



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0122788
(43) 공개일자 2017년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/04 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7027191
(22) 출원일자(국제) 2016년02월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/020126
(87) 국제공개번호 WO 2016/138533
국제공개일자 2016년09월01일
(30) 우선권주장
62/126,010 2015년02월27일 미국(US)

(71) 출원인
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 플로어
12 프랭클린 스트리트 1111
(72) 발명자
에브신코 데니스
미국 91356 캘리포니아주 타르자나 메카 아베뉴
5337
반 헨델 벤자민 제이
미국 90066 캘리포니아주 로스앤젤레스 켄싱턴로
드 4404 아파트먼트 3
존 바르게세
미국 90024 캘리포니아주 로스앤젤레스 레버링 아
베뉴 827 #708
(74) 대리인
김진희, 김태홍

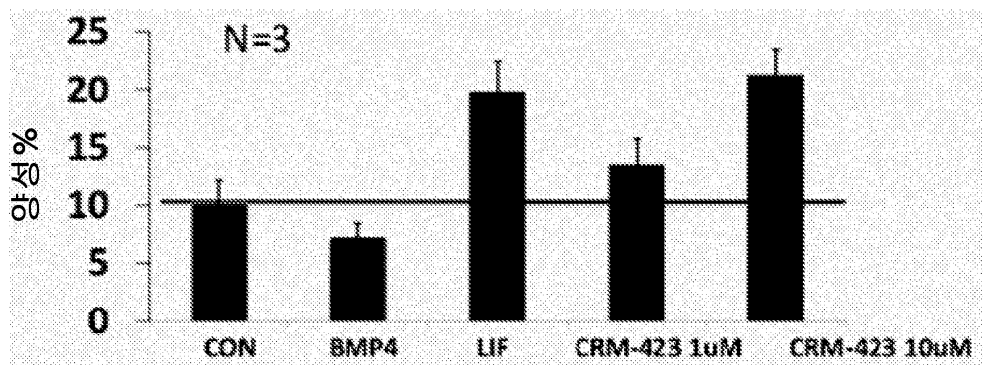
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 연골 재생을 가능하게 하는 소분자

(57) 요약

본 발명은 특히 적절한 성체 연골세포에서 증식성 프로그램을 활성화시키기 위한 방법 및 화합물을 제공한다.

대표도 - 도20a



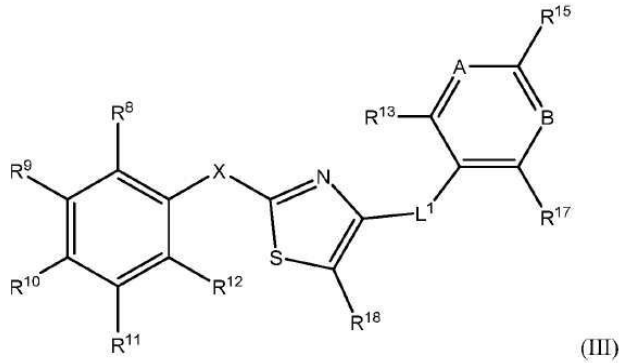
(52) CPC특허분류
C07D 277/42 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

A는 CR¹⁴ 또는 N이고;

B는 CR¹⁶ 또는 N이고;

X는 O, NR¹⁹ 또는 S이고;

L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고;

n1은 0 내지 4의 정수이고;

m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -ONR^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}R^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -ONR^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}R^{9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -ONR^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}R^{10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는

치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHN R^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHN R^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHN R^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHN R^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHN R^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 은 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHN R^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHN R^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}R^{18C}$, $-ONR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}R^{19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}R^{19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

$R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 이고,

단 A가 CR^{14} 이고; B가 CR^{16} 이고; L^1 이 결합이고; $R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ 및 R^{19} 가 독립적으로 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아님.)

청구항 2

제1항에 있어서, L^1 은 결합이고 X는 NH인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^{13}, R^{15}, R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^8, R^9, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

A는 CR^{14} 이고;

B는 CR^{16} 인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^{10} 은 수소, 불소, 염소, 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B}R^{10C}$, $-NHNr^{10B}R^{10C}$, $-ONR^{10B}R^{10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B}R^{10C}$, $-NHC(O)NR^{10B}R^{10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B}R^{10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B}R^{10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^{10} 은 불소, 염소 또는 요오드인 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

A는 N이고;

B는 CR^{16} 이고;

R^{16} 은 수소인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 화합물.

청구항 11

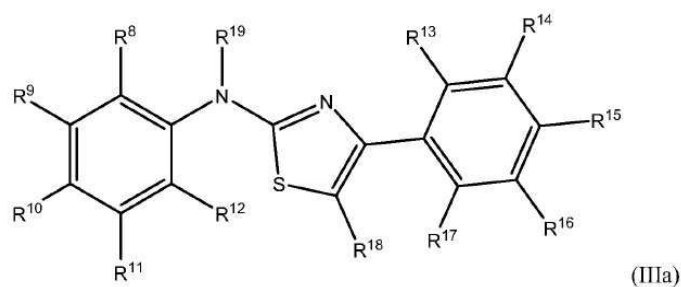
제8항에 있어서,

A 및 B는 독립적으로 N이고;

R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 화합물.

청구항 12

하기 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

n1은 0 내지 4의 정수이고;

m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}R$, $-NHN R^{8B, 8C}$, $-ONR^{8B, 8C}R$, $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}R$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}R$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^9 은 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}R$, $-NHN R^{9B, 9C}$, $-ONR^{9B, 9C}R$, $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NR^{9B, 9C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}R$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}R$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{10} 은 수소, 불소, 염소 또는 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}R$, $-NHN R^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}R$, $-NHC(O)NHN R^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}R$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}R$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}R$, $-NHN R^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}R$, $-NHC(O)NHN R^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}R$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}R$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}R$, $-NHN R^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}R$, $-NHC(O)NHN R^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}R$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}R$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}R$, $-NHN R^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}R$, $-NHC(O)NHN R^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}R$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}R$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 은 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}R$, $-NHN R^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}R$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}R$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}R$, $-OR^{14A}$,

$-\text{NR}^{14\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{14\text{A}}$, $-\text{NR}^{14\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14\text{D}}$, $-\text{NR}^{14\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14\text{D}}$, $-\text{NR}^{14\text{B}}\text{OR}^{14\text{D}}$, $-\text{OCX}^{14.1}_3$, $-\text{OCHX}^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁵는 수소, 할로젠, -CX^{15.1}₃, -CHX^{15.1}₂, -CH₂X^{15.1}, -CN, -SO_{n1}R^{15A}, -SO_{v1}NR^{15B 15C}R^{15C}, -NHN^{15B 15C}R^{15C}, -ONR^{15B 15C}R^{15C}, -NHC(O)NHN^{15B 15C}R^{15C}, -NHC(O)NR^{15B 15C}R^{15C}, -N(O)_{m1}, -NR^{15B 15C}R^{15C}, -C(O)R^{15D}, -C(O)OR^{15D}, -C(O)NR^{15B 15C}R^{15C}, -OR^{15A}, -NR^{15B}SO₂R^{15A}, -NR^{15B}C(O)R^{15D}, -NR^{15B}C(O)OR^{15D}, -NR^{15B}OR^{15D}, -OCX^{15.1}₃, -OCHX^{15.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

$$\begin{aligned} R^{16} \text{은 수소, 할로젠, } -CX^{16.1}_3, -CHX^{16.1}_2, -CH_2X^{16.1}, -CN, -SO_{n1}R^{16A}, -SO_{v1}NR^{16B}R^{16C}, -NHNr^{16B}R^{16C}, -ONR^{16B}R^{16C}, \\ -NHC(O)NHNr^{16B}R^{16C}, -NHC(O)NR^{16B}R^{16C}, -N(O)_{m1}, -NR^{16B}R^{16C}, -C(O)R^{16D}, -C(O)OR^{16D}, -C(O)NR^{16B}R^{16C}, -OR^{16A}, \\ -NR^{16B}SO_2R^{16A}, -NR^{16B}C(O)R^{16D}, -NR^{16B}C(O)OR^{16D}, -NR^{16B}OR^{16D}, -OCX^{16.1}_3, -OCHX^{16.1}_2, \text{ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된} \\ \text{헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헥테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헥테로아릴이고;} \end{aligned}$$
$$\begin{aligned} R^{17} \text{은 수소, 할로젠, } -CX^{17.1}_3, -CHX^{17.1}_2, -CH_2X^{17.1}, -CN, -SO_{n1}R^{17A}, -SO_{v1}NR^{17B}R^{17C}, -NHNr^{17B}R^{17C}, -ONR^{17B}R^{17C}, \\ -NHC(O)NHNr^{17B}R^{17C}, -NHC(O)NR^{17B}R^{17C}, -N(O)_{m1}, -NR^{17B}R^{17C}, -C(O)R^{17D}, -C(O)OR^{17D}, -C(O)NR^{17B}R^{17C}, -OR^{17A}, \\ -NR^{17B}SO_2R^{17A}, -NR^{17B}C(O)R^{17D}, -NR^{17B}C(O)OR^{17D}, -NR^{17B}OR^{17D}, -OCX^{17.1}_3, -OCHX^{17.1}_2, \text{치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된} \\ \text{헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헥테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헥테로아릴이고;} \end{aligned}$$
$$\begin{aligned} R^{18} \text{은 수소, 할로젠, } -CX^{18.1}_3, -CHX^{18.1}_2, -CH_2X^{18.1}, -CN, -SO_{n1}R^{18A}, -SO_{v1}NR^{18B}R^{18C}, -NHN R^{18B}R^{18C}, -ONR^{18B}R^{18C}, \\ -NHC(O)NHN R^{18B}R^{18C}, -NHC(O)NR^{18B}R^{18C}, -N(O)_{m1}, -NR^{18B}R^{18C}, -C(O)R^{18D}, -C(O)OR^{18D}, -C(O)NR^{18B}R^{18C}, -OR^{18A}, \\ -NR^{18B}SO_2R^{18A}, -NR^{18B}C(O)R^{18D}, -NR^{18B}C(O)OR^{18D}, -NR^{18B}OR^{18D}, -OCX^{18.1}_3, -OCHX^{18.1}_2, \text{ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된} \\ \text{헥테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헥테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헥테로아릴이고;} \end{aligned}$$

R¹⁹는 수소, -COR^{19D}, -C(O)NHR^{19B, 19C}, -C(O)OR^{19D}, -SO₂R^{19A}, C(O)NR^{19B, 19C}, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

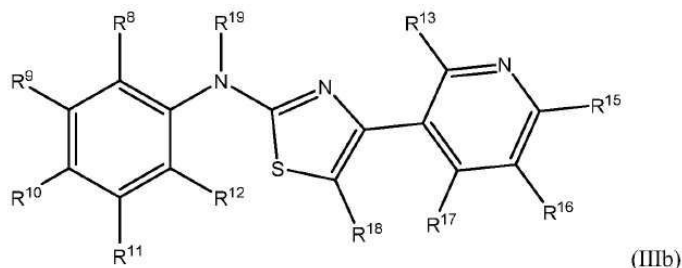
R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C} 및 R^{18D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R

환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F임).

청구항 13

하기 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

m_1 은 0 내지 4의 정수이고;

m_1 및 v_1 은 독립적으로 1 또는 2이고;

R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}$, $-NHN R^{8B, 8C}$, $-ONR^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^9 은 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}$, $-NHN R^{9B, 9C}$, $-ONR^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}$, $-NHN R^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NHN R^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHN R^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHN R^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHN R^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$,

$-\text{NHC(O)NHN}R^{12B, 12C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{12B, 12C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{12B, 12C}$, $-\text{C(O)R}^{12D}$, $-\text{C(O)OR}^{12D}$, $-\text{C(O)NR}^{12B, 12C}$, $-\text{OR}^{12A}$, $-\text{NR}^{12B, 12A}$, $-\text{NR}^{12B, 12D}$, $-\text{NR}^{12B, 12D}$, $-\text{NR}^{12B, 12D}$, $-\text{OCX}^{12.1}_3$, $-\text{OCHX}^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{13.1}_3$, $-\text{CHX}^{13.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{13.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}R^{13A}$, $-\text{SO}_{v1}R^{13B, 13C}$, $-\text{NHN}R^{13B, 13C}$, $-\text{ONR}^{13B, 13C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{13B, 13C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{13B, 13C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{13B, 13C}$, $-\text{C(O)R}^{13D}$, $-\text{C(O)OR}^{13D}$, $-\text{C(O)NR}^{13B, 13C}$, $-\text{OR}^{13A}$, $-\text{NR}^{13B, 13A}$, $-\text{NR}^{13B, 13D}$, $-\text{NR}^{13B, 13D}$, $-\text{NR}^{13B, 13D}$, $-\text{OCX}^{13.1}_3$, $-\text{OCHX}^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{15.1}_3$, $-\text{CHX}^{15.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{15.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}R^{15A}$, $-\text{SO}_{v1}R^{15B, 15C}$, $-\text{NHN}R^{15B, 15C}$, $-\text{ONR}^{15B, 15C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{15B, 15C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{15B, 15C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{15B, 15C}$, $-\text{C(O)R}^{15D}$, $-\text{C(O)OR}^{15D}$, $-\text{C(O)NR}^{15B, 15C}$, $-\text{OR}^{15A}$, $-\text{NR}^{15B, 15A}$, $-\text{NR}^{15B, 15D}$, $-\text{NR}^{15B, 15D}$, $-\text{NR}^{15B, 15D}$, $-\text{OCX}^{15.1}_3$, $-\text{OCHX}^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{16} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{16.1}_3$, $-\text{CHX}^{16.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{16.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}R^{16A}$, $-\text{SO}_{v1}R^{16B, 16C}$, $-\text{NHN}R^{16B, 16C}$, $-\text{ONR}^{16B, 16C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{16B, 16C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{16B, 16C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{16B, 16C}$, $-\text{C(O)R}^{16D}$, $-\text{C(O)OR}^{16D}$, $-\text{C(O)NR}^{16B, 16C}$, $-\text{OR}^{16A}$, $-\text{NR}^{16B, 16A}$, $-\text{NR}^{16B, 16D}$, $-\text{NR}^{16B, 16D}$, $-\text{NR}^{16B, 16D}$, $-\text{OCX}^{16.1}_3$, $-\text{OCHX}^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{17.1}_3$, $-\text{CHX}^{17.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{17.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}R^{17A}$, $-\text{SO}_{v1}R^{17B, 17C}$, $-\text{NHN}R^{17B, 17C}$, $-\text{ONR}^{17B, 17C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{17B, 17C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{17B, 17C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{17B, 17C}$, $-\text{C(O)R}^{17D}$, $-\text{C(O)OR}^{17D}$, $-\text{C(O)NR}^{17B, 17C}$, $-\text{OR}^{17A}$, $-\text{NR}^{17B, 17A}$, $-\text{NR}^{17B, 17D}$, $-\text{NR}^{17B, 17D}$, $-\text{NR}^{17B, 17D}$, $-\text{OCX}^{17.1}_3$, $-\text{OCHX}^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{18.1}_3$, $-\text{CHX}^{18.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{18.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}R^{18A}$, $-\text{SO}_{v1}R^{18B, 18C}$, $-\text{NHN}R^{18B, 18C}$, $-\text{ONR}^{18B, 18C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{18B, 18C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{18B, 18C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{18B, 18C}$, $-\text{C(O)R}^{18D}$, $-\text{C(O)OR}^{18D}$, $-\text{C(O)NR}^{18B, 18C}$, $-\text{OR}^{18A}$, $-\text{NR}^{18B, 18A}$, $-\text{NR}^{18B, 18D}$, $-\text{NR}^{18B, 18D}$, $-\text{NR}^{18B, 18D}$, $-\text{OCX}^{18.1}_3$, $-\text{OCHX}^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 은 수소, $-\text{COR}^{19D}$, $-\text{C(O)NHN}R^{19B, 19C}$, $-\text{C(O)OR}^{19D}$, $-\text{SO}_2R^{19A}$, $\text{C(O)NR}^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

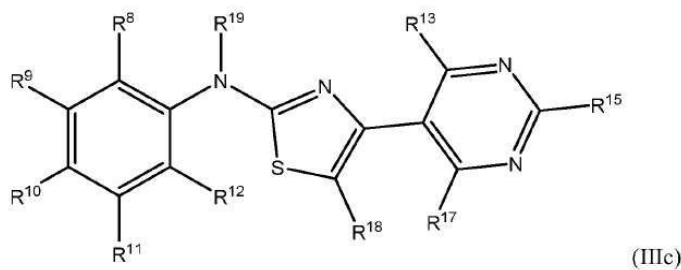
$R^{1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 4C, 4D, 5A, 5B, 5C, 5D, 6A, 6B, 6C, 6D, 7A, 7B, 7C, 7D, 8A, 8B, 8C, 8D, 9A, 9B, 9C, 9D, 10A, 10B, 10C, 10D, 11A, 11B, 11C, 11D, 12A, 12B, 12C, 12D, 13A, 13B, 13C, 13D, 14A, 14B, 14C, 14D, 15A, 15B, 15C, 15D, 16A, 16B, 16C, 16D, 17A, 17B, 17C, 17D, 18A, 18B}$

R^{18C} 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{5B} , R^{5C} , R^{6B} , R^{6C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{8B} , R^{8C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{11B} , R^{11C} , R^{12B} , R^{12C} , R^{13B} , R^{13C} , R^{14B} , R^{14C} , R^{15B} , R^{15C} , R^{16B} , R^{16C} , R^{17B} , R^{17C} , R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 임.)

청구항 14

하기 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

$n1$ 은 0 내지 4의 정수이고;

$m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고;

R^8 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{8.1}_3$, $-\text{CHX}^{8.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{8A}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHNR}^{8B, 8C}$, $-\text{ONR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m1}$, $-\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{OR}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2\text{R}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$, $-\text{OCX}^{8.1}_3$, $-\text{OCHX}^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^9 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{9.1}_3$, $-\text{CHX}^{9.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{9A}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHNR}^{9B, 9C}$, $-\text{ONR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m1}$, $-\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{OR}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$, $-\text{OCX}^{9.1}_3$, $-\text{OCHX}^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{10} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{10.1}_3$, $-\text{CHX}^{10.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{10.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{10A}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{NHNR}^{10B, 10C}$, $-\text{ONR}^{10B, 10C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{10B, 10C}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{N}(\text{O})_{m1}$, $-\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{OR}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{SO}_2\text{R}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{OR}^{10D}$, $-\text{OCX}^{10.1}_3$, $-\text{OCHX}^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHN R^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHN R^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHN R^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHN R^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHN R^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

$R^{1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 4C, 4D, 5A, 5B, 5C, 5D, 6A, 6B, 6C, 6D, 7A, 7B, 7C, 7D, 8A, 8B, 8C, 8D, 9A, 9B, 9C, 9D, 10A, 10B, 10C, 10D, 11A, 11B, 11C, 11D, 12A, 12B, 12C, 12D}$

$R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 임.)

청구항 15

세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 MYC 발현을 증가시키는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 세포는 연골세포인 방법.

청구항 17

세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 pSTAT3 발현을 증가시키는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 세포는 연골세포인 방법.

청구항 19

연골세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 연골세포의 활성화, 성숙화 및/또는 분화를 조절하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 연골세포의 활성화는 증식, 이동, 물질대사 또는 이의 임의 조합의 증가를 포함하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 연골세포는 성체 연골세포인 방법.

청구항 22

조직의 재생 또는 복구가 필요한 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험체에서 조직을 재생 또는 복구하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 조직은 연골인 방법.

청구항 24

피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 관절 표면 손상을 복구하는 방법.

청구항 25

연골 퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험체에서 연골 퇴행성 질환을 치료하는 방법.

청구항 26

gp130 수용체를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 연골에서 연골 기질의 분비를 증가시키는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 연골 기질은 관절 연골에 존재하는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 연골 기질은 콜라겐 및 프로테오글리칸을 포함하는 방법.

청구항 29

세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 gp130 수용체의 활성을 조정하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, gp130 수용체의 활성은 증가되는 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, gp130 수용체의 활성은 감소되거나 또는 억제되는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 활성은 동종이량체화인 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 세포는 연골세포인 방법.

청구항 34

세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 성숙한 성체 세포를 전구 세포로 형질 전환시키는 방법.

청구항 35

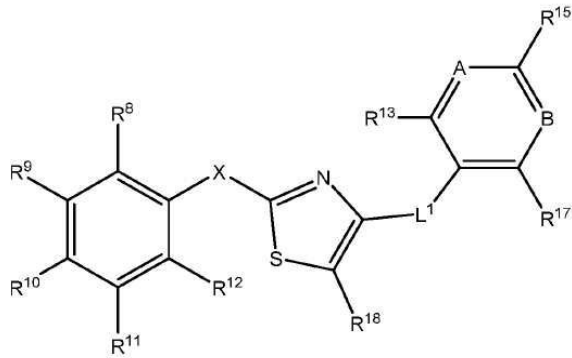
제34항에 있어서, 세포는 인간 세포인 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 세포는 연골세포인 방법.

청구항 37

제15항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법:



(III)

(상기 식에서,

A는 CR¹⁴ 또는 N이고;

B는 CR¹⁶ 또는 N이고;

X는 O, NR¹⁹ 또는 S이고;

L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고;

n1은 0 내지 4의 정수이고;

m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -ONR^{8B, 8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NR^{8B, 8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -ONR^{9B, 9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NR^{9B, 9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -ONR^{10B, 10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NR^{10B, 10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -ONR^{11B, 11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NR^{11B, 11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHN R^{12B, 12C}R^{12C}$, $-ONR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHC(O)NHN R^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHN R^{13B, 13C}R^{13C}$, $-ONR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}R^{14C}$, $-NHN R^{14B, 14C}R^{14C}$, $-ONR^{14B, 14C}R^{14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}R^{14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}R^{14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}R^{14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}R^{14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}R^{15C}$, $-ONR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-NHN R^{16B, 16C}R^{16C}$, $-ONR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B, 16C}R^{16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}R^{17C}$, $-ONR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}R^{18C}$, $-ONR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHNH^{19B, 19C}R$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}R$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

$R^{1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D, 3A, 3B, 3C, 3D, 4A, 4B, 4C, 4D, 5A, 5B, 5C, 5D, 6A, 6B, 6C, 6D, 7A, 7B, 7C, 7D, 8A, 8B, 8C, 8D, 9A, 9B, 9C, 9D, 10A, 10B, 10C, 10D, 11A, 11B, 11C, 11D, 12A, 12B, 12C, 12D, 13A, 13B, 13C, 13D, 14A, 14B, 14C, 14D, 15A, 15B, 15C, 15D, 16A, 16B, 16C, 16D, 17A, 17B, 17C, 17D, 18A, 18B, 18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B, 1C, 2B, 2C, 3B, 3C, 4B, 4C, 5B, 5C, 6B, 6C, 7B, 7C, 8B, 8C, 9B, 9C, 10B, 10C, 11B, 11C, 12B, 12C, 13B, 13C, 14B, 14C, 15B, 15C, 16B, 16C, 17B, 17C, 18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1, 6.1, 7.1, 8.1, 9.1, 10.1, 11.1, 12.1, 13.1, 14.1, 15.1, 16.1, 17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 임.)

청구항 38

제37항에 있어서, L^1 은 결합이고 X 는 NH인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

A는 CR^{14} 이고;

B는 CR^{16} 인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고;

R^{14} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소인 방법.

청구항 43

제38항에 있어서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

A는 N이고;

B는 CR¹⁶이고;

R¹⁶은 수소인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, R¹⁰은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 방법.

청구항 46

제43항에 있어서,

A 및 B는 독립적으로 N이고;

R¹⁰은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드인 방법.

청구항 47

결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에 결합된 gp130 수용체를 포함하는 조성물로서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체의 결합 부위 1에 결합된 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체에 비공유적으로 결합된 조성물.

청구항 49

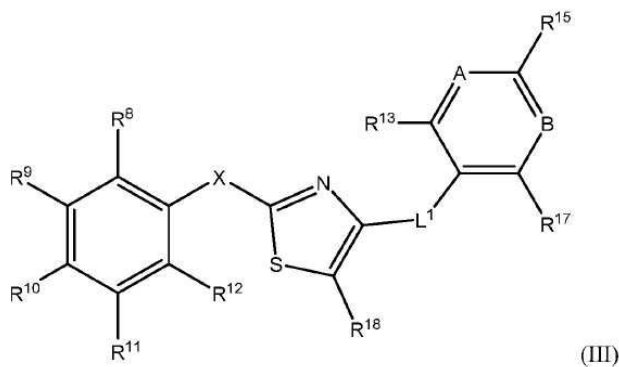
제47항에 있어서, 결합 부위 1은 gp130 수용체의 위치 173, 174, 175 및 176에 상응하는 아미노산 잔기 리신, 알라닌, 아르기닌 및 리신을 포함하는 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 소분자, 항체 또는 폴리펩티드인 조성물.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 조성물:



(상기 식에서,

A는 CR¹⁴ 또는 N이고;

B는 CR¹⁶ 또는 N이고;

X는 O, NR¹⁹ 또는 S이고;

L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고;

n1은 0 내지 4의 정수이고;

m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R, -ONR^{8B, 8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R, -NHC(O)NR^{8B, 8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R, -ONR^{9B, 9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R, -NHC(O)NR^{9B, 9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R, -ONR^{10B, 10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R, -NHC(O)NR^{10B, 10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R, -ONR^{11B, 11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R, -NHC(O)NR^{11B, 11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹²은 수소, 할로젠, -CX^{12.1}₃, -CHX^{12.1}₂, -CH₂X^{12.1}, -CN, -SO_{n1}R^{12A}, -SO_{v1}NR^{12B, 12C}, -NHN^{12B, 12C}R, -ONR^{12B, 12C}, -NHC(O)NHN^{12B, 12C}R, -NHC(O)NR^{12B, 12C}, -N(O)_{m1}, -NR^{12B, 12C}, -C(O)R^{12D}, -C(O)OR^{12D}, -C(O)NR^{12B, 12C}, -OR^{12A}, -NR^{12B}SO₂R^{12A}, -NR^{12B}C(O)R^{12D}, -NR^{12B}C(O)OR^{12D}, -NR^{12B}OR^{12D}, -OCX^{12.1}₃, -OCHX^{12.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R¹³은 수소, 할로젠, -CX^{13.1}₃, -CHX^{13.1}₂, -CH₂X^{13.1}, -CN, -SO_{n1}R^{13A}, -SO_{v1}NR^{13B, 13C}, -NHN^{13B, 13C}R, -ONR^{13B, 13C}, -NHC(O)NHN^{13B, 13C}R, -NHC(O)NR^{13B, 13C}, -N(O)_{m1}, -NR^{13B, 13C}, -C(O)R^{13D}, -C(O)OR^{13D}, -C(O)NR^{13B, 13C}, -OR^{13A}, -NR^{13B}SO₂R^{13A}, -NR^{13B}C(O)R^{13D}, -NR^{13B}C(O)OR^{13D}, -NR^{13B}OR^{13D}, -OCX^{13.1}₃, -OCHX^{13.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHN R^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHN R^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

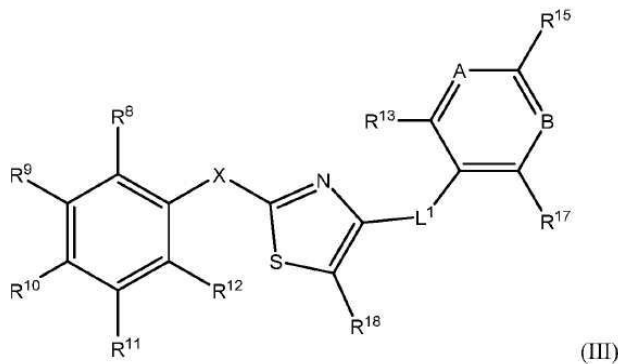
$R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NH SO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된

된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{5B} , R^{5C} , R^{6B} , R^{6C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{8B} , R^{8C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{11B} , R^{11C} , R^{12B} , R^{12C} , R^{13B} , R^{13C} , R^{14B} , R^{14C} , R^{15B} , R^{15C} , R^{16B} , R^{16C} , R^{17B} , R^{17C} , R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F임.)

청구항 52

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물:



(상기 식에서,

A는 CR^{14} 또는 N이고;

B는 CR^{16} 또는 N이고;

X는 O, NR^{19} 또는 S이고;

L^1 은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬렌이고;

n1은 0 내지 4의 정수이고;

m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고;

R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}$, $-NHN R^{8B, 8C}$, $-ONR^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^9 는 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, -CN, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}$, $-NHN R^{9B, 9C}$, $-ONR^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B,10C}$, $-NHNr^{10B,10C}$, $-ONR^{10B,10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B,10C}$, $-NHC(O)NR^{10B,10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B,10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B,10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B,11C}$, $-NHNr^{11B,11C}$, $-ONR^{11B,11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B,11C}$, $-NHC(O)NR^{11B,11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B,11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B,11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B,12C}$, $-NHNr^{12B,12C}$, $-ONR^{12B,12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B,12C}$, $-NHC(O)NR^{12B,12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B,12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B,12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B,13C}$, $-NHNr^{13B,13C}$, $-ONR^{13B,13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B,13C}$, $-NHC(O)NR^{13B,13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B,13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B,13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{14} 은 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B,14C}$, $-NHNr^{14B,14C}$, $-ONR^{14B,14C}$, $-NHC(O)NHNr^{14B,14C}$, $-NHC(O)NR^{14B,14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B,14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B,14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B,15C}$, $-NHNr^{15B,15C}$, $-ONR^{15B,15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B,15C}$, $-NHC(O)NR^{15B,15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B,15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B,15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B,16C}$, $-NHNr^{16B,16C}$, $-ONR^{16B,16C}$, $-NHC(O)NHNr^{16B,16C}$, $-NHC(O)NR^{16B,16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B,16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B,16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

$R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 임.)

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본 출원은 모든 목적을 위해 그 전체로 참조로 본원에 편입시킨, 2015년 2월 27일 출원된 미국 가출원 제 62/126,010호의 이득을 청구한다.
- [0003] 정부 지원 연구 및 개발 하에 수행된 본 발명의 권리에 관한 진술
- [0004] 본 발명은 미 육군, 의학 연구 및 물자 사령부가 수여하는 보조금 W81XWH-13-1-0465 하의 정부 지원으로 수행되었다. 정부는 본 발명의 일정 권리를 갖는다.
- [0005] ASCII 파일로 제출된 "서열목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 별지에 관한 참조
- [0006] 기계 포맷 IBM-PC, MS-윈도우 운용 체계에서 8,611 바이트의 2016년 2월 29일에 생성시킨 파일명

48539_516001WO_ST25.TXT로 작성된 서열 목록이 참조로 본원에 편입된다.

배경 기술

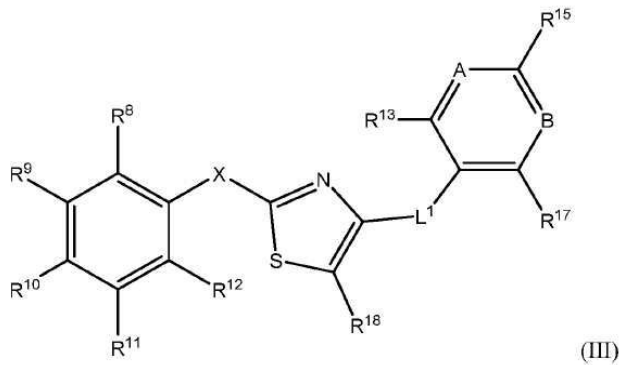
[0007]

관절 연골은 하중 지지 및 충격과 연관된 힘으로부터 가동 관절의 뼈를 보호하고 관절면 사이의 거의 비마찰 운동을 가능하게 하는 연골세포로 형성된 고도로 특수화된 조직이다. 연골 손상 및 최소의 재생은 종종 관절 연골 및 연골하 뼈 둘 모두를 포함하는, 관절의 분해를 특징으로 하는 골관절염을 초래한다. 골관절염(OA)은 현재 미국에서만 2천5백만명이 넘는 사람들이 앓고 있어, 관절 표면 회복을 근대 의학의 최우선 사항으로 만든다. 조직의 재생은 복수의 기전을 통해 일어날 수 있는 복잡한 과정이다. 턴오버가 높은 일부 조직, 예컨대 혈액 또는 피부에서, 죽은 세포의 교체는 줄기 세포로부터의 일관적인 생산량을 통해 달성된다. 다른 장기 예컨대 간에서, 손상되거나 또는 질환이 있는 조직실질 세포의 재생은 적극적인, 고도로 특수화된 세포의 탈분화, 전구세포-유사 표현형의 재획득, 원위치 확장 및 재분화를 요구한다. 생리학적 및 병리학적 상태에서 관절 연골 재생의 세포 및 분자 기전은 불충분하게 이해되었다. 인간의 연골 재생이 제한적이지만, 장기간 고정된 OA 관절에서 연골 치유에 관한 최근의 임상 보고는 관절 연골의 재생 잠재력이 과소평가되고 있음을 시사한다. 연골 병변의 치료를 위한 다양한 선택안이 존재하지만, 대부분 결과가 제한적이다. 미국에서, 미세골절술은 결함부로 기질 세포를 이동시킬 수 있게 연골하 뼈에 채널의 생성을 포함하는, 가장 일반적으로 수행되는 시술 중 하나이다. 이러한 기술은 오직 작은 병변에 대해 수행되고, 히알린 골절과 비교하여 기계적 특성이 하등한 섬유연골의 형성을 일으킨다. 보다 큰 병변의 경우, 자가유래 또는 동종이체 골연골 이식술이 현재 치료 표준으로 남아있다. 도너 연골의 제한된 공급을 비롯하여 상당한 도너 부위의 병적 상태를 포함하여, 이들 시술에는 명확한 제한이 존재한다. 골수, 지방 조직, 활액 또는 양수로부터 시험관내 확장된 성체 중간엽 기질 세포를 포함하여, 현재 어떠한 중간엽 세포-기반 복수 전략도 장기간 지속되는 히알린 관절 연골을 생성시킬 수 없었다. 따라서, 다른 징후들 중에서도, 특히 관절염 및 연골 병변의 현행 임상 관리의 개선은 건강 및 인간 질환에 대해 상당한 이득을 가질 것이다. 본원은 당분야의 이들 및 다른 문제점에 대한 해결책을 제공한다.

