2개는 N이다.

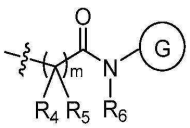
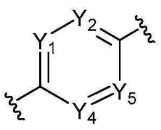
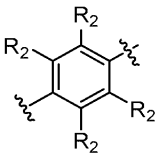
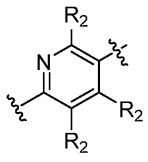
[0403] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  는  ,  ,

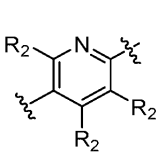
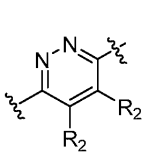
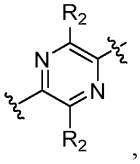
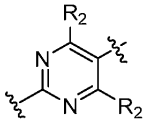
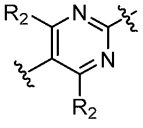
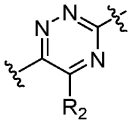
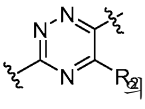
[0404]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

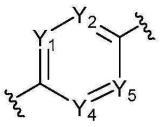
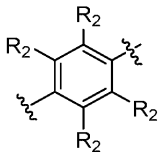
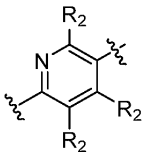
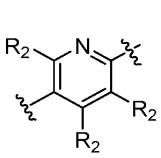
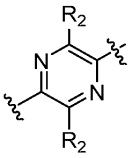
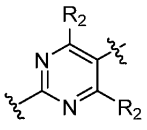
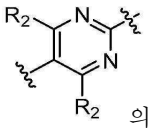
[0405]  ,  ,  ,  ,  ,

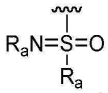
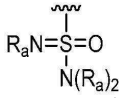
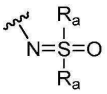
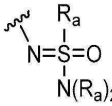
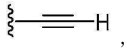
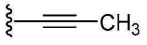
[0406]  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,

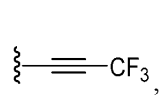
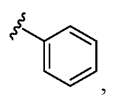
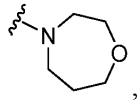
[0407]  또는  의 구조식을 갖는다.

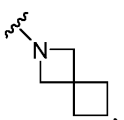
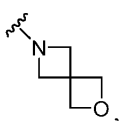
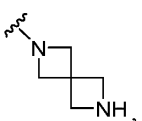
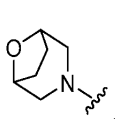
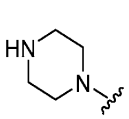
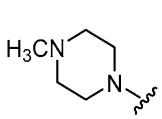
[0408] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  는  ,  ,

[0409]  ,  ,  ,  ,  ,  또는  의 구조

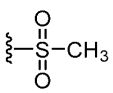
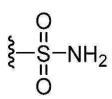
식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  또는  의 구조식을 갖는다.

[0410] 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 및 (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로  ,  ;  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, OR_a, $N(R_a)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, -CN, -NC, N_3, NO_2, COR_a, CO_2R_a, $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, $N(R_a)_2$ 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$,  ,  ,

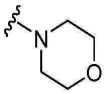
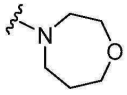
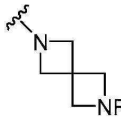
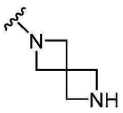
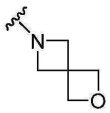
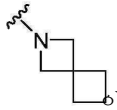
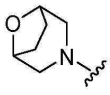
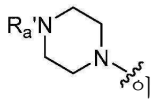
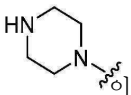
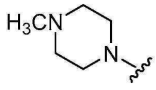
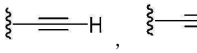
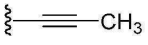
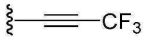
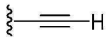
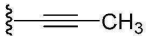
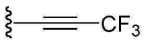
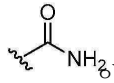
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

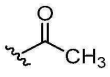
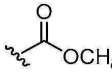
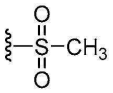
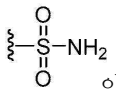
 ,  ,  ,  ,  ,  , -CN, -NC, N_3,

[0411]

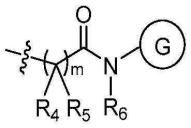
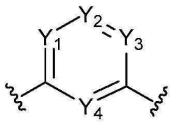
[0412] NO_2,  ,  ,  ,  ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 각

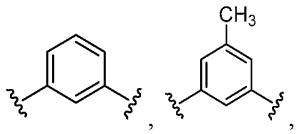
각의 경우는 독립적으로 H, D, F, CH_3, $N(CH_3)_2$,  또는  이다.

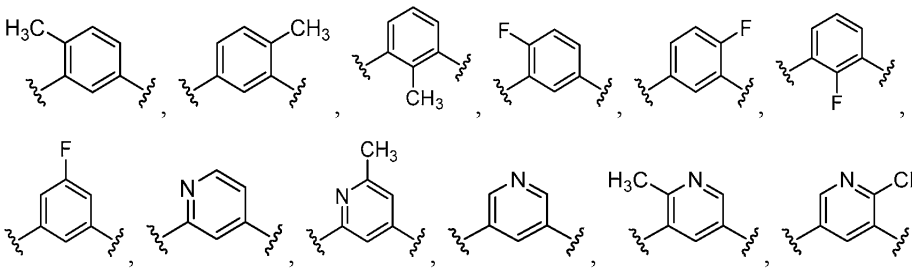
[0413] 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 H, D 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 D이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 이며, R_a'는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 이며, R_a'는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 -NC이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태

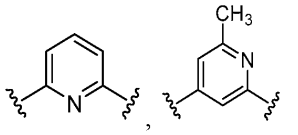
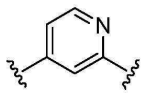
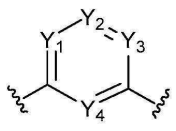
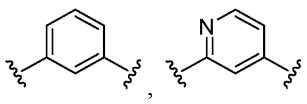
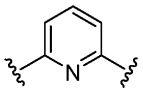
에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 NO_2이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 N_3이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는  이다.

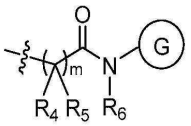
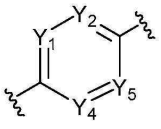
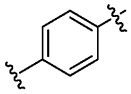
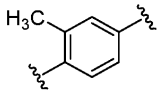
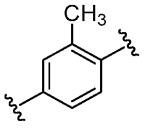
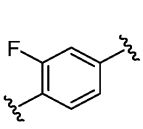
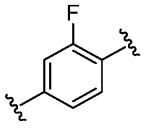
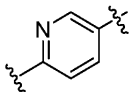
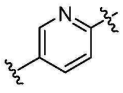
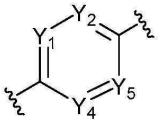
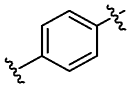
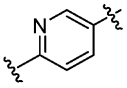
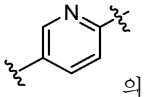
[0414] 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-N(R_a)_2$, NO_2 및 $-OR_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_2의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, CH_3, CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 $-N(R_a)_2$, NO_2 또는 $-OR_a$이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 H, CH_3, OH, NH_2 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_2의 적어도 하나의 경우는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_2는 H 또는 CH_3이다.

[0415] 일부 실시양태에서, 모이어티  는 Y_5에 연결되며, 구조적 모이어티  는

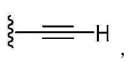
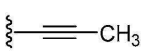
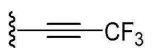
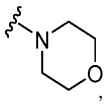
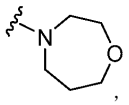
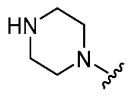
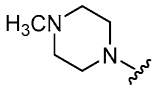


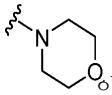
[0416] 

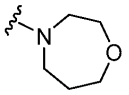
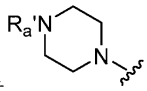
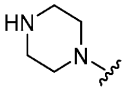
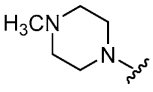
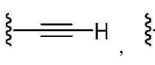
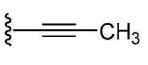
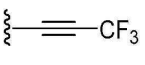
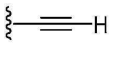
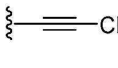
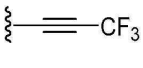
[0417]  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  또는  의 구조식을 갖는다.

[0418] 일부 실시양태에서, 모이어티  는 Y_3에 연결되며, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  또는  의 구조식을 갖는다.

[0420] 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 2 또는 3이다.

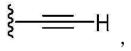
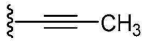
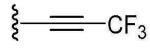
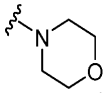
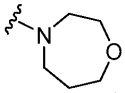
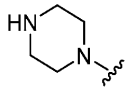
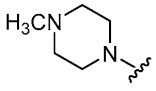
[0421] 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬 및 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 $N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, CH_3, $N(CH_3)_2$,  또는  이다.

[0422] 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 H 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다.

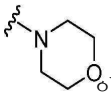
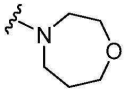
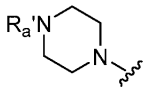
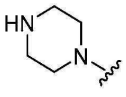
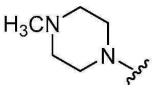
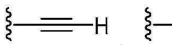
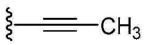
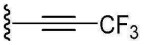
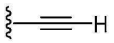
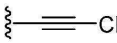
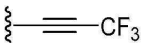
일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이며, R_a'는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는  이다.

[0423] 일부 실시양태에서, R_4의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-N(R_a)_2$, NO_2 및 $-OR_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 H, CH_3, OH, NH_2 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 OH 또는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_4의 적어도 하나의 경우는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_4는 H 또는 CH_3이다.

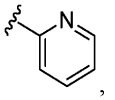
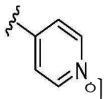
[0424] 일부 실시양태에서, 임의의 2개의 R_4 기가 이들이 연결되어 있는 2개의 이웃하는 탄소 원자와 함께 취해져 2개의 이웃하는 탄소에 연결되어 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성한다.

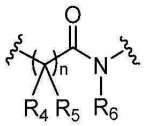
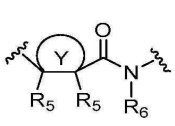
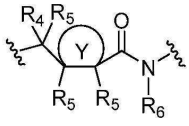
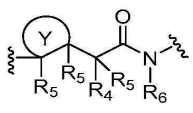
[0425] 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$ 및 $-N(R_a)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬 및 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 $N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, F, CH_3, $N(CH_3)_2$, 또는 이다.

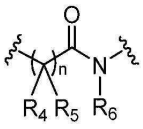
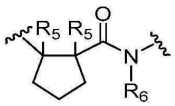
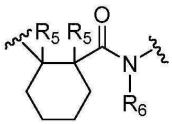
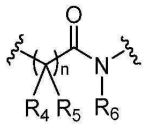
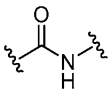
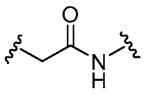
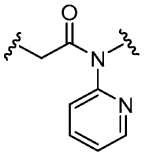
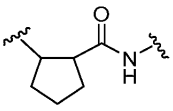
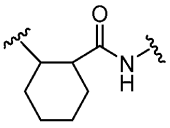
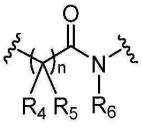
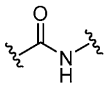
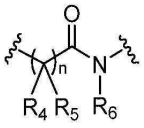
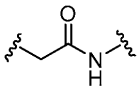
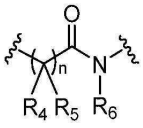
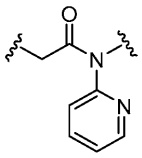
[0426] 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 H 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경

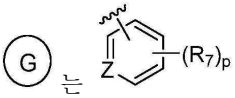
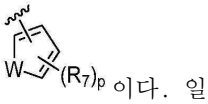
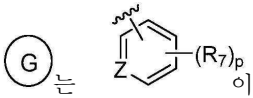
우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이며, R_a'는 H 또는 $(C_1$-$C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 ,  또는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 이다.

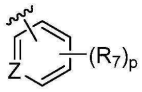
[0427] 일부 실시양태에서, R_5의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, $(C_1$-$C_6)$알킬, $(C_1$-$C_6)$할로알킬, $-N(R_a)_2$, NO_2 및 $-OR_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 H, CH_3, OH, NH_2 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 OH 또는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_5의 적어도 하나의 경우는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_5는 H 또는 CH_3이다.

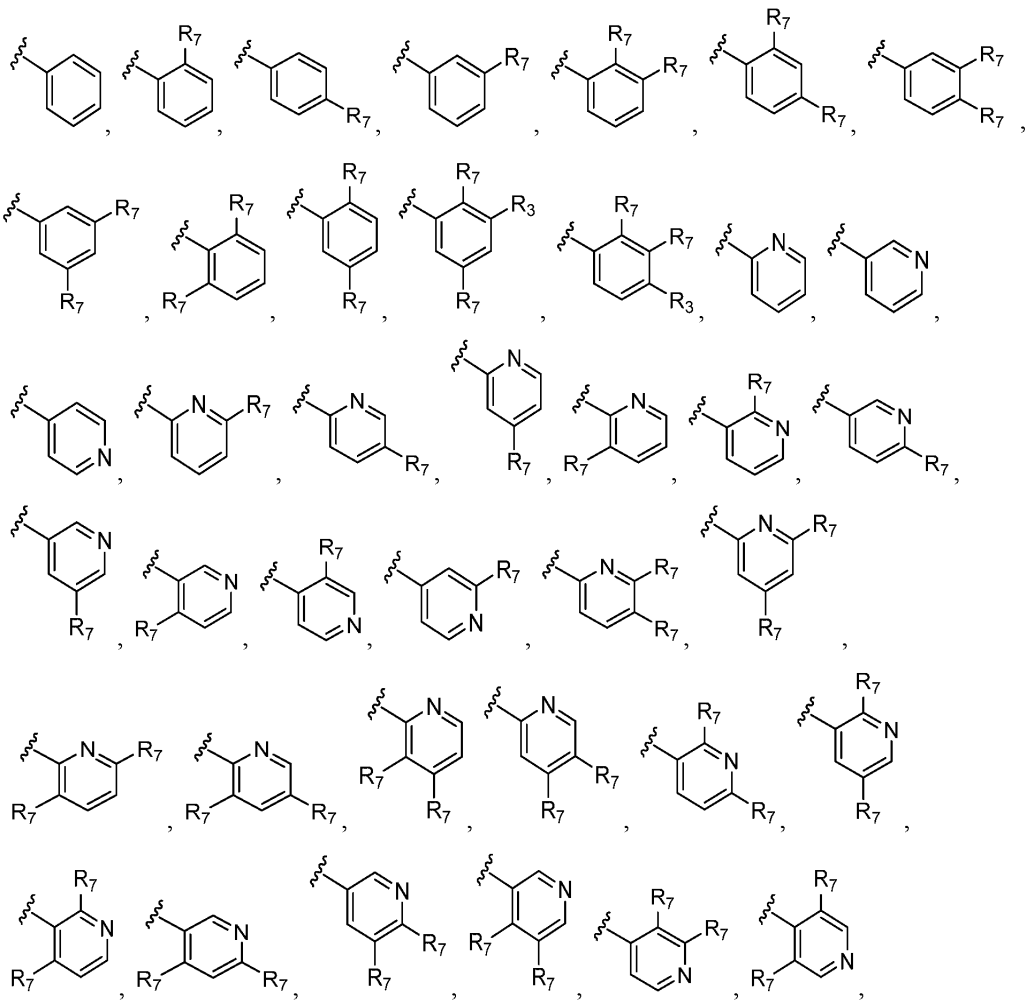
[0428] 일부 실시양태에서, R_6은 H, $(C_1$-$C_6)$알킬, $(C_3$-$C_7)$시클로알킬, $(C_3$-$C_7)$헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_6은 H 또는 $(C_1$-$C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, R_6은 $(C_3$-$C_7)$시클로알킬, $(C_3$-$C_7)$헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_6은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, , , , , , ,  또는 이다. 일부 실시양태에서, R_6은 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_6은 H이다. 일부 실시양태에서, R_6은 CF_3이다.