발명의 내용

[0008]

제1 측면에서, 하기 화학식 (III)의 화합물을 제공한다:



[0009]

[0010]

상기 화학식 (III)의 화합물에서, A는 CR¹⁴ 또는 N이다. B는 CR¹⁶ 또는 N이다. X는 O, NR¹⁹ 또는 S이다. L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이다. R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R, -ONR^{8B, 8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R, -NHC(O)NR^{8B, 8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R, -ONR^{9B, 9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R, -NHC(O)NR^{9B, 9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹⁰은 수소, 할로젠,

$-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}$, $-NHNr^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B, 10C}$,
 $-NHC(O)NR^{10B, 10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$,
 $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$,
 $-NHNr^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$,
 $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$,
 $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$,
 $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$,
 $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}$,
 $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$,
 $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{14} 은 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$,
 $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHNr^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHNr^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$,
 $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$,
 $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}$,
 $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$,
 $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$,
 $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHNr^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHNr^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$,
 $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$,
 $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHNr^{17B, 17C}$,
 $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHNr^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$,
 $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,

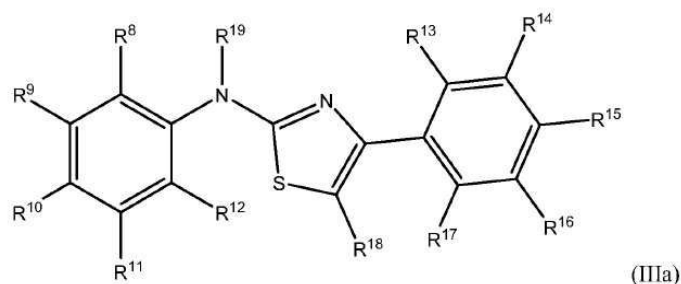
치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B}R^{18C}$, $-NHN R^{18B}R^{18C}$, $-ONR^{18B}R^{18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B}R^{18C}$, $-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B}R^{18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B}R^{18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B}R^{19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B}R^{19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} , R^{8D} , R^{9A} , R^{9B} , R^{9C} , R^{9D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} , R^{10D} , R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , R^{12A} , R^{12B} , R^{12C} , R^{12D} , R^{13A} , R^{13B} , R^{13C} , R^{13D} , R^{14A} , R^{14B} , R^{14C} , R^{14D} , R^{15A} , R^{15B} , R^{15C} , R^{15D} , R^{16A} , R^{16B} , R^{16C} , R^{16D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , R^{18A} , R^{18B} , R^{18C} 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{5B} , R^{5C} , R^{6B} , R^{6C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{8B} , R^{8C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{11B} , R^{11C} , R^{12B} , R^{12C} , R^{13B} , R^{13C} , R^{14B} , R^{14C} , R^{15B} , R^{15C} , R^{16B} , R^{16C} , R^{17B} , R^{17C} , R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 이다. 기호 $n1$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0011]

실시형태에서, A가 CR^{14} 이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, B가 CR^{16} 이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, L^1 이 결합되면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 중 하나가 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 이 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, A는 CR^{14} 이고; B는 CR^{16} 이고; L^1 은 결합이고; R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, R^{10} 은 브롬이 아니다.

[0012]

다른 측면에서, 화학식 (IIIa)의 화합물을 제공한다:



[0013]

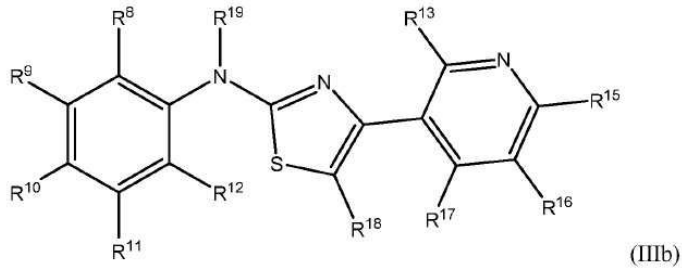
[0014]

화학식 (IIIa)의 화합물에서, R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$, $-NHN R^{8B}R^{8C}$, $-ONR^{8B}R^{8C}$, $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$, $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B}R^{8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$,

$-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^9 는 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B,9C}$, $-NHN R^{9B,9C}$, $-ONR^{9B,9C}$, $-NHC(O)NHN R^{9B,9C}$, $-NHC(O)NR^{9B,9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B,9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B,9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{10} 은 수소, 불소, 염소 또는 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B,10C}$, $-NHN R^{10B,10C}$, $-ONR^{10B,10C}$, $-NHC(O)NHN R^{10B,10C}$, $-NHC(O)NR^{10B,10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B,10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B,10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B,11C}$, $-NHN R^{11B,11C}$, $-ONR^{11B,11C}$, $-NHC(O)NHN R^{11B,11C}$, $-NHC(O)NR^{11B,11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B,11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B,11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B,12C}$, $-NHN R^{12B,12C}$, $-ONR^{12B,12C}$, $-NHC(O)NHN R^{12B,12C}$, $-NHC(O)NR^{12B,12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B,12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B,12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B,13C}$, $-NHN R^{13B,13C}$, $-ONR^{13B,13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B,13C}$, $-NHC(O)NR^{13B,13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B,13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B,13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B,14C}$, $-NHN R^{14B,14C}$, $-ONR^{14B,14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B,14C}$, $-NHC(O)NR^{14B,14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B,14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B,14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B,15C}$, $-NHN R^{15B,15C}$, $-ONR^{15B,15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B,15C}$, $-NHC(O)NR^{15B,15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B,15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B,15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B,16C}$, $-NHNr^{16B,16C}$, $-ONR^{16B,16C}$, $-NHC(O)NHNr^{16B,16C}$, $-NHC(O)NR^{16B,16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B,16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B,16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B,17C}$, $-NHNr^{17B,17C}$, $-ONR^{17B,17C}$, $-NHC(O)NHNr^{17B,17C}$, $-NHC(O)NR^{17B,17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B,17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B,17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B,18C}$, $-NHNr^{18B,18C}$, $-ONR^{18B,18C}$, $-NHC(O)NHNr^{18B,18C}$, $-NHC(O)NR^{18B,18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B,18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B,18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHNr^{19B,19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B,19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , R^{4A} , R^{4B} , R^{4C} , R^{4D} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{8A} , R^{8B} , R^{8C} , R^{8D} , R^{9A} , R^{9B} , R^{9C} , R^{9D} , R^{10A} , R^{10B} , R^{10C} , R^{10D} , R^{11A} , R^{11B} , R^{11C} , R^{11D} , R^{12A} , R^{12B} , R^{12C} , R^{12D} , R^{13A} , R^{13B} , R^{13C} , R^{13D} , R^{14A} , R^{14B} , R^{14C} , R^{14D} , R^{15A} , R^{15B} , R^{15C} , R^{15D} , R^{16A} , R^{16B} , R^{16C} , R^{16D} , R^{17A} , R^{17B} , R^{17C} , R^{17D} , R^{18A} , R^{18B} , R^{18C} 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{5B} , R^{5C} , R^{6B} , R^{6C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{8B} , R^{8C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{11B} , R^{11C} , R^{12B} , R^{12C} , R^{13B} , R^{13C} , R^{14B} , R^{14C} , R^{15B} , R^{15C} , R^{16B} , R^{16C} , R^{17B} , R^{17C} , R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 이다. 기호 $n1$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0015] 다른 측면에서, 화학식 (IIIb)의 화합물을 제공한다:



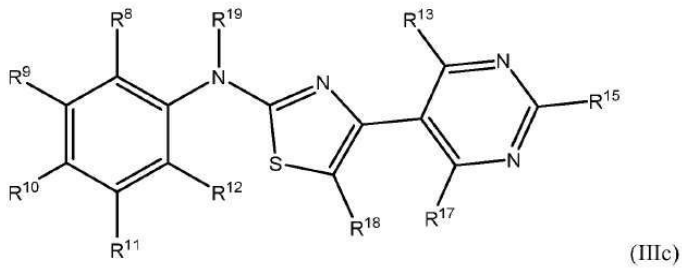
[0016]

[0017]

화학식 (IIIb)의 화합물에서, R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}R^{8C}$, $-NHNr^{8B, 8C}R^{8C}$, $-ONR^{8B, 8C}R^{8C}$, $-NHC(O)NHNr^{8B, 8C}R^{8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}R^{8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^9 은 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}R^{9C}$, $-NHNr^{9B, 9C}R^{9C}$, $-ONR^{9B, 9C}R^{9C}$, $-NHC(O)NHNr^{9B, 9C}R^{9C}$, $-NHC(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}R^{9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}R^{10C}$, $-NHNr^{10B, 10C}R^{10C}$, $-ONR^{10B, 10C}R^{10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B, 10C}R^{10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}R^{10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}R^{11C}$, $-NHNr^{11B, 11C}R^{11C}$, $-ONR^{11B, 11C}R^{11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}R^{11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}R^{11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}R^{12C}$, $-ONR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}R^{12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}R^{13C}$, $-ONR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}R^{13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}R^{15C}$, $-ONR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}R^{15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}R^{15C}$, $-N(O)_{m1}$,

$-NR^{15B, 15C}R^{15D}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}R^{15D}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$,
 $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_nR^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-NHNRR^{16B, 16C}$,
 $-ONRR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHNRR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}R^{16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}R^{16D}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}R^{16C}$,
 $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$,
 $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_nR^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHNRR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-ONRR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHC(O)NHNRR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-N(O)_{m1}$,
 $-NR^{17B, 17C}R^{17D}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}R^{17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$,
 $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_nR^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHNRR^{18B, 18C}$,
 $-ONRR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NHNRR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}R^{18D}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}R^{18C}$,
 $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 은 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHNRR^{19B, 19C}R^{19C}$,
 $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $-C(O)NR^{19B, 19C}R^{19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 이다. 기호 n1은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0018] 추가 측면에서, 하기 화학식 (IIIc)의 화합물을 제공한다:



[0019]

[0020] 상기 화학식 (IIIc)의 화합물에서, R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -ONR^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}R^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -ONR^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}R^{9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -ONR^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}R^{10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -ONR^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}R^{11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹²은 수소, 할로젠, -CX^{12.1}₃, -CHX^{12.1}₂, -CH₂X^{12.1}, -CN, -SO_{n1}R^{12A}, -SO_{v1}NR^{12B, 12C}, -NHN^{12B, 12C}R^{12C}, -ONR^{12B, 12C}R^{12C}, -NHC(O)NHN^{12B, 12C}R^{12C}, -NHC(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}, -N(O)_{m1}, -NR^{12B, 12C}R^{12C}, -C(O)R^{12D}, -C(O)OR^{12D}, -C(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}, -OR^{12A}, -NR^{12B}SO₂R^{12A}, -NR^{12B}C(O)R^{12D}, -NR^{12B}C(O)OR^{12D}, -NR^{12B}OR^{12D}, -OCX^{12.1}₃, -OCHX^{12.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹³은 수소, 할로젠, -CX^{13.1}₃, -CHX^{13.1}₂, -CH₂X^{13.1}, -CN, -SO_{n1}R^{13A}, -SO_{v1}NR^{13B, 13C}, -NHN^{13B, 13C}R^{13C}, -ONR^{13B, 13C}R^{13C}, -NHC(O)NHN^{13B, 13C}R^{13C}, -NHC(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}, -N(O)_{m1}, -NR^{13B, 13C}R^{13C}, -C(O)R^{13D}, -C(O)OR^{13D}, -C(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}, -OR^{13A}, -NR^{13B}SO₂R^{13A}, -NR^{13B}C(O)R^{13D}, -NR^{13B}C(O)OR^{13D}, -NR^{13B}OR^{13D}, -OCX^{13.1}₃, -OCHX^{13.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹⁵은 수소, 할로젠, -CX^{15.1}₃, -CHX^{15.1}₂,

$-\text{CH}_2\text{X}^{15.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n1}}\text{R}^{15\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v1}}\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{ONR}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m1}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}$, $-\text{OR}^{15\text{A}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{15\text{A}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15\text{D}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{OR}^{15\text{D}}$, $-\text{OCX}^{15.1}_3$, $-\text{OCHX}^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{17.1}_3$, $-\text{CHX}^{17.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{17.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n1}}\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v1}}\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{ONR}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m1}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}$, $-\text{OR}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{OCX}^{17.1}_3$, $-\text{OCHX}^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{18.1}_3$, $-\text{CHX}^{18.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{18.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n1}}\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v1}}\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{ONR}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m1}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}$, $-\text{OR}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{OCX}^{18.1}_3$, $-\text{OCHX}^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 는 수소, $-\text{COR}^{19\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{19\text{B}, 19\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{D}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{B}, 19\text{C}}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. $\text{R}^{1\text{A}}, \text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{1\text{D}}, \text{R}^{2\text{A}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{2\text{D}}, \text{R}^{3\text{A}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{3\text{D}}, \text{R}^{4\text{A}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{4\text{D}}, \text{R}^{5\text{A}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{5\text{D}}, \text{R}^{6\text{A}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{6\text{D}}, \text{R}^{7\text{A}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{7\text{D}}, \text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{8\text{D}}, \text{R}^{9\text{A}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{9\text{D}}, \text{R}^{10\text{A}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{10\text{D}}, \text{R}^{11\text{A}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{11\text{D}}, \text{R}^{12\text{A}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{12\text{D}}, \text{R}^{13\text{A}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{13\text{D}}, \text{R}^{14\text{A}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{14\text{D}}, \text{R}^{15\text{A}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{15\text{D}}, \text{R}^{16\text{A}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{16\text{D}}, \text{R}^{17\text{A}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{17\text{D}}, \text{R}^{18\text{A}}, \text{R}^{18\text{B}}, \text{R}^{18\text{C}}$ 및 $\text{R}^{18\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $\text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{18\text{B}}$ 및 $\text{R}^{18\text{C}}$ 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다. $\text{X}^{1.1}, \text{X}^{2.1}, \text{X}^{3.1}, \text{X}^{4.1}, \text{X}^{5.1}, \text{X}^{6.1}, \text{X}^{7.1}, \text{X}^{8.1}, \text{X}^{9.1}, \text{X}^{10.1}, \text{X}^{11.1}, \text{X}^{12.1}, \text{X}^{13.1}, \text{X}^{14.1}, \text{X}^{15.1}, \text{X}^{16.1}, \text{X}^{17.1}$ 및 $\text{X}^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다. 기호 n1은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이다.

- [0021] 본원은 또한 약학 조성물을 제공한다. 일 측면은 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.
- [0022] 일 측면에서, 세포에서 MYC 발현을 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0023] 다른 측면에서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 pSTAT3 발현을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0024] 본원은 연골세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 연골세포 활성화, 성숙화 및/또는 분화를 조절하는 방법을 제공한다.
- [0025] 본원은 또한 조직의 재생 또는 복구를 필요로 하는 피험체에서 조직을 재생 또는 복구하는 방법을 제공한다. 상

기 방법은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 본원은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 관절 표면 손상을 복구하는 방법을 더 제공한다.

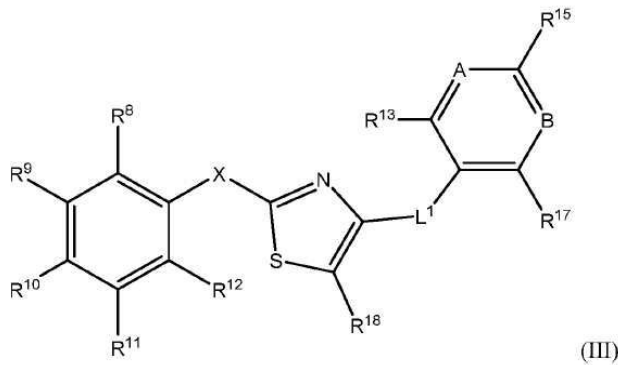
[0027] 일 측면에서, 연골 퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 연골 퇴행성 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 다른 측면에서, 연골에서 연골 기질의 분비를 증가시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 gp130 수용체를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 gp130 수용체의 활성을 조정하는 방법을 제공한다.

[0030] 추가 측면에서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 전구 세포(progenitor cell)에서 성숙한 성체 세포를 형질전환시키는 방법을 제공한다.

[0031] 일정 측면에서, 본원에서 제공하는 방법의 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물이다:



[0032]

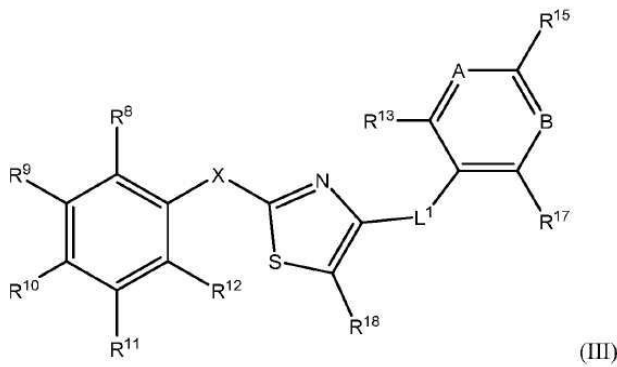
[0033] 상기 화학식 (III)의 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에서, A는 CR¹⁴ 또는 N이다. B는 CR¹⁶ 또는 N이다. X는 O, NR¹⁹ 또는 S이다. L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이다. R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -ONR^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}R^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -ONR^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}R^{9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -ONR^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}R^{10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -ONR^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}R^{11C},

$-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHNr^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHNr^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHNr^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHNr^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHNr^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHNr^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHNr^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHNr^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 는 수소, $-\text{COR}^{19D}$, $-\text{C(O)NHR}^{19B, 19C}$, $-\text{C(O)OR}^{19D}$, $-\text{SO}_2R^{19A}$, $\text{C(O)NR}^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)H}$, $-\text{NHC(O)-OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다. 기호 n1은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0034] 본원은 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에 결합된 gp130 수용체를 포함하는 조성물을 제공한다. 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체의 결합 부위 1에 결합한다.

[0035] 측면들에서, 본원에서 제공하는 조성물의 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물이다:



[0036] 상기 화학식 (III)의 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에서, A는 CR^{14} 또는 N이다. B는 CR^{16} 또는 N이다. X는 O, NR^{19} 또는 S이다. L^1 은 결합 또는 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬렌이다. R^8 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{8.1}_3$, $-\text{CHX}^{8.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{8A}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHNR}^{8B, 8C}$, $-\text{ONR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHC(O)NHNR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{8B, 8C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{C(O)R}^{8D}$, $-\text{C(O)OR}^{8D}$, $-\text{C(O)NR}^{8B, 8C}$, $-\text{OR}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2\text{R}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)R}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)OR}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$, $-\text{OCX}^{8.1}_3$, $-\text{OCHX}^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^9 는 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{9.1}_3$, $-\text{CHX}^{9.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{9A}$, $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHNR}^{9B, 9C}$, $-\text{ONR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHC(O)NHNR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{9B, 9C}$, $-\text{N(O)}_{m1}$, $-\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{C(O)R}^{9D}$, $-\text{C(O)OR}^{9D}$, $-\text{C(O)NR}^{9B, 9C}$, $-\text{OR}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)R}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)OR}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$, $-\text{OCX}^{9.1}_3$, $-\text{OCHX}^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬,

치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}$, $-NHNr^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHNr^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{14} 은 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHNr^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHNr^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHNr^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHNr^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$,

$-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{ONr}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{OR}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{OCX}^{17.1}_3$, $-\text{OCHX}^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{18} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{18.1}_3$, $-\text{CHX}^{18.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{18.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{ONr}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{OR}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{OCX}^{18.1}_3$, $-\text{OCHX}^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R^{19} 은 수소, $-\text{COR}^{19\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{19\text{B}}\text{R}^{19\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{D}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{B}}\text{R}^{19\text{C}}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. $\text{R}^{1\text{A}}, \text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{1\text{D}}, \text{R}^{2\text{A}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{2\text{D}}, \text{R}^{3\text{A}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{3\text{D}}, \text{R}^{4\text{A}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{4\text{D}}, \text{R}^{5\text{A}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{5\text{D}}, \text{R}^{6\text{A}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{6\text{D}}, \text{R}^{7\text{A}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{7\text{D}}, \text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{8\text{D}}, \text{R}^{9\text{A}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{9\text{D}}, \text{R}^{10\text{A}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{10\text{D}}, \text{R}^{11\text{A}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{11\text{D}}, \text{R}^{12\text{A}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{12\text{D}}, \text{R}^{13\text{A}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{13\text{D}}, \text{R}^{14\text{A}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{14\text{D}}, \text{R}^{15\text{A}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{15\text{D}}, \text{R}^{16\text{A}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{16\text{D}}, \text{R}^{17\text{A}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{17\text{D}}, \text{R}^{18\text{A}}, \text{R}^{18\text{B}}, \text{R}^{18\text{C}}$ 및 $\text{R}^{18\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $\text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{18\text{B}}$ 및 $\text{R}^{18\text{C}}$ 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. $\text{X}^{1.1}, \text{X}^{2.1}, \text{X}^{3.1}, \text{X}^{4.1}, \text{X}^{5.1}, \text{X}^{6.1}, \text{X}^{7.1}, \text{X}^{8.1}, \text{X}^{9.1}, \text{X}^{10.1}, \text{X}^{11.1}, \text{X}^{12.1}, \text{X}^{13.1}, \text{X}^{14.1}, \text{X}^{15.1}, \text{X}^{16.1}, \text{X}^{17.1}$ 및 $\text{X}^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다. 기호 $\text{n}1$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 $\text{m}1$ 및 $\text{v}1$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.

도면의 간단한 설명

[0038]

도 1A-1D. 전구-연골세포는 발생하는 사지(limb)에서 전사적으로 별개인 개체군을 나타낸다. (도 1A) 레이저 포착 해부 이전 및 이후의 연골발생 영역의 대표적인 영상. 기준자 = 100 mm. (도 1B) 5-6주 표본 대 동일 표본의 전체 사지 세포(TLC)의 레이저 포획 미세해부된 전구-연골세포(PC)에서의 유의하게 차등 발현되는 유전자의 무감독 유전자 클러스터 분석. (도 1C) 주요 성분 분석을 입증하는 만화도. (도 1D) 연골세포 응축체(전구-연골세포)에 농후화된 유전자를 표로 작성하였다.

도 2A-2D. 17주에 최종 휴지(미성숙) 연골세포는 LIF 신호전달 경로의 성분들에 대해 농후화되었다. (도 2A) 휴지 연골세포는 점선으로 표시된 바와 같이 대외부 골단으로부터 ~200 mm 두께 세포층을 절개하여 단리하였다. (도 2B) 전구-연골세포(PC, 6개 독립 표본) 및 최종 17주 태아 휴지 연골세포(RC, 3개 독립 표본) 간에 차등적으로 발현된 1222개 유전자의 무감독 클러스터링. (도 2C) 모든 프로브 세트 상에서 수행된 주요 성분 분석은 생물학적 반복실험 간 데이터의 재현성을 입증하였다. (도 2D) 17주 태아 휴지 연골세포에서 농후화된 유전자.

도 3A-3G. BMPR1B 및 LIFR은 새로운 연골형성 후 휴지 연골세포를 묘사한다. (도 3A) 인간 연골 세포에서 BMPR1B 발현의 발생 역학. BMPR1B는 발생 8주, 12주 및 17주에 휴지 연골세포에서 고도로 발현된 반면, 12주 이후에 비대성 연골세포에서는 분명하게 존재하지 않았다. 양성 신호는 갈색(3, 3'-디아미노벤지딘)으로 도시되며, 핵은 헤마톡실린으로 대비염색하였다. (도 3B) LIFR는 휴지 연골세포에 의해서는 발현되지만 비대성

연골세포에 의해서는 발현되지 않는 반면, LIF는 휴지 연골세포 및 이웃하는 활막 세포 둘 모두에 의해서 발현된다. (도 3C) 생후 관절 연골에서, 표피 구역의 휴지 연골세포(사프라닌 0 및 패스트 그린 염색에 음성)는 BMPR1B 및 LIFR 둘 모두를 발현하는 한편, 심부 구역(사프라닌 0에 양성)의 비대성 연골세포는 두 단백질 모두에 대해 음성이다. (도 3D) 동일 단계의 성장판 영역에 비축된 연골세포도 역시 BMPR1B 및 LIFR을 발현하고; 비대성 연골세포는 음성이다. (도 3E) 후기 성체 단계에서, BMPR1B+ 및 LIFR+ 세포의 서브셋(화살표)은 무릎 관절로부터의 정상 관절 연골의 표층에 남는 한편, LIF(도 3F)는 활액막 세포에 의해 최소로 분비된다. 모든 패널에서, 양성 염색을 도시하였고(3, 3'-디아미노벤지딘); 핵은 헤마톡실린으로 대비염색하였다. 기준자 = 50 μ m. (도 3G) 17주 관절 영역에서 FACS를 사용해 분리된 LIFR+BMPR1B+ 세포는 연골세포 전구체 유전자 SOX9에 대한 농후화를 입증하였지만, 동일한 영역에서 분리된 BMPR1Bneg 세포에 대해서 훨씬 낮은 수준으로 비대성 유전자 COL10A1을 발현한다.

도 4. 인간 배아(5-6주), 태아(17주) 및 성체 관절 연골세포에서 초기 사지 아체, 다능성 및 JAK-STAT 경로 유전자의 RNA-seq 분석. 각 그룹에 대해 3 독립 도너로부터의 평균 발현을 도시한다.

도 5A-5D. 성체 및 태아 인간 관절 연골의 분자적 및 기능적 비교. (도 5A) p-STAT3 및 c-MYC 수준을 도시한 웨스턴 블롯; 히스톤 3은 하우스키핑 유전자이다. (도 5B) 연골 외식편에서 증식하는, EDU⁺ 세포. (도 5C) 물질대사 프로파일(해마 XF24-3): 산소 소비율(OCR) 및 세포의 산성화 속도(ECAR, 락테이트 생산 수준을 반영). 올리고마이신은 미토콘드리아 산화 전위를 억제한다. N=3, 평균 $\pm$ SD. (도 5D) 반고체 배양에서 연골구의 형성; 화살표는 콜로니를 가리킨다.

도 6. LIF(3일간 50 ng/mL)를 처리한 성체 관절 연골 외식편에서 연골세포(화살표)의 증식 및 줄기 세포 마커 ALDH1A1 및 LIFR의 발현.

도 7. LIF 수용체(LIFR)는 쥐과동물 관절 연골의 표층에서 발현된다. 기준자 = 20 μ m. 양성 염색을 도시한다. 핵은 헤마톡실린으로 대비염색하였다.

도 8A-8B. 도 8A는 BMPR1B+ 세포를 보여주는 60세 피험체에서 관절 연골의 현미경사진을 도시한다. 박스 부분은 도 8B에 확대하였다.

도 9A-9C. 태아의 BMPR1B+ 세포는 증식성이고 성체와 비교하여 상승된 수준으로 매트릭스 성분을 생산한다. 도 9A-9C는 태아(좌측 컬럼) 및 성체(우측 컬럼) 조직에서 나열된 매트릭스 성분의 수준을 도시한다.

도 10A-10C. (도 10A) 이소타입, LIFR 및 LIF 표본에서 태아 활막 및 연골의 현미경사진. (도 10B) 표시된 바와 같이, 이소타입, LIFR 및 LIF 표본에서 성체 활막 및 연골의 현미경사진. (도 10C) 태아(좌) 및 성체(우) 조직에서 LIF 수준(pg/mL)을 도시한 히스토그램. N=3.

도 11. pSTAT3, c-Myc 및 H3의 수준에 대한 가용성 LIFR의 효과 분석. 시약 조건은 도면에 표시된 바와 같다. 가용성 LIF 수용체가 태아 연골세포에서 p-STAT3 및 c-MYC의 수준을 감소시킴을 관찰하였다.

도 12A-12B. p-STAT 및 c-Myc 두드러지게 감소된 태아 연골세포 생존 및 클론 잠재력의 억제. (도 12A) 대조군(좌), p-STAT3 억제제(중간) 및 c-MYC 억제제(우)에 대한 세포 분류 결과. y-축: FSC(전방 산란). x-축: 아넥신 V-FITC의 증가 농도. (도 12B) 대조군, p-STAT3 및 c-MYC 억제제 조건 하에서 % 클론원성 세포(태아 BMPR1B+ 연골세포)의 %를 보여주는 히스토그램.

도 13. LIF는 pSTAT 및 c-Myc의 수준을 증가시키고 성체 연골 외식편에서 BMPR1B+ 연골세포의 증식을 자극한다. 도면은 BMPR1B, EDU 및 Dapi에 대한 대조군(좌) 및 LIF(우)의 현미경사진을 도시한다.

도 14. 도면은 469개 화합물을 동정하기 위해 170,000개 화합물로부터 스크리닝한 결과 스펙트럼을 도시한다.

도 15. 도면은 최소 mCherry 발현에 대해 선택된 469개 화합물에 대한 양성% z-점수를 도시한다. mCherry 신호의 최대 손실에 대해 선택하는데 사용된 다중-과장 세포 득점 함수인, mCherry 신호와 중복되는 생존 핵의 비율로서 정의되는 양성%.

도 16. 도면은 mCherry 절차에서 최저 양성 점수를 갖는 75개 화합물의 추가 스크리닝의 결과를 도시한다. 469개 화합물을 재검사하여 제1 라운드의 결과를 확장하였다. 75개의 최저 양성% 점수를 갖는 화합물은 추가 실험을 위해 선택되었고, 이들 모두는 평균 음성 대조군 점수와 비교하여 적어도 50% 감소를 보였다. 평균(75) 33.78%; 최저: 12.32%; 최고: 45.69%. 평균(469) 79.89%. (-) 대조군 평균: 96.83%.

도 17. 도면은 7개 화합물에 도달하기 위한 추가 스크리닝의 결과를 도시한다. 검정된 단백질 및 시약 조건은

도면에 기재한다.

도 18. 도면은 화합물 CRM-423(Cmpd 423)에 대한 p-STAT, c-Myc 및 히스톤(H3)의 발현을 도시한다.

도 19A-19C. 도면은 LIF 및 Cmpd 423이 성체 외식편에서 연골세포 생존을 증가시킴을 보여주는 세포 분류 실험의 결과를 도시한다. (도 19A) 대조군; (도 19B) LIF (50 ng/mL); (도 19C) CRM-423 (10 μ M).

도 20A-20B. 도면은 LIF 및 본원에 개시된 화합물이 배양 중 BMPR1B+ 미성숙 연골세포의 비율을 증가시킴을 보여주는 히스토그램을 도시한다. (도 20A) (좌측에서 우측으로) 대조군, BMP4, LIF, CRM-423 1 μ M; 및 CRM-423 10 μ M에 대한 양성%. (도 20B) (좌측에서 우측으로): 대조군, LIF, 및 CRM-A에 대한 클론원성 잠재능(%).

도 21A-21B. 도면은 BMPR1B+ 성체 연골세포가 유의하게 더 높은 콜라겐 생산 잠재성 BMPR1B+ 세포임을 입증함을 보여준다. (도 21A) 이소타입(좌측), BMPR18^{neg}(중간), 및 BMPR18+ 세포(우측)에 대한 세포 분류 결과. (도 21B) CRM-423(우측 패널)은 대조군(DMSO, 좌측 패널)과 비교하여 성체 연골세포에 의한 콜라겐 2 생성물을 자극한다.

도 22. 도면은 자가유래 연골 조직을 증가시키는, 배양된 연골 외식편의 정점 영역에서 연골세포의 확장을 보여주는 현미경사진을 제공한다.

도 23. 도면은 본원에 개시되고 도면에서 표시한 화합물에 대한 발현도를 제공한다.

도 24A-24D. 본원에 개시된 화합물은 p-STAT3 및 c-MYC에 대한 조정 효과에 대해 검정되었다. (도 24A) Stat+/Myc+. (도 24B) Stat-/Myc-. (도 24C) Stat-/Myc+. (도 24D) Stat+/Myc-.

도 25A-25H. BMPR1B⁺ 관절 연골 세포는 상이한 개체발생 단계에서 별개의 분자적 및 기능적 특징을 갖는다. (도 25A) 인간 태아 및 성체 관절 연골에서 BMPR1B⁺ 세포를 분리하기 위한 분류 전략. (도 25B) 모든 유전자에 대한 RNA-Seq 데이터의 계층적 클러스터링; 과관색은 보다 강한 양성 상관성을 의미하는 반면, 적색은 약한 일치성을 의미한다. (도 25C) 선택된 유전자 존재론(GO) 카테고리인 태아 세포에서 농후화된 차등적으로 발현된 유전자로부터 유도되었다(p<0.05, >2배 더 높음). (도 25D) 연골발생 및 유사분열촉진 유전자의 평균 상대적 유전자 발현을 도시한 히트맵. (도 25E) GSEA에 의해 결정된 태아 세포에서 농후화된 선택된 유전자 세트로서, 정규화된 농후화 점수(NES), p 값 및 오류 발견률(FDR)을 도시하였다. (도 25F) 태아 및 성체 인간 관절 연골 세포의 물질대사 활성의 비교(세포의 산성화 속도 및 산소 소비 속도; 각각 ECAR 및 OCR). ECAR은 당분해 활성의 해당 활성의 척도인 한편, OCR은 산화적 인산화에 대한 관독치이다. (도 25G) 밀리셀 막을 통과하는 인간 태아 및 성체 관절 연골 세포의 능력 평가. (도 25H) 매트릭스에 저밀도로 플레이팅시 단일 인간 태아 및 성체 관절 연골 세포의 콜로니-형성 능력. 데이터는 평균 $\pm$ SD로 표시한다. 도 32A-32B의 표를 또한 참조한다.

도 26A-26J. LIF/STAT3/MYC 신호전달은 태아 관절 연골세포에 현저하고 성체 세포에서 태아-유사 표현형을 활성화시킬 수 있다. (도 26A) 포스포-STAT3(pSTAT3) 및 MYC 단백질의 수준은 히스톤 H3에 대해 인간 태아 및 성체 관절 연골세포에서 정량하였다. (도 26B) 72시간 후 MYC에 대한 가용성 LIF 수용체(sLIFR)의 효과 및 태아 관절 연골세포에 대한 pSTAT3 단백질 수준의 효과. (도 26C) 24시간 동안 MYC(10058-F4) 또는 STAT3(STATIC) 억제제의 부재(대조군) 또는 존재 하에서 배양된 태아 관절 연골 이식편의 TUNEL 염색 및 유세포측정 분석을 사용한 아포토시스 세포의 검출. (도 26D) 태아 관절 연골 외식편으로 EdU 유입 및 또한 BrdU에 대한 유세포측정 분석에 의한 증식 세포의 정량. 기준자는 100 μ m를 나타낸다. (도 26E) MYC 또는 STAT3 억제제의 존재 또는 부재에서 배양된 인간 태아 관절 연골세포의 물질대사 활성의 평가. (도 26F) 태아 관절 연골세포의 이동능은 MYC 및 STAT3 억제제의 부재 또는 존재에서 Transwell® 검정을 사용해 평가하였다. (도 26G) MYC 및 pSTAT3의 단백질 수준은 LIF와 항온반응 및 비항온반응의 성체 인간 관절 연골세포에서 측정하였다. 데이터는 히스톤 H3에 대해 정규화하여 도시하였다. (도 26H) LIF 존재 또는 부재에서 측정된 Transwell® 검정에서 성체 인간 관절 연골세포의 이동능. (도 26I) 단일 성체 인간 관절 연골세포를 LIF 존재 또는 부재에서 5주 동안 배양하여 콜로니-형성 세포의 검출을 가능하게 하였다. (도 26J) 돼지 관절 연골의 외식편을 LIF의 존재 또는 부재에서 EdU와 항온반응시켜 증식하는 세포를 검출하였다. 기준자는 25 μ m를 나타낸다.

도 27A-27B. 연골 분화 잠재력의 조절인자를 동정하기 위한 소분자 스크린. (도 27A) 연골세포 분화 상태의 추정 소분자 조절인자를 동정하기 위해 수행된 고속 스크리닝의 개략도. 사지 중간엽 세포는 Col10a1-mCherry 전이유전자를 보유하는 마우스 배아에서 분리하였다. 화합물은 분화촉진 인자로 유도 후 mCherry 신호를 감소시키면 양성 히트로 간주하였다. 설명: 2701: 밤새 신선한 사지 분해물; 2702: COL10A1:mCherry 초대 사지 중간엽; 2703: 배양 배지(페널 레드 무함유 DMEM/F12, 10% 태아 소 혈청, 1% 항생제, 10 ng/mL의 w/BMP-4); 양

성 세포 % 득점 프로그램은 DAPI 및 Cy3 신호 중첩에 의해 mCherry를 발현하는 생존 세포%를 산출한다; 2704: mCherry 신호의 증가; 2705: 음성 대조군; 2706: mCherry 신호 감소. (도 27B) 상위 75개 양성 히트의 정량. (도 27C) RCGD 423의 부재(대조군) 또는 존재에서 BMP-4를 처리한 인간 태아 관절 연골세포에서 알칼리 포스파타제 수준의 정량. 데이터는 평균 $\pm$ SD로 나타났다.

도 28A-28I. 성체 관절 연골에서 태아-유사 분자적 및 기능적 표현형의 소분자-매개 활성화. (도 28A) 성체 인간 관절 연골세포는 RCGD 423과 항온반응시키거나 또는 항온반응시키지 않고 MYC 및 pSTAT3의 수준을 히스톤 H3에 대해 정량하였다. (도 28B) MYC 및 pSTAT3 단백질의 수준은 돼지 성체 관절 연골세포에서 측정하여 용량 및 시간 의존적 방식으로 RCGD 423의 효과를 결정하였고; 히스톤 H3이 로딩 대조군으로서 사용되었다. (도 28C) Transwell® 검정법에서 성체 인간 관절 연골세포의 이동은 RCGD 423의 존재 및 부재에서 평가하였다. (도 28D) 성체 인간 관절 연골세포는 24시간 동안 히드로겔에서 RCGD 423과 항온반응시키거나 또는 항온반응시키지 않은 후 아포토시스 세포는 아넥신 V에 대해 유세포측정을 통해 정량하였다. (도 28E) 단일 인간 성체 관절 연골세포는 RCGD 423으로 자극시키거나 또는 자극시키지 않고 5주 동안 배양하였다. (도 28F) EdU 도입으로 도시된 RCGD 423의 부재 또는 존재에서 성체 돼지 관절 연골의 외식편 내 증식. 성체 돼지 관절 연골의 외식편을 LIF의 존재 또는 부재에서 EdU와 항온반응시켜 증식하는 세포를 검출하였다. 기준자는 25 μ m를 나타낸다. (도 28G) 인간 성체 관절 연골세포의 물질대사 활성(ECAR 및 OCR)은 RCGD 423의 존재 또는 부재에서 평가하였고; LIF의 자극에 대한 이들 매개변수의 반응은 비교를 위해 도시하였다. (도 28H) 인간 성체 관절 연골세포의 7가지 샘플을 RCGD 423의 존재 또는 부재에서 배양한 후 RNA-Seq를 수행하였다. 그들의 미처리 대조군과 비교시 4/7 약물-처리 샘플("D"로 주석붙임)에서 유의하게 농후화된 유전자를 GO를 사용해 분석하였다. 선택된 카테고리 및 그들의 개별 p 값을 도시하였다. (도 28I) "M 시기" GO 카테고리의 31개 유전자를 도시한 히트맵. 모든 14종의 일치된 샘플에 대한 상대적 발현을 도시하였다.

도 29A-29C. RCGD 423은 LIF와 유사한 기전을 통해 작용한다. (도 29A) MYC 및 pSTAT3 단백질의 수준은 LIF 및 JAK 또는 gp130 억제제의 존재 또는 부재에서 성체 돼지 관절 연골 세포에서 측정하였다. 히스톤 H3은 로딩 대조군으로서 사용하였다. (도 29B) 성체 돼지 관절 연골세포는 RCGD 423, JAK 및/또는 gp130 억제제의 표시된 조합의 존재에서 배양하였고 MYC 및 pSTAT3 단백질의 수준은 히스톤 H3에 대해 정량하였다. (도 29C) gp130의 세포외 도메인 1-3(C) 및 4-6(D) 내 예상 결합 부위 1 및 2. 표시된 gp130 도메인의 구조는 리본 다이어그램 도면(좌)을 비롯한 분자 표면 상에서 맵핑한 정전위(우)를 도시한다. RCGD 423 및 그를 둘러싼 4 Å 이내의 gp130 잔기를 확대도에서 막대로 도시하였다. 정전위 표면은 ± 3 kT/e에서 끌어당겼다. D1, 도메인 1; FNIII, III형 피브로넥틴. 데이터는 평균 $\pm$ SD로 나타내었다.

도 30A-30B. RCGD 423은 이화작용을 촉진하지 않는다. (도 30A) 성체 돼지 관절 연골세포는 표시된 사이토카인 또는 RCGD 423과 24시간 동안 배양하였고 pSTAT3 및 MYC의 수준은 히스톤 H3에 대해 측정하였다. MAPK(p38 및 MEK1/2), AKT(포스포-AKT; pAKT) 또는 NF-KB(NF-KB p65)의 다른 단백질에 대한 대표적인 데이터를 또한 도시하였다. (도 30B) 이화작용을 의미하는 유전자의 전사 수준은 OSM, IL-6, TNF- α , LIF 또는 RCGD 423으로 처리한 성체 돼지 관절 연골세포에서 정량적 PCR을 통해 정량하였다. 데이터는 평균 $\pm$ SD로 나타내었다.

도 31A-31D. RCGD 423은 살아있는 조직 상황에서 연골 복구를 촉진한다. (도 31A) 본원에 개시된 화합물의 조직 복구 기능을 조사하기 위해 실험을 수행하였다. 도 31A는 대조군 조건 하에서 및 RCGD 423의 투여 후에 관찰된 글리코사미노글리칸(GAG) 및 콜라겐 2의 양의 히스토그램을 도시한다. (도 31B) RCGD 423에 의해 유발시킨 효과의 지속기간은 24시간 동안 약물을 적용한 후 세척해 내고 결정하였다. pSTAT3 및 MYC의 단백질 수준은 세척 후 표시된 시점에 결정하였고; 히스톤 H3이 로딩 대조군으로서 사용되었다. (도 31C) 성체 돼지 관절 연골세포에서 MYC 및 pSTAT3의 단백질 수준을 사용하여 PLGA 미세구로부터 RCGD 423의 방출이 효율적인 수준에 도달하는 시간 틀을 결정하였다. 약물-로딩된 PLGA 미세구로부터의 상등액을 표시된 간격에 수확하였고 돼지 연골세포에 적용하였다. 히스톤 H3을 로딩 대조군으로서 사용하였다. (도 31D) 조직 상황에서 복구는 성체 돼지 관절 연골의 생검 펀치로부터 작은 외식편을 제거하여 평가할 수 있다. RCGD 423-로딩된 미세구가 있거나 또는 없는 매트릭스를 결합부에 적용하였다. 사프란인 O 염색을 5주 배양 후 외식편의 박편 상에서 수행하였고; 결합부 및 온전한 조직의 경계가 보였다.

도 32A-32B. 성체 인간 BMPRII⁺ 관절 연골세포는 증식 및 이동 감소와 결합되어 고조된 염증성 반응을 입증한다. 전사 수준에서 태아 BMPRII⁺ 연골세포와 비교시, 유전자 존재론(GO; 도 32A) 및 유전자 세트 농후화 분석(GSEA; 도 32B)은 건강한 성체 연골에서 단리한 세포가 세포 부착을 촉진하고 증식을 억제하는 유전자에 대해 농후화됨을 밝혀주었다. 추가적으로, 염증성 반응의 강력한 특징이 존재하였다.

도 33. BMPR1B, LIFR 및 gp130은 전체 발생에서 관절 연골세포의 대규모 증첩 개체군을 동정한다. LIFR 및 이의 공동 수용체 gp130의 면역조직화학은 그들의 발현이 표층 구역에서 청년기(좌측 3개 컬럼) 및 성체(최위측 패널) 관절 연골세포 둘 모두에서 대체로 중복됨을 입증하였고; 연골세포의 유사한 개체군이 BMPR1B를 발현하였다. 모든 3가지 단백질이 청소년 성장판에서 존재하는 연골세포에는 부재하였다. 양성 신호가 표시되어 있다. 기준자는 25 μ m를 나타낸다.

도 34A-34B. BMPR1B⁺LIFR⁺ 세포는 동화작용 유전자 발현에 대해 농후화된다. (도 34A) 성체 인간 관절 연골의 분류는 CD34에 대해 음성인 BMPR1B⁺LIFR⁺ 연골세포를 포함하여, 복수의 개체군을 산출한다. (도 34B) 다른 연골 개체군과 비교하여, 이들 세포는 유의하게 연골 매트릭스 단백질 아그레칸(ACAN) 및 콜라겐 II(COL2A1)를 높은 수준으로 발현한다.

도 35. RCGD 423은 배양되는 BMPR1B⁺ 연골세포를 보존한다. 성체 돼지 연골세포는 다양한 사이토카인 또는 RCGD 423의 존재에서 배양하였고 BMPR1B를 발현하는 세포의 수를 유세포분석법을 사용해 정량하였다. PDGF-BB 및 FGF2를 포함하는 연골에 대한 기지의 미토겐이 BMPR1B⁺ 세포의 극적인 손실을 촉진하였다. 대조적으로, RCGD 423 및 LIF는 BMPR1B⁺ 표현형을 갖는 세포를 유지하도록 작용하였다.

도 36. RCGD 423으로 처리 후 선택된 유전자의 PCR 검증. RNA는 RCGD 423으로 처리 후 성체 인간 연골세포로부터 분리하였다. 유전자는 4 또는 그 이상의 성체 인간 연골 표본에서 그들의 상향조절을 기반으로 검증을 위해 선택하였다.

도 37. TNF- α 에 대한 노출은 RCGD 423의 효과를 폐기시켰다. 성체 돼지 연골세포는 다양한 사이토카인 및/또는 RCGD 423의 존재에서 배양하였다. 염증성 사이토카인 TNF- α 및 IL-1 α 둘 모두가 pSTAT3 및 MYC 단백질의 축적을 억제하지만, 오직 TNF- α 만이 RCGD 423의 존재에서 이들 단백질의 증가를 방해하여, TNF- α 가 연골에서 개선된 기능적 특성에 대한 주요 장벽을 맡고 있음을 시사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

본원에서 사용되는 약어는 화학 및 생물학 분야 내에서 그들의 통상적인 의미를 갖는다. 본원에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 화학 원자간의 표준 규칙에 따라 제작된다.

치환기가 좌측에서 우측으로 기재된, 그들의 통상적인 화학식으로 명시되는 경우, 그들은 우측에서 좌측으로 구조를 기재하여 생기는 화학적으로 동일한 치환체를 균등하게 포함하며, 예를 들어, -CH₂O-는 -OCH₂-와 동일하다.

용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급하지 않으면, 완전 포화, 단일불포화 또는 다중불포화될 수 있고 표시된 탄소 원자의 개수(즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10개 탄소를 의미함)를 갖는 2가 및 다라디칼을 포함할 수 있는 선형(즉, 비분지) 또는 분지형 사슬, 또는 이의 조합을 의미한다. 알킬은 고리화되지 않는다. 포화된 탄화수소 라디칼의 예는 제한없이, 기 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (시클로헥실)메틸, 이의 동족체 및 이성질체, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기는 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화된 알킬 기의 예는 제한없이, 비닐, 2-프로펜일, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에틸닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다. 알콕시는 산소 링커(-O-)를 통해서 분자의 나머지에 부착된 알킬이다.

용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급하지 않으면, 제한없이 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시된 바와 같이 알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1개 내지 24개 탄소 원자를 갖게 된다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 대체로 8개 또는 그 이하의 탄소 원자를 갖는 보다 짧은 알킬 또는 알킬렌 기이다.

용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급하지 않으면, O, N, P, S, Se 및 Si로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 이종원자 및 적어도 하나의 탄소 원자로 이루어진, 안정한 직선형 또는 분지형 사슬, 또는 이의 조합을 의미하고, 여기서 질소, 셀레늄, 및 황 원자는 경우에 따라 산화되고, 질소 이종원자는 경우에 따라 4차화될 수 있다. 헤테로알킬은 고리화되지 않는다. 이종원자(들) O, N, P, S, Se, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치 또는 알킬 기가 분자의 나머지에 부착된 위치에 위치될 수 있다. 예에는 제

한없이, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CN}$ 이 포함된다. 최대 2개의 이종원자가 연속될 수 있고, 예컨대 예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 일 수 있다.

[0045] 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급하지 않으면, 제한없이, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 로 예시된 바와 같이, 헤테로알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 이종원자는 또한 사슬 말단 중 하나 또는 둘 모두를 차지할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 여전히 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 배향이 그 연결기의 화학식이 쓰여진 방향에 의해 표시되지 않는다. 예를 들어, 화학식 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 은 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 및 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ 둘 모두를 의미한다. 상기에 기술된 바와 같이, 본원에서 사용 시, 헤테로알킬 기는 이종원자를 통해서 분자의 나머지에 부착된 기들, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SeR}'$, $-\text{SR}'$, 및/또는 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 을 포함한다. "특정한 헤테로알킬 기, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ " 등이 후속되어, "헤테로알킬"이 언급되는 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-\text{NR}'\text{R}''$ 은 중복적이거나 또는 상호 배타적인 것이 아님을 이해한다. 대신, 특정한 헤테로알킬 기는 명확함을 가하기 위해 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 특정한 헤테로알킬 기, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등을 배제하는 것으로 본원에서 해석되어서는 안된다.

[0046] 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그들 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급하지 않으면, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환형 형태를 의미한다. 부가적으로, 헤테로시클로알킬의 경우, 이종원자는 복소환이 분자의 나머지에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 제한없이, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함한다. 헤테로시클로알킬의 예는 제한없이, 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-몰폴리닐, 3-몰폴리닐, 테트라히드로퓨란-2-일, 테트라히드로퓨란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함한다. "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 각각 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0047] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그들 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급하지 않으면, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 부가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하려는 의미이다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은 제한없이, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함한다.

[0048] 용어 "아실"은 달리 언급하지 않으면, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 을 의미하고, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0049] 용어 "아릴"은 달리 언급하지 않으면, 단일 고리이거나 또는 함께 융합(즉, 융합된 고리 아릴)되거나 또는 공유적으로 연결된 다수 고리(예를 들어, 1 내지 3개 고리)일 수 있는 다중불포화된, 방향족, 탄화수소 치환체를 의미한다. 융합된 고리 아릴은 융합된 고리의 적어도 하나가 아릴 고리인 함께 융합된 다수 고리를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 4개 이종원자(예를 들어, N, O 또는 S)를 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 의미하고, 여기서 황 이종원자는 경우에 따라 산화되고, 질소 이종원자는 경우에 따라 4차화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합된 고리 헤테로아릴 기(즉, 융합된 고리의 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인 함께 융합된 다수 고리)를 포함한다. 5,6-융합된 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개 고리를 의미하며, 여기서 1개 고리는 5원을 갖고 나머지 고리는 6원을 가지며, 고리 중 적어도 하나는 헤테로아릴 고리이다. 유사하게, 6,6-융합된 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개의 고리를 의미하고, 여기서 한개의 고리는 6원을 가지며 나머지 고리는 6원을 갖고, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 그리고 6,5-융합된 고리 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2개 고리를 의미하고, 여기서 1개 고리는 6원을 가지며, 나머지 고리는 5원을 갖고, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 이종원자를 통해서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기에 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리계의 각각에 대한 치환체는 하기에 기술된 허용되는 치환체의 군에서 선택된

다. "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 각각 아릴 및 헤테로아릴에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0050] 융합된 고리 헤테로시클로알킬-아릴은 헤테로시클로알킬에 융합된 아릴이다. 융합된 고리 헤테로시클로알킬-헤테로아릴은 헤테로시클로알킬에 융합된 헤테로아릴이다. 융합된 고리 헤테로시클로알킬-시클로알킬은 시클로알킬에 융합된 헤테로시클로알킬이다. 융합된 고리 헤테로시클로알킬-헤테로시클로알킬은 다른 헤테로시클로알킬에 융합된 헤테로시클로알킬이다. 융합된 고리 헤테로시클로알킬-아릴, 융합된 고리 헤테로시클로알킬-헤테로아릴, 융합된 고리 헤테로시클로알킬-시클로알킬, 또는 융합된 고리 헤테로시클로알킬-헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 비치환되거나 또는 본원에 기술된 치환체 중 1 이상으로 치환될 수 있다. 스피로환형 고리는 인접한 고리가 단일 원자를 통해 부착된 2개 이상의 고리이다. 스피로환형 고리 내의 개별 고리들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 스피로환형 고리의 개별 고리는 치환되거나 또는 비치환될 수 있고 스피로환형 고리 세트 내의 다른 개별 고리와는 상이한 치환체를 가질 수 있다. 스피로환형 고리 내의 개별 고리에 대한 가능한 치환체는 스피로환형 고리의 일부가 아닐 때 동일 고리에 대한 가능한 치환체(예를 들어, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리에 대한 치환체)이다. 스피로환형 고리는 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬렌, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌일 수 있고 스피로환형 고리 기 내의 개별 고리는 1가지 유형의 모든 고리를 갖는 것을 포함하여, 바로 앞의 목록 중 어느 하나일 수 있다(예를 들어, 모든 고리는 치환된 헤테로시클로알킬렌이고 여기서 각각의 고리는 동일하거나 또는 상이한 치환된 헤테로시클로알킬렌일 수 있음). 스피로환형 고리계를 언급 시, 복소환 스피로환형 고리는 스피로환형 고리를 의미하는데 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로환형 고리이고 각각의 고리는 상이한 고리일 수 있다. 스피로환형 고리계를 언급 시, 치환된 스피로환형 고리는 적어도 하나의 고리가 치환되고 각각의 치환체는 경우에 따라 상이할 수 있음을 의미한다.

[0051] 본원에서 사용시, 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0052] 본원에서 사용시, 용어 "알킬설폰닐"은 화학식 $-S(O_2)-R'$ 을 갖는 모이어티를 의미하고, 상기 식에서, R' 은 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기이다. R' 은 명시된 개수의 탄소를 가질 수 있다(예를 들어, " C_1-C_4 알킬설폰닐").

[0053] 본원에서 사용시 용어 "옥시"는 단독으로 또는 조합하여 $-O-$ 를 의미한다.

[0054] 본원에서 사용시 용어 "아릴옥시"는 단독으로 또는 조합하여 옥시를 통해서 부모 분자 모이어티에 부착된 치환되거나 또는 비치환된 아릴 기, 즉 에테르 기를 의미한다. 비치환된 아릴 에테르기의 예는 페녹시(즉, C_6H_5O-)이다.

[0055] 본원에서 사용시 용어 "헤테로아릴옥시"는 단독으로 또는 조합하여, 옥시를 통해서 부모 분자에 부착된 치환되거나 또는 비치환된 헤테로아릴 기, 즉 헤테로아릴 에테르 기를 의미한다. 비치환된 헤테로아릴 에테르 기의 예는 티오펜닐(즉, C_4H_3SO-)이다.

[0056] 상기 용어들(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴") 각각은 표시된 라디칼의 치환된 형태 및 비치환된 형태 둘 모두를 포함한다. 각각의 라디칼 유형에 대해 바람직한 치환체는 하기에 제공한다.

[0057] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼에 대한 치환체(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 및 헤테로시클로알케닐에 대해 종종 언급된 것들을 포함)는 제한없이, 0 내지 $(2m'+1)$ (여기서 m' 은 이러한 라디칼 내 탄소 원자의 전체 개수임) 범위의 개수로 $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$, 및 $-NO_2$ 에서 선택되는 다양한 기 중 1 이상일 수 있다. R' , R'' , R''' , 및 R'''' 은 각각 바람직하게 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴(예를 들어, 1-3개 할로젠으로 치환된 아릴), 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시, 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 의미한다. 본 발명의 화합물이 1개 이상의 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어, 각각의 R 기는 이들 기 중 1개가 넘게 존재할 때 각각이 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착될 때, 그들은 질소 원자와 조합되어 4원, 5원, 6원, 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-NR'R''$ 은 제한없이, 1-피롤리디닐 및 4-몰폴리닐을 포함한다. 치환체에 관한 상기 설명으로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된

탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬(예를 들어, $-\text{CF}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) 및 아실(예를 들어, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 등)을 포함하는 의미임을 이해하게 된다.

[0058] 알킬 라디칼에 대해 기술된 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환체는 다양하고 예를 들어, 0 개 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자의 총 개수 범위의 수로, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{할로젠}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, 플루오로($\text{C}_1\text{-C}_4$)알콕시, 및 플루오로($\text{C}_1\text{-C}_4$)알킬에서 선택되며, 여기서 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 는 바람직하게 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴에서 선택된다. 본 발명의 화합물이 1개가 넘는 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어, 각각의 R 기는 이들 기들 중 1개가 넘게 존재하는 경우 각각의 R' , R'' , R''' , 및 R'''' 기로서 독립적으로 선택된다.

[0059] 고리에 대한 치환체(예를 들어, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬렌, 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌)는 고리의 특정 원자보다는 고리 상의 치환체로서 묘사될 수 있다(보통 플로팅 치환체라고 함). 이러한 경우에서, 치환체는 임의 고리에 부착될 수 있고(화학 원자의 규칙을 따름), 융합된 고리 또는 스피로환형 고리의 경우, 융합된 고리 또는 스피로환형 고리의 1개 구성원과 회합된 것으로 묘사된 치환체(단일 고리 상의 플로팅 치환체)는 융합된 고리 또는 스피로환형 고리 중 어느 하나 상의 치환체(다수 고리 상의 플로팅 치환체)일 수 있다. 치환체가 특정 원자가 아닌, 고리에 부착되고(플로팅 치환체), 치환체의 첨자가 1을 넘는 정수인 경우, 다수의 치환체가 동일 원자, 동일 고리, 상이한 원자, 상이한 융합 고리, 상이한 스피로환형 고리 상에 존재해도 되고, 각각의 치환체는 경우에 따라 상이해도 된다. 분자의 나머지에서 고리의 부착 지점이 단일 원자에 국한되지 않는 경우(플로팅 치환체), 부착 지점은 고리의 임의의 원자여도 되며 융합된 고리 또는 스피로환형 고리인 경우, 화학 원자의 규칙을 따르면서 융합된 고리 또는 스피로환형 고리 중 어느 하나의 임의 원자여도 된다. 고리, 융합된 고리, 또는 스피로환형 고리가 1개 이상의 이종원자 및 고리를 함유하는 경우, 융합된 고리, 또는 스피로환형 고리는 1 이상의 플로팅 치환체(예를 들어, 분자의 나머지에 대한 부착 지점 포함)와 도시되고, 그 플로팅 치환체는 이종원자에 결합될 수 있다. 고리 이종원자가 플로팅 치환체를 갖는 구조 또는 식에서 1 이상의 수소에 결합된 것으로 도시되는 경우(예를 들어, 고리 원자와 2개 결합 및 수소의 제3 결합을 갖는 고리 질소), 이종원자가 플로팅 치환체에 결합되면, 그 치환체는 화학 원자의 규칙을 따르면서, 수소를 치환하는 것으로 이해한다.

[0060] 2 이상의 치환체가 경우에 따라 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬 기를 형성할 수도 있다. 이러한 소위 고리-형성 치환체는 전형적으로, 반드시는 아니더라도, 환형 베이스 구조에 부착되어 존재한다. 일 실시형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 베이스 구조의 인접한 구성원들에 부착된 2개 고리-형성 치환체는 융합된 고리 구조를 생성한다. 다른 실시형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된 2개 고리-형성 치환체는 스피로환형 구조를 생성한다. 또 다른 실시형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 비인접 구성원들에 부착된다.

[0061] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자들 상의 치환체 중 2개는 경우에 따라 화학식 $-\text{T-C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'-$, 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 경우에 따라 화학식 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 의 치환체로 치환될 수 있으며, 상기 식에서 A 및 B는 독립적으로 $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$, 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 경우에 따라 이중 결합으로 치환될 수도 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자들 상의 치환체 중 2개는 경우에 따라 화학식 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'-(\text{C}'\text{R}''')_d-$ 의 치환체로 치환될 수 있고, 상기 식에서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'은 $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 이다. 치환체 R, R', R'', 및 R'''은 바람직하게 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다.

[0062] 본원에서 사용시, 용어 "이종원자" 또는 "고리 이종원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P), 및 규소(Si)를 포

함하는 의미이다.

- [0063] 본원에서 사용시, "치환기"는 하기 모이어티에서 선택된 기를 의미한다:
- [0064] (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 옥소, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0065] (B) 하기 (i) 및(ii)에서 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:
- [0066] (i) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0067] (ii) 하기 (a) 및 (b)에서 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴:
- [0068] (a) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0069] (b) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 및 비치환된 헤테로아릴에서 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴.
- [0070] 본원에서 사용시 "크기-제한 치환체" 또는 "크기-제한 치환기"는 "치환기"에 대해 상기에 기술된 모든 치환체에서 선택된 기를 의미하며, 이때 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이며, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.
- [0071] 본원에서 사용시 "저급 치환체" 또는 " 저급 치환기"는 "치환기"에 대해 상기에 기술된 모든 치환체에서 선택된 기를 의미하고, 이때 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬이며, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로시클로알킬이다.
- [0072] 일부 실시형태에서, 본원의 화합물에서 기술된 각각의 치환된 기는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 보다 구체적으로, 일부 실시형태에서, 본원의 화합물에 기술된 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 헤테로아릴렌은 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 이들 기 중 적어도 하나 또는 전부는 적어도 하나의 크기-제한 치환기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 이들 기 중 적어도 하나 또는 전부는 적어도 하나의 저급 치환기로 치환된다.
- [0073] 본원의 화합물의 다른 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬일 수 있고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬이고/이거나 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬은 치환 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬이다. 본원의 화합물의 일부 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 C₃-C₈ 시클로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로시클로알킬렌이다.
- [0074] 일부 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알

킬은 치환 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 시클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬렌이고/이거나, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬렌은 치환 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로시클로알킬렌이다.

- [0075] 본 발명의 일정 화합물은 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합; 절대 입체화학의 관점에서, (R)- 또는 (S)- 또는, 아미노산에 대한 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는, 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 입체이성질체 형태를 보유하며, 개별 이성질체는 본 발명의 범주에 포함된다. 본 발명의 화합물은 너무 불안정하여 합성 및/또는 분리할 수 없다고 당분야에 알려진 것들을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태인 화합물을 포함하는 의미이다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신포나 키랄 시약을 사용해 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술을 사용해 분해될 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀계 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하고, 달리 명시하지 않으면, 그 화합물들은 E 및 Z 기하 이성질체를 포함하고자 한다.
- [0076] 본원에서 사용시, 용어 "이성질체"는 동일한 개수 및 종류의 원자와, 그에 따라 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 입체적 배치 또는 구조적 배열 면에서 상이한 화합물을 의미한다.
- [0077] 본원에서 사용시 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하고 쉽게 한 이성질체 형태에서 다른 형태로 전환되는 2 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 의미한다.
- [0078] 수치 값에서의 용어 "약"은 달리 언급하지 않으면, 명목상 수치값 $\pm$ 이의 10%를 의미한다.
- [0079] 본 발명의 일정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 모든 그러한 호변이성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 속한다는 것은 당업자에게는 자명하다.
- [0080] 달리 언급하지 않으면, 본원에 도시된 구조는 또한 그 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 입체배치를 포함하는 의미이다. 따라서, 본 발명의 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물을 비롯하여 단일 입체화학적 이성질체가 본 발명의 범주에 속한다.
- [0081] 달리 명시하지 않으면, 본원에 도시된 구조는 또한 1 이상의 동위원소로 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 의미이다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 치환되거나, 또는 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축 탄소로 치환된 것을 제외하고 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주에 속한다.
- [0082] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 1 이상에서 원자 동위원소를 비천연적인 비율로 함유할 수도 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성표지될 수 있다. 방사성 여부와 무관하게, 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이가 본 발명의 범주에 포함된다.
- [0083] 기호 ""는 화학식 또는 분자의 나머지에 대한 화학 모이어티의 부착 지점을 의미한다.
- [0084] 본원에서 사용시 용어 "한" 또는 "하나"는 1 또는 그 이상을 의미한다. 또한, 본원에서 사용시 어구 "한 [n]으로 치환된"은 특정한 기가 명명된 치환체 중 어느 하나 또는 전부 중 1 이상으로 치환될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 알킬 또는 헤테로알킬 기와 같은 기가 "비치환된 C_1-C_{20} 알킬, 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬로 치환된" 경우, 이 기는 1 이상의 비치환된 C_1-C_{20} 알킬, 및/또는 1 이상의 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬을 함유할 수 있다.
- [0085] 또한, 모이어티가 R 치환체로 치환되는 경우, 그 기는 "R-치환된"이라고 할 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 그 모이어티는 적어도 하나의 R 치환체로 치환되고 각각의 R 치환체는 경우에 따라 상이하다. 특정 R 기가 화학 속(예컨대 화학식 (I))의 설명으로 존재하는 경우, 로마 알파벳 기호는 특정 R 기의 각 존재를 구별하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 다수의 R^{13} 치환체가 존재하는 경우, 각각의 R^{13} 치환체는 예를 들어 R^{13A} , R^{13B} , R^{13C} , R^{13D} 등으로 구별될 수 있고, 이때 각각의 R^{13A} , R^{13B} , R^{13C} , R^{13D} 등은 R^{13} 의 정의의 범주 내에서 정의되고 경우에 따라 상이하다.
- [0086] 본 발명의 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 의해 한정된다. 따라서, 기가 많은 치환체

중 1 이상에 의해 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환체는 화학 결합의 원리를 따르고 본질적으로 불안정하지 않고/않거나 대기 조건, 예컨대 수성, 중성, 및 몇몇 기지의 생리적 조건 하에서 불안정한 경향이 있다고 당업자에게 알려져 있는 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 알려진 화학 결합의 원리에 따라서 고리 이종원자를 통해 분자의 나머지에 부착되어 본질적으로 불안정한 화합물을 피한다.

[0087] 본원에서 사용시, 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 의미한다. 허용되는 염의 예시적인 예는 미네랄산(염산, 브롬산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4급 암모늄(메틸 요오다이드, 에틸 요오다이드 등) 염이다.

[0088] "니트릴"은 -CN 기를 갖는 유기 화합물을 의미한다.

[0089] "보호된 2차 아민"은 아민 모이어티가 본원에 기술된 화학 합성 방법에서 사용하는 시약과 반응하는 것을 방지하는 기능을 하고(통상 아민기를 "보호하는"이라고 함) 아민 모이어티가 일부를 형성하는 분자를 실질적으로 분해하지 않는 조건 하에서 제거(통상 아민기를 "탈보호하는"이라고 함)되어 자유 아민을 산출할 수 있는 아민 질소 원자에 대한 1가 화학 모이어티의 공유 부착을 의미한다. 아민 보호기는 산불안정성이거나, 염기 불안정성이거나, 또는 다른 시약의 존재 시에 불안정할 수 있다. 아민 보호기는 제한없이, -카바메이트(예컨대 -카보벤질옥시(Cbz), -t-부톡시카보닐(t-Boc), -플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 및 -알릴 카바메이트s), -벤질, -4-메톡시페닐, 또는 -2,4-디메톡시페닐을 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 화합물은 실시예 부분 또는 도면에 기재된 화학종이다.

[0091] "접촉하는"은 이의 명백한 일반적인 의미에 따라 사용되고 적어도 2개의 별개 종(예를 들어, 생체분자 또는 세포를 포함한 화학적 화합물)이 반응하거나, 상호작용하거나 또는 물리적으로 당도록 충분히 근접할 수 있게 하는 과정을 의미한다. 그러나, 최종 반응 산물은 첨가된 시약 간의 반응에 의하거나 또는 반응 혼합물에 생성될 수 있는 첨가된 시약 중 1 이상의 중간체에 의해 직접적으로 생산될 수 있음을 이해해야 한다.