[0429] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티 는 ,  또는 의 구조식을 가지며; Y 고리는 $(C_3$-$C_7)$시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티

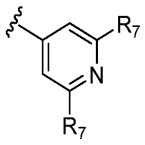
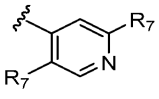
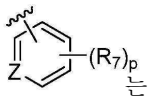
 는  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는  의 구조식을 갖는다.

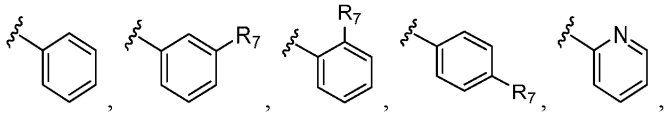
[0430] 일부 실시양태에서,  는 또는  이다. 일부 실시양태에서,  는 이다. 일부 실시양태에서,  는 이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR_3이다. 일부 실시양태에서, Z는 N이다. 일부 실시양태에서, W는 O이다. 일부 실시양태에서, W는 S이다. 일부 실시양태에서, W는 NR_8이다.

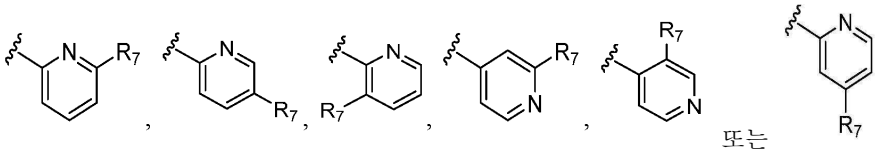
[0431] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

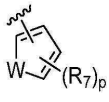


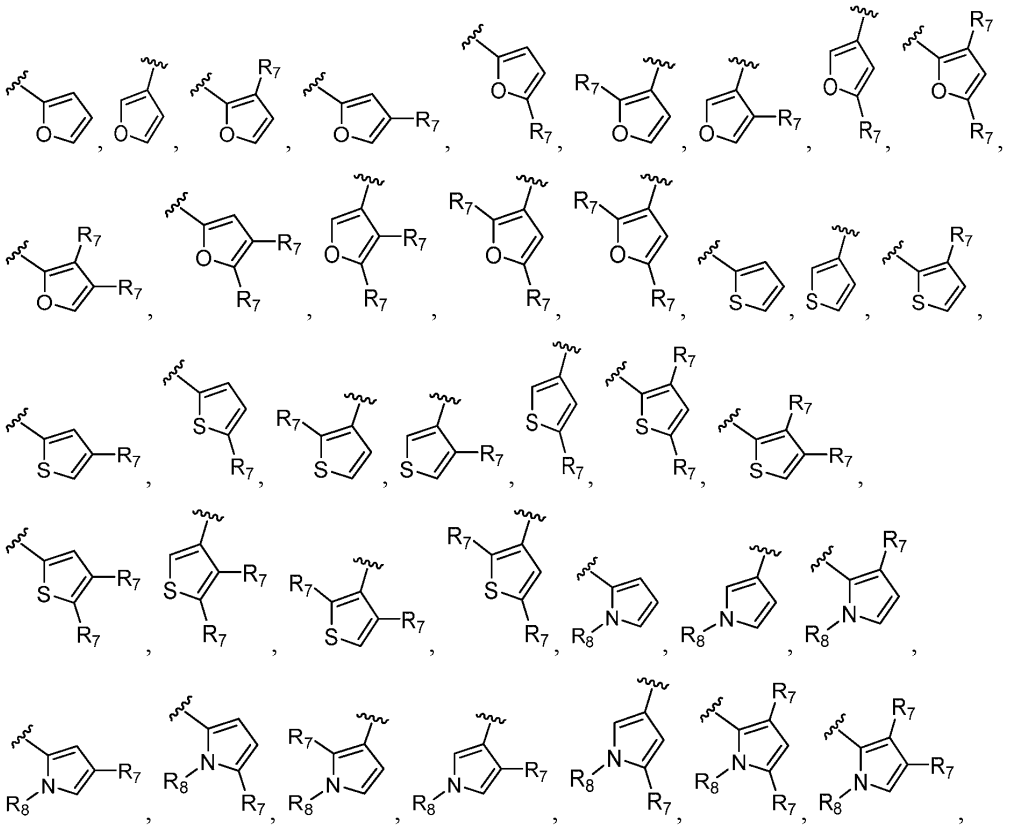
[0432]

[0433]  또는  의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

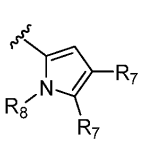
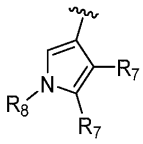
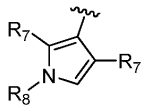
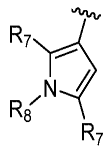
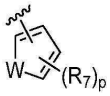
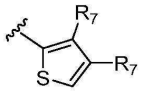
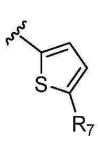
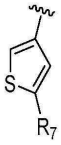


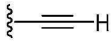
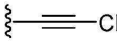
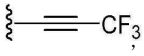
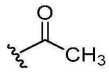
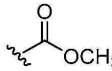
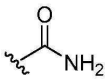
[0434]  또는 의 구조식을 갖는다.

[0435] 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는

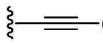
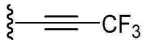
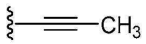
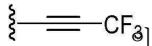
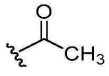
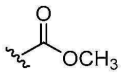
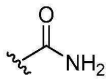


[0436]

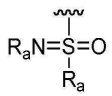
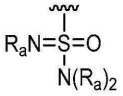
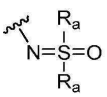
[0437] , ,  또는 의 구조식을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구조적 모이어티  는 ,  또는 의 구조식을 갖는다.

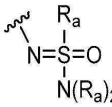
[0438] 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2 또는 N_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐 및 (C_2-C_6)할로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2 및 N_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, $N(R_a)_2$ 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, , , , -CN, -NC, N_3, NO_2, , ,  또는 이다. 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H,

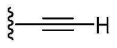
D, F, CH_3 또는 $N(CH_3)_2$이다.

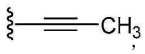
[0439] 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 H, D 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 D이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 -NC이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 NO_2이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 N_3이다.

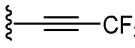
[0440] 일부 실시양태에서, R_3의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-N(R_a)_2$, NO_2 및 $-OR_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 H, CH_3, OH, NH_2 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 OH 또는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_3의 적어도 하나의 경우는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_3은 H 또는 CH_3이다.

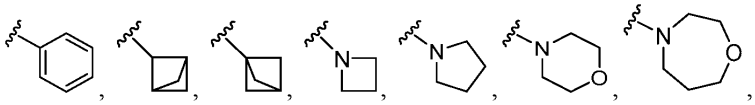
[0441] 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬, (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)할로알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_2-C_6)할로알키닐, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_4-C_{10})비시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 및 (C_4-C_{10})헤테로비시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 (C_4-C_{10})헤테로스피로알킬, 할로겐화 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, -CN, -NC, NO_2, N_3, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 및 $-N(R_a)SO_2R_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 , ,  및

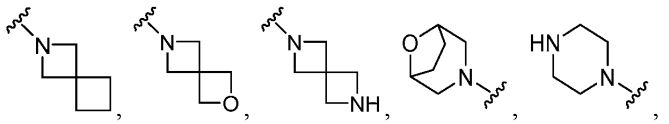

로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, OR_a, $N(R_a)_2$, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, -CN, -NC, N_3, NO_2, COR_a, CO_2R_a, $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, $N(R_a)_2$ 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, (C_4-C_{10})비시클로알킬, $-SO_2R_a$ 또는 $-SO_2N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$,

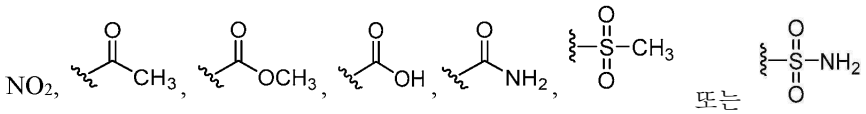

,


,


,




, –CN, –NC, N_3,

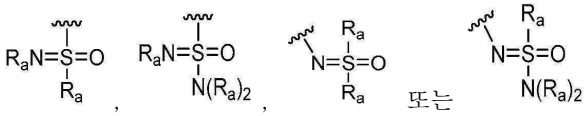

또는

이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, D, F, CH_3, $N(CH_3)_2$,

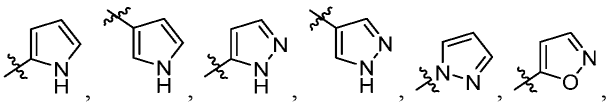

또는


이다.

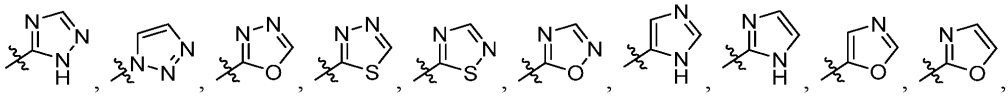
[0442] 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, -CN, -NC, $-NO_2$, N_3, $-OR_a$, $-SR_a$ 또는 $-N(R_a)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,


또는

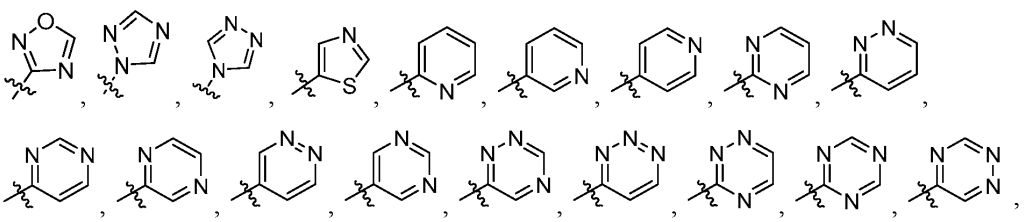
이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 각각 알킬, OH 또는 할로겐 중 하나 이상에 의하여 임의로 치환된

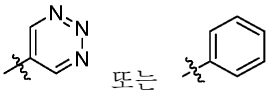

,

[0443]

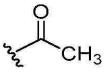

,

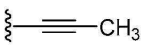
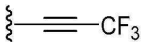
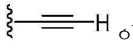
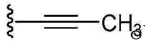
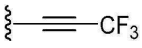
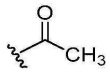
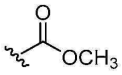
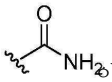
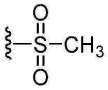
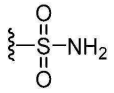
[0444]


,

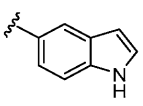
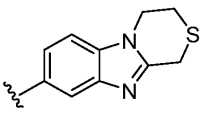
[0445] 
또는

이다. 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$,

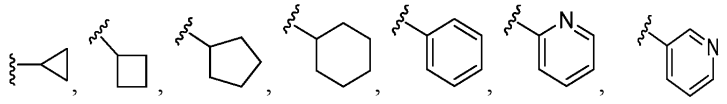
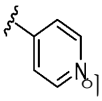
CF_3, OH, NH_2, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONH_2$ 또는  이다.

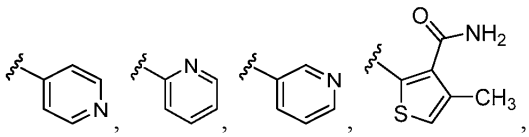
[0446] 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 H, D 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 D이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 F이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 OCH_3이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 $N(CH_3)_2$이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 -NC이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 NO_2이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 N_3이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는  이다.

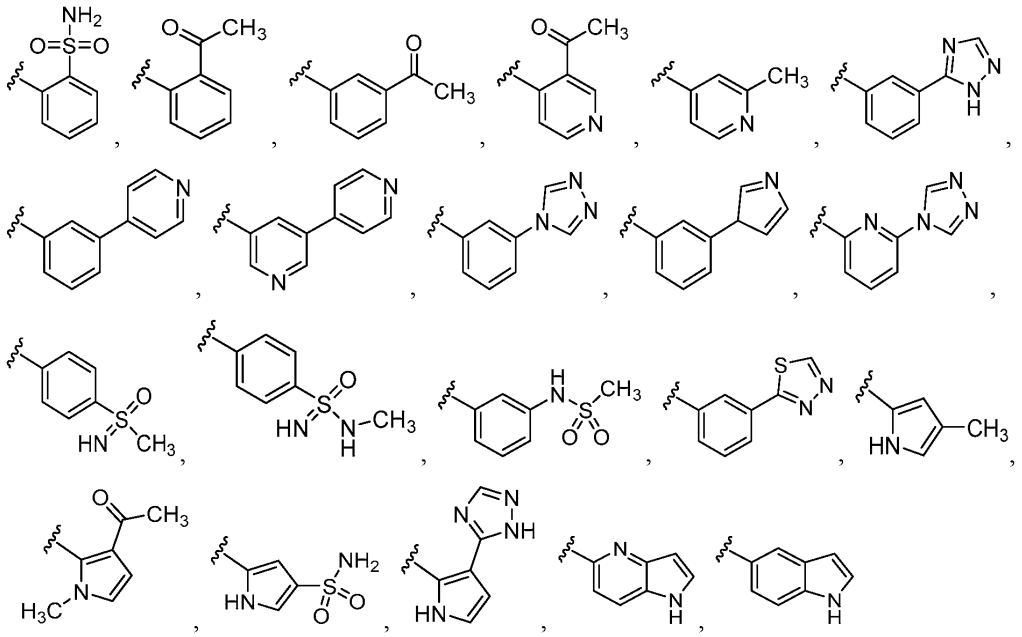
[0447] 일부 실시양태에서, R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, $-N(R_a)_2$, NO_2 및 $-OR_a$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 H, CH_3, OH, NH_2 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 OH 또는 NH_2이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 H이다. 일부 실시양태에서, R_7의 적어도 하나의 경우는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_7은 H 또는 CH_3이다.

[0448] 일부 실시양태에서, 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 임의의 2개의 R_7 기가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 취해져 (C_3-C_7)헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서,  는  또는  이다.

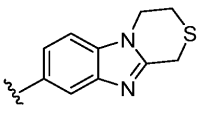
[0449] 일부 실시양태에서, R_8은 H, (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. R_8은 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_8은 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R_8은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$,


또는 이다. 일부 실시양태에서, R_8의 각각의 경우는 독립적으로 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$ 또는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R_8은 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_8은 H이다. 일부 실시양태에서, R_8은 CF_3이다.

[0450] 일부 실시양태에서, 는 

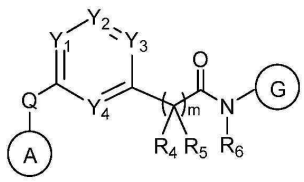


[0451]

[0452] 또는 이다.

[0453] 일부 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, (C_2-C_6)알케닐 또는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸이다. 일부 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, R_a의 각각의 경우는 H이다.

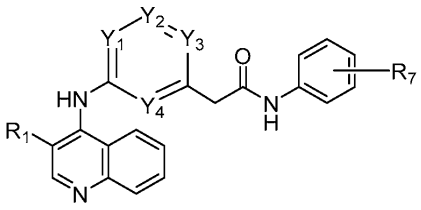
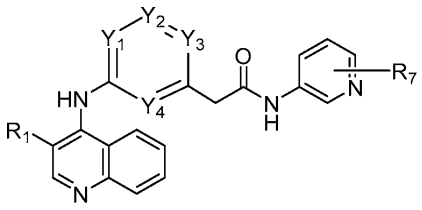
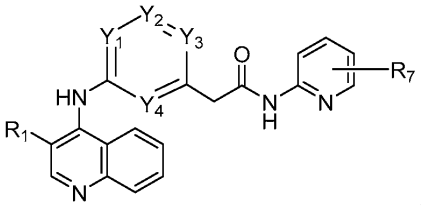
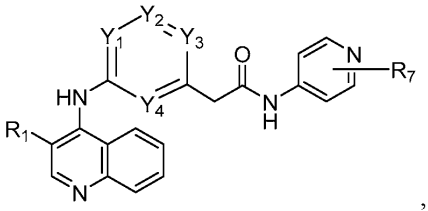
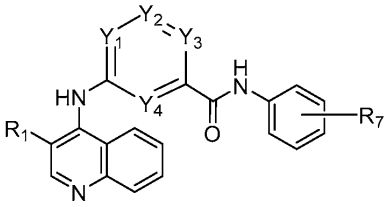
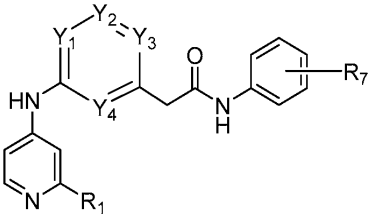
[0454] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조식을 갖는다:



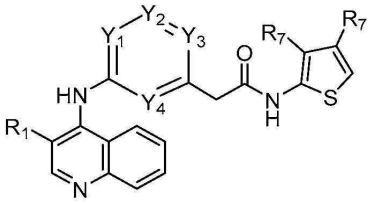
화학식 Ia

[0455] 일부 실시양태에서, 화학식 Ia의 화합물은

[0456]

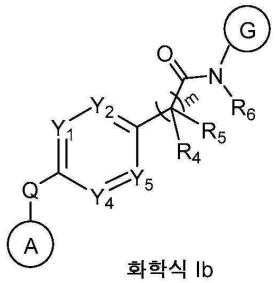

,

,

,

,

,

또는

[0457]



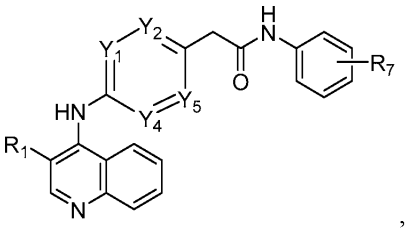
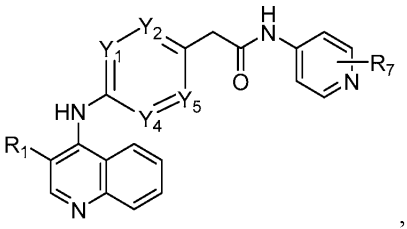
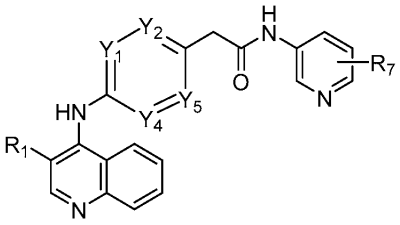
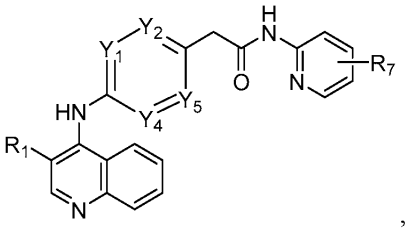
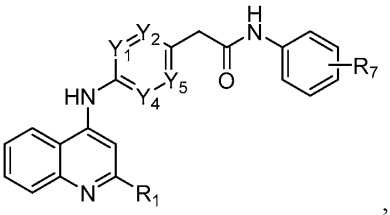
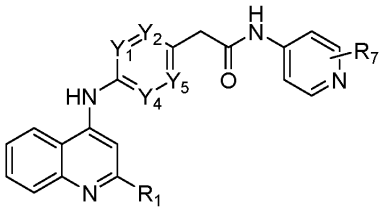
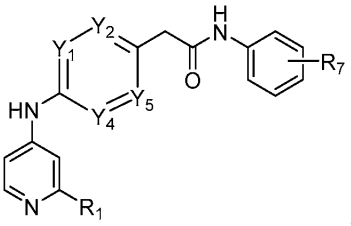
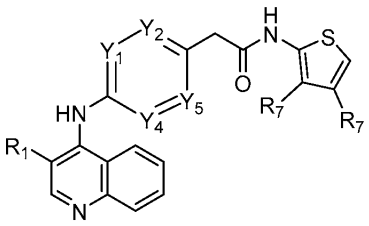
[0458] 의 구조식을 가지며, R_1의 각각의 경우는 H, (C_1-C_6)알킬, $N(R_a)_2$, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐이며; R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 또는 $-N(R_a)SO_2R_a$이며, Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4의 각각의 경우는 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0459] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ib의 구조식을 갖는다:

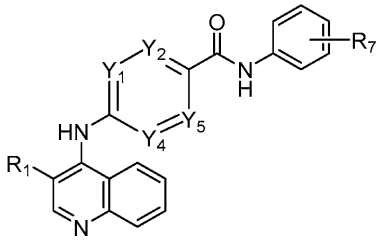


화학식 Ib

[0460] 일부 실시양태에서, 화학식 Ib의 화합물은

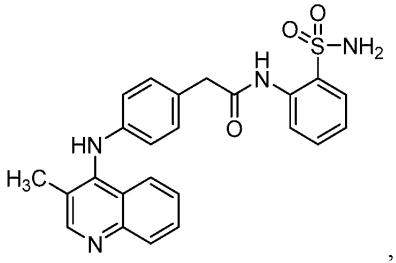
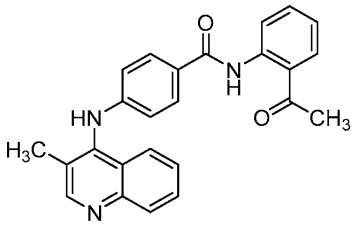
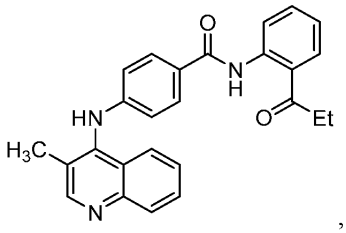
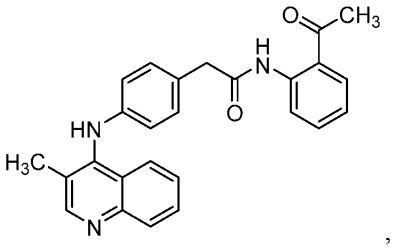
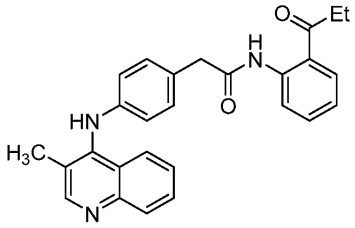
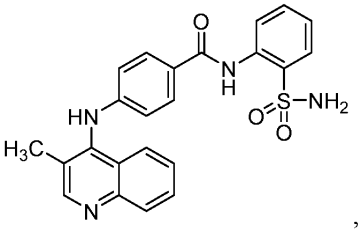

,

,

,

,

,

,

,


[0461] 또는

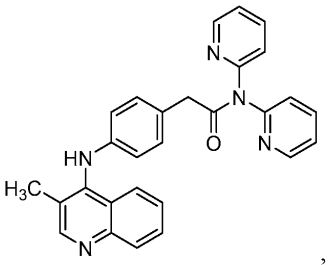
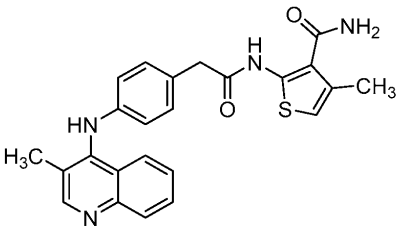
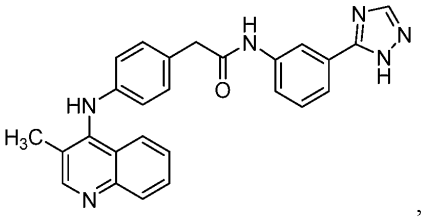
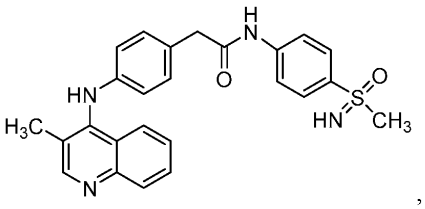
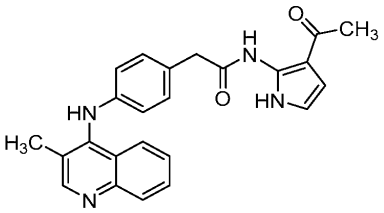
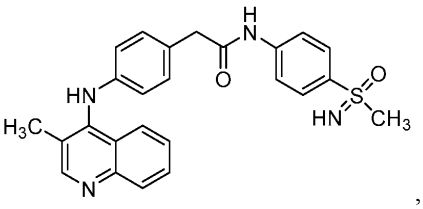
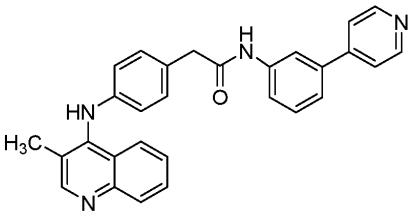
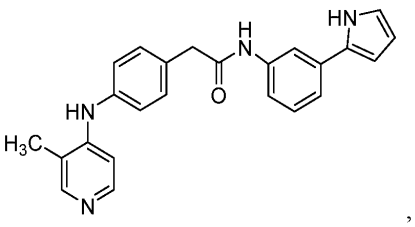
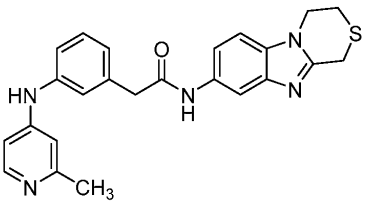
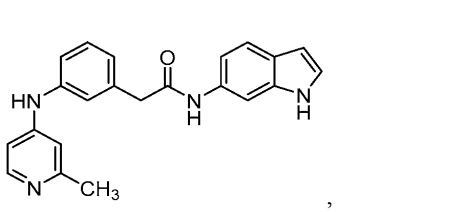
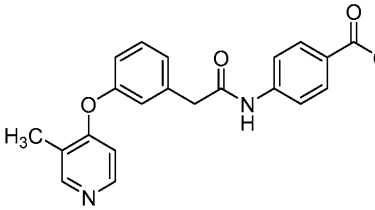
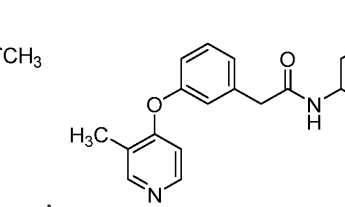


[0462] 의 구조식을 가지며, R_1의 각각의 경우는 H, (C_1-C_6)알킬, $N(R_a)_2$, (C_3-C_7)헤테로시클로알킬 또는 할로겐이며; R_7의 각각의 경우는 독립적으로 H, 할로겐, (C_1-C_6)알킬, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $-CON(R_a)_2$, -CN, -NC, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ 또는 $-N(R_a)SO_2R_a$이며; Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4의 각각의 경우는 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0463] 일부 실시양태에서, 화합물은


,

,

,

,

,

,

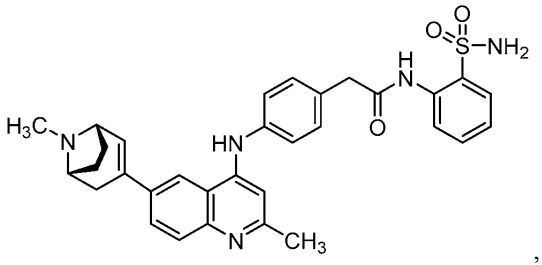
[0464]

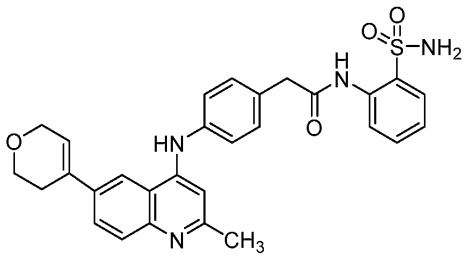
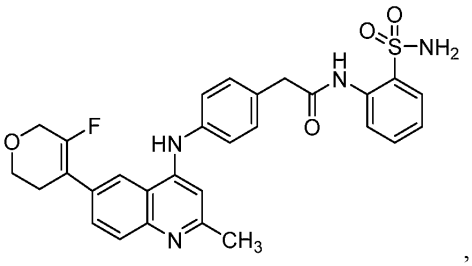

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

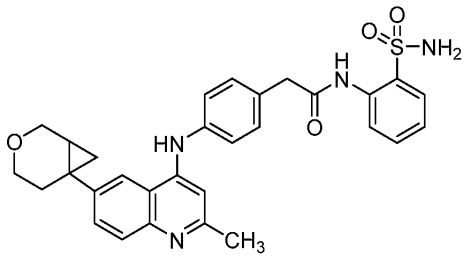
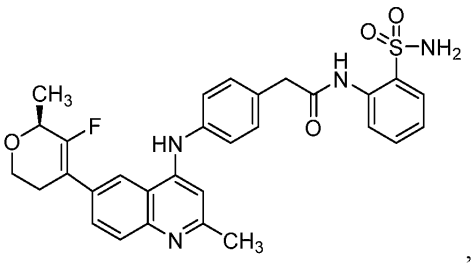
,

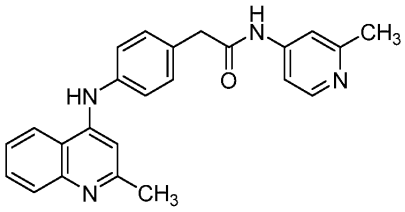
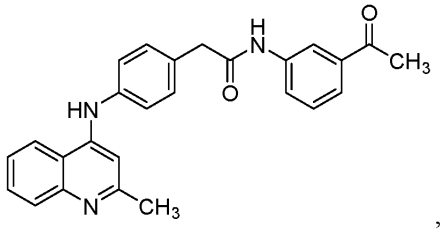
,

[0465]

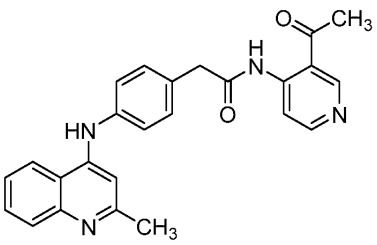
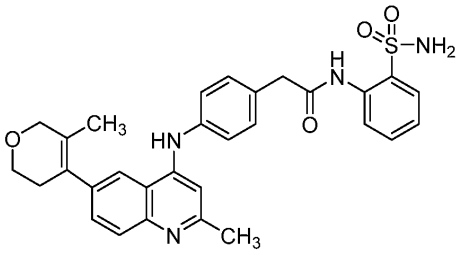

,


,

,


,

,

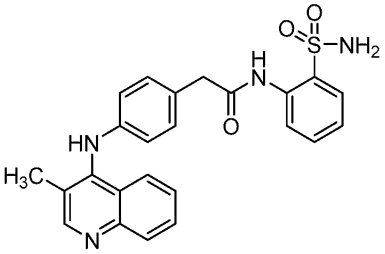
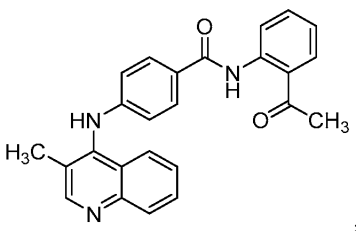

,

,

[0466]

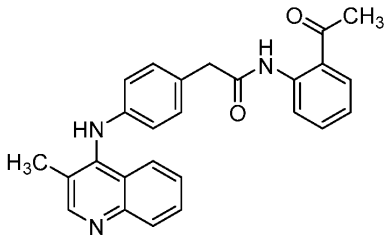
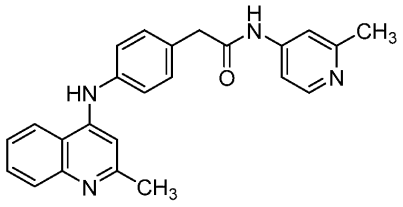
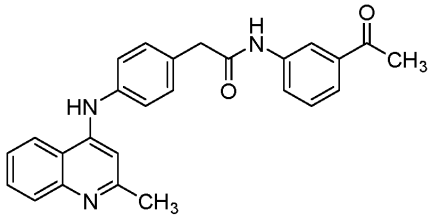
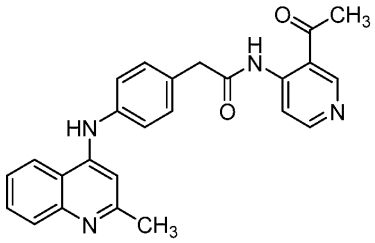



[0467] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0468] 일부 실시양태에서, 화합물은


,

,

[0469] 및

[0470]  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화합물은  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0471] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 각각 실시예 1-7에 제시된 바와 같은 화합물 1-7로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0472] 본원에 개시된 임의의 하나의 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1에 제시된 바와 같은 화합물 1-3 및 5-6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0473] Akt3의 조절 방법

[0474] RAC-감마 세린/트레오닌-단백질 키나제로도 불리는 Akt3은 인간에서 Akt3 유전자에 의하여 코딩되는 효소이다. Akt 키나제는 인슐린 및 성장 인자에 대한 반응에서 세포 신호전달의 조절체인 것으로 공지되어 있으며, 세포 증식, 분화, 아폽토시스 및 종양발생뿐 아니라, 글리코겐 합성 및 글루코스 흡수를 포함하나 이에 제한되지 않는 광범위한 생물학적 과정과 관련되어 있다. Akt3은 혈소판 유래 성장 인자("PDGF"), 인슐린 및 인슐린 유사 성장 인자 1("IGF1")에 의하여 자극되는 것으로 나타났다.