[0092] 용어 "접촉하는" 및 "반응하는"은 동의어로 사용되고 2종이 반응하거나, 상호작용하거나, 또는 물리적으로 닿을 수 있게 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 2종은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소일 수 있다. 일부 실시형태에서 본원에 기술된 화합물이 신호전달 경로에 관여하는 단백질 또는 효소와 상호작용하도록 허용하는 것을 포함한다.

[0093] 본원에서 사용시 "결합 부위 1 gp130 수용체 효현제"는 gp 130 수용체의 결합 부위 1에 결합할 수 있고 gp 130 활성 또는 기능을 증가시킬 수 있는 화합물(예를 들어, 생체분자 또는 합성 화학 분자(예를 들어, 소분자))이다. 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체의 결합 부위 1 내에 맞춰지고 gp130 수용체의 결합 부위 1의 표면 상에 존재하는 아미노산과 접촉하도록 특별히 디자인된다. 실시형태에서, 화합물은 결합 부위 1 gp130 수용체에 결합하도록, 본원에 제공된 개시에 따라서, 디자인된 합성 화학 분자이다. 실시형태에서, 합성 화학 분자는 소분자(저분자량(<900 달톤) 유기 화합물)이다. 실시형태에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 생체분자이다. 실시형태에서, 생체분자는 gp130 수용체의 결합 부위 1에 결합하도록, 본원에 제공된 개시에 따라, 디자인된, 항체 또는 이의 기능적 단편이다.

[0094] gp130 수용체의 "결합 부위 1", 또는 "결합 부위 1 gp 130 수용체"는 gp 130 수용체 내 결합 포켓이다. gp130 수용체의 서열은 서열번호 1에 기재하였다. gp130 수용체의 결합 부위 1의 서열은 서열번호 2 및 서열번호 3에 기재하였고 서열번호 4에 기재된 바와 같은 gp 130의 위치 173, 174, 175 및 176에 상응하는 아미노산 또는 아미노산 잔기 KAKR을 포함한다. 단백질 또는 수용체의 아미노산 잔기는 예를 들어 상이한 번호매김 관계를 가질 수 있는 동족 단백질에서, 소정 잔기로서 단백질 또는 수용체 내 동일한 필수 구조 위치를 차지하는 경우 그 소정 잔기에 "상응한다". gp130 수용체의 결합 부위 1은 도 29C에 도시하였다. 본원에 개시된 gp130의 아미노산 잔기 및 단편은 길이가 22개 아미노산 잔기인 신호전달 단편이 없는 gp130 및/또는 gp130의 전체(918개 아미노산) 길이에 상응하는 것으로 언급된다(예를 들어, 서열번호 4에 기재된 KAKR은 gp130의 위치 173, 174, 175 및 176 및/또는 위치 151, 152, 153 및 154에 상응하는 것으로 본원에서 언급됨).

[0095] 본원에서 사용시, "생체분자"는 통상의 의미로 사용되며 거대분자 예컨대 단백질, 탄수화물, 지질, 및 핵산을 비롯하여, 소분자 예컨대 1차 대사산물, 2차 대사산물, 및 천연 생성물을 포함해, 살아있는 유기체에 존재하는 분자 및 이의 합성 유도체를 의미한다. 생체분자는 제한없이, 핵산(예를 들어, DNA 및 RNA), 펩티드 핵산, 당분, 펩티드, 단백질, 항체, 지질, 소분자 친화성 리간드, 예를 들어 억제제, 바이오틴 및 헵텐을 포함한다.

[0096] 용어 "gp130 수용체", "gp130", "gp130 단백질", "IL6ST 수용체", "IL6ST" 또는 "IL6ST 단백질"은 본원에서 상

호교환적으로 그들의 통상의, 이상적인 의미(예를 들어, 경막 단백질 "당단백질 130")로 사용되고 동일하거나 또는 유사한 명칭의 단백질 및 이의 기능적 단편 및 동족체를 의미한다. 이 용어는 (예를 들어, gp130과 비교하여 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 활성 이내로) gp130 활성을 유지하는 이의 임의의 재조합 또는 천연 발생 형태, 또는 이의 변이체를 의미한다. 실시형태에서, gp 130 수용체는 서열번호 1 또는 이의 기능적 단편(예를 들어, 서열번호 1의 700개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 750개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 800개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 850개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 870개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 880개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 890개 인접한 아미노산, 서열번호 1의 900개 인접한 아미노산 또는 서열번호 1의 910개 인접한 아미노산)과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는다.

[0097] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기술된 화합물 상의 특정 치환체에 따라서, 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 의미이다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용성을 함유하는 경우, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 또는 적합한 불활성 용매에서, 바람직한 염기의 충분한 양과 접촉시켜 획득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용성을 함유하는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 또는 적합한 불활성 용매에서, 바람직한 산의 충분한 양과 접촉시켜 획득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 무기산에서 유도된 것들 염산, 브롬산, 질산, 카본산, 모노히드로젠카본산, 인산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 황산, 모노히드로젠황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산에서 유도된 것들을 비롯하여, 상대적으로 무독성인 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 메탄설포산 등과 같은 상대적으로 무독성인 유기산에서 유도된 염을 포함한다. 또한 아미노산의 염 예컨대 아르기네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 화합물의 일정한 특정 화합물은 화합물을 염기 또는 산 부가 염으로 전환시킬 수 있는 염기성 및 산성 작용성 둘 모두를 함유한다.

[0098] 따라서, 본 발명의 화합물은 예컨대 약학적으로 허용되는 산과 같이, 염으로서 존재해도 된다. 본 발명은 그러한 염을 포함한다. 그러한 염의 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 나이트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세믹 혼합물을 포함한 이의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트, 및 아미노산 예컨대 글루탐산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0099] 화합물의 중성 형태는 바람직하게 통상의 방식으로 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 부모 화합물을 분리하여 생성된다. 화합물의 부모 형태는 일정한 물성, 예컨대 극성 용매에서의 가용성이 다양한 염 형태와 다르다.

[0100] 염 형태 이외에도, 본 발명은 프로드러그 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 프로드러그는 본 발명의 화합물을 제공하도록 생리학적 조건 하에서 화학적으로 또는 효소적으로 변화를 쉽게 겪는 화합물을 포함한다. 부가적으로, 프로드러그는 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적합한 효소 또는 화학적 시약과 경피 패치 저장소에 위치되는 경우 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.

[0101] 본 발명의 일정 화합물은 수화된 형태를 포함한 용매화물 형태를 비롯하여 비용매화물 형태로 존재할 수 있다. 대체로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 균등하고 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 일정 화합물의 다수의 결정질 또는 비결정질 형태로도 존재할 수 있다. 대체로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 대해 균등하고 본 발명의 범주 내에 두고자 한다.

[0102] 본원에서 사용시, 용어 "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 의미한다. 허용되는 염의 예시적인 예들은 미네랄산(염산, 브롬산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4급 암모늄(메틸 요오다이드, 에틸 요오다이드 등) 염을 포함한다.

[0103] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임의의 객관적 또는 주관적 변수 예컨대 경감; 차도; 증상의 감소 또는 손상, 병변 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만들기; 퇴행 또는 쇠퇴 속도의 지연; 최종 퇴행 지점을 덜 쇠약화시킴; 또는 환자의 신체 또는 정신 건강의 호전을 포함한, 손상, 질환, 병변 또는 병태의 개선 또는 치료에서의 성공의 임의 징후를 의미한다. 증상의 개선 또는 치료는 신체 검사, 신경정신학적 검사, 및/또는 정신 감정의

결과를 포함한 객관적 또는 주관적 매개변수를 기반으로 할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 손상, 병변, 병태 또는 질환의 예방을 포함한다.

- [0104] "유효량"은 명시된 목적(예를 들어, 투여 효과 달성, 질환 치료, 효소 활성 감소, 효소 활성 증가, 질환 또는 병태의 1 이상의 증상의 감소를 달성하기에 충분한 양이다. "유효량"의 예는 "치료적 유효량"이라고도 할 수 있는, 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이다. 증상 또는 증상들의 "감소"(및 이 어구의 문법적 균등어)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량"은 피험체에게 투여 시, 의도하는 예방적 효과, 예를 들어 손상, 질환, 병변 또는 병태의 개시(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병변 또는 병태의 개시(또는 재발)의 가능성, 또는 그들 증상의 감소를 갖는 약물의 양이다. 완전한 예방적 효과가 반드시 1회 용량의 투여로 일어나지 않으며, 일련의 용량의 투여 후에만 발생될 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료 목적에 따라 좌우되며, 공지의 기술을 사용하여 당업자가 확인할 수 있다(예를 들어, 하기 문헌들을 참조함: [Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992)]; [Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)]; [Pickar, *Dosage Calculations* (1999)]; 및 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins]).
- [0105] 본원에 기술된 임의의 화합물의 경우, 치료 유효량은 세포 배양 검정을 통해서 초기에 결정할 수 있다. 표적 농도는 본원에 기술되거나 또는 당분야에 공지된 방법을 사용하여 측정시, 본원에 기술된 방법을 성취할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도가 된다.
- [0106] 당분야에 공지된 바와 같이, 인간에 사용하기 위한 치료 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 확인된 농도를 달성하도록 공식화될 수 있다. 인간에서의 용량은 화합물의 효능을 모니터링하고, 상기에 기술된 대로 용량을 위로 또는 아래로 조정하여 조정할 수 있다. 상기 기술된 방법 및 다른 방법을 기반으로 인간에서 최대 효능을 달성하도록 용량을 조절하는 것은 당업자의 능력 내에서 충분하다.
- [0107] 용량은 적용되는 화합물 및 환자의 요건에 따라 가변화될 수 있다. 본 발명의 관점에서, 환자에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 환자에서 유익한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야만 한다. 용량의 크기는 임의의 부정적인 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해 결정된다. 특정 상황에 적절한 용량의 결정은 의사의 기술 내에 속한다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만의 더 적은 용량으로 시작된다. 이후에, 용량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할 때까지 소량의 증량으로 증가된다.
- [0108] 투약 양 및 간격은 치료하려는 특정 임상적 징후에 효과적인 투여되는 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 계획을 제공하게 된다.
- [0109] 본원에 제공된 교시를 활용하여, 실질적인 독성을 초래하지 않지만 특정 환자에 의해 입증되는 임상 증상을 치료하는데 효과가 있는 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 계획을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화합물 역가, 상대적인 생체이용률, 환자 체중, 부정적인 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 작용제의 독성 프로파일 등과 같은 요인들을 고려한 활성 화합물의 신중한 선택을 포함해야 한다.
- [0110] "대조군" 또는 "대조군 실험"은 이의 명백한 일상적 의미에 따라 사용되고 피험체 또는 실험 시약이 실험의 과정, 시약, 또는 변수가 생략된 것을 제외하고 유사한 실험으로서 처리되는 실험을 의미한다. 일부 예에서, 대조군은 실험적 효과를 평가하는데 있어 비교 기준으로 사용된다. 실시형태에서, 대조군은 본원(실시형태 및 실시예 포함)에 기술된 바와 같은 화합물의 부재에서 단백질의 활성의 측정이다.
- [0111] 본원에서 정의된 바와 같이, 단백질-활성인자 상호작용과 관련된 용어 "활성화", "활성화되다", "활성화된" 등은 활성인자의 부재 시 단백질의 활성 또는 기능과 비교하여 단백질의 활성 또는 기능에 대한 긍정적인 영향(예를 들어, 증가)을 의미한다. 활성화는 질환 또는 질환 증상의 감소를 의미할 수도 있다. 활성화는 특정 단백질 또는 핵산 표적의 활성의 증가를 의미할 수도 있다. 단백질은 gp130일 수 있다. 따라서, 활성화는 적어도 부분으로, 부분적으로 또는 전체로 자극의 증가, 활성화의 증가, 촉진, 또는 진척, 또는 신호전달 또는 단백질의 효소 활성 또는 양의 활성화, 감작화, 또는 상향 조절을 포함한다.
- [0112] 용어 "조정인자"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능 또는 분자의 표적의 물리적 상태를 증가시키거나 또는 감소시키는 구성물을 의미한다.
- [0113] 용어 "조정하다"는 이의 명백한 일상적 의미에 따라 사용되고 1 이상의 특성을 변화시키거나 또는 변동시키는

작용을 의미한다. "조정"은 1 이상의 특성을 변화시키거나 또는 변동시키는 과정을 의미한다. 예를 들어, 표적 단백질의 조정인자는 표적 분자의 특성 또는 기능 또는 표적 분자의 양을 증가시키거나 또는 감소시켜 변화시킨다. 질환의 조정인자는 표적 질환의 증상, 원인, 또는 특징을 감소시킨다.

[0114] 화합물의 "선택적" 또는 "선택성" 등은 분자 표적들을 구별하는 화합물의 능력을 의미한다. 화합물의 "특이적", "특이성" 등은 세포 내 다른 단백질에 대한 작용은 최소이거나 또는 없이 특정 분자 표적에 대해 특정 작용, 예컨대 억제를 일으키는 화합물의 능력을 의미한다.

[0115] "약학적으로 허용되는 부형제" 및 "약학적으로 허용되는 담체"는 환자에 대해 유의한 부정적인 독성학적 효과를 초래하지 않고 본 발명의 조성물에 포함될 수 있고 피험체에 활성제의 투여 및 피험체에 의한 흡수를 보조하는 물질을 의미한다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 규정의 염수, 젖산화 링커액, 규정의 수크로스, 규정의 포도당, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 염 용액(예컨대 링커액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 조제물은 멸균될 수 있고, 바람직하다면, 본 발명의 화합물과 유해하게 반응하지 않는 보조제 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 약학 부형제가 본 발명에 유용함을 인식하게 될 것이다.

[0116] 용어 "조제물"은 다른 담체와 함께 또는 없이 활성 성분이, 담체에 둘러싸여서, 이와 회합되는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제제를 포함하고자 한다. 유사하게, 사제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 사제, 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 제형으로서 사용될 수 있다.

[0117] 본원에서 사용시, 용어 "투여하는"은 피험체에게, 경구 투여, 좌제로서 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척추강내, 비내 또는 피하 투여, 또는 서방형 장치, 예를 들어 미니-삼투압 펌프의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(예를 들어, 구강, 설하, 구개, 치은, 코, 질, 직장 또는 경피)을 포함한, 임의의 경로이다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근육내, 소동맥내, 피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 제한없이, 리포솜 제제의 사용, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 포함한다.

[0118] 본원에 개시된 조성물은 도포용 스틱, 용액제, 현탁제, 에멀션, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리 페이트, 분말, 및 에어로졸로서 제제화되어, 국소 경로에 의해, 경피적으로 전달될 수 있다. 경구 조제물은 환자에 의한 소화 에 적합한, 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 사제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제 등을 포함한다. 고체 형태 조제물은 분말, 정제, 알약, 캡슐, 사제, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 조제물은 용액제, 현탁제, 및 에멀션, 예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하도록 성분을 추가적으로 포함해도 된다. 그러한 성분들은 고분자량, 음이온성 점막모방성 중합체, 겔화 다당류 및 미분 약물 담체 물질을 포함한다. 이들 성분은 보다 상세하게 미국 특허 제 4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 기술되어 있다. 이들 특허의 전체 내용을 모든 목적을 위해 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다. 본원에 개시된 조성물은 또한 체내에서 서행 방출을 위한 미세구로서 전달된다. 예를 들어, 미세구는 피하로 서서히 방출되는, 약물-함유 미세구의 피내 주사(예를 들어, 문헌 [Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995] 참조)를 통해; 생분해성 및 주사가능 겔 제제(예를 들어, 문헌 [Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995] 참조)로서; 또는 경구 투여용 미세구(예를 들어, 문헌 [Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997] 참조)로서 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물의 제제는 세포막과 융합되거나 또는 세포내이입되는, 즉 세포내이입을 일으키는 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합되는, 리포솜에 부착된 수용체 리간드를 적용하는, 리포솜의 사용을 통해 전달될 수 있다. 리포솜을 사용하여, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 보유하거나, 또는 아니면 특이적 장기에 우선적으로 지정되는 경우, 본 발명의 조성물의 전달을 생체 내에서 표적 세포로 집중시킬 수 있다(예를 들어, 하기 문헌들을 참조함: Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989). 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0119] 약학 조성물은 활성 성분(예를 들어, 실시형태 또는 실시예를 포함하여, 본원에 기술된 화합물)이 치료 유효량으로, 즉 이의 의도하는 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함할 수 있다. 특정 용도에 효과적인 실제량은 특히, 치료하려는 병태에 따라 좌우된다. 질환을 치료하기 위한 방법에서 투여시, 그러한 조성물은 바람직한 결과, 예를 들어, 표적 분자의 활성 조정, 및/또는 질환 증상의 진행 감소, 제거, 또는 지연을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 함유하게 된다.

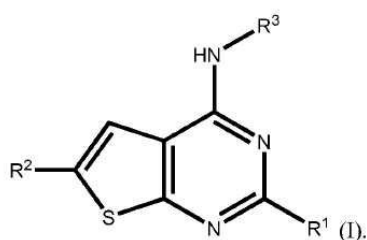
- [0120] 포유동물에게 투여되는 용량 및 빈도(단일 또는 복수 용량)는 다양한 요인들, 예를 들어 그 포유동물이 다른 질환을 앓고 있는지 여부, 이의 투여 경로; 수용자의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식이; 치료하려는 질환의 증상 정도 및 성질, 병행 치료의 종류, 치료하려는 질환의 합병증 또는 다른 건강 관련 문제에 따라 다양할 수 있다. 다른 치료 계획 또는 치료제가 본 출원인의 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확정된 용량의 조정 및 조작(예를 들어, 빈도 및 지속기간)은 당업자의 능력 내에서 충분하다.
- [0121] 본원에 기술된 화합물은 서로 조합되거나, 질환(예를 들어, 관절 표면 손상, 관절염 또는 연골 퇴행성 질환)의 치료에 유용한 것으로 알려진 다른 활성 약물과 조합되거나 또는 단독으로 효과적이지 않을 수 있지만, 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 화합물은 서로 또는 질환을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 다른 활성 약물과 공동 투여될 수 있다.
- [0122] "공동 투여하다"란 본원에 기술된 화합물이 1 이상의 추가 요법제, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 항연골 퇴행제의 투여와 동시에, 그 직전에, 또는 그 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 환자에게 공동 투여될 수 있다. 공동 투여는 개별적으로 또는 조합하여(1 이상의 화합물 또는 작용제) 화합물의 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 의미이다. 따라서, 조제물은 또한 바람직한 경우, 다른 활성 성분(예를 들어, 항연골퇴행제 또는 항관절염제)과 조합될 수 있다.
- [0123] 공동 투여는 한 활성제(예를 들어, 본원에 기술된 복합제)를 제2 활성제(예를 들어, 항연골퇴행성제)의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또한 본원은 공동 투여가 한 활성제를 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 투여하는 것을 포함하는 실시형태를 고려한다. 공동 투여는 2종의 활성제를 동시에, 적절히 동시에(예를 들어, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30 분 이내에), 또는 임의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 공동 제제화, 즉 양쪽 활성제를 포함하는 단일 약학 조성물을 제조하여 수행될 수 있다. 다른 실시형태에서, 활성제는 개별적으로 제제화될 수 있다. 활성제 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 또는 접합될 수도 있다. 본원에 기술된 화합물은 연골 퇴행성 질환의 치료를 위해 조합될 수 있다.
- [0124] 질환과 연관된 물질 또는 물질 활성 또는 기능과 관련된 용어 "연관된" 또는 "~와 연관된"은 그 물질 또는 물질 활성 기능에 의해 질환이 (전체로 또는 부분적으로) 초래되거나, 질환의 증상이 (전체로 또는 부분적으로) 초래되거나, 또는 화합물의 부작용(예를 들어, 독성)이 그 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 (전체로 또는 부분적으로) 초래됨을 의미한다.
- [0125] "환자", "피험체", "이를 필요로 하는 환자" 및 "이를 필요로 하는 피험체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 본원에서 제공되는 약학 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓거나 또는 그러한 경향이 있는 살아있는 유 기체를 의미한다. 비제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 및 다른 포유동물 이외의 동물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 인간이다.
- [0126] "질환" 또는 "병태"는 본원에서 제공하는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 피험체의 건강 상태 또는 그 상태를 의미한다. 본원에서 사용시 질환은 연골 퇴행성 질환, 관절 표면 손상 또는 관절염을 의미할 수 있다.
- [0127] 본원에서 기술된 바와 같이 "링커"는 하나의 화학적 모이어티를 다른 것에 공유적으로 연결시키는 2가 화학기이다. 링커의 특정예가 본원에 기술되어 있다. 링커는 폴리에틸렌 (PEG) 링커이거나 또는 생체접합체 링커일 수 있다.
- [0128] 본원에서 사용시 "세포"는 이의 게놈 DNA를 보존하거나 또는 복제하기에 충분한 물질대사 또는 다른 기능을 수행하는 세포를 의미한다. 세포는 예를 들어, 특정 염료로 염색되는, 온전한 막의 존재, 자손을 생산하는 능력, 또는 세포는 생식세포의 경우, 살아있는 자손을 생산하도록 제2 생식세포와 결합되는 능력을 포함하여, 당분야에 잘 알려진 방법으로 동정될 수 있다. 세포는 원핵생물 및 진핵생물 세포를 포함해도 된다. 원핵생물 세포는 제한없이, 박테리아를 포함한다. 진핵생물 세포는 제한없이, 효모 세포 및 식물 및 동물에서 유도된 세포, 예를 들어 포유동물, 곤충(예를 들어, 스포독테리아) 및 인간 세포를 포함한다. 세포는 그들이 자연적으로 비부착성이거나 또는 예를 들어 트립신 처리에 의해, 표면에 부착되지 않게 처리된 경우에 유용할 수 있다.
- [0129] "핵산"은 단일 가닥 형태 또는 이중 가닥 형태인 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 이의 중합체, 및 이의 상보체를 의미한다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드의 선형 서열을 의미한다. 용어 "뉴클레오타이드"는 전형적으로 폴리뉴클레오타이드의 단일 단위, 즉, 단량체를 의미한다. 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 또는 이의 변형된 형태일 수 있다. 본원에서 고려하는 폴리뉴클레오타이드의 예는

단일 및 이중 가닥 DNA, 단일 및 이중 가닥 RNA(siRNA 포함), 및 단일 및 이중 가닥 DNA 및 RNA의 혼합물을 갖는 하이브리드 분자를 포함한다. 본원에서 사용시 핵산은 또한 천연 발생 핵산과 동일한 기본 화학적 구조를 갖는 핵산을 의미한다. 이러한 유사체는 변형된 당 및/또는 변형된 고리 치환체를 갖지만, 천연 발생 핵산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 핵산 모방체는 핵산의 일반적 화학 구조와는 다르지만, 천연 발생 핵산과 유사한 방식으로 기능하는 화학적 화합물을 의미한다. 이러한 유사체의 예는 제한없이, 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오타이드, 및 펩티드-핵산(PNA)을 포함한다.

[0130] 본원에서 사용시, 용어 "증식 프로그램" 등은 증식하는 세포의 능력을 의미한다. 실시형태에서, 세포 증식은 콜라겐의 생산을 필요로 한다. 용어 "활성화 화합물" 등은 적절한 성체 연골세포에서 p-STAT3 및 c-Myc의 발현을 증가시키는 능력을 갖는 본원에 개시된 화합물을 의미한다.

I. 조성물

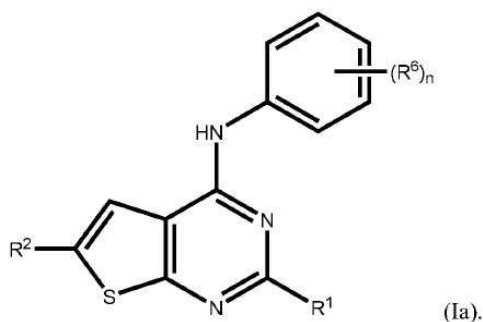
[0132] 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:



[0133]

[0134] 화학식 (I)과 관련하여, R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^2 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^3 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

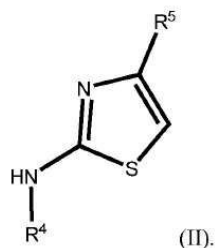
[0135] 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0136]

[0137] 화학식 (Ia)와 관련하여, n은 0 내지 5 범위의 정수이고, 각 존재에서 R^6 은독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^6 은 비치환된 알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^6 은 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^6 은 비치환된 페닐이다. 실시형태에서, R^6 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, $-NH_2$, 할로젠, $-COOH$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 페닐이다.

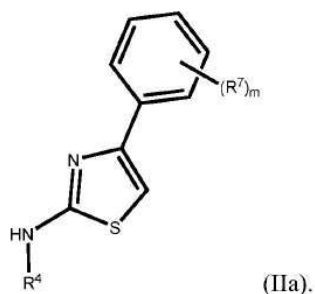
[0138] 실시형태에서, 활성화된 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는다:



[0139]

[0140] 화학식 (II)와 관련하여, R^4 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^5 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

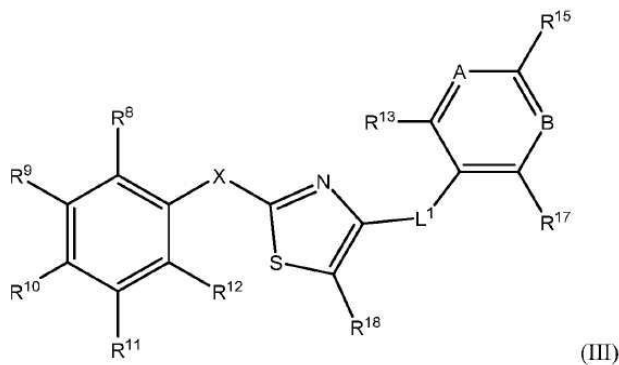
[0141] 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 구조와 같다:



[0142]

[0143] 화학식 (IIa)와 관련하여, m 은 0 내지 5의 정수이고, 각 존재에서 R^7 은 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^7 은 비치환된 알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^7 은 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이다.

[0144] 다른 측면에서, 화학식 (III)의 화합물을 제공한다:



[0145]

[0146] A는 CR^{14} 또는 N이다. B는 CR^{16} 또는 N이다. X는 O, NR^{19} 또는 S이다. L^1 은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬렌이다.

[0147] R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}$, $-NHN R^{8B, 8C}$, $-ONR^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0148] R^9 는 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}$, $-NHN R^{9B, 9C}$, $-ONR^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0149] R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}$, $-NHN R^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NHN R^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B, 10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0150] R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHN R^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHN R^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0151] R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHN R^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHN R^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0152] R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHN R^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0153] R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHN R^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0154] R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0155] R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHN R^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0156] R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0157] R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0158] R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0159] $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

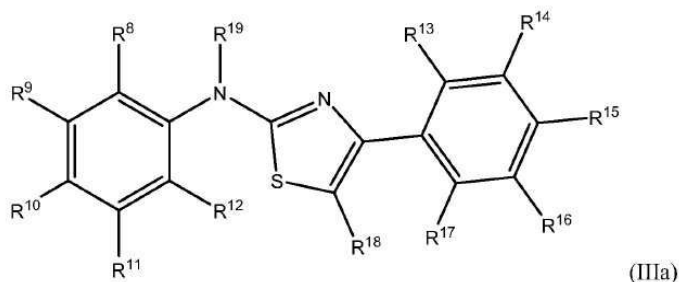
[0160] 실시형태에서, 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0161] $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립

적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다. 기호 n_1 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 기호 m_1 및 v_1 은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0162] 실시형태에서, A가 CR^{14} 이고; B가 CR^{16} 이고; L^1 이 결합이고; $R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ 및 R^{19} 가 독립적으로 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아니다. 실시형태에서, L^1 은 결합이다. 실시형태에서, X는 NH이다. 실시형태에서, A는 CR^{14} 이다. 실시형태에서, A는 N이다. 실시형태에서, B는 CR^{16} 이다. 실시형태에서, B는 N이다.

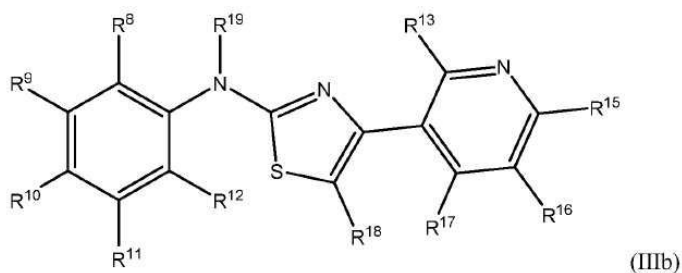
[0163] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIa)를 갖는다:



[0164]

[0165] $n_1, m_1, v_1, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ 및 R^{19} 는 본원에 기술된 바와 같다. 실시형태에서, R^{14} 는 수소이다. 실시형태에서, R^{16} 은 수소이다.

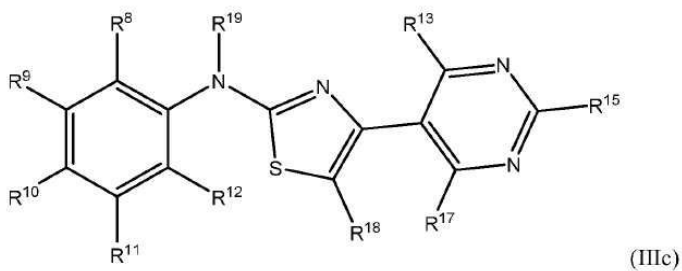
[0166] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIb)를 갖는다:



[0167]

[0168] $n_1, m_1, v_1, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ 및 R^{19} 는 본원에 기술된 바와 같다.

[0169] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIc)을 갖는다:



[0170]

[0171] $n_1, m_1, v_1, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{17}, R^{18}$ 및 R^{19} 는 본원에 기술된 바와 같다.

[0172] 실시형태에서, R^{13}, R^{15} 및 R^{17} 은 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^8, R^9, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소이다. 실시형태에서, R^{18} 은 수소이다. 실시형태에서, R^{19} 는 수소이다. 실시형태에서, R^{10} 은 불소, 염소 또는 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B}_{10C}$, $-NHNr^{10B}_{10C}$, $-ONR^{10B}_{10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B}_{10C}$, $-NHC(O)NR^{10B}_{10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B}_{10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B}_{10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치

환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다. 실시형태에서, R^{10} 은 불소, 염소 또는 요오드이다. 실시형태에서, R^{10} 은 불소이다. 실시형태에서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{17} , R^{18} 및 R^{19} 는 독립적으로 수소이다.

[0173]

실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0174]

R^{8E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{8E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0175]

실시형태에서, R^9 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^9 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0176] R^{9F} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{9E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0177] 실시형태에서, R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10} 은 불소, 염소 또는 요오드이다.

[0178] R^{10E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0179] 실시형태에서, R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11E} -치환 또는

비치환된 헤테로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0180]

R^{11E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0181]

실시형태에서, R^{12} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{12E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{12E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0182]

R^{12E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{12F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$,

$-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{12F} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0183]

실시형태에서, R^{13} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13E} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0184]

R^{13E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13F} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0185]

실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{14E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14E} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{14E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{14E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0186]

R^{14E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$,

실시형태에서, R¹⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15E}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15E}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15E}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15E}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15E}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

R^{15E}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15F}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15F}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15E}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15F}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15F}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15F}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

실시형태에서, R¹⁶은 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{16E}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{16E}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16E}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16E}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{16E}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16E}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁶은 독립적으로 수소,

할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)H}$, $-\text{NHC(O)OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 $\text{R}^{16\text{E}}$ -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0190] R^{16E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{16E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{16F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{16F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0191] 실시형태에서, R¹⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17E}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17E}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R¹⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17E}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{17E}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17E}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0192] R^{17E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{17F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{17E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{17F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{17F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬,

R^{17F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0193]

실시형태에서, R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18E} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18E} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0194]

R^{18E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0195]

실시형태에서, R^{19} 은 독립적으로 수소, $-COH$, $-C(O)NHNH_2$, $-C(O)OH$, $-SO_2H$, $-C(O)NH_2$, R^{19E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{19E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0196]

R^{19E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{19F} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19F} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{19E} 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{19F} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{19F} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{19F} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0197] 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{8A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0198] 실시형태에서, R^{8B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{8B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0199] 실시형태에서, R^{8C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{8C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{8B} 및 R^{8C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{8CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{8CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0200] 실시형태에서, R^{8D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$,

$-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{8DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{8D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{8DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{8DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0201]

실시형태에서, R^{9A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{9A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0202]

실시형태에서, R^{9B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{9B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0203]

실시형태에서, R^{9C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{9CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{9CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{9C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$,

-ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{9CF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{9CF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9CF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{9CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9CF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{9B} 및 R^{9C}는 경우에 따라 연결되어 R^{9CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{9CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0204]

실시형태에서, R^{9D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{9DF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{9D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{9DF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{9DF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0205]

실시형태에서, R^{10A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10AF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10AF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10AF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0206]

실시형태에서, R^{10B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10BF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{10BF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{10BF}-치환 또는 비치환된

된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10BF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{10BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0207]

R^{10C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{10B} 및 R^{10C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{10CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{10CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0208]

실시형태에서, R^{10D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{10DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{10D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{10DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{10DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0209]

실시형태에서, R^{11A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0210] 실시형태에서, R^{11B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0211] 실시형태에서, R^{11C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{11B} 및 R^{11C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{11CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{11CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0212] 실시형태에서, R^{11D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{11DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{11D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{11DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{11DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0213] 실시형태에서, R^{12A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$,

-NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12AF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12AF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12AF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0214]

실시형태에서, R^{12B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12BF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12BF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12BF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0215]

실시형태에서, R^{12C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12CF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12CF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{12B} 및 R^{12C}는 경우에 따라 연결되어 R^{12CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{12CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0216]

실시형태에서, R^{12D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{12DF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{12DF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{12DF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{12DF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알

킬, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{12DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{12D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{12DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{12DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0217]

실시형태에서, R^{13A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0218]

실시형태에서, R^{13B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0219]

실시형태에서, R^{13C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환

된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{13B} 및 R^{13C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{13CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{13CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0220]

실시형태에서, R^{13D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{13DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{13D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{13DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{13DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0221]

실시형태에서, R^{14A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{14AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{14A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{14AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{14AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0222]

실시형태에서, R^{14B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{14BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{14B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{14BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{14BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0223] 실시형태에서, R^{14C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{14CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{14C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{14CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{14CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{14B} 및 R^{14C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{14CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{14CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0224] 실시형태에서, R^{14D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{14DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{14D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{14DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{14DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0225] 실시형태에서, R^{15A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0226] 실시형태에서, R^{15B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$,

-NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15BF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15BF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15BF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0227]

실시형태에서, R^{15C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15CF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15CF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{15B} 및 R^{15C}는 경우에 따라 연결되어 R^{15CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{15CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0228]

실시형태에서, R^{15D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{15DF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{15D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{15DF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{15DF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0229]

실시형태에서, R^{16A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{16AF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{16AF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16AF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16AF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알

킬, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{16A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{16AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{16AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0230]

실시형태에서, R^{16B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{16B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{16BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{16BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0231]

실시형태에서, R^{16C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{16C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{16CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{16CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{16B} 및 R^{16C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{16CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{16CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0232]

실시형태에서, R^{16D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{16DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{16DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{16DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{16DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{16DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{16DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{16D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$,

-OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{16DF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{16DF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{16DF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{16DF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{16DF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{16DF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0233] 실시형태에서, R^{17A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17AF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{17A}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{17AF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17AF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0234] 실시형태에서, R^{17B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17BF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{17B}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{17BF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17BF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0235] 실시형태에서, R^{17C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17CF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{17C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{17CF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{17B} 및 R^{17C}는 경우에 따라 연결되어 R^{17CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로

알킬 또는 R^{17CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0236]

실시형태에서, R^{17D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{17DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{17D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{17DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{17DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0237]

실시형태에서, R^{18A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0238]

실시형태에서, R^{18B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18BF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18BF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0239]

실시형태에서, R^{18C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18CF} -

치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18CF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18C} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18CF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{18B} 및 R^{18C} 는 경우에 따라 연결되어 R^{18CF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{18CF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0240]

실시형태에서, R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{18DF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{18DF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{18DF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0241]

실시형태에서, R^{19A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19AF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{19A} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 C_3 - C_6 시클로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{19AF} -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{19AF} -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0242]

실시형태에서, R^{19B} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, R^{19BF} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{19BF} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19BF} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19BF} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19BF} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19BF} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{19B} 는 독립적

으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 $\text{R}^{19\text{BF}}$ -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0243] 실시형태에서, R^{19C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19CF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{19C}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{19CF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{19CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R^{19B} 및 R^{19C}는 경우에 따라 연결되어 R^{19CF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 R^{19CF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0244] 실시형태에서, R^{19D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{19DF}-치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, R^{19D}는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, R^{19DF}-치환 또는 비치환된 페닐, 또는 R^{19DF}-치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0245] 실시형태에서, L^1 은 독립적으로 결합, O, $N(R^{20})$, S 또는 R^{20E} -치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬렌이다.