[0475] Akt3 키나제 활성은 다양한 하류 기질의 세린 및/또는 트레오닌 인산화를 매개한다. Akt3에 대한 핵산 서열은 해당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면 구체적으로 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 진뱅크 수탁 번호 AF124141.1: 호모 사이엔스 단백질 키나제 B 감마 mRNA, 완전 cds를 참조하며, 하기 핵산 서열을 제공한다:

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA
GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA
GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTCAGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA
ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGGTAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT
TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTGTC
TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT
CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG
ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGTCATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTTTGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATCATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGATGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGATAAA
AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTTTGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGATGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGCAAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACTGAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCGACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACACATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTCTCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA

(서열 번호 1)

[0476]

[0477] Akt3에 대한 아미노산 서열은 또한 해당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면 구체적으로 본원에 그 전문이 포함되는 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9Y243(Akt3_HUMAN)을 참조하며, 하기 아미노산 서열을 제공한다:

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(서열 번호 2)

[0478]

[0479] Akt3의 도메인 구조는 문헌[Romano, *Scientifica*, Volume 2013 (2013), Article ID 317186, 12 pages](본원에 참조로 그 전문이 포함됨)에서 검토되며, N-말단 플렉스트린 상동성 도메인("PH")에 이어서 촉매 키나제 도메인("KD") 및 C-말단 조절 소수성 영역을 포함한다. KD 및 조절 도메인은 둘다 Akt 단백질 키나제에 의하여 매개되는 생물학적 작용에 중요하며, 3종의 Akt 이소형 중에서 최대 정도의 상동성을 나타낸다. PH 도메인은 지질 기질, 예컨대 포스파티딜이노시톨(3,4) 디포스페이트("PIP2") 및 포스파티딜이노시톨(3,4,5) 트리포스페이트("PIP3")를 결합시킨다. ATP 결합 부위는 p70 S6 키나제("S6K") 및 p90 리보솜 S6 키나제("RSK"), 단백질 키나제 A("PKA") 및 단백질 키나제 B("PKB")와 같은 AGC 키나제 패밀리의 기타 성분과의 실질적인 정도의 상동성을

갖는 촉매 키나제 도메인의 대략 중간에 위치한다. 소수성 조절 모이어티는 AGC 키나제 패밀리의 통상적인 특징이다. 서열 번호 2를 참조하여 Akt3은 일반적으로 하기와 같이 상술되는 분자 처리 및 도메인 구조식을 갖는 것으로 고려된다.

[0480] 분자 처리:

특징 기호	위치(들)	길이	설명
개시 메티오닌	1	1	제거됨
쇄	2-479	478	Akt3

[0481]

[0482] 영역:

특징 기호	위치(들)	길이	설명
도메인	5-107	103	PH
도메인	148-405	258	단백질 키나제
도메인	406-479	74	AGC-키나제, C-말단
뉴클레오티드 결합	154-162	9	ATP

[0483]

[0484] 부위:

특징 기호	위치(들)	길이	설명
활성 부위	271	1	양성자 수용체
결합 부위	177	1	ATP

[0485]

[0486] 서열 번호 2의 개시 메티오닌은 Akt3 작용을 위하여 이용 가능하다. 그러므로, 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 아미노산 서열을 갖는 Akt3의 발현 또는 생체이용률을 직접적으로 또는 간접적으로 조절한다:

SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

[0487] (서열 번호 3)

[0488] 키나제 도메인(서열 번호 2에 대하여 Thr-305)에서의 부위 및 C-말단 조절 영역(서열 번호 2에 대하여 Ser-472)에서의 나머지 부위인 2개의 특이성 부위는 Akt3의 완전 활성화를 위하여 인산화되어야 한다. Akt3 및 TCL1A의 PH 도메인 사이의 상호작용은 Akt3 인산화 및 활성화를 향상시킨다. IGF-1은 Akt3의 활성화를 초래하며, 이는 세포 생존의 조절에서 역할을 할 수 있다.

[0489] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 Akt3의 억제제이다. 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물은 Akt3의 활성화제이다.

[0490] 약학 조성물

[0491] 본 발명의 일부 측면은 특정한 결과를 달성하기 위하여 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 그래서, 본 발명의 방법에 의하여 유용한 소분자 조성물은 약학적 용도에 적절한 임의의 방식으로 제제화될 수 있다.

[0492] 본 발명의 제제는 약학적으로 허용되는 농도의 염, 완충제, 방부제, 적합한 담체, 아주번트 및 임의로 기타 치료적 성분을 통상적으로 함유할 수 있는 약학적으로 허용되는 액제로 투여된다.

[0493] 요법에 사용하기 위하여, 화합물이 적절한 표적 세포에 의하여 흡수되도록 하는 임의의 방식에 의하여 화합물의 유효량을 대상체에게 투여할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물을 "투여하는"은 기술자에게 공지된 임의의 수단에 의하여 달성될 수 있다. 투여의 특정한 경로는 경구, 경피(예, 패취를 경유하여), 비경구 주사(피하, 피내, 근육내, 정맥내, 복강내, 경막내 등) 또는 점막(비강내, 기관내, 흡입, 직장내, 질내 등)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 주사는 볼루스 또는 연속 주입으로 존재할 수 있다.

[0494] 예를 들면, 본 발명에 의한 약학 조성물은 종종 정맥내, 근육내 또는 기타 비경구 수단에 의하여 투여된다. 이들은 또한 비강내 적용, 흡입, 국소, 경구에 의하여 또는 이식체로서 투여될 수 있으며, 심지어 직장 또는 질 사용도 가능하다. 적절한 액체 또는 고체 약학 제제 형태는 예를 들면 마이크로캡슐화, 엔코킬레이트화, 현미경적 금 입자 상에 코팅되거나, 리포좀 중에 함유되거나, 분무, 에어로졸, 피부로의 이식을 위한 펠릿 또는 피부에 긁히도록 뾰족한 물체 상에 건조시킨 주사 또는 흡입을 위한 수성 또는 염수 용액이다. 약학 조성물은 또한 제제 부형제 및 첨가제 및/또는 보조제, 예컨대 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽창제, 윤활제, 향료, 감미제 또는 가용화제가 상기 기재된 바와 같이 통상적으로 사용되는 과립, 분말, 정제, 코팅된 정제, (마이크로)캡슐, 좌제, 시럽, 에멀젼, 현탁액, 크림, 드롭제 또는 활성 화합물의 지연된 방출의 제제를 포함한다. 약학 조성물은 각종 약물 전달계에 사용하기에 적절하다. 약물 전달을 위한 본 발명의 방법에 대한 간단한 검토는 문헌[Langer R (1990) *Science* 249:1527-33]을 참조한다.

[0495] 본 발명의 방법에 사용되는 조성물에 포함되는 화합물의 농도는 약 1 nM 내지 약 100 μM 범위 내일 수 있다. 유효 투여량은 약 10 피코몰/kg 내지 약 100 마이크로몰/kg 범위 내인 것으로 여겨진다.

[0496] 약학 조성물은 바람직하게는 투여 단위로 제조 및 투여된다. 액체 투여 단위는 주사 또는 기타 비경구 투여를 위한 바이알 또는 앰풀이다. 고체 투여 단위는 정제, 캡슐, 분말 및 좌제이다. 환자의 치료를 위하여, 화합물의 활성, 투여 방식, 투여 목적(즉, 예방적 또는 치료적), 병의 성질 및 경중도, 환자의 연령 및 체중에 의존하여 상이한 투여량이 요구될 수 있다. 주어진 투여량의 투여는 개별적인 투여량 단위 또는 그 밖에 수개의 더 작은 투여량 단위의 형태로 단일 투여에 의하여 실시될 수 있다. 수일, 수주 또는 수개월의 특정한 간격에서 투여량의 반복된 및 복수의 투여도 또한 본 발명에 의하여 고려된다.

[0497] 조성물은 그 자체로(니트) 또는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 의약에 사용시, 염은 약학적으로 허용되어야 하지만, 비약학적으로 허용되는 염은 그의 약학적으로 허용되는 염을 생성하는데 간편하게 사용될 수 있다. 상기 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, TsOH(p-톨루엔술폰산), 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 포름산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-술폰산 및 벤젠술폰산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 염은 카르복실산 기의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염으로서 생성될 수 있다.

[0498] 적절한 완충제는 아세트산 및 염(1-2% w/v); 시트르산 및 염(1-3% w/v); 붕산 및 염(0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염(0.8-2% w/v)을 포함한다. 적절한 방부제는 염화벤잘코늄(0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올(0.3-0.9% w/v); 파라벤(0.01-0.25% w/v); 및 티메로살(0.004-0.02% w/v)을 포함한다.

[0499] 비경구 투여에 적절한 조성물은 간편하게 수혜자의 혈액과 등장성일 수 있는 멸균 수성 제제를 포함한다. 허용되는 비히클 및 용매 중에서 물, 링거액, 인산염 완충 염수 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 게다가, 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 미네랄 또는 비미네랄 오일을 사용할 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 갖는다. 피하, 근육내, 복강내, 정맥내 등의 투여에 적절한 담체 제제는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 찾아볼 수 있다.

[0500] 본 발명에 유용한 화합물은 2종 초과의 상기 화합물의 혼합물로 전달될 수 있다. 혼합물은 화합물의 조합 이외에 하나 이상의 아주번트를 추가로 포함할 수 있다.

[0501] 각종 투여 경로가 이용 가능하다. 선택된 특정한 방식은 물론 선택된 특정한 화합물, 대상체의 연령 및 일반적인 건강 상태, 치료되는 특정한 병태 및 치료적 효율에 요구되는 투여량에 의존할 것이다. 본 발명의 방법은 의학적으로 허용되는 투여의 임의의 방식을 사용하여 실시될 수 있으며, 이는 임상적으로 허용 불가한 부작용을 유발하지 않으면서 반응의 효율적인 수준을 생성하는 임의의 방식을 의미한다. 투여의 바람직한 방식은 하기에 논의되어 있다.

[0502] 조성물은 단위 투여 형태로 간편하게 제시될 수 있으며, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의하여 생성될 수 있다. 모든 방법은 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 화합물이 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 화합물을 액체 담체, 미분 고체 담체 또는 둘다와 균일하게 및 친밀하게 회합되도록 한 후, 필요할 경우 생성물을 성형하여 생성된다.

[0503] 기타 전달계는 타임 방출, 지연 방출 또는 지속 방출 전달계를 포함할 수 있다. 상기 계는 화합물의 반복된 투여를 방지할 수 있어서 대상체 및 의사에게 편의성을 증가시킨다. 다수의 형태의 방출 전달계가 입수 가능하며, 해당 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 이는 폴리(락티드-글리콜리드), 코폴리옥살레이트, 폴리카프롤락톤, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리히드록시부티르산 및 다가무수물과 같은 중합체 베이스계를 포함한다. 드러그를 함유하는 상기 중합체의 마이크로캡슐은 예를 들면 미국 특허 제5,075,109호에 기재되어 있다. 전달계는 또한 스테롤, 예컨대 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산 또는 중성 지방, 예컨대 모노-, 디- 및 트리-글리세리드를 포함한 지질; 히드로겔 방출계; 실라스틱계; 펩티드에 기초한 계; 왁스 코팅; 통상의 결합제 및 부형제를 사용한 압축 정제; 부분 융합된 이식체; 등인 비중합체계를 포함한다. 구체적인 예는 (a) 본 발명의 약제가 미국 특허 제4,452,775호, 제4,675,189호 및 제5,736,152호에 기재된 것과 같은 매트릭스 내에서의 형태로 함유되는 침식(erosional)계 및 (b) 활성 성분이 미국 특허 제3,854,480호, 제5,133,974호 및 제5,407,686호에 기재된 것과 같은 중합체로부터 제어된 속도에서 침투되는 확산계를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 게다가, 펌프계 하드웨어 전달계가 사용될 수 있으며, 그의 일부는 이식을 위하여 조정된다.

[0504] 질환의 치료 방법

[0505] 또 다른 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서의 치료 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0506] 일부 실시양태에서, 질환은 신경변성 질환, 악액질, 거식증, 비만증, 비만증 합병증, 염증성 질환, 바이러스 유발 염증 반응, 걸프전 증후군, 결절성 경화증, 망막색소변성증, 이식 거부, 암, 자가면역 질환, 허혈성 조직 손상, 외상성 조직 손상 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0507] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 면역 세포에서 Akt3을 조절한다. 면역 세포의 비제한적인 예는 T 세포(예, T 조절 세포("Treg")), B 세포, 대식세포 및 아교세포(예, 성상교세포, 소교세포 또는 희소돌기아교세포)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 Treg이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Akt3 신호전달을 활성화시킨다. 기타 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Akt3 신호전달을 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Treg에서 Akt3을 조절한다. 본 발명자들은 놀랍게도 일부 실시양태에서 화학식 I의 화합물이 Treg 활성 또는 생성을 증가시키면서 기타 실시양태에서는 화합물이 Treg 활성 또는 생성을 감소시킨다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 또한 놀랍게도 일부 실시양태에서 화학식 I의 화합물이 Akt3 신호전달을 활성화시키면서 기타 실시양태에서 화합물은 Akt3 신호전달을 억제한다는 것을 발견하였다.

[0508] 신경변성 질환

[0509] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하여 Akt3 신호전달을 조절하는 것을 포함한 대상체에서 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 신경변성 질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 운동 신경세포병, 헌팅톤병, HIV 유도 신경변성, 루이소체 질환, 척수성 근위축증, 프리온병, 척수소뇌성 운동실조증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증, 다발성 경화증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0510] 신경변성 질환은 뇌 또는 말초 신경계에서의 뉴런 세포가 시간이 경과됨에 따라 기능을 상실할 때 발생하여 궁극적으로는 사망하게 된다. 다수의 신경변성 질환에서, 만성 신경염증은 질병 진행에 기여한다. 통상의 치료는 신경변성 질환과 관련된 신체적 또는 정신적 증상의 일부를 완화시키는 것을 도울 수 있더라도, 질환 진행을 지연시키는 방법 및 알려진 치유책은 없다.

[0511] 신경변성 과정을 유발하는 기전이 알려져 있지는 않은 반면, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 다발성 경화증, 척수성 근위축증, 가족성 아밀로이드성 다발신경병증 및 ALS와 같은 신경변성 질환의 발병기전에서 면역 및 면역계의 중요한 역할을 시사하는 증거가 증가되고 있다. Treg는 면역 반응을 억제하며, 자가관용 및 면역 항상성의 필수 매개체인 $CD4^+$ T 세포의 서브세트이다(문헌[Sakaguchi, et al., *Cell*, 133, 775-787 (2008)] 참조). 그러한 증거는 Treg가 신경변성 질환의 진행에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 예를 들면, Akt3은 자연 Treg의 억제성 작용 및 유발된 Treg의 분극을 조절할 수 있으며, 그리하여 면역 세포에서의 Akt3의 조

절은 면역 반응을 조절할 수 있다. 보다 구체적으로, 면역 세포에서의 Akt3 활성화는 증가된 면역 억제성 반응을 초래할 수 있는 한편, 면역 세포에서 Akt3 억제는 감소된 면역 억제성 반응을 초래할 수 있다. 임의의 하나의 이론에 의하여 제한하지는 않지만, 면역 세포에서 Akt3 신호전달의 조절은 신경변성 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0512] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 Akt3 활성화제를 면역 억제성 반응을 유발하며, 질환의 진행을 치료 또는 지연시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, Akt3 활성화제는 면역 억제성 세포의 억제성 작용을 증가시켜 면역 반응을 조절한다. 일부 실시양태에서, Akt3은 면역 세포에서 선택적으로 활성화된다. 예시의 면역 세포는 T 세포, B 세포, 대식세포 및 아교세포, 예컨대 성상교세포, 소교세포 및 희소돌기아교세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, Akt3은 Treg에서 활성화된다. 일부 실시양태에서, Akt3 활성화제는 Treg의 활성 또는 생성을 증가 또는 촉진시키며, Treg로부터 시토킨, 예컨대 IL-10의 생성을 증가시키며, Treg의 분화를 증가시키며, Treg의 개수를 증가시키거나 또는 Treg의 생존을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0513] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 Akt3 억제제를, 면역 억제성 반응을 억제하며, 질환의 진행을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 Akt3 억제제는 면역 억제성 반응을 감소시키거나 또는 면역 자극 반응을 증가시켜 면역 반응을 조절한다. 일부 실시양태에서, Akt3은 면역 세포에서 선택적으로 억제된다. 예시의 면역 세포는 T 세포, B 세포, 대식세포 및 아교세포, 예컨대 성상교세포, 소교세포 및 희소돌기아교세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, Akt3은 Treg에서 억제된다.

[0514] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 ALS를 치료 또는 예방할 수 있다. 루게릭병으로도 불리우는 ALS는 뇌 및 척수의 운동 뉴런에 영향을 미치는 진행성 신경변성 질환이다. ALS의 증상은 말하기, 삼키기, 걷기, 이동하기 및 숨쉬기 곤란을 포함하나 이에 제한되지 않는다. ALS는 일반적으로 40 내지 70세 사이의 남성 및 여성에게 발병한다. 산발성 및 가족성인 ALS의 2종의 상이한 유형이 존재한다. 미국에서 가장 흔한 형태의 질환인 산발성은 모든 사례의 90 내지 95 퍼센트에 해당한다. 가족성 ALS는 Cu/Zn 슈퍼옥시드 디스무타제(SOD1)에서의 변이와 관련되어 있다. 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능이상, 흥분독성, 단백질 응집, 세포질 세망 스트레스, 축삭 수송의 장애, 신경-아교 상호작용의 조절곤란 및 아폽토시스는 모두 돌연변이 SOD1의 존재 하에서 운동 뉴런 손상에 기여하는 것으로 입증되었다. 임의의 하나의 이론에 의하여 제한하지는 않지만, Treg 기능이상은 ALS의 발생에 역할을 하며, Akt3 조절제의 투여는 ALS의 진행을 치료 또는 예방할 수 있는 것으로 여겨진다. ALS가 급속도로 진행되는 일부 대상체는 Treg 억제성 기능의 손상을 초래하는 전사 인자 FOXP3의 Treg 마스터의 결핍을 갖는다. 하나의 실시양태는 Akt3 활성화제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 면역 세포에서 Akt3을 활성화시키며, 면역 억제성 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 ALS의 치료 방법을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, Akt3은 Treg에서 활성화된다.

[0515] 일부 실시양태에서, ALS를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 Akt3 활성화제의 투여는 질환 진행을 서행시키며, 대상체의 생존을 연장시킨다.

[0516] 예를 들면 진행성 연수 마비, 가성연수 마비, 원발성 측삭 경화증, 척수성 근위축증 및 소아마비후 증후군을 포함한 기타 운동 신경세포병은 개시된 Akt3 조절제를 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[0517] 파킨슨병은 흑색질로 불리는 뇌의 특정 부위에서 도파민 생성 신경에 주로 영향을 미치는 신경변성 질환이다. 파킨슨병은 시간이 경과됨에 따라 악화되어 더 많은 신경이 손상되거나 또는 사망에 이르게 되는 진행성 질환이다. 파킨슨병에서 뉴런 사멸의 원인은 알려져 있지 않다. 파킨슨병의 증상은 손, 팔, 다리, 턱 또는 머리의 떨림, 사지 및 몸통의 강직, 움직임의 느려짐 및 손상된 균형 및 협응을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0518] 하나의 실시양태는 Akt3 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 면역 세포에서 Akt3을 활성화 또는 억제하며, 면역 억제성 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 투여하여 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, Akt3 활성화제의 투여는 파킨슨병을 가진 대상체가 뇌의 발병되지 않은 부위로 질환의 진행을 서행 또는 중지시킬 것이다.

[0519] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 개시된 Akt3 활성화제는 대상체가 파킨슨병 또는 기타 신경변성 질환의 가족력을 갖는 경우 대상체에게 예방적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, Akt3 활성화

제는 신경을 질환 유도로부터 보호하거나 또는 질환의 유도를 서행시킬 수 있다.

[0520] 헌팅톤병은 진행성 신경변성 질환이다. 질환은 뇌에서 신경 세포의 진행성 파괴를 특징으로 한다. 헌팅톤병의 증상은 불수의 운동 문제 및 수의 운동, 예컨대 불수의 휙비틈, 근강직, 느리거나 또는 비정상적인 눈 움직임, 보행, 자세 및 균형 장애, 말하기 또는 삼키기의 신체적 생성의 어려움; 인지 장애, 예컨대 과제의 정리, 우선순위 또는 집중에서의 어려움, 유연성 부족 또는 사고, 행동 또는 동작에 집착하게 되는 경향, 충동 제어 부족, 자신의 행동 및 능력의 인식 부족, 사고의 처리 또는 단어 찾기의 느림 및 새로운 정보 학습에서의 어려움; 및 정신과 질환, 예컨대 우울증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 하나의 실시양태에서, 개시된 Akt3 조절제는 헌팅톤병의 증상의 진행을 줄이거나 또는 서행시킬 수 있다.

[0521] 하나의 실시양태는 Akt3 조절제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 면역 세포에서 Akt3을 활성화 또는 억제시키며, 면역 억제성 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 헌팅톤병의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, Akt3 조절제는 헌팅톤병을 가진 대상체에서 질환 증상의 진행을 서행시키거나 또는 중지시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서, Akt3 조절제는 Treg/Th17 균형을 변경시킬 수 있다.

[0522] 헌팅톤병은 대개 유전병이며, 헌팅톤병을 갖는 부모의 모든 자녀는 질환을 물려받을 가능성이 50/50이다. 하나의 실시양태에서, 헌팅톤병의 가족력을 갖는 대상체는 질환 증상의 출현을 방지 또는 서행시키기 위하여 질환의 증상이 나타나기 이전에 개시된 Akt3 조절제 중 하나를 예방적으로 투여할 수 있다.

[0523] 알츠하이머병은 뇌 세포가 퇴화되어 결국 사망하게 되는 진행성 질환이다. 알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 원인이며, 독립적으로 기능하는 인간의 능력을 붕괴시키는 사고, 행동 및 사회적 기술에서의 지속적인 감퇴를 특징으로 한다. 알츠하이머병의 증상은 기억력 저하, 사고 및 추론 능력의 손상, 판단 및 결정에서의 어려움 및, 성격 및 행동의 변화를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 알츠하이머병의 정확한 원인은 완전하게 이해되지는 않지만, 핵심적인 문제는 뉴런 기능의 파괴 및 일련의 독성 사례를 촉발시키는 뇌 단백질에서의 기능이상인 것으로 여겨진다. 손상은 대부분 기억력을 제어하는 뇌의 영역에서 시작하지만, 그 과정은 첫번째 증상 수년 전 시작된다. 뉴런의 손실은 뇌의 기타 영역에 대하여 다소 예측 가능한 패턴으로 확산된다. 질환의 말기까지 뇌는 상당히 수축된다. 베타 아밀로이드 플라크 및 타우 단백질 얽힘은 대부분 알츠하이머병에서 뉴런의 대부분의 손상 및 기능이상에 기인한다.

[0524] 한 실시양태는 Akt3 활성화제를 대상체에게 Treg에서의 Akt3을 활성화시키며, 뇌에서 하류 신경보호 경로를 활성화시키기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 알츠하이머병의 증상을 감소 또는 제거하거나 또는 질환 진행을 서행시키기 위하여 Akt3 활성화제의 유효량을 투여한다.

[0525] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 Akt3 억제제를 대상체에게 Treg에서 Akt3을 억제하며, 면역 반응을 유도하거나 또는 면역 억제성 반응을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 알츠하이머병의 진행을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, Treg에서의 Akt3의 억제는 베타-아밀로이드 플라크 청소, 신경염증 반응의 경감 및 인지력 감퇴의 역전을 초래한다.

[0526] 척수성 근위축증("SMA")은 운동 뉴런의 진행성 손실 및 근육 쇠약을 특징으로 하는 만성 신경근육 질환의 군이다. SMA는 통상적으로 중증도 및, 질환이 나타나는 생애 주기에서 변경되는 4종의 유형으로 분류된다. 이들 유형은

[0527] 0-6 월령 중에 나타나는 SMA1 또는 베르드니히-호프만병("유아기" SMA);

[0528] 6-18 월령 중에 나타나는 SMA2 또는 두보비츠병("중간기" SMA);

[0529] 1 세 이후에 나타나는 SMA3 또는 구겔베르그-왈렌다병("소아기" SMA); 및

[0530] 성인기 중에 나타나는 SMA4("성인기 발병" SMA)이다.

[0531] SMA1의 가장 심각한 형태는 때때로 SMA0("중증 유아기" SMA)로 지칭한다. SMA의 징후 및 증상은 유형에 따라 다르지만, 가장 흔한 것은 절뚝거림 또는 쓰러지는 경향, 앉기, 서기 또는 걷기의 어려움, 호흡근의 강도 상실, 연축 및 먹기와 삼키기의 어려움을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 모든 유형의 SMA는 SMN1 유전자에서의 엑손 결실 및/또는 점 변이와 연관되어 있어서 SMN 단백질의 발현을 방해한다. 유형에 따라 SMA는 각종 유전자 요법, 보조 영양 및 호흡, 정형외과학 및 그의 조합으로 치료될 수 있다. 신경보호 약물은 운동 뉴런 손실을 안정화시키는 방법으로서 유망하지만, 현재로서 이용 가능한 후보군은 임상 시험에 의하여 성공적으로 향상되어야 한다.

그러므로, 보다 많은 후보군 신경보호 약물이 SMA의 치료에 요구된다.

[0532] 하나의 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 Akt3 조절제를 대상체에게 운동 뉴런의 생존을 가능케 하기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 SMA를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 Akt3 조절제의 유효량을 투여하여 SMA의 증상을 감소 또는 제거하거나 또는 질환의 진행을 서행시킨다.

[0533] 다발성 경화증("MS")은 뇌 및 척수의 신경 세포가 탈수초화되어 신경 세포 손상을 초래하며, 신경계 전체에서의 신호 전달을 방해하는 질환이다. MS을 앓고 있는 인간은 거의 모든 신경학적 징후/증상을 경험할 수 있으며, 자율신경, 시각, 운동 및 감각 장애가 가장 흔하다. MS의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만, 주요 조직적합성 복합체에서의 유전적, 예컨대 염색체 이상 및 환경적 요인, 예컨대 감염원 및 독소로의 노출의 조합인 것으로 판단된다. 약물 및 물리적 요법을 포함하나 이에 제한되지 않는 MS의 치료는 급성 발작 후 발병된 부위에서의 기능을 회복하고자 하며, 새로운 발작이 발생하는 것을 예방한다. MS에 대한 치유책은 알려져 있지 않는 한편, 다수의 현재의 약물은 중간 정도로 효과적이지만 심각한 부작용을 가질 수 있으며, 내약성이 불량할 수 있다. 그러므로, MS의 안전하며, 효과적인 회복성 및 예방성 치료에 대한 신규한 약물이 요구된다.

[0534] 하나의 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 Akt3 조절제를 대상체에게 발작 후 기능 상실을 회복하고 및/또는 발작의 발생을 방지하기에 효과적인 양으로 투여하여 대상체에서 MS를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 Akt3 조절제의 유효량을 투여하여 MS의 증상을 감소 또는 제거하거나 또는 질환 진행을 서행시킨다.

[0535] 체중 감소

[0536] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한, 극심한 체중 감소를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 체중 감소 질환의 비제한적인 예는 악액질, 식욕부진 및 신경성 식욕부진을 포함한다. 예시의 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 투여하여 치료를 필요로 하는 대상체에서 Akt3을 억제하는 것을 포함한다. 임의의 하나의 이론에 의하여 제한하지는 않지만, Akt3은 지방형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 백색 지방형성은 FOXO1, C/EBP 패밀리의 수개의 구성원 및 PPARγ를 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 전사 인자의 순차적 유도를 수반하는 전사 캐스케이드의 활성화를 필요로 한다. FOXO1은 지방형성의 필수 음성 조절체이며, Akt를 포함한 효소에 의한 복수의 잔기에 대한 인산화/아세틸화를 통하여 주로 제어된다. FOXO1은 또한 세린/트레오닌 단백질 키나제 SGK1에 의하여 제어될 수 있다. SGK1은 PI3K의 하류이며, 인산화시 FOXO1을 억제할 수 있다. SGK1은 세린/트레오닌 단백질 키나제 WNK1에 의하여 조절되며, 이는 또한 Akt 및 SGK1에 의하여 조절될 수 있다. Akt3은 WNK1의 인산화를 통한 지방형성을 억제하여 FOXO1의 SGK1 활성 및 SGK-1 매개된 억제의 하향조절을 초래한다. 하나의 실시양태에서, Treg에서 Akt3의 억제는 지방형성을 촉진하며, 질환에 의하여 유발된 체중 감소를 역전시킬 수 있다.

[0537] 악액질 또는 소모 증후군은 통상의 영양 지원에 의하여 충분히 역전될 수 없는 골격근의 지속적인 손실을 특징으로 하는 다인성 증후군이며, 진행성 기능 장애를 초래한다. 악액질은 파괴적이어서 신체가 영양 결핍을 감지할 때 다른 에너지 공급원, 이른바 골격근 및 지방 조직을 이용한다. 이는 대다수의 진행암 환자에게 발병하며, 감염에 대항할 능력, 치료 관용, 요법에 대한 반응, 삶의 질 및 생존 기간의 단축과 관련되어 있다. 하나의 실시양태에서, 악액질은 암, 염증성 질환, 신경변성 질환, 병원성 감염, 면역결핍 질환, 체중 증가 장애, 체중 감소 장애, 호르몬 불균형, 결절성 경화증, 망막색소변성증, 울혈성 심부전 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 만성 질환에 의하여 유발된다. 하나의 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 Akt3 억제제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 악액질의 증상을 감소시키기에 충분한 양으로 투여하여 대상체에서 악액질을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 Akt3 억제제를 대상체에서 지방형성을 촉진하기에 효과적인 양으로 투여하여 체중 증가를 촉진시키는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 악액질에 걸리기 쉬운 것으로 의심되는 대상체(예를 들면 암 또는 기타 질환을 진단받은 대상체)는 악액질 중후군의 출현을 예방 또는 서행시키기 위하여 Akt3 억제제를 예방적으로 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 T 조절 세포를 조절하는 것이 아니라 Akt3을 조절하여 악액질을 치료하는데 사용된다.