[0246] R^{20} 은 독립적으로 수소, $-COH$, $-C(O)NHNH_2$, $-C(O)OH$, $-SO_2H$, $-C(O)NH_2$, R^{20E} -치환 또는 비치환된 알킬, R^{20E} -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, R^{20E} -치환 또는 비치환된 시클로알킬, R^{20E} -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, R^{20E} -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 R^{20E} -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0247] R^{20E}는 독립적으로 옥소, 할로젠, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₂H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NH₂SO₃H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF₃,

$-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 헤테로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 시클로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 아릴, 또는 $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $\text{R}^{20\text{E}}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 페닐, 또는 $\text{R}^{20\text{F}}$ -치환 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0248]

$\text{R}^{8\text{F}}$, $\text{R}^{9\text{F}}$, $\text{R}^{10\text{F}}$, $\text{R}^{11\text{F}}$, $\text{R}^{12\text{F}}$, $\text{R}^{13\text{F}}$, $\text{R}^{14\text{F}}$, $\text{R}^{15\text{F}}$, $\text{R}^{16\text{F}}$, $\text{R}^{17\text{F}}$, $\text{R}^{18\text{F}}$, $\text{R}^{19\text{F}}$, $\text{R}^{20\text{F}}$, $\text{R}^{8\text{AF}}$, $\text{R}^{8\text{BF}}$, $\text{R}^{8\text{CF}}$, $\text{R}^{8\text{DF}}$, $\text{R}^{9\text{AF}}$, $\text{R}^{9\text{BF}}$, $\text{R}^{9\text{CF}}$, $\text{R}^{9\text{DF}}$, $\text{R}^{10\text{AF}}$, $\text{R}^{10\text{BF}}$, $\text{R}^{10\text{CF}}$, $\text{R}^{10\text{DF}}$, $\text{R}^{11\text{AF}}$, $\text{R}^{11\text{BF}}$, $\text{R}^{11\text{CF}}$, $\text{R}^{11\text{DF}}$, $\text{R}^{12\text{AF}}$, $\text{R}^{12\text{BF}}$, $\text{R}^{12\text{CF}}$, $\text{R}^{12\text{DF}}$, $\text{R}^{13\text{AF}}$, $\text{R}^{13\text{BF}}$, $\text{R}^{13\text{CF}}$, $\text{R}^{13\text{DF}}$, $\text{R}^{14\text{AF}}$, $\text{R}^{14\text{BF}}$, $\text{R}^{14\text{CF}}$, $\text{R}^{14\text{DF}}$, $\text{R}^{15\text{AF}}$, $\text{R}^{15\text{BF}}$, $\text{R}^{15\text{CF}}$, $\text{R}^{15\text{DF}}$, $\text{R}^{16\text{AF}}$, $\text{R}^{16\text{BF}}$, $\text{R}^{16\text{CF}}$, $\text{R}^{16\text{DF}}$, $\text{R}^{17\text{AF}}$, $\text{R}^{17\text{BF}}$, $\text{R}^{17\text{CF}}$, $\text{R}^{17\text{DF}}$, $\text{R}^{18\text{AF}}$, $\text{R}^{18\text{BF}}$, $\text{R}^{18\text{CF}}$, $\text{R}^{18\text{DF}}$, $\text{R}^{19\text{AF}}$, $\text{R}^{19\text{BF}}$, $\text{R}^{19\text{CF}}$ 및 $\text{R}^{19\text{DF}}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로시클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시형태에서, $\text{R}^{8\text{F}}$, $\text{R}^{9\text{F}}$, $\text{R}^{10\text{F}}$, $\text{R}^{11\text{F}}$, $\text{R}^{12\text{F}}$, $\text{R}^{13\text{F}}$, $\text{R}^{14\text{F}}$, $\text{R}^{15\text{F}}$, $\text{R}^{16\text{F}}$, $\text{R}^{17\text{F}}$, $\text{R}^{18\text{F}}$, $\text{R}^{19\text{F}}$, $\text{R}^{20\text{F}}$, $\text{R}^{8\text{AF}}$, $\text{R}^{8\text{BF}}$, $\text{R}^{8\text{CF}}$, $\text{R}^{8\text{DF}}$, $\text{R}^{9\text{AF}}$, $\text{R}^{9\text{BF}}$, $\text{R}^{9\text{CF}}$, $\text{R}^{9\text{DF}}$, $\text{R}^{10\text{AF}}$, $\text{R}^{10\text{BF}}$, $\text{R}^{10\text{CF}}$, $\text{R}^{10\text{DF}}$, $\text{R}^{11\text{AF}}$, $\text{R}^{11\text{BF}}$, $\text{R}^{11\text{CF}}$, $\text{R}^{11\text{DF}}$, $\text{R}^{12\text{AF}}$, $\text{R}^{12\text{BF}}$, $\text{R}^{12\text{CF}}$, $\text{R}^{12\text{DF}}$, $\text{R}^{13\text{AF}}$, $\text{R}^{13\text{BF}}$, $\text{R}^{13\text{CF}}$, $\text{R}^{13\text{DF}}$, $\text{R}^{14\text{AF}}$, $\text{R}^{14\text{BF}}$, $\text{R}^{14\text{CF}}$, $\text{R}^{14\text{DF}}$, $\text{R}^{15\text{AF}}$, $\text{R}^{15\text{BF}}$, $\text{R}^{15\text{CF}}$, $\text{R}^{15\text{DF}}$, $\text{R}^{16\text{AF}}$, $\text{R}^{16\text{BF}}$, $\text{R}^{16\text{CF}}$, $\text{R}^{16\text{DF}}$, $\text{R}^{17\text{AF}}$, $\text{R}^{17\text{BF}}$, $\text{R}^{17\text{CF}}$, $\text{R}^{17\text{DF}}$, $\text{R}^{18\text{AF}}$, $\text{R}^{18\text{BF}}$, $\text{R}^{18\text{CF}}$, $\text{R}^{18\text{DF}}$, $\text{R}^{19\text{AF}}$, $\text{R}^{19\text{BF}}$, $\text{R}^{19\text{CF}}$ 및 $\text{R}^{19\text{DF}}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, 비치환된 페닐, 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

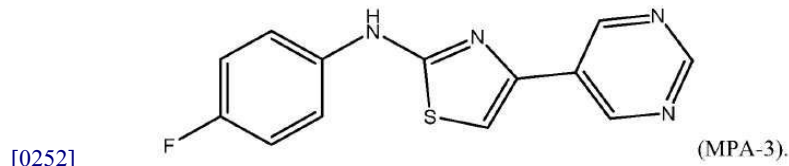
[0249]

일부 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , $\text{R}^{20\text{E}}$, m1 , n1 , v1 , 및/또는 다른 변수의 다수 예를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 각각의 변수는 경우에 따라 상이할 수 있고 보다 큰 명확성을 위해 각각의 기를 구별하도록 적절하게 표시될 수 있다. 예를 들어, 각각의 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , $\text{R}^{20\text{E}}$, m1 , n1 , v1 이 상이한 경우, 그들은 각각 예를 들어, $\text{R}^{8.1}$, $\text{R}^{8.2}$, $\text{R}^{8.3}$, $\text{R}^{8.4}$, $\text{R}^{8.5}$, $\text{R}^{8.6}$, $\text{R}^{9.1}$, $\text{R}^{9.2}$, $\text{R}^{9.3}$, $\text{R}^{9.4}$, $\text{R}^{9.5}$, $\text{R}^{9.6}$, $\text{R}^{10.1}$, $\text{R}^{10.2}$, $\text{R}^{10.3}$, $\text{R}^{10.4}$, $\text{R}^{10.5}$, $\text{R}^{10.6}$, $\text{R}^{11.1}$, $\text{R}^{11.2}$, $\text{R}^{11.3}$, $\text{R}^{11.4}$, $\text{R}^{11.5}$, $\text{R}^{11.6}$, $\text{R}^{12.1}$, $\text{R}^{12.2}$, $\text{R}^{12.3}$, $\text{R}^{12.4}$, $\text{R}^{12.5}$, $\text{R}^{12.6}$, $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$, $\text{R}^{13.5}$, $\text{R}^{13.6}$, $\text{R}^{14.1}$, $\text{R}^{14.2}$, $\text{R}^{14.3}$, $\text{R}^{14.4}$, $\text{R}^{14.5}$, $\text{R}^{14.6}$, $\text{R}^{15.1}$, $\text{R}^{15.2}$, $\text{R}^{15.3}$, $\text{R}^{15.4}$, $\text{R}^{15.5}$, $\text{R}^{15.6}$, $\text{R}^{16.1}$, $\text{R}^{16.2}$, $\text{R}^{16.3}$, $\text{R}^{16.4}$, $\text{R}^{16.5}$, $\text{R}^{16.6}$, $\text{R}^{17.1}$, $\text{R}^{17.2}$, $\text{R}^{17.3}$, $\text{R}^{17.4}$, $\text{R}^{17.5}$, $\text{R}^{17.6}$, $\text{R}^{18.1}$, $\text{R}^{18.2}$, $\text{R}^{18.3}$, $\text{R}^{18.4}$, $\text{R}^{18.5}$, $\text{R}^{18.6}$, $\text{R}^{19.1}$, $\text{R}^{19.2}$, $\text{R}^{19.3}$, $\text{R}^{19.4}$, $\text{R}^{19.5}$, $\text{R}^{19.6}$, $\text{R}^{20.1}$, $\text{R}^{20.2}$, $\text{R}^{20.3}$, $\text{R}^{20.4}$, $\text{R}^{20.5}$, $\text{R}^{20.6}$, $\text{R}^{20\text{E}.1}$, $\text{R}^{20\text{E}.2}$, $\text{R}^{20\text{E}.3}$, $\text{R}^{20\text{E}.4}$, $\text{R}^{20\text{E}.5}$, $\text{R}^{20\text{E}.6}$, m1^1 , m1^2 , m1^3 , m1^4 , m1^5 , m1^6 , n1^1 , n1^2 , n1^3 , n1^4 , n1^5 , n1^6 , v1^1 , v1^2 , v1^3 , v1^4 , v1^5 , v1^6 라고 언급될 수 있으며, 이때 R^8 의 정의는 $\text{R}^{8.1}$, $\text{R}^{8.2}$, $\text{R}^{8.3}$, $\text{R}^{8.4}$, $\text{R}^{8.5}$, $\text{R}^{8.6}$ 에 의해 추정되고, R^9 의 정의는 $\text{R}^{9.1}$, $\text{R}^{9.2}$, $\text{R}^{9.3}$, $\text{R}^{9.4}$, $\text{R}^{9.5}$, $\text{R}^{9.6}$ 에 의해 추정되고, R^{10} 의 정의는 $\text{R}^{10.1}$, $\text{R}^{10.2}$, $\text{R}^{10.3}$, $\text{R}^{10.4}$, $\text{R}^{10.5}$, $\text{R}^{10.6}$ 에 의해 추정되고, R^{11} 의 정의는 $\text{R}^{11.1}$, $\text{R}^{11.2}$, $\text{R}^{11.3}$, $\text{R}^{11.4}$, $\text{R}^{11.5}$, $\text{R}^{11.6}$, $\text{R}^{11.7}$ 에 의해 추정되고, R^{12} 의 정의는 $\text{R}^{12.1}$, $\text{R}^{12.2}$, $\text{R}^{12.3}$, $\text{R}^{12.4}$, $\text{R}^{12.5}$, $\text{R}^{12.6}$, $\text{R}^{12.7}$ 에 의해 추정되고, R^{13} 의 정의는 $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$, $\text{R}^{13.5}$, $\text{R}^{13.6}$ 에 의해 추정되고, R^{14} 의 정의는 $\text{R}^{14.1}$, $\text{R}^{14.2}$, $\text{R}^{14.3}$, $\text{R}^{14.4}$, $\text{R}^{14.5}$, $\text{R}^{14.6}$ 에 의해 추정되고, R^{15} 의 정의는 $\text{R}^{15.1}$, $\text{R}^{15.2}$, $\text{R}^{15.3}$, $\text{R}^{15.4}$, $\text{R}^{15.5}$, $\text{R}^{15.6}$ 에 의해 추정되고, R^{16} 은 $\text{R}^{16.1}$, $\text{R}^{16.2}$, $\text{R}^{16.3}$, $\text{R}^{16.4}$, $\text{R}^{16.5}$, $\text{R}^{16.6}$ 에 의해 추정되고, R^{17} 의 정의는 $\text{R}^{17.1}$, $\text{R}^{17.2}$, $\text{R}^{17.3}$, $\text{R}^{17.4}$, $\text{R}^{17.5}$, $\text{R}^{17.6}$ 에 의해 추정되고, R^{18} 의 정의는

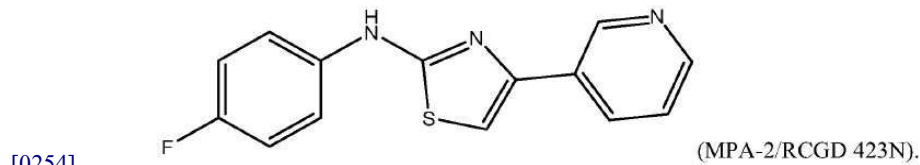
$R^{18.1}$, $R^{18.2}$, $R^{18.3}$, $R^{18.4}$, $R^{18.5}$, $R^{18.6}$ 에 의해 추정되고, R^{19} 의 정의는 $R^{19.1}$, $R^{19.2}$, $R^{19.3}$, $R^{19.4}$, $R^{19.5}$, $R^{19.6}$ 의 정의에 의해 추정되고, R^{20} 의 정의는 $R^{20.1}$, $R^{20.2}$, $R^{20.3}$, $R^{20.4}$, $R^{20.5}$, $R^{20.6}$ 에 의해 추정되고, R^{20E} 의 정의는 $R^{20E.1}$, $R^{20E.2}$, $R^{20E.3}$, $R^{20E.4}$, $R^{20E.5}$, $R^{20E.6}$ 에 의해 추정되고, $m1$ 의 정의는 $m1^1$, $m1^2$, $m1^3$, $m1^4$, $m1^5$, $m1^6$ 에 의해 추정되고, $n1$ 의 정의는 $n1^1$, $n1^2$, $n1^3$, $n1^4$, $n1^5$, $n1^6$ 에 의해 추정되고, $v1$ 의 정의는 $v1^1$, $v1^2$, $v1^3$, $v1^4$, $v1^5$, $v1^6$ 에 의해 추정된다.

[0250] R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{20E} , $m1$, $n1$, $v1$ 의 정의 내에서 사용되는 변수, 및/또는 다수 예에서 보이며 상이한 다른 변수들은 보다 큰 명확함을 위해 각 기를 구별하도록 유사하게 적절히 표지될 수 있다.

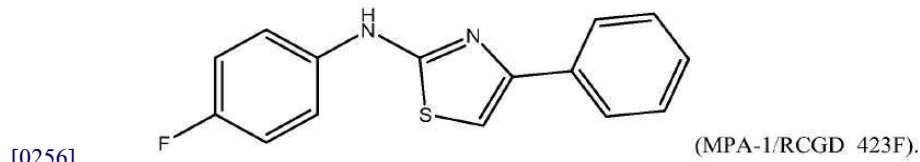
[0251] 실시형태에서, 화합물은 하기 MPA-3의 화합물이다:



[0253] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-2/RCGD 423N의 화합물이다:



[0255] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-1/RCGD 423F의 화합물이다:



[0257] 실시형태에서, 화합물은 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 일 측면에서, 실시형태, 실시예, 표, 도면, 계획, 부록, 또는 청구항)이다.

[0258] II. 조성물

[0259] 본원은 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에 결합된 gp130 수용체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 측면에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체의 결합 부위 하나에 결합된다.

[0260] 실시형태에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체에 비공유적으로 결합된다. 실시형태에서, 결합 부위 1는 서열번호 2에 기재된 바와 같이 gp130 수용체의 결합 부위 1 내에 위치 173, 174, 175 및 176(서열번호 3)에 상응하는 아미노산 잔기 리신, 알라닌, 아르기닌 및 리신을 포함한다. 실시형태에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 소분자, 항체 또는 폴리펩티드이다. 일 측면에서는 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다. 실시형태에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 본원에 기술된 화합물이다.

[0261] III. 약학 조성물

[0262] 본원은 또한 약학 제제를 제공한다. 일 측면에서는 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

[0263] 약학 조성물, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 실시형태는 치료적으로 유효한 양에 포함된다.

[0264] 1. 제제

- [0265] 약학 조성물을 제조하여 광범위하게 다양한 용량 제제로 투여할 수 있다. 기술된 화합물은 경구로, 직장으로, 또는 주사(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내)로 투여될 수 있다.
- [0266] 본원에 기술된 화합물로부터 약학 조성물을 제조하기 위해서, 약학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 조제물은 분말, 정제, 알약, 캡슐, 사세, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 풍미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화재로서도 작용할 수 있는 1 이상의 물질이어도 된다.
- [0267] 분말에서, 담체는 미분 활성 성분과의 혼합물 중 미분 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 적합한 비율로 필수 결합 특성을 갖는 담체와 혼합되어 바람직한 형상 및 크기로 압착될 수 있다.
- [0268] 분말 및 정제는 바람직하게 5% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당분, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "조제물"은 다른 담체가 있거나 또는 없는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여서, 그와 회합되는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화재를 갖는 활성 화합물의 제제를 포함하고자 한다. 유사하게, 사세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 사세 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 제형으로 사용될 수 있다.
- [0269] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물이 먼저 용융되고 활성 성분이 교반에 의해서 그에 균질하게 분산된다. 용융된 균질한 혼합물을 통상적인 크기의 주형에 붓고, 냉각되도록 하여 고화시킨다.
- [0270] 액체 형태 조제물은 용액제, 현탁제, 및 에멀션, 예컨대 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액제를 포함한다. 비경구 주사를 위해, 액체 조제물은 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액에서 용액으로 제제화될 수 있다.
- [0271] 경구 용도에 적합한 수용액은 물에 활성 성분을 용해시키고 적합한 착색제, 풍미제, 안정화제 및 증점제를 원하는 대로 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 용도에 적합한 수성 현탁제는 점성 재료, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 기지의 현탁제와 함께 물에 미분 활성 성분을 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0272] 또한 사용 직전에, 경구 투여를 위한 액체 형태 조제물로 전환시키고자 하는 고체 형태 조제물을 포함한다. 이러한 액체 형태는 용액제, 현탁제, 및 에멀션을 포함한다. 이들 조제물은 활성 성분 이외에도, 착색제, 풍미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유해도 된다.
- [0273] 약학 조제물은 바람직하게 단위 제형이다. 이러한 형태에서 조제물은 적절한 분량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 제형은 포장된 조제물, 개별 분량의 조제물을 함유하는 패키지, 예컨대 패킷으로 된 정제, 캡슐, 및 바이알이나 앰플 내 분말일 수 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐, 정제, 사세, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 적절한 개수의 포장된 형태의 이들 중 어느 하나일 수 있다.
- [0274] 단위 용량 조제물 중 활성 성분의 분량은 가변적일 수 있거나 또는 특정 용도 및 활성 성분의 역가에 따라서 0.1 mg 내지 10000 mg으로 조정할 수 있다. 바람직하다면, 또한 조성물은 다른 상용성 치료제를 함유할 수 있다.
- [0275] 일부 화합물은 수용성이 제한적일 수 있으므로 조성물에 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매를 필요로 할 수 있다. 그러한 공용매는 폴리솔베이트 20, 60, 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 시클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유를 포함한다. 그러한 공용매는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량% 수준으로 적용된다. 단순한 수용액보다 더 큰 점성이 제제 분산시 가변성을 감소시키고/시키거나, 제제의 현탁물 또는 에멀션의 성분의 물리적 분리를 감소시키고/시키거나, 아니면 제제를 개선시키는데 바람직할 수 있다. 이러한 점성 구축제는 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스, 콘드로이틴 설페이트 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 상기의 조합을 포함한다. 이러한 작용제는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 적용된다.
- [0276] 약학 조성물은 지속 방출성 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 부가적으로 포함해도 된다. 그러한 성분은 고분자량, 음이온성 점막모방성 중합체, 겔화 다당류, 및 미분 약물 담체 물질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에 보다 상세하게 기술되어 있다. 이들 특허의 전체 내용을 모든 목적을 위해 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다.

[0277] 약학 조성물은 정맥내 사용을 의도할 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제는 정맥 사용에 바람직한 범위로 pH를 조정하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 무기산의 염 예컨대 포스페이트, 보레이트, 및 셀레이트의 염을 포함하는 많은 완충제가 알려져 있다.

[0278] 2. 유효 용량

[0279] 약학 조성물은 치료적으로 유효한 양, 즉 그의 의도하는 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 활성 성분을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 특정 용도에 효과적인 실제량은 특히 치료되는 병태에 따라 좌우된다.

[0280] 투여되는 화합물의 용량 및 빈도(단일 또는 복수 용량)는 투여 경로; 수용자의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수 및 식이; 치료하려는 질환 증상의 정도 및 성질; 다른 질환 또는 다른 건강-관련 문제의 존재; 병행 치료의 종류; 및 임의 질환 또는 치료 계획에 의한 합병증을 포함한, 다양한 요인들에 따라 다양할 수 있다. 다른 치료 계획 또는 치료제가 본원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0281] 인간에 사용하기 위한 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 확인된 농도를 획득하도록 제제화될 수 있다. 인간에서의 용량은 치료에 대한 변비 또는 안구 건조의 반응을 모니터링하고 상기 기술된 대로, 용량을 위로 또는 아래로 조정하여 조정할 수 있다.

[0282] 용량은 적용되는 화합물 및 피험체의 요건에 따라 다양할 수 있다. 본원에 제시된 약학 조성물의 경우, 피험체에 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 피험체에서 유의한 치료적 반응을 발휘하기에 충분해야만 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 부정적인 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해 결정된다. 대체로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은, 소량의 용량으로 개시된다. 이후에, 용량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할때 까지 소량의 증량으로 증가된다.

[0283] 투약량 및 간격은 치료되는 특정 임상 징후에 효과적인 투여 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개별 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 계획을 제공하게 된다.

[0284] 본원에 제공된 교시들을 활용하여, 실질적인 독성을 초래하지 않지만 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하는데 전반적으로 효과가 있는 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 계획을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화합물 역가, 상대적인 생체이용률, 환자 체중, 부정적인 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 작용제의 독성 프로파일 등과 같은 인자들을 고려한 활성 화합물의 신중한 선택을 포함해야 한다.

[0285] 3. 독성

[0286] 특정 화합물에 대한 독성 및 치료 효과간 비율이 이의 치료 지수이고 LD₅₀(개체군의 50%에 치명적인 화합물의 양) 및 ED₅₀(개체군의 50%에서 효과적인 화합물의 양) 간 비율로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정법 및/또는 동물 실험에서 획득된 치료 지수 데이터가 인간에 사용하기 위한 용량 범위를 공식화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 ED₅₀을 포함한 혈장 농도의 범위 내에 존재한다. 용량은 적용되는 제형 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 가변적일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Fingl *et al.*, *In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, Ch.1, p.1, 1975]을 참조한다. 정확한 제형, 투여 경로, 및 용량은 환자의 상태 및 화합물이 사용되는 특정 방법 관점에서 개별 의사가 선택할 수 있다.

[0287] 비경구 용도가 필요하거나 또는 바람직한 경우, 약학 조성물에 포함된 화합물의 특히 적합한 혼합물은 주사가능한, 멸균된 용액, 유성 또는 수성 용액을 비롯하여 좌제를 포함한, 현탁제, 에멀션 또는 임플란트일 수 있다. 구체적으로, 비경구 투여용 담체는 텍스트로스의 용액, 염수, 순수, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참깨유, 폴리옥시에틸렌-블록 중합체 등을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 제형이다. 본원에서 제시하는 약학 조성물에 사용하기 적합한 약학 혼합물은 예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)] 및 WO 96/05309에 기술된 것들을 포함할 수 있고, 이들 두 문헌의 교시를 참조로 본원에 편입시킨다.

[0288] IV. 방법

[0289] 본원은 세포에서 MYC 발현을 증가시키는 방법을 더 제공한다. 일 측면에서, 상기 방법은 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시켜 MYC 발현을 증가시키는 단계를 포함한다.

[0290] 본원은 또한 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시켜 pSTAT3

발현을 증가시키는 단계를 포함하는 세포에서 pSTAT3 발현을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0291] 접촉은 시험관 내에서 수행될 수 있다. 접촉은 생체 내에서 수행될 수 있다.

[0292] 본원은 연골세포 활성화, 성숙화 및/또는 분화를 조절하는 방법을 제공한다. 일정 측면에서, 상기 방법은 연골 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0293] 실시형태에서, 연골세포 활성화는 증식, 이동, 물질대사 또는 이의 임의 조합에서의 증가를 포함한다.

[0294] 본원은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 조직의 재생 또는 복구가 필요한 피험체에서 조직을 재생하거나 또는 복구하는 방법을 제공한다.

[0295] 실시형태에서, 조직은 연골이다.

[0296] 본원은 피험체에서 관절 표면 손상을 복구하는 방법을 제공하고, 이 방법은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0297] 본원은 연골 퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 연골 퇴행성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 상기 질환은 관절염이다. 실시형태에서, 질환은 골관절염이다. 실시 형태에서, 질환은 류마티스성 관절염이다.

[0298] 또한, gp130 수용체를결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 연골에서 연골 기질의 분비를 증가시키는 방법을 제공한다.

[0299] 실시형태에서, 연골 기질은 관절 연골에 존재한다. 실시형태에서, 연골 기질은 콜라겐 및 프로테오글리칸을 포함한다.

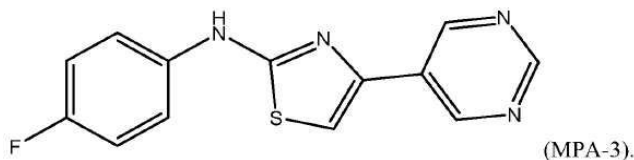
[0300] 본원은 세포에서 gp130 수용체의 활성을 조정하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0301] 실시형태에서, gp130 수용체의 활성은 증가된다. 실시형태에서, gp130 수용체의 활성은 감소되거나 또는 억제된다. 실시형태에서, 활성은 이중양자화이다.

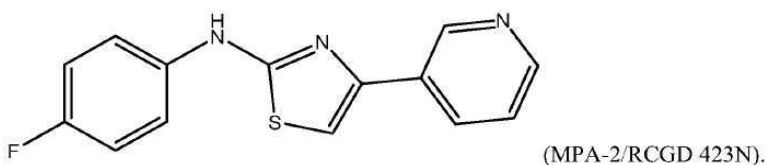
[0302] 본원은 또한 성숙한 성체 세포를 전구 세포로 형질전환시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제 또는 본원에 기술된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0303] 실시형태에서, 세포는 인간 세포이다. 실시형태에서, 세포는 연골세포이다. 실시형태에서, 연골세포는 성체 연골세포이다. 실시형태에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 일 측면, 실시 형태, 실시예, 표, 도면, 계획, 부록 또는 청구항에서, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (IIIa)의 화합물, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (IIIb)의 화합물, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (IIIc)의 화합물)이다.

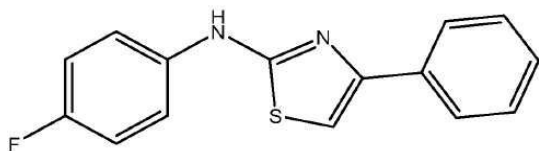
[0304] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-3의 화합물이다:



[0305] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-2/RCGD 423N의 화합물이다:

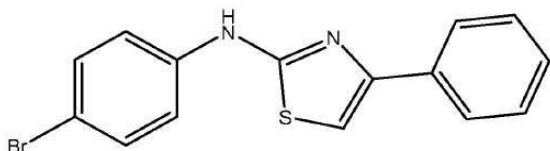


[0306] 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-1/RCGD 423F의 화합물이다:



(MPA-1/RCGD 423F).

실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 MPA-4/RCGD 423/RCGD 423B의 화합물이다:



(MPA-4/RCGD 423/RCGD 423B).

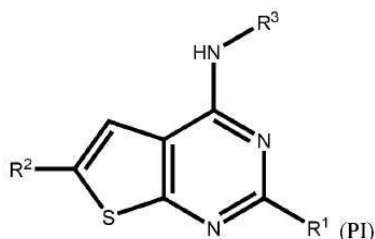
V. 다른 측면

제1 측면에서, 적절한 성체 연골세포에서 증식성 프로그램을 활성화시키기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 적절한 성체 연골세포를 활성화 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 활성화 화합물은 적절한 성체 연골세포에서 p-STAT3 및 c-Myc의 발현을 증가시킬 수 있다.

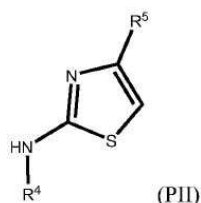
본원에 개시된 실시형태는 하기 실시형태 P1 내지 P5를 포함한다.

실시형태 P1. 적절한 성체 연골세포에서 증식성 프로그램을 활성화시키는 방법으로서, 상기 방법은 적절한 성체 연골세포를 활성화 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하고, 상기 활성화 화합물은 상기 적절한 성체 연골세포에서 p-STAT3 및 c-Myc의 발현을 증가시킬 수 있다.

실시형태 P2. 실시형태 P1에 따른 방법에서, 상기 활성화 화합물은 하기 화학식 (PI) 또는 (PII)의 구조를 갖는다:

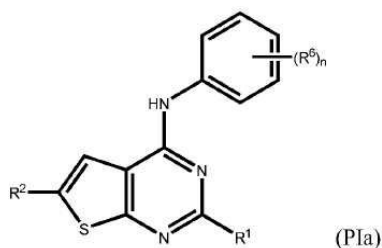


상기 식에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^2 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^3 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다;



상기 식에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^5 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0321] 실시형태 P3. 실시형태 P2에 따른 방법에서, 상기 활성화 화합물은 하기 화학식 (PIa)의 구조를 갖는다:



[0322]

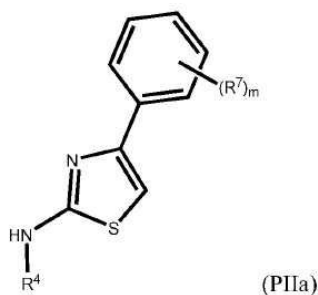
[0323] 상기 식에서, n 은 0 내지 5의 정수이고; 각 존재에서 R^6 은 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0324]

실시형태 P4. 실시형태 P3에 따른 방법에서, R^6 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 저급 알킬, $-NH_2$, 할로젠, $-COOH$, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 페닐이다.

[0325]

실시형태 P5. 실시형태 P2에 따른 방법에서, 상기 활성화 화합물은 하기 화학식 (PIIa)의 구조를 갖는다:



[0326]

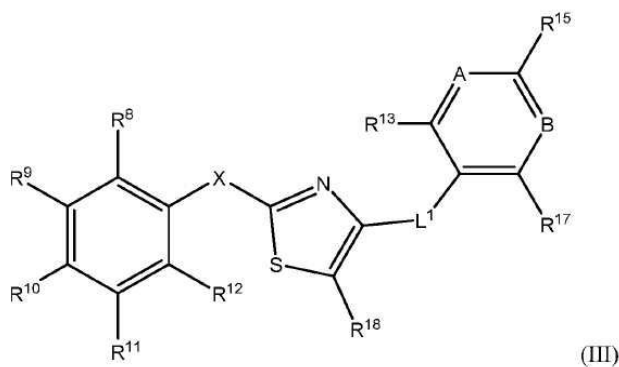
[0327] 상기 식에서, m 은 0 내지 5의 정수이고; 각각의 존재에서 R^7 은 독립적으로 할로젠, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0328]

추가 실시형태는 하기의 실시형태 1 내지 52를 포함한다.

[0329]

실시형태 1. 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0330]

[0331] 상기 식에서, A는 CR^{14} 또는 N이고; B는 CR^{16} 또는 N이고; X는 O, NR^{19} 또는 S이고; L^1 은 결합 또는 치환 또는 비

치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고; n₁은 0 내지 4의 정수이고; m₁ 및 v₁은 독립적으로 1 또는 2이고; R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R, -ONR^{8B, 8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R, -NHC(O)NR^{8B, 8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B, 8D}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R⁹는 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R, -ONR^{9B, 9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R, -NHC(O)NR^{9B, 9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B, 9D}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R, -ONR^{10B, 10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R, -NHC(O)NR^{10B, 10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B, 10D}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R, -ONR^{11B, 11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R, -NHC(O)NR^{11B, 11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B, 11D}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹²는 수소, 할로젠, -CX^{12.1}₃, -CHX^{12.1}₂, -CH₂X^{12.1}, -CN, -SO_{n1}R^{12A}, -SO_{v1}NR^{12B, 12C}, -NHN^{12B, 12C}R, -ONR^{12B, 12C}, -NHC(O)NHN^{12B, 12C}R, -NHC(O)NR^{12B, 12C}, -N(O)_{m1}, -NR^{12B, 12C}, -C(O)R^{12D}, -C(O)OR^{12D}, -C(O)NR^{12B, 12C}, -OR^{12A}, -NR^{12B}SO₂R^{12A}, -NR^{12B}C(O)R^{12D}, -NR^{12B}C(O)OR^{12D}, -NR^{12B, 12D}OR^{12D}, -OCX^{12.1}₃, -OCHX^{12.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹³은 수소, 할로젠, -CX^{13.1}₃, -CHX^{13.1}₂, -CH₂X^{13.1}, -CN, -SO_{n1}R^{13A}, -SO_{v1}NR^{13B, 13C}, -NHN^{13B, 13C}R, -ONR^{13B, 13C}, -NHC(O)NHN^{13B, 13C}R, -NHC(O)NR^{13B, 13C}, -N(O)_{m1}, -NR^{13B, 13C}, -C(O)R^{13D}, -C(O)OR^{13D}, -C(O)NR^{13B, 13C}, -OR^{13A}, -NR^{13B}SO₂R^{13A}, -NR^{13B}C(O)R^{13D}, -NR^{13B}C(O)OR^{13D}, -NR^{13B, 13D}OR^{13D}, -OCX^{13.1}₃, -OCHX^{13.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹⁴는 수소, 할로젠, -CX^{14.1}₃, -CHX^{14.1}₂, -CH₂X^{14.1}, -CN, -SO_{n1}R^{14A}, -SO_{v1}NR^{14B, 14C}, -NHN^{14B, 14C}R, -ONR^{14B, 14C}, -NHC(O)NHN^{14B, 14C}R, -NHC(O)NR^{14B, 14C}, -N(O)_{m1}, -NR^{14B, 14C}, -C(O)R^{14D}, -C(O)OR^{14D}, -C(O)NR^{14B, 14C}, -OR^{14A}, -NR^{14B}SO₂R^{14A}, -NR^{14B}C(O)R^{14D}, -NR^{14B}C(O)OR^{14D}, -NR^{14B, 14D}OR^{14D}, -OCX^{14.1}₃, -OCHX^{14.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹⁵는 수소, 할로젠, -CX^{15.1}₃, -CHX^{15.1}₂, -CH₂X^{15.1}, -CN, -SO_{n1}R^{15A}, -SO_{v1}NR^{15B, 15C}, -NHN^{15B, 15C}R, -ONR^{15B, 15C}, -NHC(O)NHN^{15B, 15C}R, -NHC(O)NR^{15B, 15C}, -N(O)_{m1},

$-\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15\text{B}, 15\text{C}}\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{OR}^{15\text{A}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{15\text{A}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15\text{D}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15\text{D}}$, $-\text{NR}^{15\text{B}}\text{OR}^{15\text{D}}$,
 $-\text{OCX}^{15.1}_3$, $-\text{OCHX}^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{16} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{16.1}_3$, $-\text{CHX}^{16.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{16.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}}\text{R}^{16\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$,
 $-\text{ONR}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16\text{B}, 16\text{C}}\text{R}^{16\text{C}}$,
 $-\text{OR}^{16\text{A}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{16\text{A}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{D}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{OCX}^{16.1}_3$, $-\text{OCHX}^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{17.1}_3$, $-\text{CHX}^{17.1}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{X}^{17.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}}\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{ONR}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$,
 $-\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}, 17\text{C}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{OR}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{OR}^{17\text{D}}$,
 $-\text{OCX}^{17.1}_3$, $-\text{OCHX}^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{18.1}_3$, $-\text{CHX}^{18.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{18.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}}\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$,
 $-\text{ONR}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}\text{R}^{18\text{C}}$,
 $-\text{OR}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{OCX}^{18.1}_3$, $-\text{OCHX}^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 은 수소, $-\text{COR}^{19\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{19\text{B}, 19\text{C}}\text{R}^{19\text{C}}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{D}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{B}, 19\text{C}}\text{R}^{19\text{C}}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; $\text{R}^{1\text{A}}, \text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{1\text{D}}, \text{R}^{2\text{A}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{2\text{D}}, \text{R}^{3\text{A}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{3\text{D}}, \text{R}^{4\text{A}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{4\text{D}}, \text{R}^{5\text{A}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{5\text{D}}, \text{R}^{6\text{A}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{6\text{D}}, \text{R}^{7\text{A}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{7\text{D}}, \text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{8\text{D}}, \text{R}^{9\text{A}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{9\text{D}}, \text{R}^{10\text{A}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{10\text{D}}, \text{R}^{11\text{A}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{11\text{D}}, \text{R}^{12\text{A}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{12\text{D}}, \text{R}^{13\text{A}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{13\text{D}}, \text{R}^{14\text{A}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{14\text{D}}, \text{R}^{15\text{A}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{15\text{D}}, \text{R}^{16\text{A}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{16\text{D}}, \text{R}^{17\text{A}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{17\text{D}}, \text{R}^{18\text{A}}, \text{R}^{18\text{B}}, \text{R}^{18\text{C}}, \text{R}^{18\text{D}}$ 및 $\text{R}^{18\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $\text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{18\text{B}}$ 및 $\text{R}^{18\text{C}}$ 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $\text{X}^{1.1}, \text{X}^{2.1}, \text{X}^{3.1}, \text{X}^{4.1}, \text{X}^{5.1}, \text{X}^{6.1}, \text{X}^{7.1}, \text{X}^{8.1}, \text{X}^{9.1}, \text{X}^{10.1}, \text{X}^{11.1}, \text{X}^{12.1}, \text{X}^{13.1}, \text{X}^{14.1}, \text{X}^{15.1}, \text{X}^{16.1}, \text{X}^{17.1}$ 및 $\text{X}^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이며, 단 A가 CR^{14} 이고; B가 CR^{16} 이고; L이 결합이며; $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{18}$ 및 R^{19} 가 독립적으로 수소이면, R^{10} 은 브롬이 아니다.

[0332] 실시형태 2. 실시형태 1의 화합물에서, L¹은 결합이고 X는 NH이다.

[0333] 실시형태 3. 실시형태 2의 화합물에서, R¹³, R¹⁵, R¹⁷ 및 R¹⁸은 독립적으로 수소이다.

[0334] 실시형태 4. 실시형태 3의 화합물에서, R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소이다.

[0335] 실시형태 5. 실시형태 4의 화합물에서, A는 CR^{14} 이고; B는 CR^{16} 이다.

[0336] 실시형태 6. 실시형태 5의 화합물에서, R^{10} 은 수소, 불소, 염소, 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B,10C}$, $-NHN R^{10B,10C}$, $-ONR^{10B,10C}$, $-NHC(O)NHN R^{10B,10C}$, $-NHC(O)NR^{10B,10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B,10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B,10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{14} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소이다.

[0337] 실시형태 7. 실시형태 6의 화합물에서, R^{10} 은 불소, 염소 또는 요오드이다.

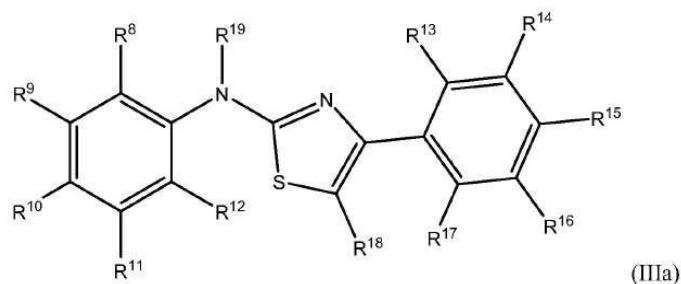
[0338] 실시형태 8. 실시형태 2의 화합물에서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소이다.

[0339] 실시형태 9. 실시형태 8의 화합물에서, A는 N이고; B는 CR^{16} 이고; R^{16} 은 수소이다.

[0340] 실시형태 10. 실시형태 9의 화합물에서, R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0341] 실시형태 11. 실시형태 8의 화합물에서, A 및 B는 독립적으로 N이고; R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0342] 실시형태 12. 하기 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



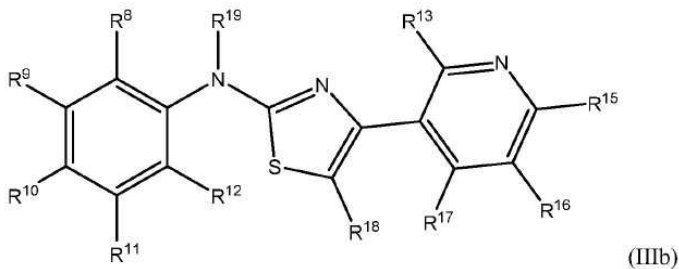
[0343]

[0344] 상기 식에서, n1은 0 내지 4의 정수이고; m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고; R^8 은 수소, 할로젠, $-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B,8C}$, $-NHN R^{8B,8C}$, $-ONR^{8B,8C}$, $-NHC(O)NHN R^{8B,8C}$, $-NHC(O)NR^{8B,8C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B,8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B,8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$, $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^9 는 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B,9C}$, $-NHN R^{9B,9C}$, $-ONR^{9B,9C}$, $-NHC(O)NHN R^{9B,9C}$, $-NHC(O)NR^{9B,9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B,9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B,9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{10} 은 수소, 불소, 염소 또는 요오드, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B,10C}$, $-NHN R^{10B,10C}$, $-ONR^{10B,10C}$, $-NHC(O)NHN R^{10B,10C}$, $-NHC(O)NR^{10B,10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B,10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$, $-C(O)NR^{10B,10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$,

치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}R$, $-NHNr^{11B, 11C}R$, $-ONR^{11B, 11C}R$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}R$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}R$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}R$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}R$, $-NHNr^{12B, 12C}R$, $-ONR^{12B, 12C}R$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}R$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}R$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}R$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}R$, $-NHNr^{13B, 13C}R$, $-ONR^{13B, 13C}R$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}R$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}R$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}R$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}R$, $-NHNr^{14B, 14C}R$, $-ONR^{14B, 14C}R$, $-NHC(O)NHNr^{14B, 14C}R$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}R$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}R$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}R$, $-NHNr^{15B, 15C}R$, $-ONR^{15B, 15C}R$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}R$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}R$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}R$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}R$, $-NHNr^{16B, 16C}R$, $-ONR^{16B, 16C}R$, $-NHC(O)NHNr^{16B, 16C}R$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}R$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}R$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}R$, $-NHNr^{17B, 17C}R$, $-ONR^{17B, 17C}R$, $-NHC(O)NHNr^{17B, 17C}R$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}R$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}R$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}R$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}R$, $-NHNr^{18B, 18C}R$,

$-\text{ONR}^{18\text{B}, 18\text{C}}, -\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{18\text{B}, 18\text{C}}, -\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}, -\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}, -\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}}, -\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}, 18\text{C}},$
 $-\text{OR}^{18\text{A}}, -\text{NR}^{18\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{18\text{A}}, -\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}, -\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}, -\text{NR}^{18\text{B}}\text{OR}^{18\text{D}}, -\text{OCX}^{18.1}_3, -\text{OCHX}^{18.1}_2,$ 치환 또는 비치환된 알킬,
 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 는 수소, $-\text{COR}^{19\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{NHN}^{19\text{B}, 19\text{C}},$
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{D}}, -\text{SO}_2\text{R}^{19\text{A}}, \text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{B}, 19\text{C}},$ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아
 린이고; $\text{R}^{1\text{A}}, \text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{1\text{D}}, \text{R}^{2\text{A}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{2\text{D}}, \text{R}^{3\text{A}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{3\text{D}}, \text{R}^{4\text{A}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{4\text{D}}, \text{R}^{5\text{A}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{5\text{D}}, \text{R}^{6\text{A}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}},$
 $\text{R}^{6\text{D}}, \text{R}^{7\text{A}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{7\text{D}}, \text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{8\text{D}}, \text{R}^{9\text{A}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{9\text{D}}, \text{R}^{10\text{A}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{10\text{D}}, \text{R}^{11\text{A}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{11\text{D}}, \text{R}^{12\text{A}}, \text{R}^{12\text{B}},$
 $\text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{12\text{D}}, \text{R}^{13\text{A}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{13\text{D}}, \text{R}^{14\text{A}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{14\text{D}}, \text{R}^{15\text{A}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{15\text{D}}, \text{R}^{16\text{A}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{16\text{D}}, \text{R}^{17\text{A}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}},$
 $\text{R}^{17\text{D}}, \text{R}^{18\text{A}}, \text{R}^{18\text{B}}, \text{R}^{18\text{C}}$ 및 $\text{R}^{18\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3, -\text{CCl}_3, -\text{CBr}_3, -\text{Cl}_3, -\text{OH}, -\text{NH}_2, -\text{COOH}, -\text{CONH}_2,$
 $-\text{NO}_2, -\text{SH}, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_4\text{H}, -\text{SO}_2\text{NH}_2, -\text{NHNH}_2, -\text{ONH}_2, -\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2, -\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, -\text{NHSO}_2\text{H}, -\text{NHC}(\text{O})\text{H}, -\text{NHC}(\text{O})\text{OH},$
 $-\text{NHOH}, -\text{OCF}_3, -\text{OCCl}_3, -\text{OCBr}_3, -\text{OCl}_3, -\text{OCHF}_2, -\text{OCHCl}_2, -\text{OCHBr}_2, -\text{OCHI}_2,$ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치
 환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $\text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}},$
 $\text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}},$
 $\text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{18\text{B}}$ 및 $\text{R}^{18\text{C}}$ 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알
 킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $\text{X}^{1.1}, \text{X}^{2.1}, \text{X}^{3.1}, \text{X}^{4.1}, \text{X}^{5.1}, \text{X}^{6.1}, \text{X}^{7.1}, \text{X}^{8.1}, \text{X}^{9.1},$
 $\text{X}^{10.1}, \text{X}^{11.1}, \text{X}^{12.1}, \text{X}^{13.1}, \text{X}^{14.1}, \text{X}^{15.1}, \text{X}^{16.1}, \text{X}^{17.1}$ 및 $\text{X}^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다.

[0345] 실시형태 13. 하기 화학식 (IIIb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0346]

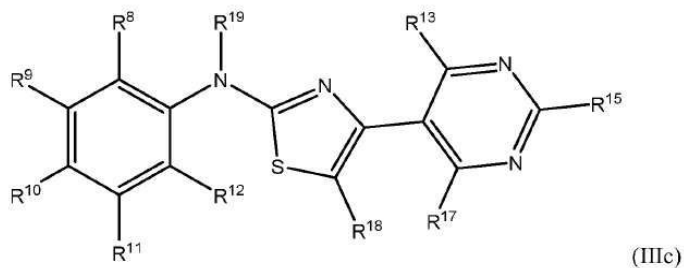
[0347]

상기 식에서, $n1$ 은 0 내지 4의 정수이고; $m1$ 및 $v1$ 은 독립적으로 1 또는 2이고; R^8 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{8.1}_3,$
 $-\text{CHX}^{8.1}_2, -\text{CH}_2\text{X}^{8.1}, -\text{CN}, -\text{SO}_{n1}\text{R}^{8\text{A}}, -\text{SO}_{v1}\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{NHN}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{ONR}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{N}(\text{O})_{\text{m}1},$
 $-\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}, -\text{OR}^{8\text{A}}, -\text{NR}^{8\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{8\text{A}}, -\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}, -\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}, -\text{NR}^{8\text{B}}\text{OR}^{8\text{D}}, -\text{OCX}^{8.1}_3,$
 $-\text{OCHX}^{8.1}_2,$ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^9 는 수소,
 할로젠, $-\text{CX}^{9.1}_3, -\text{CHX}^{9.1}_2, -\text{CH}_2\text{X}^{9.1}, -\text{CN}, -\text{SO}_{n1}\text{R}^{9\text{A}}, -\text{SO}_{v1}\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{NHN}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{ONR}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{9\text{B}, 9\text{C}},$
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}, -\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}, -\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}, -\text{OR}^{9\text{A}}, -\text{NR}^{9\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{9\text{A}}, -\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}},$
 $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}, -\text{NR}^{9\text{B}}\text{OR}^{9\text{D}}, -\text{OCX}^{9.1}_3, -\text{OCHX}^{9.1}_2,$ 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환
 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는
 비치환된 헤테로아릴이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{10.1}_3, -\text{CHX}^{10.1}_2, -\text{CH}_2\text{X}^{10.1}, -\text{CN}, -\text{SO}_{n1}\text{R}^{10\text{A}}, -\text{SO}_{v1}\text{NR}^{10\text{B}, 10\text{C}},$

[illegible]

시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 는 수소, $-\text{COR}^{19D}$, $-\text{C(O)NHN}R^{19B, 19C}$, $-\text{C(O)OR}^{19D}$, $-\text{SO}_2R^{19A}$, $\text{C(O)NR}^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC(O)H}$, $-\text{NHC(O)-OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다.

[0348] 실시형태 14. 하기 화학식 (IIIc)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0349]

[0350] 상기 식에서, n_1 은 0 내지 4의 정수이고; m_1 및 v_1 은 독립적으로 1 또는 2이고; R^8 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{8.1}_3$, $-\text{CHX}^{8.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n_1}\text{R}^{8A}$, $-\text{SO}_{v_1}\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHN}R^{8B, 8C}$, $-\text{ONR}^{8B, 8C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{8B, 8C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{8B, 8C}$, $-\text{N(O)}_{m_1}$, $-\text{NR}^{8B, 8C}$, $-\text{C(O)R}^{8D}$, $-\text{C(O)OR}^{8D}$, $-\text{C(O)NR}^{8B, 8C}$, $-\text{OR}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2\text{R}^{8A}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)R}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)OR}^{8D}$, $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$, $-\text{OCX}^{8.1}_3$, $-\text{OCHX}^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^9 는 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{9.1}_3$, $-\text{CHX}^{9.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n_1}\text{R}^{9A}$, $-\text{SO}_{v_1}\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHN}R^{9B, 9C}$, $-\text{ONR}^{9B, 9C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{9B, 9C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{9B, 9C}$, $-\text{N(O)}_{m_1}$, $-\text{NR}^{9B, 9C}$, $-\text{C(O)R}^{9D}$, $-\text{C(O)OR}^{9D}$, $-\text{C(O)NR}^{9B, 9C}$, $-\text{OR}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)R}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)OR}^{9D}$, $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$, $-\text{OCX}^{9.1}_3$, $-\text{OCHX}^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{10.1}_3$, $-\text{CHX}^{10.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{10.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{n_1}\text{R}^{10A}$, $-\text{SO}_{v_1}\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{NHN}R^{10B, 10C}$, $-\text{ONR}^{10B, 10C}$, $-\text{NHC(O)NHN}R^{10B, 10C}$, $-\text{NHC(O)NR}^{10B, 10C}$, $-\text{N(O)}_{m_1}$, $-\text{NR}^{10B, 10C}$, $-\text{C(O)R}^{10D}$, $-\text{C(O)OR}^{10D}$, $-\text{C(O)NR}^{10B, 10C}$, $-\text{OR}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{SO}_2\text{R}^{10A}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C(O)R}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{C(O)OR}^{10D}$, $-\text{NR}^{10B}\text{OR}^{10D}$, $-\text{OCX}^{10.1}_3$, $-\text{OCHX}^{10.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴

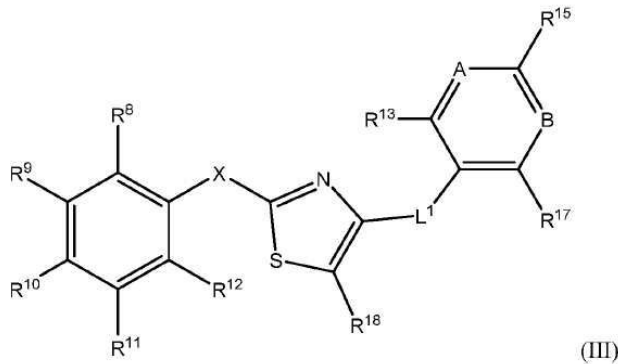
클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$, $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHNr^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$, $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 은 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}$, $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$, $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$, $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$, $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 은 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHNr^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHNr^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHNr^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHNr^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 은 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHNr^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$,

-NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1} 및 X^{18.1}은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다.

- [0351] 실시형태 15. 세포에서 MYC 발현을 증가시키는 방법으로서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0352] 실시형태 16. 실시형태 15의 방법에서, 세포는 연골세포이다.
- [0353] 실시형태 17. 세포에서 pSTAT3 발현을 증가시키는 방법으로서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0354] 실시형태 18. 실시형태 17의 방법에서, 세포는 연골세포이다.
- [0355] 실시형태 19. 연골세포 활성화, 성숙화 및/또는 분화를 조절하는 방법으로서, 연골세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0356] 실시형태 20. 실시형태 19의 방법에서, 연골세포 활성화는 증식, 이동, 물질대사 또는 이의 임의 조합의 증가를 포함한다.
- [0357] 실시형태 21. 실시형태 19의 방법에서, 연골세포는 성체 연골세포이다.
- [0358] 실시형태 22. 조직의 재생 또는 복구를 필요로 하는 피험체에서 조직을 재생시키거나 또는 복구시키는 방법으로서, 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0359] 실시형태 23. 실시형태 22의 방법으로서, 조직은 연골이다.
- [0360] 실시형태 24. 피험체에서 관절 표면 손상을 복구하는 방법으로서, 피험체에게 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0361] 실시형태 25. 연골 퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서 연골 퇴행성 질환을 치료하는 방법으로서, 피험체에게 피험체 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0362] 실시형태 26. 연골에서 연골 기질의 분비를 증가시키는 방법으로서, gp130 수용체를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0363] 실시형태 27. 실시형태 26의 방법에서, 연골 기질은 관절 연골에 존재한다.
- [0364] 실시형태 28. 실시형태 26의 방법에서, 연골 기질은 콜라겐 및 프로테오글리칸을 포함한다.
- [0365] 실시형태 29. 세포에서 gp130 수용체의 활성을 조정하는 방법으로서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0366] 실시형태 30. 실시형태 29의 방법에서, gp130 수용체의 활성은 증가된다.
- [0367] 실시형태 31. 실시형태 29의 방법에서, gp130 수용체의 활성은 감소되거나 또는 억제된다.
- [0368] 실시형태 32. 실시형태 30의 방법에서, 활성은 동종이량체화이다.
- [0369] 실시형태 33. 실시형태 29의 방법에서, 세포는 연골세포이다.
- [0370] 실시형태 34. 성숙한 성체 세포에서 전구 세포로 형질전환시키는 방법으로서, 세포를 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0371] 실시형태 35. 실시형태 34의 방법에서, 세포는 인간 세포이다.

[0372] 실시형태 36. 실시형태 34의 방법에서, 세포는 연골세포이다.

[0373] 실시형태 37. 실시형태 15 내지 36 중 어느 하나의 방법에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0374]

[0375] 상기 식에서, A는 CR¹⁴ 또는 N이고; B는 CR¹⁶ 또는 N이고; X는 O, NR¹⁹ 또는 S이고; L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고; n1은 0 내지 4의 정수이고; m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고; R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R, -ONR^{8B, 8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R, -NHC(O)NR^{8B, 8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R⁹는 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R, -ONR^{9B, 9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R, -NHC(O)NR^{9B, 9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R, -ONR^{10B, 10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R, -NHC(O)NR^{10B, 10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R, -ONR^{11B, 11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R, -NHC(O)NR^{11B, 11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹²는 수소, 할로젠, -CX^{12.1}₃, -CHX^{12.1}₂, -CH₂X^{12.1}, -CN, -SO_{n1}R^{12A}, -SO_{v1}NR^{12B, 12C}, -NHN^{12B, 12C}R, -ONR^{12B, 12C}, -NHC(O)NHN^{12B, 12C}R, -NHC(O)NR^{12B, 12C}, -N(O)_{m1}, -NR^{12B, 12C}, -C(O)R^{12D}, -C(O)OR^{12D}, -C(O)NR^{12B, 12C}, -OR^{12A}, -NR^{12B}SO₂R^{12A}, -NR^{12B}C(O)R^{12D}, -NR^{12B}C(O)OR^{12D}, -NR^{12B}OR^{12D}, -OCX^{12.1}₃, -OCHX^{12.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹³은 수소, 할로젠, -CX^{13.1}₃, -CHX^{13.1}₂,

$-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B\ 13C}$, $-NHN R^{13B\ 13C}$, $-ONR^{13B\ 13C}$, $-NHC(O)NHN R^{13B\ 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B\ 13C}$, $-N(O)_m$,
 $-NR^{13B\ 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B\ 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}\ SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}\ C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}\ C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}\ OR^{13D}$,
 $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로
아릴이고; R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B\ 14C}$, $-NHN R^{14B\ 14C}$,
 $-ONR^{14B\ 14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B\ 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B\ 14C}$, $-N(O)_m$, $-NR^{14B\ 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B\ 14C}$,
 $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}\ SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}\ C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}\ C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}\ OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,
치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$,
 $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B\ 15C}$, $-NHN R^{15B\ 15C}$, $-ONR^{15B\ 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B\ 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B\ 15C}$, $-N(O)_m$,
 $-NR^{15B\ 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B\ 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}\ SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}\ C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}\ C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}\ OR^{15D}$,
 $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로
아릴이고; R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B\ 16C}$, $-NHN R^{16B\ 16C}$,
 $-ONR^{16B\ 16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B\ 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B\ 16C}$, $-N(O)_m$, $-NR^{16B\ 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B\ 16C}$,
 $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}\ SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}\ C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}\ C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}\ OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,
치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$,
 $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B\ 17C}$, $-NHN R^{17B\ 17C}$, $-ONR^{17B\ 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B\ 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B\ 17C}$, $-N(O)_m$,
 $-NR^{17B\ 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B\ 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}\ SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}\ C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}\ C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}\ OR^{17D}$,
 $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로
아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B\ 18C}$, $-NHN R^{18B\ 18C}$,
 $-ONR^{18B\ 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B\ 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B\ 18C}$, $-N(O)_m$, $-NR^{18B\ 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B\ 18C}$,
 $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}\ SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}\ C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}\ C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}\ OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,
치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B\ 19C}$,
 $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B\ 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아
릴이고; $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C},$
 $R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B},$
 $R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C},$
 $R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$,
 $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHOSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$,
 $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; n 은 1 이상 10 이하의 정수이고, m 은 1 이상 10 이하의 정수이고, v 은 1 이상 10 이하의 정수이고, x 은 1 이상 10 이하의 정수이고, y 은 1 이상 10 이하의 정수이고, z 은 1 이상 10 이하의 정수이고, a 는 1 이상 10 이하의 정수이고, b 는 1 이상 10 이하의 정수이고, c 는 1 이상 10 이하의 정수이고, d 는 1 이상 10 이하의 정수이고, e 는 1 이상 10 이하의 정수이고, f 는 1 이상 10 이하의 정수이고, g 는 1 이상 10 이하의 정수이고, h 는 1 이상 10 이하의 정수이고, i 는 1 이상 10 이하의 정수이고, j 는 1 이상 10 이하의 정수이고, k 는 1 이상 10 이하의 정수이고, l 는 1 이상 10 이하의 정수이고, p 는 1 이상 10 이하의 정수이고, q 는 1 이상 10 이하의 정수이고, r 는 1 이상 10 이하의 정

비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R^{1B} , R^{1C} , R^{2B} , R^{2C} , R^{3B} , R^{3C} , R^{4B} , R^{4C} , R^{5B} , R^{5C} , R^{6B} , R^{6C} , R^{7B} , R^{7C} , R^{8B} , R^{8C} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10B} , R^{10C} , R^{11B} , R^{11C} , R^{12B} , R^{12C} , R^{13B} , R^{13C} , R^{14B} , R^{14C} , R^{15B} , R^{15C} , R^{16B} , R^{16C} , R^{17B} , R^{17C} , R^{18B} 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; $X^{1.1}$, $X^{2.1}$, $X^{3.1}$, $X^{4.1}$, $X^{5.1}$, $X^{6.1}$, $X^{7.1}$, $X^{8.1}$, $X^{9.1}$, $X^{10.1}$, $X^{11.1}$, $X^{12.1}$, $X^{13.1}$, $X^{14.1}$, $X^{15.1}$, $X^{16.1}$, $X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다.

[0376] 실시형태 38. 실시형태 37의 방법에서, L^1 은 결합이고 X는 NH이다.

[0377] 실시형태 39. 실시형태 38의 방법에서, R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소이다.

[0378] 실시형태 40. 실시형태 39의 방법에서, R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소이다.

[0379] 실시형태 41. 실시형태 40의 방법에서, A는 CR^{14} 이고; B는 CR^{16} 이다.

[0380] 실시형태 42. 실시형태 41의 방법에서, R^{10} 은 불소, 브롬, 염소, 또는 요오드이고; R^{14} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소이다.

[0381] 실시형태 43. 실시형태 38의 방법에서, R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소이다.

[0382] 실시형태 44. 실시형태 43의 방법에서, A는 N이고; B는 CR^{16} 이고; R^{16} 은 수소이다.

[0383] 실시형태 45. 실시형태 44의 방법에서, R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0384] 실시형태 46. 실시형태 43의 방법에서, A 및 B는 독립적으로 N이고; R^{10} 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

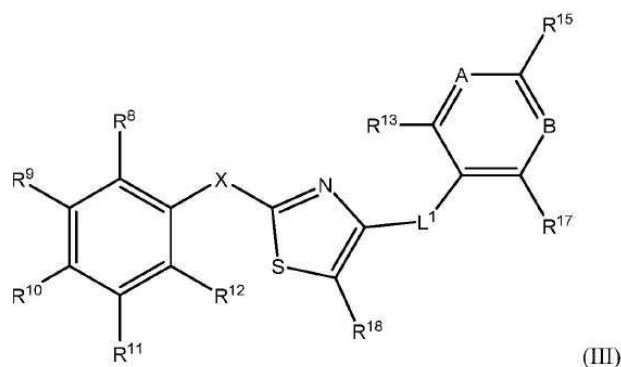
[0385] 실시형태 47. 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제에 결합된 gp130을 포함하는 조성물로서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체의 결합 부위 하나에 결합된다.

[0386] 실시형태 48. 실시형태 47의 조성물에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 gp130 수용체에 비공유적으로 결합된다.

[0387] 실시형태 49. 실시형태 47의 조성물에서, 결합 부위 1은 gp130 수용체의 위치 173, 174, 175 및 176에 상응하는 아미노산 잔기 리신, 알라닌, 아르기닌 및 리신을 포함한다.

[0388] 실시형태 50. 실시형태 47의 조성물에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 소분자, 항체, 단백질 또는 폴리펩티드이다.