[0538] 신경성 식욕부진은 성장 중인 어린이에서 체중 증가 부족 또는 체중 감소, 키, 연령 및 신장에 대하여 적절한 체중 유지의 어려움 및 종종 왜곡된 신체 이미지를 특징으로 하는 섭식 장애이다. 식욕부진 치료의 1차 목적 중 하나는 정상 체중의 복구이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물은 에스트라디올에 의하여 과활성화된 Akt3을 억제하며, 그 수준은 거식증을 갖는 대상체에서 증가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물은 거식증의 치료에 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 개시된

Akt3 억제제는 식욕부진으로 진단받은 대상체에게 지방형성을 촉진하며, 과도한 체중 감소를 역전시키기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0539] 비만증 및 비만증 합병증

[0540] 체중 증가를 특징으로 하는 질환(예, 비만증)은 미국에서만 성인의 40% 및 어린이와 청소년의 20%가 영향을 받는 것으로 추정되며, 그 수치는 증가하는 추세이다. 문헌["*Overweight & Obesity: Data & Statistics*", U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020]을 참조한다. >30 kg/㎡의 신체 질량 지수를 특징으로 하는 비만증은 각종 질환(예, 심혈관 질환 및 2형 당뇨병)의 가능성을 증가시킨다. Akt3 활성화는 비만증으로부터 보호하는 것으로 밝혀졌다. 하나의 실시양태에서, 비만증의 치료 방법은 비만증을 갖거나 또는 비만증이 발생할 위험이 있는 대상체에게 Akt3 활성화제를 질환의 효과를 역전 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0541] 일부 실시양태에서, Akt3을 조절하는 본원에 개시된 화합물은 비만증 및/또는 비만증 합병증의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 비만증 합병증은 당불내성, 간 지방증, 이상지질혈증 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 T 조절 세포를 조절하는 것이 아니라, Akt3을 조절하여 비만증 및/또는 비만증 합병증을 치료하는데 사용된다.

[0542] 염증성 질환

[0543] Akt3 신호전달은 염증성 질환에 기여하는 만성 또는 급성 염증과 연관되어 있다. 하나의 실시양태는 치료를 필요로 하는 대상체에게 Akt3 조절제를 포함하는 조성물을 Akt3 신호전달을 조절하며, 질환의 진행을 치료 또는 지연시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 염증성 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, Akt3 조절제는 Akt3 신호전달을 활성화시키며 및/또는 Treg 활성 또는 생성을 증가시켜 면역억제성 효과를 생성한다.

[0544] 염증성 질환의 비제한적인 예는 아토피성 피부염, 알러지, 천식 및 그의 조합을 포함한다.

[0545] 바이러스 유발 염증 반응

[0546] Akt3 신호전달은 바이러스 유발 염증성 질환, 예컨대 중증 급성 호흡 증후군("SARS") 및 코로나바이러스병 2019("COVID-19")에 기여하는 급성 면역 반응과 연관되어 있다. 그러므로, 하나의 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 유발 염증성 질환의 치료 방법은 대상체에게 Akt3 조절제를 질환의 진행을 역전 또는 서행시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다.

[0547] 암

[0548] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하여 Akt3 신호전달을 조절하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Akt3 신호전달을 억제하며 및/또는 Treg 활성 또는 생성을 감소시켜 면역 반응 활성화 효과를 생성한다.

[0549] 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 신장암, 간암, 폐암, 비강인두암, 췌장암, 전립선암, 피부암, 위암, 자궁암, 난소암, 고환암, 성인 T-세포 백혈병/림프종 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0550] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 백혈병의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, Akt3을 억제하는 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 백혈병을 치료하는데 유용하다. 이들 실시양태에서, Akt3을 억제하는 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 면역 반응 자극 치료제로서 생체내 및 생체외에서 유용하다. Akt3을 억제하여 Treg 매개된 면역 억제를 감소시키는 능력은 더욱 강한 면역 반응을 가능케 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 또한 T 세포를 수반하는 면역 자극 또는 활성화 반응을 자극 또는 향상시키는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 Akt3을 선택적으로 억제하여 백혈병 치료를 위하여 숙주에서 면역 반응을 자극 또는 향상시키는데 유용하다. 이들 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 대상체에서 T 세포를 자극하는데 효과적인 양으로 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 조성물로 치료할 수 있는 백혈병의 유형은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL) 및 만성 골수단핵세포성 백혈병(CMML)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0551] 일부 실시양태에서, ATLL은 성인에서 거의 독점적으로 진단되며, 중위 연령은 60대 중반이다. 일부 실시양태에서, ATLL에는 (1) 급성, (2) 만성, (3) 무증상 및 (4) 림프종성인 4종이 있다. 일부 실시양태에서, 급성 ATLL이 가장 흔한 형태이며, 높은 백혈구수, 고칼슘혈증, 장기비대 및 높은 락토스 탈수소효소를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 림프종성 ATLL은 1% 미만의 순환 중인 림프구를 갖는 림프절에서 나타난다. 일부 실시양태에서, 만성 및 무증상 ATLL은 덜 공격적인 임상 과정을 특징으로 하며, 장기간 생존을 허용한다. 일부 실시양태에서, 급성 및 림프종성 ATLL의 경우 4년 생존율이 5% 미만이다. 일부 실시양태에서, ATLL의 만성 및 무증상 형태는 각각 26.9% 및 62%의 4년 생존율을 갖는다. 일부 실시양태에서, 성인 T-세포 백혈병/림프종은 사람 T-세포 림프친화 바이러스(HTLV-1)에 의하여 유발된다.

[0552] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 ATLL의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, Akt3을 억제하는 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 ATLL의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, CD25 및 FoxP3을 발현시키는 Treg는 ATLL 세포로 변환될 수 있다. 일부 실시양태에서, ATLL 세포는 활성화된 헬퍼/유도자 T 세포 표현형을 나타내지만, 강한 면역억제성 활성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, Akt3을 억제하는 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 ATLL 세포의 면역억제성 반응을 감소시킨다. 기타 실시양태에서, Akt3을 억제하는 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 면역 자극 반응을 증가시켜 ATLL 세포의 강한 면역억제성 활성을 극복한다.

[0553] 일부 실시양태에서, 백혈병 또는 ATLL을 치료하는데 유용한 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 자연 Treg(nTreg) 세포의 면역 억제성 작용 및 유도된 Treg(iTreg)로의 통상의 T 세포의 유도를 포함하나 이에 제한되지 않는 면역 억제성 반응을 감소 또는 억제한다. 이들 실시양태에서, 감소되거나 또는 억제된 nTreg 세포의 면역 억제성 작용은 IL10, TGFβ 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 항염증성 시토킨의 분비이다. 일부 실시양태에서, 백혈병 또는 성인 T-세포 백혈병/림프종의 치료 방법은 항구토제, 화학요법제 약물 또는 상승작용 물질(예, 시클로포스파미드)을 포함하나 이에 제한되지 않는 제2의 활성제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0554] 자가면역 질환

[0555] 일부 실시양태에서, 질환은 자가면역 질환이다. 자가면역 질환의 비제한적인 예는 이완불능증, 애디슨병, 성인형 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항사구체 기저막 질환, 항세뇨관 기저막 항체 신장염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경계이상, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 신경원성 신경병증, 발로병, 베체트병, 양성 점막 유천포창, 수포성 유천포창, 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초 다발성신경병증, 만성 재발성 다발성 골수염, 척-스트라우스 증후군, 호산구 육아종증, 반흔성 유천포창, 코간 증후군, 한랭 응집소증, 선천성 심장 차단, 콕삭키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성 피부염, 피부근육염, 데빅병(시신경 척수염), 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구 식도염, 호산구 근막염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭글루불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유성 폐포염, 거대 세포 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발성 혈관염을 갖는 육아종증, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈 빈혈, 헤노호-쉔라인 자반증, 임신 유천포창, 화농성 한선염(아크네 인버사), 저감마글로불린혈증, IgA 신병증, IgG4 연관 경화성 질환, 특발성 혈소판감소성 자반증, 포함체 근육염, 간질성 방광염, 청소년성 관절염, 소아 당뇨병(1형 당뇨병), 소아기 피부근염, 가와사키병, 람베르트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환, 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경적 다발성 혈관염, 혼합 결합 조직병, 무렌 각막궤양, 무카-하베르만병, 다초점성 운동 신경병증, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, 근육염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 호중구감소증, 안반흔성 유천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘, 소아 자가면역 신경정신 질환, 부종양성 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증, 패리 롬버그 증후군, 평면부염(주변 포도막염), 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥주위성 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, I형 다선 증후군, II형 다선 증후군, III형 다선 증후군, 류마티스성 다발근통, 다발성 근염, 심근경색 증후 증후군, 심낭절개술후 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증, 괴저성 농피증, 레이노병, 반응성 관절염, 반사성 교감신경 위축증, 재발성 다발연골염, 하지 불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직 인간 증후군, 아급성 세균성 심내막염, 스삭 증후군, 교감성 안염, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염(거대 세포 동맥염), 혈소판감소성 자반증, 톨로사-헌트 증후군, 횡단성 척수염, 궤양성 대장염, 미분화 결합 조직병, 포도막염, 혈관염, 백반증 및 보그트-고야나기-하라다병을 포함한다.

[0556] 기타 징후

[0557] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 Akt3을 조절하며, 걸프전 증후군, 결절성 경화증, 망막색소변성증, 이식 거부, 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이식 거부는 이식편 대 숙주병이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 T 조절 세포를 조절하지 않고 Akt3을 조절하여 망막색소변성증을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상은 뇌의 허혈성 조직 손상 또는 외상성 조직 손상이다.

[0558] 조합 요법의 방법

[0559] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 치료를 필요로 하는 대상체에게 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 추가적인 치료제는 별도로, 그러나 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 추가적인 치료제는 동일한 조성물의 일부로서 투여된다. 기타 실시양태에서, 화합물 및 제2의 치료제는 별도로 상이한 시간에, 그러나 동일한 치료 섭생의 일부로서 투여된다.

[0560] 일부 실시양태에서, 대상체는 제2의 치료제의 투여전 1, 2, 3, 4, 5, 6 시간 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 이상 동안 제1의 치료제를 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제2의 약제의 1차 투여 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35 또는 48 일마다 제1의 약제의 하나 이상의 투여량을 투여할 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 제1의 또는 제2의 치료제일 수 있다.

[0561] 일부 실시양태에서, 화합물 및 추가적인 치료제는 치료 섭생의 일부로서 투여될 수 있다. 예를 들면, 제1의 치료제가 대상체에게 4 일 간격으로 투여될 수 있을 경우 제2의 치료제는 1일차, 2일차, 3일차 또는 4일차 또는 그의 조합으로 투여될 수 있다. 제1의 치료제 또는 제2의 치료제는 전체 치료 섭생에 걸쳐 반복적으로 투여될 수 있다.

[0562] 예시의 추가적인 치료제는 시토킨, 화학요법제, 방사선핵종, 기타 면역치료제, 효소, 항체, 항바이러스제(예, 프로테아제 억제제 단독으로 또는 HIV 또는 B형 또는 C형 간염의 치료를 위한 뉴클레오시드와 조합하여), 항기생충제(예, 연충 또는 원충), 성장 인자, 성장 억제제, 호르몬제, 호르몬 길항제, 항체 및 그의 생체활성 단편(인간화, 단쇄 및 키메라 항체 포함), 항원 및 백신 제제(아주번트 포함), 펩티드 약물, 항염증제, 선천적 면역계를 활성화시키기 위한 톨-유사 수용체에 결합되는 리간드(CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하나 이에 제한되지 않음), 적응 면역계를 가동시키고, 최적화시키는 분자, 세포독성 T 림프구, NK 세포 및 헬퍼 T 세포의 작용을 활성화 또는 상향조절하는 분자 및, 억제인자 또는 조절 T 세포를 불활성화 또는 하향조절하는 기타 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0563] 추가적인 치료제는 치료하고자 하는 병태, 질병 또는 질환에 기초하여 선택된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 면역 반응을 향상 또는 촉진하거나 또는 면역 반응을 감소 또는 억제하는 작용을 하는 하나 이상의 추가적인 약제와 동시투여될 수 있다.

[0564] 화학요법제

[0565] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 화학요법제 또는 친세포사멸제와 조합될 수 있다. 대표적인 화학요법제는 암사크린, 블레오마이신, 부술판, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리산타스파스, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 겜시타빈, 히드록시카르바미드, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 리포솜 독소루비신, 리포솜 다우노루비신, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 팍클리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 사트라플라틴, 스트렙토조신, 테가푸르-우라실, 테모졸로미드, 테니포시드, 티오테파, 티오구아닌, 토포테칸, 트레오술판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 친세포사멸제는 플루다라빈타우로스포린, 시클로헥시미드, 악티노마이신 D, 락토실세라미드, 15d-PGJ(2) 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0566] 항염증제

[0567] 기타 적절한 추가적인 치료제는 항염증제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항염증제는 비스테로이드성, 스테로이드성 또는 그의 조합일 수 있다. 하나의 실시양태는 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 통상적으로 약 2.5% (w/w)의 항염증제를 함유하는 경구 조성물을 제공한다. 비스테로이드성 항염증제의 대표적인

예는 옥시캄, 예컨대 피록시캄, 이속시캄, 테녹시캄, 수독시캄; 살리실레이트, 예컨대 아스피린, 디살시드, 베노릴레이트, 트릴리세이트, 사파프린, 솔프린, 디플루니살 및 펜도살; 아세트산 유도체, 예컨대 디클로페낙, 펜클로페낙, 인도메타신, 술린닥, 톨메틴, 이속세팍, 푸로페낙, 티오피낙, 지도메타신, 아세마타신, 펜티아작, 조메피락, 클린다낙, 옥세피낙, 펠비낙 및 케토롤락; 페나메이트, 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플룸산 및 톨페남산; 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 인도프로펜, 피르프로펜, 카르프로펜, 옥사프로진, 프라노프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 수프로펜, 알미노프로펜 및 티아프로페닉; 피라졸, 예컨대 페닐부타존, 옥시펜부타존, 페프라존, 아자프로파존 및 트리메타존을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 비스테로이드성 항염증제의 혼합물도 또한 사용될 수 있다.

[0568] 스테로이드성 항염증제의 대표적인 예는 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 히드록실-트리암시놀론, 알파-메틸 덱사메타손, 덱사메타손-포스페이트, 벡클로메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소니드, 데속시메타손, 데속시코르티코스테론 아세테이트, 덱사메타손, 디클로리손, 디플로라손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드로코르티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸에스테르, 플루오코르톨론, 플루프레드니덴(플루프레드닐리덴) 아세테에트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코리티손, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오로손 디아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코르티손, 디플루로손 디아세테이트, 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나펠, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 에스테르의 균형, 클로로프레드니손, 클로르프레드니손 아세테이트, 클로코르텔론, 클레스시놀론, 디클로리손, 디플루르프레드네이트, 플루클로로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 히드로코르티손 발레레이트, 히드로코르티손 시클로펜틸프로피오네이트, 히드로코르타메이트 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0569] 면역억제제

[0570] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 Treg 활성 또는 생성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 암에 대한 유도 요법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 기타 면역치료제, 면역 조절제, 공동자극 활성화 효능제, 기타 시토킨 및 케모킨 및 인자, 백신, 항암 바이러스, 세포 치료, 소분자 및 표적 치료, 화학요법 및 방사선 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 면역 조절제는 항PD1, 항CTLA4, 항TIM3, 항LAG3과 같은 관문 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공동자극 활성화 효능제는 항OX40, 항GITR 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 치료는 조작된 T 세포, CAR-T, TCR-T세포 및 기타를 포함한다.