[0389] 실시형태 51. 실시형태 47 내지 50 중 어느 하나의 실시형태의 조성물에서, 결합 부위 1 gp130 수용체 효현제는 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



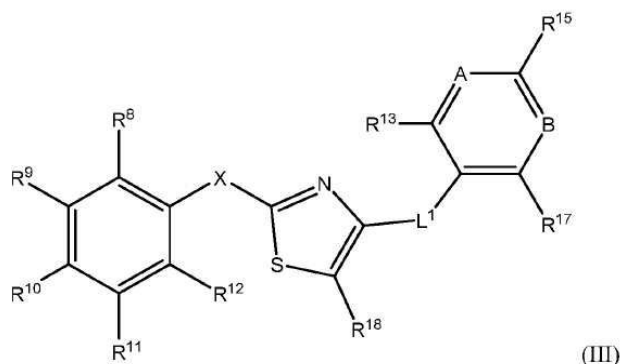
[0390]

[0391] 상기 식에서, A는 CR^{14} 또는 N이고; B는 CR^{16} 또는 N이고; X는 O, NR^{19} 또는 S이고; L^1 은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬렌이고; n1은 0 내지 4의 정수이고; m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고; R^8 은 수소, 할로젠,

$-CX^{8.1}_3$, $-CHX^{8.1}_2$, $-CH_2X^{8.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{8A}$, $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}$, $-NHNr^{8B, 8C}$, $-ONR^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NHNr^{8B, 8C}$, $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$,
 $-N(O)_{m1}$, $-NR^{8B, 8C}$, $-C(O)R^{8D}$, $-C(O)OR^{8D}$, $-C(O)NR^{8B, 8C}$, $-OR^{8A}$, $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$, $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$, $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$, $-NR^{8B}OR^{8D}$,
 $-OCX^{8.1}_3$, $-OCHX^{8.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^9
 는 수소, 할로젠, $-CX^{9.1}_3$, $-CHX^{9.1}_2$, $-CH_2X^{9.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{9A}$, $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}$, $-NHNr^{9B, 9C}$, $-ONR^{9B, 9C}$, $-NHC(O)NHNr^{9B, 9C}$,
 $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{9B, 9C}$, $-C(O)R^{9D}$, $-C(O)OR^{9D}$, $-C(O)NR^{9B, 9C}$, $-OR^{9A}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$,
 $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$, $-NR^{9B}OR^{9D}$, $-OCX^{9.1}_3$, $-OCHX^{9.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환
 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{10} 은 수소, 할로젠, $-CX^{10.1}_3$, $-CHX^{10.1}_2$, $-CH_2X^{10.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10A}$, $-SO_{v1}NR^{10B, 10C}$,
 $-NHNr^{10B, 10C}$, $-ONR^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NHNr^{10B, 10C}$, $-NHC(O)NR^{10B, 10C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{10B, 10C}$, $-C(O)R^{10D}$, $-C(O)OR^{10D}$,
 $-C(O)NR^{10B, 10C}$, $-OR^{10A}$, $-NR^{10B}SO_2R^{10A}$, $-NR^{10B}C(O)R^{10D}$, $-NR^{10B}C(O)OR^{10D}$, $-NR^{10B}OR^{10D}$, $-OCX^{10.1}_3$, $-OCHX^{10.1}_2$, 치환 또는
 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{11} 은 수소, 할로젠, $-CX^{11.1}_3$,
 $-CHX^{11.1}_2$, $-CH_2X^{11.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{11A}$, $-SO_{v1}NR^{11B, 11C}$, $-NHNr^{11B, 11C}$, $-ONR^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NHNr^{11B, 11C}$, $-NHC(O)NR^{11B, 11C}$,
 $-N(O)_{m1}$, $-NR^{11B, 11C}$, $-C(O)R^{11D}$, $-C(O)OR^{11D}$, $-C(O)NR^{11B, 11C}$, $-OR^{11A}$, $-NR^{11B}SO_2R^{11A}$, $-NR^{11B}C(O)R^{11D}$, $-NR^{11B}C(O)OR^{11D}$,
 $-NR^{11B}OR^{11D}$, $-OCX^{11.1}_3$, $-OCHX^{11.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된
 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 는 수소, 할로젠, $-CX^{12.1}_3$, $-CHX^{12.1}_2$, $-CH_2X^{12.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{12A}$, $-SO_{v1}NR^{12B, 12C}$, $-NHNr^{12B, 12C}$,
 $-ONR^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NHNr^{12B, 12C}$, $-NHC(O)NR^{12B, 12C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{12B, 12C}$, $-C(O)R^{12D}$, $-C(O)OR^{12D}$, $-C(O)NR^{12B, 12C}$,
 $-OR^{12A}$, $-NR^{12B}SO_2R^{12A}$, $-NR^{12B}C(O)R^{12D}$, $-NR^{12B}C(O)OR^{12D}$, $-NR^{12B}OR^{12D}$, $-OCX^{12.1}_3$, $-OCHX^{12.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,
 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{13} 은 수소, 할로젠, $-CX^{13.1}_3$, $-CHX^{13.1}_2$,
 $-CH_2X^{13.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{13A}$, $-SO_{v1}NR^{13B, 13C}$, $-NHNr^{13B, 13C}$, $-ONR^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NHNr^{13B, 13C}$, $-NHC(O)NR^{13B, 13C}$, $-N(O)_{m1}$,
 $-NR^{13B, 13C}$, $-C(O)R^{13D}$, $-C(O)OR^{13D}$, $-C(O)NR^{13B, 13C}$, $-OR^{13A}$, $-NR^{13B}SO_2R^{13A}$, $-NR^{13B}C(O)R^{13D}$, $-NR^{13B}C(O)OR^{13D}$, $-NR^{13B}OR^{13D}$,
 $-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된
 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHNr^{14B, 14C}$,
 $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHNr^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$,
 $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬,
 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$,
 $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHNr^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHNr^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$,
 $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$,

$-\text{OCX}^{15.1}_3$, $-\text{OCHX}^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{16} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{16.1}_3$, $-\text{CHX}^{16.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{16.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{16\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{ONR}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16\text{B}}\text{R}^{16\text{C}}$, $-\text{OR}^{16\text{A}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{16\text{A}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16\text{D}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{NR}^{16\text{B}}\text{OR}^{16\text{D}}$, $-\text{OCX}^{16.1}_3$, $-\text{OCHX}^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{17.1}_3$, $-\text{CHX}^{17.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{17.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{ONR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17\text{B}}\text{R}^{17\text{C}}$, $-\text{OR}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{17\text{A}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{NR}^{17\text{B}}\text{OR}^{17\text{D}}$, $-\text{OCX}^{17.1}_3$, $-\text{OCHX}^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-\text{CX}^{18.1}_3$, $-\text{CHX}^{18.1}_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^{18.1}$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHNr}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{ONR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18\text{B}}\text{R}^{18\text{C}}$, $-\text{OR}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{18\text{A}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{NR}^{18\text{B}}\text{OR}^{18\text{D}}$, $-\text{OCX}^{18.1}_3$, $-\text{OCHX}^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 은 수소, $-\text{COR}^{19\text{D}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{19\text{B}}\text{R}^{19\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19\text{D}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19\text{B}}\text{R}^{19\text{C}}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; $\text{R}^{1\text{A}}, \text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{1\text{D}}, \text{R}^{2\text{A}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{2\text{D}}, \text{R}^{3\text{A}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{3\text{D}}, \text{R}^{4\text{A}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{4\text{D}}, \text{R}^{5\text{A}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{5\text{D}}, \text{R}^{6\text{A}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{6\text{D}}, \text{R}^{7\text{A}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{7\text{D}}, \text{R}^{8\text{A}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{8\text{D}}, \text{R}^{9\text{A}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{9\text{D}}, \text{R}^{10\text{A}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{10\text{D}}, \text{R}^{11\text{A}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{11\text{D}}, \text{R}^{12\text{A}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{12\text{D}}, \text{R}^{13\text{A}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{13\text{D}}, \text{R}^{14\text{A}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{14\text{D}}, \text{R}^{15\text{A}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{15\text{D}}, \text{R}^{16\text{A}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{16\text{D}}, \text{R}^{17\text{A}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{17\text{D}}, \text{R}^{18\text{A}}, \text{R}^{18\text{B}}, \text{R}^{18\text{C}}, \text{R}^{18\text{D}}$ 및 $\text{R}^{18\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $\text{R}^{1\text{B}}, \text{R}^{1\text{C}}, \text{R}^{2\text{B}}, \text{R}^{2\text{C}}, \text{R}^{3\text{B}}, \text{R}^{3\text{C}}, \text{R}^{4\text{B}}, \text{R}^{4\text{C}}, \text{R}^{5\text{B}}, \text{R}^{5\text{C}}, \text{R}^{6\text{B}}, \text{R}^{6\text{C}}, \text{R}^{7\text{B}}, \text{R}^{7\text{C}}, \text{R}^{8\text{B}}, \text{R}^{8\text{C}}, \text{R}^{9\text{B}}, \text{R}^{9\text{C}}, \text{R}^{10\text{B}}, \text{R}^{10\text{C}}, \text{R}^{11\text{B}}, \text{R}^{11\text{C}}, \text{R}^{12\text{B}}, \text{R}^{12\text{C}}, \text{R}^{13\text{B}}, \text{R}^{13\text{C}}, \text{R}^{14\text{B}}, \text{R}^{14\text{C}}, \text{R}^{15\text{B}}, \text{R}^{15\text{C}}, \text{R}^{16\text{B}}, \text{R}^{16\text{C}}, \text{R}^{17\text{B}}, \text{R}^{17\text{C}}, \text{R}^{18\text{B}}$ 및 $\text{R}^{18\text{C}}$ 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $\text{X}^{1.1}, \text{X}^{2.1}, \text{X}^{3.1}, \text{X}^{4.1}, \text{X}^{5.1}, \text{X}^{6.1}, \text{X}^{7.1}, \text{X}^{8.1}, \text{X}^{9.1}, \text{X}^{10.1}, \text{X}^{11.1}, \text{X}^{12.1}, \text{X}^{13.1}, \text{X}^{14.1}, \text{X}^{15.1}, \text{X}^{16.1}, \text{X}^{17.1}$ 및 $\text{X}^{18.1}$ 은 독립적으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ 또는 $-\text{F}$ 이다.

[0392] 실시형태 52. 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물:



[0393]

[0394]

상기 식에서, A는 CR¹⁴ 또는 N이고; B는 CR¹⁶ 또는 N이고; X는 O, NR¹⁹ 또는 S이고; L¹은 결합 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고; n1은 0 내지 4의 정수이고; m1 및 v1은 독립적으로 1 또는 2이고; R⁸은 수소, 할로젠, -CX^{8.1}₃, -CHX^{8.1}₂, -CH₂X^{8.1}, -CN, -SO_{n1}R^{8A}, -SO_{v1}NR^{8B, 8C}, -NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -ONR^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NHN^{8B, 8C}R^{8C}, -NHC(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -N(O)_{m1}, -NR^{8B, 8C}R^{8C}, -C(O)R^{8D}, -C(O)OR^{8D}, -C(O)NR^{8B, 8C}R^{8C}, -OR^{8A}, -NR^{8B}SO₂R^{8A}, -NR^{8B}C(O)R^{8D}, -NR^{8B}C(O)OR^{8D}, -NR^{8B}OR^{8D}, -OCX^{8.1}₃, -OCHX^{8.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R⁹은 수소, 할로젠, -CX^{9.1}₃, -CHX^{9.1}₂, -CH₂X^{9.1}, -CN, -SO_{n1}R^{9A}, -SO_{v1}NR^{9B, 9C}, -NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -ONR^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NHN^{9B, 9C}R^{9C}, -NHC(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -N(O)_{m1}, -NR^{9B, 9C}R^{9C}, -C(O)R^{9D}, -C(O)OR^{9D}, -C(O)NR^{9B, 9C}R^{9C}, -OR^{9A}, -NR^{9B}SO₂R^{9A}, -NR^{9B}C(O)R^{9D}, -NR^{9B}C(O)OR^{9D}, -NR^{9B}OR^{9D}, -OCX^{9.1}₃, -OCHX^{9.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹⁰은 수소, 할로젠, -CX^{10.1}₃, -CHX^{10.1}₂, -CH₂X^{10.1}, -CN, -SO_{n1}R^{10A}, -SO_{v1}NR^{10B, 10C}, -NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -ONR^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NHN^{10B, 10C}R^{10C}, -NHC(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -N(O)_{m1}, -NR^{10B, 10C}R^{10C}, -C(O)R^{10D}, -C(O)OR^{10D}, -C(O)NR^{10B, 10C}R^{10C}, -OR^{10A}, -NR^{10B}SO₂R^{10A}, -NR^{10B}C(O)R^{10D}, -NR^{10B}C(O)OR^{10D}, -NR^{10B}OR^{10D}, -OCX^{10.1}₃, -OCHX^{10.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹¹은 수소, 할로젠, -CX^{11.1}₃, -CHX^{11.1}₂, -CH₂X^{11.1}, -CN, -SO_{n1}R^{11A}, -SO_{v1}NR^{11B, 11C}, -NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -ONR^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NHN^{11B, 11C}R^{11C}, -NHC(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}, -N(O)_{m1}, -NR^{11B, 11C}R^{11C}, -C(O)R^{11D}, -C(O)OR^{11D}, -C(O)NR^{11B, 11C}R^{11C}, -OR^{11A}, -NR^{11B}SO₂R^{11A}, -NR^{11B}C(O)R^{11D}, -NR^{11B}C(O)OR^{11D}, -NR^{11B}OR^{11D}, -OCX^{11.1}₃, -OCHX^{11.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹²은 수소, 할로젠, -CX^{12.1}₃, -CHX^{12.1}₂, -CH₂X^{12.1}, -CN, -SO_{n1}R^{12A}, -SO_{v1}NR^{12B, 12C}, -NHN^{12B, 12C}R^{12C}, -ONR^{12B, 12C}R^{12C}, -NHC(O)NHN^{12B, 12C}R^{12C}, -NHC(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}, -N(O)_{m1}, -NR^{12B, 12C}R^{12C}, -C(O)R^{12D}, -C(O)OR^{12D}, -C(O)NR^{12B, 12C}R^{12C}, -OR^{12A}, -NR^{12B}SO₂R^{12A}, -NR^{12B}C(O)R^{12D}, -NR^{12B}C(O)OR^{12D}, -NR^{12B}OR^{12D}, -OCX^{12.1}₃, -OCHX^{12.1}₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R¹³은 수소, 할로젠, -CX^{13.1}₃, -CHX^{13.1}₂, -CH₂X^{13.1}, -CN, -SO_{n1}R^{13A}, -SO_{v1}NR^{13B, 13C}, -NHN^{13B, 13C}R^{13C}, -ONR^{13B, 13C}R^{13C}, -NHC(O)NHN^{13B, 13C}R^{13C}, -NHC(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}, -N(O)_{m1}, -NR^{13B, 13C}R^{13C}, -C(O)R^{13D}, -C(O)OR^{13D}, -C(O)NR^{13B, 13C}R^{13C}, -OR^{13A}, -NR^{13B}SO₂R^{13A}, -NR^{13B}C(O)R^{13D}, -NR^{13B}C(O)OR^{13D}, -NR^{13B}OR^{13D},

$-OCX^{13.1}_3$, $-OCHX^{13.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{14} 는 수소, 할로젠, $-CX^{14.1}_3$, $-CHX^{14.1}_2$, $-CH_2X^{14.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{14A}$, $-SO_{v1}NR^{14B, 14C}$, $-NHN R^{14B, 14C}$, $-ONR^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NHN R^{14B, 14C}$, $-NHC(O)NR^{14B, 14C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{14B, 14C}$, $-C(O)R^{14D}$, $-C(O)OR^{14D}$, $-C(O)NR^{14B, 14C}$, $-OR^{14A}$, $-NR^{14B}SO_2R^{14A}$, $-NR^{14B}C(O)R^{14D}$, $-NR^{14B}C(O)OR^{14D}$, $-NR^{14B}OR^{14D}$, $-OCX^{14.1}_3$, $-OCHX^{14.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 는 수소, 할로젠, $-CX^{15.1}_3$, $-CHX^{15.1}_2$, $-CH_2X^{15.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{15A}$, $-SO_{v1}NR^{15B, 15C}$, $-NHN R^{15B, 15C}$, $-ONR^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NHN R^{15B, 15C}$, $-NHC(O)NR^{15B, 15C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{15B, 15C}$, $-C(O)R^{15D}$, $-C(O)OR^{15D}$, $-C(O)NR^{15B, 15C}$, $-OR^{15A}$, $-NR^{15B}SO_2R^{15A}$, $-NR^{15B}C(O)R^{15D}$, $-NR^{15B}C(O)OR^{15D}$, $-NR^{15B}OR^{15D}$, $-OCX^{15.1}_3$, $-OCHX^{15.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{16} 은 수소, 할로젠, $-CX^{16.1}_3$, $-CHX^{16.1}_2$, $-CH_2X^{16.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{16A}$, $-SO_{v1}NR^{16B, 16C}$, $-NHN R^{16B, 16C}$, $-ONR^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NHN R^{16B, 16C}$, $-NHC(O)NR^{16B, 16C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{16B, 16C}$, $-C(O)R^{16D}$, $-C(O)OR^{16D}$, $-C(O)NR^{16B, 16C}$, $-OR^{16A}$, $-NR^{16B}SO_2R^{16A}$, $-NR^{16B}C(O)R^{16D}$, $-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$, $-NR^{16B}OR^{16D}$, $-OCX^{16.1}_3$, $-OCHX^{16.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{17} 은 수소, 할로젠, $-CX^{17.1}_3$, $-CHX^{17.1}_2$, $-CH_2X^{17.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{17A}$, $-SO_{v1}NR^{17B, 17C}$, $-NHN R^{17B, 17C}$, $-ONR^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NHN R^{17B, 17C}$, $-NHC(O)NR^{17B, 17C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{17B, 17C}$, $-C(O)R^{17D}$, $-C(O)OR^{17D}$, $-C(O)NR^{17B, 17C}$, $-OR^{17A}$, $-NR^{17B}SO_2R^{17A}$, $-NR^{17B}C(O)R^{17D}$, $-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$, $-NR^{17B}OR^{17D}$, $-OCX^{17.1}_3$, $-OCHX^{17.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{18} 은 수소, 할로젠, $-CX^{18.1}_3$, $-CHX^{18.1}_2$, $-CH_2X^{18.1}$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{18A}$, $-SO_{v1}NR^{18B, 18C}$, $-NHN R^{18B, 18C}$, $-ONR^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NHN R^{18B, 18C}$, $-NHC(O)NR^{18B, 18C}$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^{18B, 18C}$, $-C(O)R^{18D}$, $-C(O)OR^{18D}$, $-C(O)NR^{18B, 18C}$, $-OR^{18A}$, $-NR^{18B}SO_2R^{18A}$, $-NR^{18B}C(O)R^{18D}$, $-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$, $-NR^{18B}OR^{18D}$, $-OCX^{18.1}_3$, $-OCHX^{18.1}_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R^{19} 는 수소, $-COR^{19D}$, $-C(O)NHN R^{19B, 19C}$, $-C(O)OR^{19D}$, $-SO_2R^{19A}$, $C(O)NR^{19B, 19C}$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D}, R^{11A}, R^{11B}, R^{11C}, R^{11D}, R^{12A}, R^{12B}, R^{12C}, R^{12D}, R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, R^{14A}, R^{14B}, R^{14C}, R^{14D}, R^{15A}, R^{15B}, R^{15C}, R^{15D}, R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}$ 및 R^{18D} 는 독립적으로 수소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}$,

$R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10B}, R^{10C}, R^{11B}, R^{11C}, R^{12B}, R^{12C}, R^{13B}, R^{13C}, R^{14B}, R^{14C}, R^{15B}, R^{15C}, R^{16B}, R^{16C}, R^{17B}, R^{17C}, R^{18B}$ 및 R^{18C} 치환체는 경우에 따라 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{3.1}, X^{4.1}, X^{5.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}, X^{9.1}, X^{10.1}, X^{11.1}, X^{12.1}, X^{13.1}, X^{14.1}, X^{15.1}, X^{16.1}, X^{17.1}$ 및 $X^{18.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다.

[0395] 본원은 정형외과, 줄기 세포 연구 및 발생 생물학 분야를 연결하여 연골 재생을 위한 신규한, 임상적으로 관련된 접근법을 개발한다. 구체적으로, 우리의 예비 데이터는 발생하는 인간 관절에서 높게 존재하지만 성체에서는 최소로 발현되는 연골세포의 신규한 잠재적인 조절인자로서 LIF 신호경로를 밝혔다. 이러한 잠재적인 기전을 밝히기 위해서, 본 발명자들은 인간 발생의 상이한 단계에서 RNA-seq를 사용해 인간 연골형성의 분자 맵을 최초로 생성시켰다. 이러한 고도로 민감한 생물정보학 기반 접근법은 회춘 동안 연골세포에 대한 LIF 신호전달 조정의 효과를 규정할 수 있고 성체 연골세포에서 고도의 증식성 태아-유사 표현형으로의 이행을 모니터링할 수 있다. 이들 데이터는 적절한 성체 $LIFR^{+}$ 연골세포에 대한 LIF 신호전달의 상세한 분자적 및 기능적 평가로 입증할 수 있다. 항상성 및 복구 동안 연골 역학, 및 이들 과정 동안 LIF 신호전달의 역할을 더 연구하기 위해, 본 발명자는 계통 추적 및 $LIFR^{flox}/flox}$ 마우스를 활용할 수 있다. 우리의 지식에서, 이들 실험은 최초로, 정상 연골 턴오버 속도를 정의할 수 있고, 연골 복구를 담당하는 근원 세포를 정의할 수 있고 이들 과정을 성취하기 위한 LIF 신호전달에 대한 요건을 설명할 수 있다. 임상적으로 관련된 방식으로 연골세포의 성숙화 및 증식 상태를 조작하기 위해, 본 발명자는 우리가 연골 조절 분자(CRM)라고 지명한 신규한 소분자를 동정하기 위한 스크리닝을 디자인하여 수행하였다. 2차 스크리닝 후, 본 발명자들은 STAT3 및 c-MYC 활성화에 대한 LIF의 효과를 모방하고 $LIFR^{+}$ 연골세포의 원위치 증식을 유도하는 2종의 후보 CRM을 발견하였다. 이들 분자, 및 적절한 연골세포에 대한 그들의 효과를 시험관 내 및 생체 내에서 상세하게 연구할 수 있다. 우리의 예비 결과를 기반으로, 우리는 대형 동물 모델에서 CRM이 적재된 나노입자의 존재 시에 연골 결합부에 공동으로 이식된 관절 연골의 건강한 영역의 표층에서 유도된 미니-임플란트를 조합하는 획기적인 치료 접근법을 추구할 수 있다. 함께, 이들 접근법은 연골 발생 및 재생에 관한 우리의 이해를 진보시킬 수 있고 치료 양상을 보여줄 수 있다.

[0396] VI. 실시예

[0397] 실시예 1. 인간 배아발생 동안 연골 위탁된-세포에 대한 분자적 표현형의 동정.

[0398] 우리의 최근 연구는 인간 개체발생 전반에서 관절에 존재하는 초기의 연골-위탁 세포의 분자적 표현형을 동정하였다. 사지의 근위 영역에서 연골발생 발생은 원위보다 더 초기에 발생되고 상완골과 같은 장골의 해부학적으로 정의된 연골성 원기가 이미 형성된 후에, 인간 배아발생의 5-6주에, 미분화된 전구-연골세포군은 사지의 별개 부위에 남아있게 된다. 연골-위탁된 중간엽 세포(전구-연골세포)는 5-6주에 연골발생 응집체에 형태학적으로 "밀집된" 형상의 결절로서 동정될 수 있고 크레실 바이올렛으로 최소로 염색되어, 그들이 연골 기질을 거의 생성시키지 않음을 시사한다(도 1A).

[0399] 5-6주령 인간 사지 유래의 전구-연골세포는 레이저 포착 현미해부법을 사용해 분리하였고(LCM; 도 1A, N = 6) 계능-광범위 발현 분석법을 수행하였다. 이 배아 단계에서 사지의 다른 세포 유형과 전구-연골세포를 구별하는 후보 유전자를 지명하기 위해서, RNA를 전구-연골세포의 LCM 후 동일 표본으로부터 분리하고 마이크로어레이 분석에 사용하였다. 정교한 경로 분석법(IPA)은 이 단계에서 근아세포, 혈액, 내피 세포, 케라티노사이트, 성숙한 연골세포, 신경, 피부 섬유아세포 및 다른 세포 유형을 포함한, 전체 사지 세포 대비 전구-연골세포에서 유의하게 차등적으로 발현되는 585개 유전자를 밝혀주었다(도 1B-1C). 인간 전구-연골세포에 농축된 많은 유전자가 병아리 또는 마우스의 연골형성 초기 단계에서 이전에 발견되어, LCM 분리된 전구-연골세포의 순도를 시사하였다. 이들 유전자는 *SOX5*, *SOX6*, *SOX9*, *NKX 3.2*, *FOXP4*, *PTCH1*, *PCDH 8* 및 *10*, *BMPR1B* 및 *GDF5*, 뼈 형태발생성 단백질 수용체 1B(BMPR1B)에 대한 1차 리간드 및 마우스 관절 연골 전구체에 대해 확립된 마커를 포함하였다(도 1D). 이 데이터와 일관되게, 전체 발현 데이터에 대해 수행된 주요 성분 분석(도 1C)은 전구-연골세포 데이터의 전체 6 반복실험은 함께 그리고 구별되게 전체 사지 세포로부터 클러스터링되었다.

[0400] 실시예 2. 전구-연골세포 분화 및 성숙화의 분자 랜드마크의 규정

[0401] 우리는 전구-연골세포로부터 그들의 성숙화 동안 비대성 연골세포로부터 최종적인 휴지(미성숙) 관절 연골세포를 구별하였다. 전구-연골세포 성숙화의 과정 동안 분자 마커를 규정하기 위해, 휴지 관절 연골세포(RC)를 17주 표본의 대퇴부 골단으로부터 절개하고(도 2A) 5-6주령 표본으로부터 LCM으로 절개된 전구-연골세포와 그들을 비

교하였다(도 2B-2C).

[0402] 5-6주 세포에서 LCM-단리된 세포와 17주령 관절에서 절개된 관절 연골세포의 비교는 예상치 않게 백혈병 억제성 인자(LIF) 및 LIF 수용체(LIFR)가 12주 발생시에 태아 인간 관절 연골세포에서 가장 농후화된 전사체 중 하나임을 보여주었다(도 2D). 후속 면역조직화학은 8주 사지에서 시작하여 임신을 통해 진행해서, LIFR 및 BMPR1B가 관절 연골의 표면층의 미성숙한 휴지 연골세포 상에서 주로 발현되며, 보다 분화되어 더 깊은 심부 구역에 위치하는 비대성 연골세포는 LIFR 또는 BMPR1B를 발현하지 않음을 보여주었다(도 3A-3C). 휴지 관절 연골세포 및 인접한 활막 세포 둘 모두는 LIF를 고도로 발현하였다(도 3B). 출생 후 관절 연골(도 3C)에서, BMPR1B+ 및 LIFR+ 세포는 가장 초기 연골 전구체 풀의 기지 위치와 일치되는 표층 구역에서 역시 명확하게 검출가능하였지만, 보다 분화된 심부 구역에서는 아니었다. 주목할 것은, 모든 BMPR1B+ 세포가 LIFR를 발현하지 않았다는 것이다. 출생 후, 연골형성이 여전히 활성인 성장판에서, 미성숙한 연골발생성 세포는 또한 BMPR1B+ 및 LIFR+인데 반해, 비대성 연골세포는 둘 모두에 대해 음성이었다(도 3D). 마지막으로, BMPR1B 및 LIFR은 60세에도 무릎 관절 유래의 관절 연골 내 심부 구역에 존재하는 연골세포 대비 표층 구역에 위치하는 세포에서 우선적으로 발현된다(도 3E). 보다 나이트 성체 관절의 활막 세포는 LIF를 최소로 발현한다(도 3F). BMPR1B 및 LIFR가 새로운 연골형성이 완료된 후(발생 12주 후) 덜 분화된 연골세포에서 농후화되는지를 더욱 확인하기 위해서, 우리는 유세포측정법으로 17주 관절 영역으로부터 LIFR+BMPR1B+ 및 LIFRnegBMPR1Bneg 연골세포를 단리하고 양쪽의 단리된 개체군에서 고도로 특이적인 비대성 마커 COL10A1 및 미성숙한 연골세포 유전자 SOX9의 발현 수준을 비교하였다(도 3G). BMPR1B+LIFR+ 연골세포는 SOX9가 더 높은 수준으로 발현되었지만 COL10A1의 수준은 훨씬 낮았다[13].

[0403] 따라서, 우리의 데이터는 LIFR 및 BMPR1B가 인간 발생의 모든 단계에서 보다 분화된 연골세포를 미성숙 또는 "적극한" 세포와 구별할 수 있음을 시사한다. 함께, 이들 데이터는 신규한 연골형성의 정점 이후 및 인간 수명 전반에서 미성숙/적극한 연골세포에 대한 잠재적인 표면 마커로서 BMPR1B 및 LIFR이 연관됨을 시사한다.

[0404] 백혈병 억제성 인자, 또는 LIF는 분화를 억제하여 세포 성장을 실시하는 인터루킨 6(IL-6)-부류 사이토카인이다. LIF가 LIF 수용체(LIFR)에 결합 시, 이와 gp130의 이중이량체화를 유도하고 Janus 키나제(JAK)를 활성화시켜, 전사의 신호전달인자 및 활성인자 3(STAT3)의 동원, 이량체화 및 인산화를 야기시킨다. 인산화는 gp130-매개 세포 생존에 필수적인, STAT3 신호전달 캐스캐이드를 활성화시킨다. LIF는 마우스 배아 줄기 세포의 다능성 유지에 충분하다. LIF는 또한 조혈 및 신경 전구 세포의 분화를 방해하는 것으로 확인되었다. LIF가 줄기/전구 세포를 유지시키는 기전은 복잡하다. 부분적으로, 이는 STAT3 인산화의 활성화 및 c-MYC 및 NANOG를 포함한 하류 표적의 후속 활성화를 통해 수행된다. 다른 다능성 인자 예컨대 OCT4(POU5F1), KLF4 및 SOX2와 조합한 c-MYC의 강제 전달은 유도된 다능성 줄기 세포로 체세포의 직접 재프로그래밍을 야기시킨다. 스트레스인자에 대응하여 정상 세포에서 어느 정도로 세포 재프로그래밍이 일어날 수 있는지는 명확하지 않은 채 남아있지만, 염증 또는 다른 스트레스인자에 대응한 STAT3 및 c-MYC의 상향 조절은 충분히 기록되어 있다. 흥미롭게도, 부분 간절제술 후 간의 재생은 STAT3의 IL-6-매개 활성화를 통해 촉발되어, 완전하게 분화된 간세포의 탈분화 및 원위치 확장을 이끈다. 이들 연구는 정상 및 병변 상태 하에서 분열 및 분화되는 능력 및 세포 운명 결정의 제어에서 STAT3 신호전달의 역할을 더욱 강조한다.

[0405] 다음으로 우리는 RNA-seq를 사용하여 분류된 LIFR⁺BMPR1B⁺ 세포에서 인간 연골형성의 다른 단계에서의 주요 다능성 유전자의 발현 패턴, 연골발생성 발생 유전자 및 LIF/JAK/STAT3 경로의 성분을 규정하였다(도 4). 5-6주에, 배아 전구-연골세포(연골세포 특화 단계)는 중배엽으로부터 연골세포를 특화시키는 것으로 알려진 유전자에 대해 명확하게 농후화된 반면, 태아 연골세포(증식성, 완전-특화된 연골세포)는 c-MYC 및 KLF4의 수준이 높게 확인되었고; 성체 세포는 이들 유전자가 최소 발현되어, 성체 연골세포의 항상성 상태 및 낮은 턴오버 속도와 일관되었다. SOX2, LIN28 및 OCT4(POU5F1)를 포함하는 다른 줄기 세포/다능성 유전자는 모든 시험 세포에서 최소로 발현되어, 이들 유전자의 불활성화가 발생 5주 미만의 초기에 발생됨을 시사한다. 흥미롭게도, 태아 연골세포는 JAK/STAT3 경로의 성분이 농후화되었다. 함께, 이들 데이터는 연골발생성 특화 이후에, c-MYC 발현 및 LIF/STAT3 신호전달이 태아 연골세포를 고도의 증식 상태로 유지시키게 됨을 시사한다.

[0406] 스트레스 신호 예컨대 염증 또는 손상은 줄기/전구체 풀이 결여된 장기에서 재생 반응을 촉발시킬 수 있다는 것이 이전에 확인되었다. 이러한 활성화는 단단하게 제어되고 탈분화 및 증식을 촉발하는 "개시" 신호 및 또한 세포 증식을 종결시키고 재분화를 촉발하는 "종결" 신호를 필요로 한다. 자극 신호가 너무 오래 동안 존재하면, 만성 염증이 장기에 상당한 손상을 야기하여 또한 섬유증을 유도시킬 수 있다. 태아 관절에서 LIF/STAT3의 높은 활성은 초기 발생 동안 연골발생성 발생모체의 유지를 제공하는 기전의 일부이고 이 기전은 성체에서 증식 및 재생을 유도하는데 활용될 수 있다.