[0571] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 기타 면역 치료제, 면역 조절제, 생물제제(예, 항체), 백신, 소분자 및 표적 치료, 항염증제, 세포 치료(예, 조작된 Treg 및 기타 유형의 세포), 화학요법 및 방사선 요법과 조합하여 사용된다.

[0572] 일부 실시양태에서, 단독으로 또는 기타 약제와 조합하여 사용되는 본원에 개시된 화합물은 정맥내, 근육내 또는 기타 비경구 수단에 의하여 환자에게 생체내 투여된다. 이는 또한 비강내 적용, 흡입, 직장, 질, 국소, 경구에 의하여 또는 이식체로서 투여될 수 있다. 기타 실시양태에서, 단독으로 또는 기타 약제와 조합하여 사용되는 본원에 개시된 화합물은 자연 Treg, 유도된 Treg, 조작된 Treg를 포함한 억제성 Treg 및 기타 유형의 억제성 T 세포의 작용을 향상시키기 위하여 생체외 적용하여 임의로 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0573] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 면역 억제제이다. 면역억제제는 기타 림프구 표면 마커(예, CD40, 알파-4 인테그린) 또는 시토킨에 대한 항체, 융합 단백질(예, CTLA-4-Ig(오렌시아(Orencia)®), TNFR-Ig(엔브렐(Enbrel)®)), TNF-α 블로커, 예컨대 엔브렐, 레미케이드(Remicade), 심지아(Cimzia) 및 후미라(Humira), 시클로포스파미드("CTX")(예, 엔독산(Endoxan)®, 시톡산(Cytoxan)®, 네오사르(Neosar)®, 프로시톡스(Procytox)® 및 레비뮨(Revimmune)™), 메토트렉세이트("MTX")(예, 류마트렉스(Rheumatrex)® 및 트렉살(Trexall)®), 벨리무맙(예, 벤리스타(Benlysta)®), 기타 면역억제제(예, 시클로스포린 A, FK506-유사 화합물, 라파마이신 화합물 및 스테로이드), 항증식제, 세포독성제 및, 면역억제를 보조할 수 있는 기타 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0574] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 관문 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 CTLA-4 융합 단백질, 예컨대 CTLA-4-Ig(아바타셉트)일 수 있다. CTLA-4-Ig 융합 단백질은 항원 제시 세포 상에서

CD80/CD86(B7-1/B7-2)에 결합하기 위하여 T 세포 상에서 동시자극 수용체, CD28과 경쟁할 수 있으며, 그리하여 T 세포 활성화를 억제하는 작용을 한다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 벨라타셉트로 공지된 CTLA-4-Ig 융합 단백질이다. 벨라타셉트는 CD86에 대한 그의 생체내 항원항체결합력을 크게 증가시킬 수 있는 2종의 아미노산 치환(L104E 및 A29Y)을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 맥시(Maxy)-4이다.

[0575] 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 CTX이다. 시토포스판으로도 공지된 CTX(엔독산®, 시톡산®, 네오사르®, 프로시톡스® 및 레비뮨™에 대한 일반명)는 옥사조포린 군으로부터의 질소 머스타드 알킬화제이다. 이는 다양한 유형의 암 및 일부 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. CTX는 루푸스 신염을 갖는 환자에서 광범위 증식성 사구체신염에 사용되는 1차 약물이다.

[0576] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 항-이중나선 DNA("항-ds DNA") 자가 항체의 혈액 및 혈청 농도를 감소시키며 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에서 단백뇨를 감소시키기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0577] 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 혈청 중 아데노신의 양을 증가시킬 수 있다(예를 들면 WO 08/147482 참조). 예를 들면, 제2의 치료제는 CD73의 발현을 증가시키는 CD73-Ig, 재조합 CD73 또는 또 다른 약제(예, 시토킨, 모노클로날 항체 또는 소분자)일 수 있다(예를 들면 WO 04/084933 참조). 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 인터페론-베타이다.

[0578] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 Th1, Th17, Th22 및/또는, 기타 세포를 분비하거나 또는 기타 세포가 분비되도록 하는 기타 세포에 의한 분화, 증식, 활성, 시토킨 생성 및/또는 시토킨 분비를 억제 또는 감소시키는 소분자, IL-1β, TNF-α, TGF-β, IFN-γ, IL-18, IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21 및 MMP를 포함하나 이에 제한되지 않는 염증 분자일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 Treg와 상호작용하며, Treg 활성을 향상시키며, Treg에 의한 IL-10 분비를 촉진 또는 향상시키며, Treg의 개수를 증가시키며, Treg의 억제성 용량을 증가시키거나 또는 그의 조합인 소분자이다.

[0579] 일부 실시양태에서, 조성물은 Treg 활성 또는 생성을 증가시킨다. 예시의 Treg 향상제는 글루코코르티코이드 플루티카손, 살메테로알, IL-12, IFN-γ 및 IL-4에 대한 항체; 비타민 D3 및 덱사메타손 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0580] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 전염증성 분자, 예컨대 IL-6, IL-23, IL-22 또는 IL-21에 대한 항체, 예를 들면 기능 차단 항체이다.

[0581] 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가적인 치료제는 리보핵산을 포함한다.

[0582] 신경변성 질환에 대한 조합 치료

[0583] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 대상체의 질환 상태에 기초하여 선택되는 제2의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2의 치료제는 알츠하이머병에 대한 치료일 수 있다. 알츠하이머병에 대한 통상의 치료는 콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질, 리바스티그민 및 갈란타민; 메만틴; 항우울제, 예컨대 시탈로프람, 플록세틴, 파록세틴, 세르트랄린 및 트라자돈; 항불안제, 예컨대 로라제팜 및 옥사제팜; 및 항정신병약, 예컨대 아리피프라졸, 클로자핀, 할로페리돌, 올란자핀, 케티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0584] 또 다른 실시양태에서, 추가적인 치료제는 ALS에 대한 치료일 수 있다. ALS에 대한 미국 FDA가 승인한 치료에는 리루졸 및 에다바론인 2종이 있다. 이들 약물 둘다는 ALS의 진행을 서행시키는 것으로 밝혀졌다. 리루졸 및 에다바론 이외에, ALS를 갖는 대상체는 또한 질환의 특정한 증상을 표적으로 하는 약물로 치료될 수 있다. 예시의 상기 약물은 강직성을 감소시키는 약물, 예컨대 항경직제(예, 바클로펜, 단트롤렌 및 디아제팜); 신경통 제어에 도움이 되는 약물, 예컨대 아미트립틸린, 카르바마제핀, 둘록세틴, 가바펜틴, 라모트리긴, 밀나시프란, 노르트립틸린, 프레가발린 및 벤라팍신; 및 환자가 삼키는 것을 돕는 약물, 예컨대 트리헥시페니딜 또는 아미트립틸린을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0585] 하나의 실시양태에서, 추가적인 치료제는 파킨슨병에 대한 치료일 수 있다. 파킨슨병에 대한 통상의 치료는 카르비도파-레보도파; 도파민 효능제, 예컨대 프라미펙솔, 로피니롤 및 로티고틴; MAO B 억제제, 예컨대 셀레길린, 라사길린 및 사피나미드; 카테콜 O-메틸트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 엔타카폰 및 톨카폰; 항콜린제, 예컨대 벤트즈트로핀 및 트리헥시페니딜; 및 아만타딘을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0586] 일부 실시양태에서, 제2의 치료제는 헌팅톤병에 대한 치료일 수 있다. 헌팅톤병에 대한 통상의 치료는 테트라베

나진; 항정신병약, 예컨대 할로페리돌, 클로르프로마진, 리스페리돈 및 케티아핀; 아만타딘; 레베티라세탐; 클로나제팜; 항우울제, 예컨대 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴 및 세르트랄린; 및 항경련제, 예컨대 발프로에이트, 카르바마제핀 및 라모트리긴을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0587] 체중 감소를 위한 조합 치료

[0588] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 악액질 또는 극심한 체중 감소를 치료하는데 사용되는 추가적인 치료제와 함께 대상체에게 투여할 수 있다. 악액질 및 극심한 체중 감소를 치료하기 위한 통상의 전략은 영양분의 적절한 섭취를 보장하기 위하여 식욕 촉진제를 사용하여 식욕을 향상시키기 위함이다. 식욕 촉진제, 영양분 보충, 5-HT3 길항제 및 Cox-2 억제제를 사용한 약리학적 인터벤션은 암 악액질을 치료하는데 사용되어 왔다.

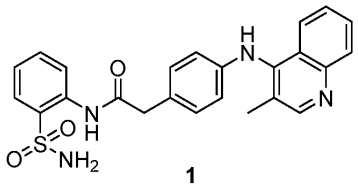
[0589] 일부 실시양태에서, 식욕 촉진제는 예를 들면 아연, 티아민 또는 어유를 포함하나 이에 제한되지 않는 비타민, 미네랄 또는 허브이다. 또 다른 실시양태에서, 식욕 촉진제는 드로나비놀, 메게스테롤 및 옥산드롤론을 포함하나 이에 제한되지 않는 약제이다.

[0590] 등가예

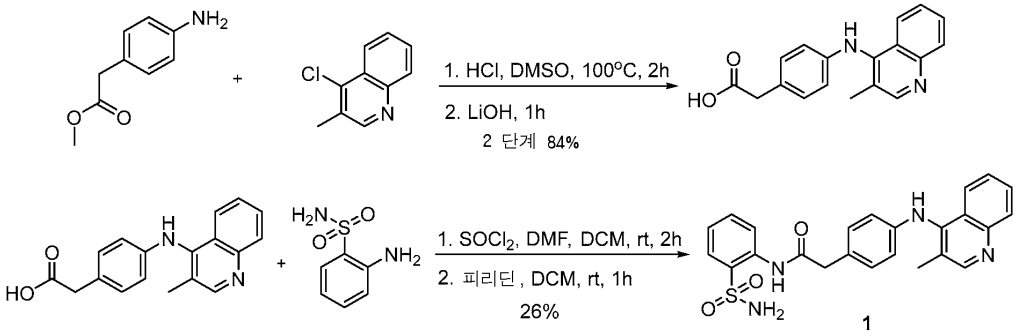
[0591] 하기 대표적인 실시예는 본 발명의 예시를 돕기 위한 것이며, 이로써 본 발명의 범주를 제한하거나 또는 제한하는 것으로 간주하여서는 안된다. 사실상, 본원에서 제시 및 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형예 및 그의 다수의 추가의 실시양태는 해당 기술분야의 기술자에게 하기의 실시예 및 본원에 인용된 과학적 및 특허 문헌에 대한 참조를 포함한 본 명세서의 전체 내용으로부터 자명할 것이다. 인용된 참조 문헌의 내용은 해당 기술분야의 상태를 예시하는 것을 돕기 위하여 본원에 참조로 포함되는 것으로 추가로 이해하여야 한다. 하기 실시예는 그의 다양한 실시양태 및 그의 균등예에서 본 발명의 실시로 조정될 수 있는 중요한 추가적인 정보, 예시 및 안내를 포함한다.

[0592] 실시예

[0593] 실시예 1: 화합물 1(2-(4-((3-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N-(2-술파모일페닐)아세트아미드)



1



반응식 1

[0594]

[0595] 반응식 1에 제시한 바와 같이, 메틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트를 4-클로로-3-메틸퀴놀린으로 커플링시킨 후, 염기성 조건 하에서 에스테르를 카르복실산으로 전환시켰다. 생성된 중간체를 2-아미노벤젠술폰아미드로 커플링시켜 생성물인 화합물 1에서 아미드 결합을 형성하였다: $C_{24}H_{22}N_4O_3S$; 446.53 g/mol; 13 mg; 담황색 고체; ESI-LCMS m/z = 447.1 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.50 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

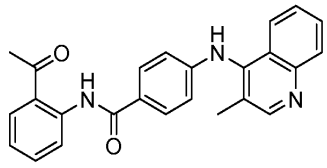
[0596] 하기 실시예에 제시된 화합물은 실시예 1에 기재된 실험 절차에 기초하여 및/또는 하기 기재된 바와 같이 및/또는 해당 기술분야에 공지된 방법에 의하여 유사한 방식으로 생성하였다.

[0597] 하기 실시예에 사용된 바와 같은 하기 용어는 하기 정의를 갖는다: DCM = 디클로로메탄; DMF = 디메틸포름아미

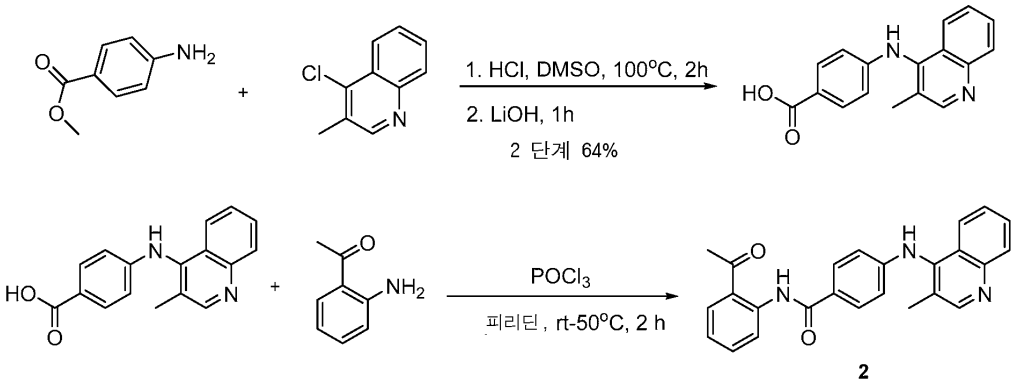
드; EA 또는 EtOAc = 에틸 아세테이트; DMSO = 디메틸 술폭시드; HPLC = 고 성능 액체 크로마토그래피; LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분석; MS = 질량 분석; NMR = 핵 자기 공명; PE = 석유 에테르; RT = 체류 시간(예, HPLC 체류 시간); 및 TLC = 박층 크로마토그래피. 상기 약어 및 정의는 본원에서 기타 약어 및 정의를 제한하지 않는다.

[0598] 하기 실시예 중 하나 이상에서, 하기 일반적인 방법을 사용하였다. 기질 및 시약은 상업적으로 이용 가능하였으며, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 반응은 LCMS 또는 TLC에 의하여 사전코팅된 유리 평판을 사용하여 모니터링하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔(200-300 메쉬) 또는 바이오테이지(Biotage) 기기(순상 HPLC)를 사용하여 수행하였다. 정제용 HPLC 방법은 길슨(Gilson) 281(PHG012) 기기, 웰치(Welch) 10 ㎛ 150A 21.2*250 mm 컬럼, A: 물(12 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴로 이루어진 이동상, 30.00 mℓ/분의 유속 및 214/254 nm에서의 검출을 사용하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 500 또는 400 MHz 브루커(Bruker) NMR 분광계에서 $CDCl_3$/MeOD/DMSO-d_6 중에서 기록하였으며, 공명은 테트라메틸실란에 대한 1백만부당 부로 제시한다. 데이타는 하기와 같이 보고한다: 화학 이동, 다중도(s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, m = 다중항), 커플링 상수(Hz) 및 적분. MS 데이타는 전기분무 소스가 장착된 LCMS 기기 상에서 얻었다.

[0599] 실시예 2: 화합물 2(N-(2-아세틸페닐)-4-((3-메틸퀴놀린-4-일)아미노)벤즈아미드)



2

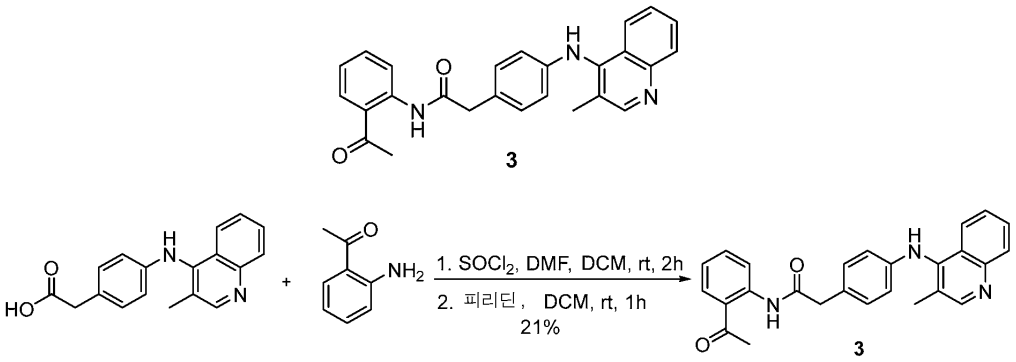


반응식 2

[0600]

[0601] 반응식 2에 제시한 바와 같이, 4-아미노벤조에이트를 4-클로로-3-메틸퀴놀린으로 커플링시킨 후, 염기성 조건하에서 에스테르를 카르복실산으로 전환시켰다. 생성된 중간체를 1-(2-아미노페닐)에탄-1-온으로 커플링시켜 생성물인 화합물 2 중의 아미드 결합을 형성하였다: $C_{25}H_{21}N_3O_2$; 395.46 g/mol; 10 mg; 회백색 고체; ESI-LCMS m/z = 396.2 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.75 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

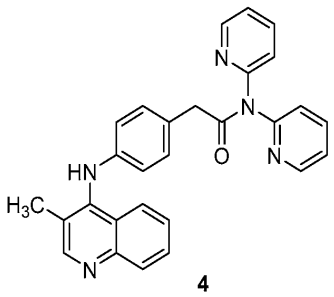
[0602] 실시예 3: 화합물 3(N-(2-아세틸페닐)-2-(4-((3-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드)



[0603] **반응식 3**

[0604] 반응식 3에 제시된 바와 같이, 실시예 1로부터의 중간체를 1-(2-아미노페닐)에탄-1-온으로 커플링시켜 생성물인 화합물 3에서의 아미드 결합을 형성하였다: $C_{26}H_{23}N_3O_2$; 409.49 g/mol; 11 mg; 담황색 고체; ESI-LCMS m/z = 410.1 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.71 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

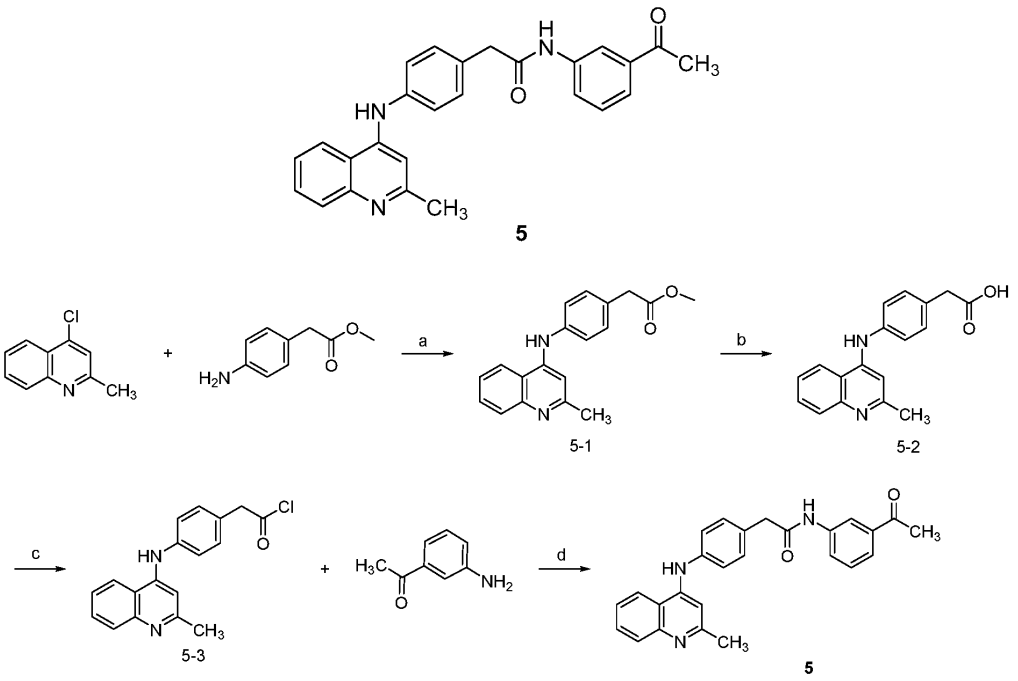
[0605] 실시예 4: 화합물 4(2-(4-((3-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N,N-디(피리딘-2-일)아세트아미드)



[0606]

[0607] 화합물 4는 해당 기술분야에 공지된 방법 및/또는 본원에 기재된 바와 유사한 방법에 의하여 생성하였다. 화합물 4(2-(4-((3-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)-N,N-디(피리딘-2-일)아세트아미드): $C_{28}H_{23}N_5O$; 445.53 g/mol; 14 mg; 담황색 고체; ESI-LCMS m/z = 446.2 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.53 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

[0608] 실시예 5: 화합물 5(N-(3-아세틸페닐)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드)



반응식 4

[0609]

[0610] 화합물 5는 반응식 4에 제시된 바와 같이 생성하였다.

[0611] 단계 a: 1,4-디옥산(50 mℓ) 중의 4-클로로-2-메틸퀴놀린(3.54 g, 0.02 mol)의 교반된 혼합물에 메틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트(3.3 g, 0.02 mol), Cs_2CO_3(13 g, 0.04 mol), $Pd_2(dba)_3$(350 mg) 및 크산트포스(Xantphos)(350 mg)를 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 물(80 mℓ)로 켄칭시키고, EtOAc(3×500 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의하여 정제하여 화합물 5-1(5.5 g, 90% 수율)을 고체로서 얻었다.

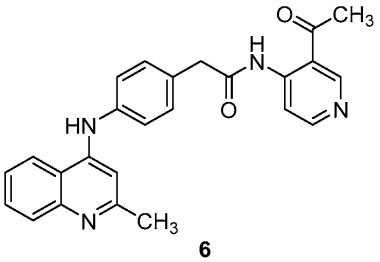
[0612] 단계 b: MeOH(15 mℓ)/THF(15 mℓ) 중의 화합물 5-1(3.06 g, 0.01 mmol)의 교반 중인 용액에 5 N NaOH(5 mℓ)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시키고, pH를 1 N HCl로 4로 조절하고, 여과하여 화합물 5-2(2.6 g, 90% 수율)를 얻었다.

[0613] 단계 c: 무수 DCM(20 mℓ) 중의 화합물 5-2(2 g, 6.8 mmol)의 혼합물에 이염화황(sulfurous dichloride)(1.61 g, 13.6 mmol) 및 DMF(촉매적)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 화합물 5-3(2.2 g, 100% 수율)을 얻었다.

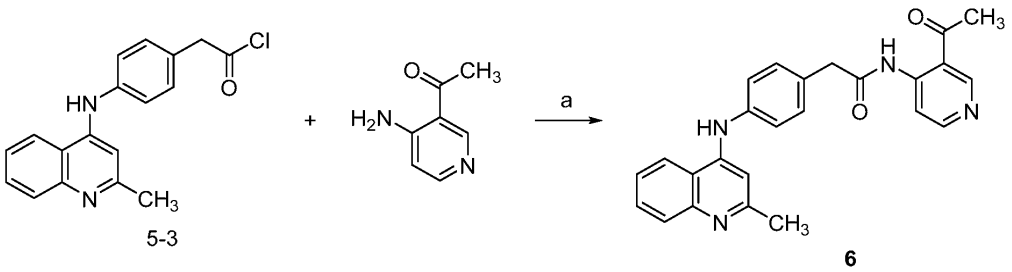
[0614] 단계 d: 무수 DCM(10 mℓ) 중의 1-(3-아미노페닐)에탄-1-온(80 mg, 0.59 mmol) 및 TEA(179 mg, 1.77 mmol)의 혼합물에 화합물 5-3(200 mg, 0.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 5를 황색 고체(20 mg, 9% 수율)로서 얻었다.

[0615] 화합물 5(N-(3-아세틸페닐)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드): $C_{26}H_{23}N_3O$; 409.48 g/mol; 20 mg; 황색 고체; ESI-LCMS m/z = 410 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.54 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

[0616] 실시예 6: 화합물 6(N-(3-아세틸피리딘-4-일)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드)



6



5-3 6

반응식 5

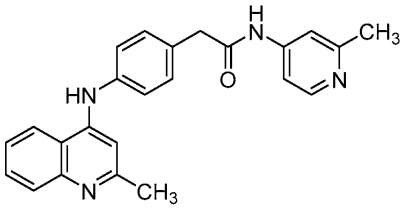
[0617]

[0618] 화합물 6은 반응식 5에 제시한 바와 같이 생성하였다.

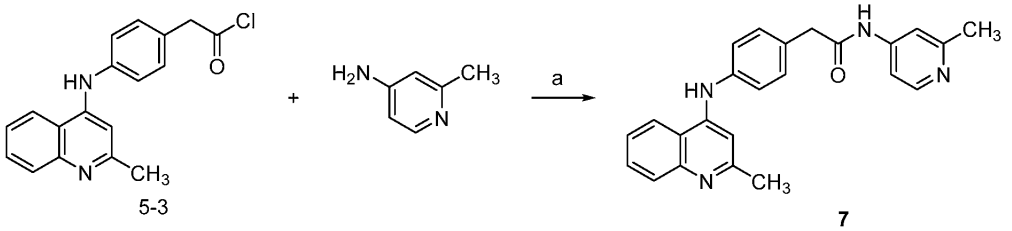
[0619] 단계 a: 무수 DCM(8 ㎖) 중의 1-(4-아미노피리딘-3-일)에탄-1-온(50 mg, 0.36 mmol) 및 TEA(110 mg, 1.08 mmol)의 혼합물에 화합물 5-3(135 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 6을 황색 고체(20 mg, 13% 수율)로서 얻었다.

[0620] 화합물 6(N-(3-아세틸피리딘-4-일)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드): $C_{25}H_{22}N_4O_2$; 410.47 g/mol; 20 mg; 황색 고체; ESI-LCMS m/z = 411 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.48 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

[0621] 실시예 7: 화합물 7(N-(2-메틸피리딘-4-일)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드)



7



5-3 7

반응식 6

[0622]

[0623] 화합물 7은 반응식 6에 제시된 바와 같이 생성하였다.

[0624] 단계 a: 무수 DCM(6 ㎖) 중의 2-메틸피리딘-4-아민(40 mg, 0.37 mmol) 및 TEA(112 mg, 1.11 mmol)의 혼합물에 화합물 5-3(126 mg, 0.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 정제용 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 7을 황색 고체(18 mg, 12.7% 수율)로서 얻었다.

[0625] 화합물 7(N-(2-메틸피리딘-4-일)-2-(4-((2-메틸퀴놀린-4-일)아미노)페닐)아세트아미드): $C_{24}H_{22}N_4O$; 382.46 g/mol; 18 mg; 황색 고체; ESI-LCMS m/z = 383 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1.38 min, >95% (214 nm 및 254 nm).

[0626] 실시예 8. 생물학적 검정

[0627] Foxp3 유도 검정

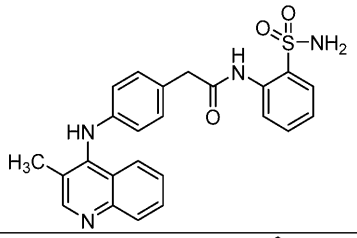
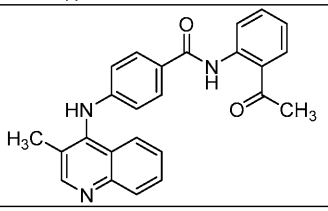
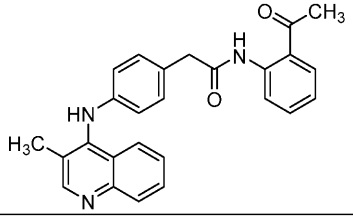
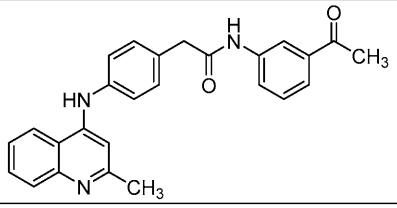
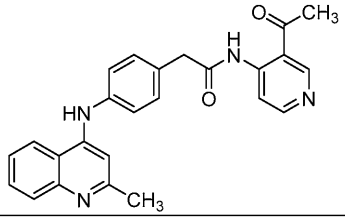
[0628] C57/B16 마우스로부터 분류되거나 또는 농축된(밀테니(Miltenyi) 자기 분리) CD4 일반 T 세포(Tconvs-CD4+/CD25)를 iTreg의 유도에 사용하였다. 10 ㎍/㎖ 평판 결합된 항-CD3 항체(96웰 평판의 경우 웰당 50 ㎕), 2.5 ㎍/㎖의 가용성 항-CD28 항체, 100 IU/㎖의 IL2 및 5 ng/㎖의 TGF-β를 상이한 농도의 약물의 존재 또는 부재 하에서 사용하였다(일반적으로 0.01 μM로부터 10 μM까지 적정함). 유도에 대한 음성 대조군으로서 TGF-β가 없는 샘플을 사용하였다.

[0629] 자극, TGF-β 및 약물의 존재 하에서 3 일의 배양 후, 게이팅 및 독성 용량의 배제를 위하여 세포를 고정 가능한 생/사 세포 균주(라이프 테크놀로지(Life Technologies), 미국 뉴욕주 소재)로 염색하였다. 마우스 Foxp3 완충제 키트를 사용하여 제조업자의 설명서(비디 바이오사이언스(BD Bioscience), 미국 캘리포니아주 새너제이 소재)에 따라 세포를 고정 및 투과화시키는데 사용하였다. 항-CD4 항체 및 항Foxp3 항체를 사용하여 세포를 염색시켰다. 염색 후, 세포를 유세포 분석기를 사용하여 입수하였다.

[0630] 본원에 개시된 선택된 화합물의 Akt3 억제 및 활성화 활성은 각각 하기 표 1에 제시한다.

표 1

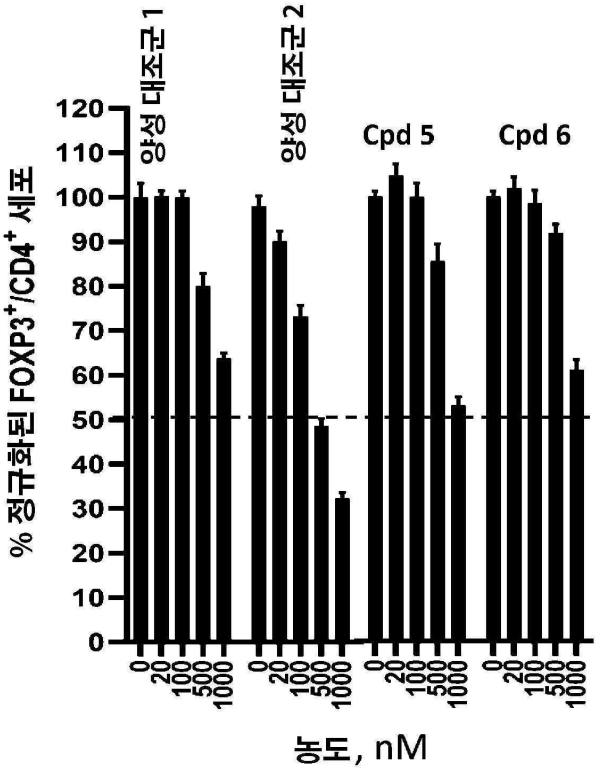
표 1. 선택된 화합물의 Akt3 억제 활성

화합물 번호	구조식	IC_{50} (μM)
1		< 1
2		< 1
3		< 1
5		< 2
6		<5

[0631]

도면

도면1


양성 대조군 1
양성 대조군 2
Cpd 5
Cpd 6
% 정규화된 FOXP3+/CD4+ 세포
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
200
1000
5000
10000
농도, nM

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.