- [0407] LIF가 적절한 연골세포의 원위치 활성화 또는 탈분화를 야기시킬 수 있다고 예측하는 것이 그럴 듯 하고, IL-6을 포함한 일부 프로염증성 사이토카인 및 어느 정도의 LIF가 연골 매트릭스의 분해를 야기시킬 수 있다고 알려져 있으며 이러한 효과는 수년간 골관절염을 일으키는 퇴행의 지시자로서 간주되었다. 그러나, 혈액, 신경계를 비롯하여 가장 초기의 전이성 종양 세포에서의 활성화된 많은 전구체는 높은 정도의 세포 분산에 필요한 이동성 및 매트릭스 분해성이 입증되었다. 다음으로 우리는 직접 p-STAT3 및 c-MYC의 수준을 측정하기 위한 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 태아 및 성체(돼지 및 인간 둘 모두) 관절 연골세포를 비교하였다. 예상한 바와 같이, p-STAT3 및 c-MYC은 초기 발생 동안 유의하게 더 높았고 높은 증식 속도와 충분히 상관있었다(도 5A-5B).
- [0408] LIFR⁺ 세포를 자극하고 그들의 원위치 활성화를 야기시키는 LIF의 능력을 시험하기 위해서, 우리는 인간 성체 관절 연골 세포를 높은 용량의 LIF에 72시간 동안 노출시켰다(도 5A). 이러한 처리는 독립적으로 시험된 3개 도너 유래의 세포에서 p-STAT3 및 c-MYC 둘 모두의 큰 증가를 유발시켰다. 성체 돼지 연골세포는 LIF에 대응하여 유사한 패턴의 p-STAT3 및 c-MYC 활성화를 보여주었다. Seahorse 분석기를 사용한 세포 물질대사의 분석은 태아 세포에 의한 훨씬 높은 수준의 산소 소비 및 세포의 산성화를 보여주어, 훨씬 더 높은 물질대사 활성을 시사하였고, 높은 증식능과 연관되었다(도 5C). 우리는 태아 및 성체 인간 연골세포의 클론원성 잠재능을 시험하였고 성체 세포의 오직 1-3%만이 메틸셀룰로스 반고체 배양에서 연골구/클론을 형성한데 반해, 태아 세포는 최대 20% 클론원성이 입증됨을 확인하였다(도 5D). STAT3 억제제 stattic은 태아 연골세포의 클론원성 잠재성을 극적으로 감소시켰다(데이터 도시하지 않음). 마지막으로, LIF에 대한 성체 돼지 연골 외식편의 노출은 표면층에서 줄기/전구 세포 마커 ALDH1A1의 높은 발현을 야기하였고, 또한 LIFR⁺EDU⁺ 세포의 수도 유의하게 증가시켜, 증가된 세포 증식을 시사하였다(도 6).
- [0409] 임상적 상황에서, 외생성 성장 인자를 사용한 치료는 어렵고 값비싼 전략을 제시한다. 이를 해결하기 위해, 우리 그룹은 비대-연관 마커 콜라겐 X(COLX)의 저지를 기반으로 하여 연골발생 분화의 소분자 조정인자를 동정하기 위한 고수율 스크리닝을 디자인하였다. 스크리닝된 170,000개 분자 중에서, 이들 화합물 중 75개가 두드러지게 COLX-발현 연골세포로의 마우스 배아 사지-유도된 중간엽 세포 말단 분화를 억제하였다(COLX-mCherry 마우스, Jackson Labs). 추가의 2차 스크리닝은 75개 화합물 중 4개가 p-STAT3/c-MYC 단백질 수준에서 강력한 효과를 가짐을 보여주었다. 이들 화합물 2개, 즉 연골 조절 분자(CRM)-398 또는 CRM-423은 가장 우세한 효과를 가진다. 1 μ M CRM-398 또는 CRM-423으로 인간 및 돼지 성체 관절 연골세포의 처리는 p-STAT3 및 c-MYC의 높은 수준을 야기하였고, 또한 인간 태아 연골세포의 말단 분화(COLX 발현)의 상당한 억제를 보여주었다. 양쪽 화합물은 연골세포 배양에서 독성을 보이지 않았고 p-STAT3 및 c-MYC에 대해 높은 특이적 및 선택적 효과를 입증하였다. 중요한 것은, p-STAT3 및 c-MYC에 대한 CRM의 자극 효과가 가역적이었고, p-STAT3 및 c-MYC 둘 모두의 단백질 수준이 CRM-398 또는 CRM-423 회수 후 48시간에 감소되었다는 것이다(데이터 도시하지 않음). 이러한 화합물의 동정은 연골세포의 분화를 제어할 수 있게 할 뿐만 아니라, 성체 연골세포의 회춘을 달성하도록 STAT3 및 c-MYC의 발현을 조작할 수 있게 한다. CRM-398 및 CRM-423은 LIF와 함께 시험할 수 있었고 성체 관절 연골세포 활성화에 대한 그들 효과를 본원에 기술된 대로 평가할 수 있다.
- [0410] 요약하면, 우리의 예비 실험은 발생 5주부터 60세까지 인간 연골형성을 맵핑하였고, 인간 관절 연골에서 LIF/STAT3 신호전달의 신규하고, 이전에 인식되지 않은 역할을 시사하였다. 분자적 분석은 발생중인 관절에 존재하는 최초기 연골-위탁 세포가 LIF를 고도로 발현함을 보여주었다. 활막 및 연골을 포함한 발생하는 관절 조직은 mRNA 및 단백질 수준 둘 모두에서 LIF를 고도로 발현시켰고 활발하게 증식되는 반면, 성체 활막 및 연골세포는 LIF를 최소로 발현시키고 대개 진정기였다. LIFR 및 BMPRIB에 의해 정의되는 미성숙 태아 연골세포는 LIFR의 하류에서 활성화된 전사 조절인자 p-STAT3 및 c-MYC을 높은 수준으로 보유한다. 성체 관절 연골 세포의 서브셋이 LIFR을 발현하지만, p-STAT3 및 c-MYC은 정상 성체 연골에서는 최소로 발현되어, 경로가 불활성화됨을 시사한다. 이들 전사 인자의 활성화는 이전에 세포 증식을 구동시키고 줄기/전구체 표현형을 부여함이 확인되었다. LIF로 성체 연골의 자극은 p-STAT3 및 c-MYC을 활성화시키고 세포의 원위치 증식 및 확장을 유도한다. 또한, 우리는 연골세포에서 유사한 반응을 일으키는 일련의 소분자를 동정하였다. 우리의 예비 데이터 및 공개 문헌들을 기반으로, 우리는 LIF/LIFR/STAT3 축이 적절한 연골 세포의 유지 및/또는 재활성화에서 중요한 역할을 한다고 가정하였다. 우리는 또한 이 경로의 기능이상인 OA의 발병에 연루되고, LIF 신호경로의 소분자 조절인자에 의한 이 경로의 표적화가 적절한 LIFR⁺ 세포를 재활성화시킬 수 있고, 연골 손상의 대형 동물 모델에서 연골 재생을 개선시킬 수 있다고 가정하였다.
- [0411] 실시예 3. 항상성 및 손상 동안 관절 연골을 유지시키는 세포 체계 및 분자 기전의 규정

[0412] **근거:** 관절 연골은 대체로 고유한 재생능이 거의 없는 정적 조직으로 특징되고, 이러한 효과는 연령에 따라 증폭된다. 그 결과, 연골 표면의 결함은 전형적으로 시간에 따라 퇴행을 계속하여, 통증 및 관절 기능이상을 일으킨다. 다음의 2가지 주요 세포 유형을 사용하여 임상적으로 관절 연골을 재생시켰다: 미세골절 수술을 통한 중간엽 줄기 세포 및 생체의 확장시킨 후 재이식된 자가유래 연골세포(ACI). 비록 이들 2가지 세포 유형이 단기간의 통증 경감 및 관절 기능의 개선을 일으킬 수 있더라도, 시간 경과에 따라 관절 연골의 연속적인 분해를 방지하는 그들의 능력은 논란의 여지가 있다. 우리는 내생성의 적절한 연골세포의 원위치 자극이 급성 연골 손상 및 골관절염에 대한 대안적인 치료 양상을 제공할 수 있다고 가정하였다. 지금까지, 항상성을 유지하고 관절 연골에서 복구를 담당하는 세포의 정체성은 규정하기 힘든 채로 남아있었다. 소, 마우스 및 인간 연골에서의 연구는 매트릭스 합성 및 표지-유지 능력을 포함한, 전구체 특징을 갖는 세포가 표피 구역에 존재한다고 시사하였다(30). 우리의 최근 및 예비 데이터는 이 영역의 세포가 인간, 돼지 및 마우스 연골에서 LIFR을 발현한다는 것을 밝혀주었고(도 7), LIF로 이들 세포의 자극은 돼지 연골 외식편에서 원위치 증식을 유도한다는 것을 시사한다. 이들 결과를 기반으로, 우리는 신생연골 형성을 할 수 있는 적절한 연골세포가 표층 구역에 위치하고 LIFR+ 세포로서 동정할 수 있다고 가정하였다. 우리는 이들 세포가 관절 연골의 유지를 지지하고, 마우스에서 손상 후 연골 재생을 담당하며 LIF/STAT3 의존적 기전으로 조절된다고 제안한다.

[0413] **실시예 3.1. 항상성 및 손상 동안 관절 연골 내에서 모든 세포를 생성시킬 수 있는 특이적 세포 개체군의 동정**

[0414] **접근법:** 특이적 세포 유형의 계통 잠재성을 평가하기 위해서, 우리는 유도형 Cre 대립유전자 및 Rosa26-stop-tdtomato(R26-tom) 리포터 대립유전자를 보유하는 형질전환 마우스를 적용할 수 있다. Prg4(루브리신)는 표층 구역에 특이적으로 위치하는 연골세포에 의해 발현되는 유전자이고, 비대립유전자에 대한 마우스 동형접합 돌연변이체는 관절 연골의 표면에서 연골세포의 상실을 입증하였다(30). 연골의 더 깊은 곳의 세포의 잠재성을 평가하기 위해, 우리는 표층 구역을 명확하게 제외한 관절 연골에 균일하게 위치하는, Acan(아그레칸) 유전자의 발현에 의존할 수 있다. Prg4-Cre 및 Acan-Cre 둘 모두의 타목시펜-유도성 형태는 Jackson Laboratories에서 상업적으로 입수할 수 있다. 우리는 먼저 그들을 R26-tom 마우스로 교배하고 타목시펜을 투여하여 Cre 라인 둘 모두의 공개된 발현 프로파일을 입증하였고; 3일 후, 무릎 관절을 모아서 tdtomato, 루브리신 및 콜라겐 II(범-연골)에 대한 면역형광발광법(IF)으로 평가할 수 있다. 우리는 또한 IF를 통해 Prg4-Cre에 의해 정해진 세포가 LIFR을 발현하는 것을 이들 예비 실험에서 입증할 수 있다. 다음으로, 우리는 펄스-추적 실험을 사용하여 이들 2개의 개별 세포 개체군 중 어느 것이 관절 연골에서 조직 항상성을 담당하는지를 평가할 수 있다. 타목시펜을 다른 시점(E15.5, P14 및 6개월)에 3개 마우스 코호트에 투여하고 코호트 각각에서 무릎 관절의 표지를 6개월 후에 평가할 수 있다. 마지막으로, 우리는 또한 관절 손상에 있어서 이들 계통-추적 실험을 수행할 수 있다. 타목시펜은 수술 전 3일에 투여할 수 있고, 다음으로 완전한 두께의 연골 결함부를 무릎 관절의 관절 연골에 형성시킬 수 있다. 손상 후 8주에, 관절을 모으고 신생연골의 기원을 tdtomato 및 콜라겐 II에 대한 IF를 사용해 평가할 수 있다.

[0415] **데이터 분석:** 각 유전자형에 대해서, 코호트는 계통 기여 값을 확립하기 위해 적어도 4마리 동물로 이루어질 수 있다. 각 동물의 5 부분을 콜라겐에 대해 염색하고, tdtomato⁺ 영역 대 콜라겐 II⁺ 영역의 비율을 모든 5 부분에 대해 평균낼 수 있으며, 모든 동물로부터의 결과를 조합하여 2가지 유전자형을 비교할 수 있다. 관절 손상이 있는 마우스에서, 손상 부위와 나머지 연골에 대해 개별적으로 정량화를 수행하여, 치유 대비 턴오버를 위한 세포 공급원의 내부 측정치를 제공할 수 있다.

[0416] **실시예 3.2. 관절 연골의 유지 및 복구에서 LIF 신호전달의 기능 결정**

[0417] **접근법:** 우리의 예비 데이터는 인간 및 돼지 관절 연골의 표층에서 연골세포가 LIFR+이고 LIF에 대응하여 증식하는데 적격함을 시사한다. 우리는 LIF/STAT3 경로를 통한 신호전달이 적절한 연골세포가 연골 항상성을 유지하고 복구할 수 있게 만드는 것을 담당한다고 가정하였다. 이를 조사하기 위해, 우리는 LIFR^{f1/f1} 마우스(EMSA에서 상업적으로 입수)를 Prd4-Cre R26-tom 및 Acan-Cre R26-tom 마우스 둘 모두에 교배시켜서 Prd4-Cre LIFR^{f1/f1} R26-tom 및 Acan-Cre LIFR^{f1/f1} R26-tom 마우스주를 생성시킬 수 있다. 이들 동물에서, 타목시펜 주사를 통한 Cre 단백질의 활성화는 LIFR 유전자의 4번째 엑손을 절단하여, 비기능성 단백질을 생성시킬 수 있고, 부가적으로, 이들 LIFR 결실된 세포의 모든 자손이 또한 tdtomato 단백질을 발현하게 된다. 우리는 먼저 연골 추출물 상에서 IF 및 PCR을 사용하여 타목시펜 주사 후 LIFR의 효능을 입증할 수 있다. 항상성 동안 LIFR의 기능을 밝히기 위해서, 다음으로 우리는 하위목표 1.1에 기술된 실험을 반복하고, E15.5, P14 및 6개월에 타목시펜을 투여하여 동시적으로 LIFR 결실 및 계통 추적을 유도하고, LIFR^{f1} 대립유전자에 대한 이형접합성 동물을 대조군으로

제공할 수 있다. 연골 재생에서 LIFR의 기능을 결정하기 위해, 타목시펜을 전체 두께 연골 손상의 생성 전 3일에 주사하고, 다음으로 8주 후에 치유를 평가할 수 있다.

[0418] **데이터 분석:** Prd4-Cre 및 Acan-Cre 둘 모두에 대해, LIFR^{fl/fl}인 4마리 동물을 각 시점에 LIFR^{fl/+}인 4마리 동물과 비교할 수 있다. 항상성적 연골 턴오버에 대한 기여는 상기와 같이 tdtomato/콜라겐 II 비율을 평가하여 규정할 수 있다. 치유를 정량화하기 위해서, 4마리의 LIFR 결실 및 4마리의 LIFR 이형접합 동물을 비교할 수 있다. 또한, 표층 세포층의 손실이 연골 퇴행 및 골관절염-유사 병태를 일으킨다는 것이 확인되었으므로, 손상된 동물의 무릎 관절은 표준 기술을 사용해 OA 점수에 대해 정량화할 수 있고, 손상 후 OV를 방지하는데 있어서 LIFR의 기능은 LIFR 결실 및 LIFR 이형접합 동물을 비교하여 규정할 수 있다.

[0419] **잠재적 문제 및 대안 전략:** Prg4-Cre 또는 Acan-Cre도 바람직한 발현 패턴을 제공할 수 없다는 것이 가능하다. 따라서, 우리는 표준 유전자 표적화 기술을 사용하여 타목시펜-유도성 BMP1B-Cre 대립유전자를 생성시킬 수 있고 이 마우스주를 사용하여 표층의 세포에서 유전자 발현을 조작할 수 있다. LIFR의 신호전달 하류로의 추가적인 기전 통찰력 및 항상성 및 복구에서 이의 역할을 제공하기 위해서, 우리는 또한 조건부적 STAT3 대립유전자를 적용할 수 있고, 이 마우스주는 규정된 세포 유형에서 STAT3의 결실을 가능하게 하며 LIFR 자극의 효과가 대체로 STAT3에 의해 매개된다는 우리의 데이터를 입증할 수 있다.

[0420] **실시예 4. 성체 관절 연골세포의 LIF-의존적 재활성화/회춘의 기전 결정.**

[0421] 우리는 LIF, 또는 STAT3 및/또는 c-MYC 신호전달의 소분자 조절인자에 대한 적절한 LIFR⁺ 세포의 일시적 노출이 탈분화를 일으키는 염색질 변형 사건 및 원위치 확장 능력을 통해 이들 세포를 재활성화시킨다고 가정하였다.

[0422] **근거.** OCT4, KLF2, SOX2 및 c-MYC을 포함한 몇몇 전사 인자가 다능성으로 세포의 재프로그래밍을 일으키는 체세포에서의 근본적인 후생적 변화를 초래하는 것이 확인되었다. 다수의 연구들이 세포 스트레스 하에서, 말단 분화된 간세포 또는 기억 면역 세포를 포함하는 일부 세포 유형이 탈분화를 겪고 동일한 세포 계통 내에서 미분화된 전구체로서 행동한다는 것을 명확하게 보여준다. 일시적 탈분화 및 증식 후, 확장된 세포는 재분화를 겪고 완전하게 기능적이고 고도로 특화된 세포가 되며, 이는 증식 및 분화가 제어되지 않을 시, 암성 형질전환, 또는 안정한 다능성 세포의 생성과는 분명히 대조적이다. 세포 탈분화를 일으키는 유도성 신호가 부분적으로 일부 시스템에서 알려져 있지만, 전구체 표현형의 획득을 구동하는 정확한 분자적 기전은 명확하지 않다. STAT3 및 c-MYC의 활성화는 이전에 전구체로의 적절한 세포의 탈분화를 구동하는 것으로 확인되었다. 의의 부분에서 언급한 바와 같이, c-MYC은 p-STAT3의 직접 표적 중 하나이고, c-MYC은 세포 증식 및 줄기 세포 자가 재생을 조절한다. 최근 공개된 연구에서, c-MYC은 물질대사 재프로그래밍을 통해 림프구 탈분화를 초래하는 중심 기전으로서 동정되었다. 우리의 최근 연구는 최초로 발생 관절에서 고수준의 LIF를 설명하였고, 또한 최초기 연골세포가 LIFR을 발현함을 보여주었다. 우리의 최근의 파일럿 데이터는 태아 연골세포가 p-STAT3 및 c-MYC를 높은 수준으로 갖는데 반해, 비증식성 성체 연골세포는 발현이 거의 없거나 전혀 없음을 보여준다. 그러나, LIFR을 발현하는 성체 연골세포의 서브셋은 LIF 처리에 대응하여 두드러지게 p-STAT3 및 c-MYC을 활성화시킬 수 있고 원위치 증식성 표현형을 채택할 수 있다. 우리는 LIF가 c-MYC 활성화가 관여되는 STAT3 신호전달 캐스케이드를 통해서 보다 "초기" 또는 태아 유사 증식성 상태로 적절한 성체 연골세포를 회춘시키는데 있어 핵심적인 역할을 한다고 가정하였다.

[0423] **접근법.** LIF가 STAT3 신호전달을 통해 연골의 성체 연골세포를 어떻게 재활성화시킬 수 있는지에 관한 규정된 기전은 여전히 불분명하다. 이러한 특별한 목적은 LIF에 의해 개시되는 신호전달 캐스케이드가 p-STAT3 및 c-MYC 신호전달을 통해 성체 연골세포의 분화 상태를 조절하는데서 필수적인 역할을 한다는 가설을 검토하기 위해 디자인된다. 우리의 초기 실험은 1 내지 10 ng/mL 범위의 농도에서 다양한 조건 하에 FACS로 분류된 성체 인간 LIFR⁺ 관절 연골세포의 6, 12, 24, 48 및 72시간 LIF 처리를 포함할 수 있다. 우리의 파일럿 데이터는 6시간-72시간 윈도우 내에서 상당한 p-STAT3 및 c-MYC 상향조절을 보여주었다. 초기 처리 후, 세포는 물질대사, 연골구, 이동성, 텔로머라제 및 염색질 접근성 검정법을 사용해 검사할 수 있다. LIF 자극 동안 JAK, p-STAT3 및 c-MYC 신호전달의 억제제, 예컨대 각각 INCB-018424, STATTIC 및 10058-F4의 첨가는 성체 연골세포의 재활성화 및 태아-유사 표현형의 획득에서 이들 인자들의 정밀한 역할의 해부를 가능하게 한다. 인간 태아 연골세포는 대조군으로서 병행 실험에서 사용할 수 있다.

[0424] 우리의 데이터는 유전자 발현(도 4), 증식/클론원성(도 5B) 및 물질대사(도 5C)를 포함한, 태아와 성체 연골세포 간에 명확하게 다른 몇몇 매개변수를 확립하였다. 우리는 이들 검정법을 실험 처리 후 성체 세포에서 태아-유사 상태의 유도의 지시자로서 사용할 수 있다. 연골구 검정법의 경우, 세포를 3일 동안 5,000 세포/웰을 넣은

24웰 플레이트 내 매트릭셀(Corning) 또는 1% 메틸셀룰로스(R&D Systems)에서 배양한다. 소분자 신호전달 조정 인자의 존재 또는 부재에서 LIF로 처리 후 3D로 다수의 "구"를 형성하는 그들의 능력은 성체 연골세포의 회춘에서 LIF, STAT3 및 c-MYC 관여의 지시인자로서 작용할 수 있다. 물질대사의 분석은 저용량 아가로스 중에 고밀도로 파종된 대조군 및 처리 세포를 사용하여 Seahorse Bioscience XF24-3 분석기를 사용해 수행할 수 있다. OCR 및 ECAR는 포도당 존재 및 부재 그리고 올리고마이신(미토콘드리아 전자 수송 사슬 억제제)의 존재에서 결정할 수 있다. 텔로머라제 활성은 또한 세포의 증식 및 분화 잠재성의 마커로서 사용할 수 있다. Millipore의 TRAPeze 텔로머라제 검출 키트를 사용하여, 우리는 텔로머라제 길이의 유지를 지지하는 주요 기전인, 시험관 내 텔로머라제 활성을 검출할 수 있다. 다공성 막을 횡단하는 세포수 측정 및 이동성 측정법에서 세포의 매트릭스를 통한 세포 이동성 모니터링은 상기 기술된 처리 후 공격적으로 성장하는 연골세포 능력을 확인하는데 더 제공될 수 있다. DNA의 접근성은 케놈을 따라 뉴클레오솜의 위치화와 관련되며, 활발하게 전사되는 유전자는 대개는 뉴클레오솜이 없어서, 태아 연골세포에 대한 LIF 및 다른 소분자를 처리한 성체 연골세포에서 뉴클레오솜 위치화의 비교(EpiQuik chromatin accessibility assay from Epigentek)는 회춘의 다른 척도로서 제공될 수 있다.

[0425] 연골구 생성, 물질대사 변화 및 염색질 응집의 변화에서의 현저한 증가를 일으키는 가장 효율적인 처리는 RNA-seq 및 ChIP-seq를 포함한 보다 상세한 분자적 분석을 수행할 수 있다. 유전자 발현은 프로모터 및 인핸서의 접근성에 의해 조정되고, 염색질 상태는 몇몇 리신 잔기 상에서 히스톤 3의 메틸화 및 아세틸화를 규정하여 대체로 규정될 수 있다: H3K4me3(활성 유전자), H3K4me1(프라이밍된 인핸서), H3K27me3(억제된 유전자/인핸서) 및 H3K27ac(활성 인핸서). 이론에 국한되지 않고, 우리는 후생학적 지표를 변형시켜서, 유전자 활성화 또는 억제를 통해 성체 연골세포를 재활성화시킬 수 있다고 기대한다. 이전의 연구들에서, 우리는 5-6주, 17주 및 LIFR⁺ 성체 관절 연골 세포에서 유래된 인간 연골 세포에 대한 전사체(RNA-seq) 및 후생학(H3K4me3, H3K4me1, H3K27me3 및 H3K27ac) 프로파일을 생성시켰다. 이들 프로파일은 처리 이후 인간 연골 발생 동안 존재하는 연골 전구체 유전자 네트워크의 재활성화 정도를 평가하기 위한 배경으로서 사용될 수 있다. 궁극적으로, 본원에 개시된 방법은 원위치 p-STAT3 및 c-MYC 조작을 통해 관절 연골의 증식을 조장하기 위해 초기 세포로 성체 연골세포를 탈분화시키는 LIF의 능력에 집중할 수 있다. 이들 신규한 발견은 번역 연구를 위해 이러한 정보를 더 이용할 수 있게 한다.

[0426] **대안적인 전략:** 우리는 세포 전사체, 후생적 상태, 단백질 발현 및 증식의 평가가 연골세포의 원시성 및 이러한 특성의 유도를 촉진하는데 있어서 LIF, c-MYC 및 STAT3의 중요성을 확인하기 위한 최고의 방식이라고 예측한다. LIF가 유망한 인자로 남아있지만, 우리는 STAT3 신호전달 캐스케이드 내에서 원시성의 활성화를 담당하는 유일한 사이토카인이 아니라는 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로, 다른 접근법에서 우리는 STAT3 - IL-6 및 온코스타틴의 다른 2개 활성인자를 통해 회춘을 연구할 수 있다. 우리의 RNA-seq 연구를 통해 보여준 바와 같이(도 4), 이들 양쪽 인자는 정상 인간 발생 동안 발현된다. IL-6은 수용체 gp130과의 결합에 있어 LIF와 경쟁하며, 또한 STAT3 신호전달 캐스케이드를 활성화시키는 것으로 알려져 있다. IL-6 상향조절이 간 손상 후 재생 과정을 제어한다고 이전에 보고된 바 있다. 잠재적인 리프로그래밍 인자로서 IL-6의 탐구는 태아 발생의 표현형을 획득하기 위해 성체 연골세포에 대해 대안적인 전략으로서 제공된다.

[0427] **실시예 5. LIF/p-STAT3/c-MYC 신호전달의 소분자와 공동이식된 연골 미니-임플란트가 관절 손상의 돼지 모델에서 치유를 강화시키는지 여부의 결정**

[0428] 우리는 LIF/p-STAT3/c-MYC 신호전달의 소분자 유사체와 조합된 자가유래 미니-임플란트의 이식이 결합부로 LIFR⁺ 세포의 신속한 확장 및 살포를 야기시킬 수 있고, 따라서 손상된 관절 연골을 재생시킬 수 있다고 가정한다. 이론에 국한되지 않고, 우리는 이러한 처리 후 손상된 관절의 생물역학이 유의하게 개선될 수 있다고 예상한다.

[0429] **근거.** 우리의 파일럿 연구는 LIFR⁺ 세포가 래트에서 비치명적 크기 결합으로 확장될 수 있고 부분적으로 관절 연골을 재생시킬 수 있음을 보여주었다. 고용량의 LIF로 처리된 성체 돼지 외신편을 이용한 우리의 파일럿 작업은 원위치 증식성 LIFR⁺ 세포 및 자가유래 연골 조직의 유의한 확장을 보여주었다. BMP4, TGF-베타 1 및 BMPRII 리간드 GDF5를 포함한 다른 인자들은 효과가 거의 없거나 전혀없다. 동일한 자극 효과가 우리의 소분자 스크리닝에서 동정된 CRM으로 외식편 처리 후 획득되었다. 게다가, 외식편 밖으로 자가유래 조직의 확장 및 세포 이동은 CRM-398을 사용했을 때 보다 훨씬 더 현저하였다. 이는 선택된 소분자 CRM-398 및 CRM-423에 의한 p-STAT3 및 c-MYC의 활성화가 관절 연골 조직의 동소발생 확장을 일으킬 수 있는지 여부를 시험할 수 있다.

[0430] **접근법:** 우리는 돼지 무릎에서 병소 관절 연골 결합 생성에 있어 그 크기와 우리의 전문 지식때문에 돼지 연골 복구 모델을 선택하였다. 신규한 연골 미니-임플란트 접근법을 사용하였고, 1 mm 외식편을 1회용 생검 펀치를 사용해 같은 무릎에서 수집할 수 있다. 6 mm의 원형, 전체 두께 연골 결합을 동일한 무릎 관절의 대퇴골과의 내측 및 측면에 생성시켰다. 미니-외식편은 콜라겐 I 스폰지에 삽입시키고 그들의 본래 정점-기저부 배향을 보존하였다. 다음으로, 우리는 결합부에 피브린 겔을 도포하고 스폰지를 CRM이 적재된 PLGA 나노입자를 함유하는 광가교성 히드로겔에 삽입된 결합부에 전달하게 된다. 우리는 목표 2에 기술된 분자적 검증에 따라서 CRM-398 또는 CRM-423을 사용하게 된다. 우리 팀(Min Lee, collaborator)은 이전에 성공적으로 연골 조직 조작에 이 히드로겔을 사용하였다. 약물-적재된 나노입자 제조 프로토콜은 또한 우리 그룹이 이전에 검증하였다. 실험 그룹의 설명은 표 1을 참조한다. 우리의 가설을 시험하기 위해서, 우리는 임상적으로 관련된 돼지 관절 연골 결합 모델에서 소분자 존재 하에 광가교성 히드로겔에 적재된 미니-임플란트의 효능을 조사한다. 현행 표준 치료(미세골 절술)를 비롯하여 각각의 단독 처리(미니-임플란트 또는 CRM 단독)에 대해 비교한다. 도너 부위는 치유 과정을 자극시키도록 CRM이 적재된 나노입자를 갖는 히드로겔로 채운다. 결합부의 크기는 인간에서 보이는 것과 닮은 임계 크기 결합이기 때문에 선택하였다.

[0431] **구조적 및 기능적 복구의 평가.** (i) 생물역학적 평가. 6 자유도(DOF) 로봇 시험 시스템을 사용하여 이전에 우리 그룹이 적용한 바와 같이 돼지 무릎 관절 강직성 및 관절 가동 범위(ROM)를 측정할 수 있다. 생물역학 및 다른 시험은 수술 후 3개월에 수행할 수 있다. 돼지 정상(비수술) 무릎의 5개 일치되는 좌우쌍(n = 총 10개 무릎)을 사용한 파일럿 연구는 관절 강직성의 좌우 차이가 없는 것을 보여주었고, 최대 관절 강직성은 0° 굽힘에서 일어났다. 최대 전방/후방(AP) 강직성은 오른쪽 무릎에 대해 18.5 ± 4.3 N/mm였고 왼쪽 무릎은 18.9 ± 4.8 N/mm였으며, 중측방(ML) 강직성은 오른쪽 무릎이 17.8 ± 5.4 N/mm였고 왼쪽 무릎이 19.0 ± 5.0 N/mm였으며 내-외(IE) 회전 강직성은 오른쪽 무릎이 4.3 ± 0.6 Nm/rad였고 왼쪽 무릎은 4.4 ± 0.7 Nm/rad였다. 또한, 수동 굴곡 동안, 굴신(FE) 강직성은 오른쪽 무릎이 2.5 ± 0.5 Nm/rad였고 왼쪽 무릎이 2.3 ± 0.1 Nm/rad였다. 전체 RO에서 오른쪽-왼쪽 차이는 또한 없었고, 최대 ROM는 30° 굽힘에서 일어났다. 최대 AP ROM은 오른쪽 무릎이 7.6 ± 1.3 mm였고 왼쪽 무릎은 8.1 ± 1.6 mm였으며, ML ROM은 오른쪽 무릎이 9.2 ± 2.6 mm였고 왼쪽 무릎이 9.4 ± 2.8 mm였고 IE ROM은 오른쪽 무릎이 $93.3 \pm 11.5^\circ$ 였고 왼쪽 무릎은 $94.8 \pm 10.4^\circ$ 였다. 파일럿 실험은 또한 개방 무릎 수술하고 6 mm 원형 연골 결합부를 갖는 3마리 동물을 포함하였다. 이들 동물에서, 관절 강직성에서 일관적인 30-40% 증가가 비수술 대측성 관절과 비교하여 수술 후 6주에 관찰되었다. 손상 후 미니-임플란트/CRM 요법이 생물역학을 개선시키는지 여부를 시험하기 위해서, 손상된 무릎 또는 대조군 무릎을 로봇 조작기 말단에 포스-모먼트 센서(경골 픽스처)에 고정시킬 수 있고 대퇴부 픽스처는 베이스 플레이트에 고정시킬 수 있다. 3차원 디지털화기를 사용하여 경골-기반 x, y, z 관절 좌표계를 참조하여 센서 축에 따라 경골의 해부축을 배열할 수 있다. 관절 강직성 및 ROM은 0°, 10°, 20° 및 30° 굽힘에서 측정할 수 있다. 이러한 일련의 실험을 위해 각각의 고정 굽힘각에서, 로봇은 표적 힘을 가할 수 있고 상응하는 변위를 측정할 수 있다. 먼저, ± 50 N을 AP 방향을 따라 가할 수 있고, 그 다음으로 ± 50 N을 ML 방향을 따라 가할 수 있으며 마지막으로 ± 2 N을 IE 축 둘레에 가할 수 있다. 이러한 일련의 시험 후, 다음으로, 로봇은 나머지 DOF에서 0 힘 및 회전력을 추구하면서 연속 0° 내지 30° 굽힘 이동 경로를 통해 무릎을 이동하여 수동 FE를 모의하였다. 그렇게 하는데 필요한 굽힘 회전력을 기록할 수 있고 FE 강직성을 분석하는데 사용할 수 있다. (ii) 기계적 평가. 만입 시험은 중심 결합부 및 대조군으로서 인접한 건강한 연골에 대해 수행할 수 있다. 연골이 일정한 변형에 저항하는 힘을 측정하는 전기기계적 만입 프로브인 Arthro-BST(Biomomentum, Laval, Canada)를 사용할 수 있다. 채취된 조직의 다른 절반은 생화학적 분석에 사용할 수 있다. (iii) 조직학 및 생화학 평가. 이들 검정은 ICRS 현미경 점수 시스템을 사용해 수행하게 된다. 이는 3개월 시점에 사후에 수행할 수 있다. 손상 부위의 조직을 절개하고, 절반은 조직 분석을 수행할 수 있다. 재생된 연골 조직을 정량하기 위해서, 샘플을 H&E 및 사프라닌 O로 염색하고 변형된 O'Driscoll 점수 시스템을 사용해 점수매길 수 있다. 임의추출된 영상은 평균 점수를 획득하기 위해 2명의 독립 조사자가 점수매길 수 있다. 또한, 석화/골극(크기, 정도 및 수), 섬유증(정도 및 두께) 및 염증(침윤량 및 조성)의 신중한 검사 및 특징규명이 수행될 수 있다. 건조된 조직을 프로테이나제 K로 분해할 수 있고 전체 글리코사미노글리칸 함량 및 콜라겐 I 및 II 함량은 각각 이전에 기술된 대로 DMMB 검정법 및 ELISA로 정량할 수 있다(41).

[0432] **대안적인 전략:** 연골 결합부를 하중-지지 영역에 생성시킬 수 있고, 광가교성 히드로겔로 고정 후 결합부에 임플란트를 유지시키지 않는 것을 완전하게 배제할 수 없다. 우리는 연골 조직을 이식하지 않고 콜라겐 스폰지 및 히드로겔을 전달할 수 있는 3마리 동물로 우리의 실험을 시작할 수 있다. 이식된 스캐폴드가 유지되지 않으면, 우리는 자가유래 연골 이식 수술에 적용된 것과 동일한 기술을 사용하여 주변 연골에 스캐폴드를 통합할 수 있다. 우리의 예비 실험은 최대 10일 동안 나노입자로부터 적재된 약물의 안정하고 느린 방출을 보여주었다. 이

시간은 재활성화를 유도하기에 충분한 것으로 예상된다. 그러나, 그 실험들이 생체 내에서 충분한 확장을 일으키지 않는다면, 나노입자의 관절내 주사가 수술 후 7일 또는 10일에 고려될 수 있다.

- [0433] **통계학 및 공률 계산:** 통계적 유의성은 사후 검정 t 통계학을 기반으로 ANOVA 및 Tukey-Fisher LSD 기준을 사용해 산출할 수 있다. 단측 Student t-검정법을 사용하여 2개 그룹의 실험을 분석할 수 있다. 2개 그룹 간 개별 비교는 비모수 데이터에 대해 Mann-Whitney 검정법을 사용해 결정할 수 있다. 통계적으로 유의한 차이는 $P \leq 0.05$ 에서 고려할 수 있다. 또한, 우리는 쌍 비교로 Dunn의 방법과 함께 Kruskal-Wallis 단측 분석을 사용해 비모수 분석을 수행할 수도 있다.
- [0434] 실시예 6. BMPR1B+ 세포는 출생후 관절 연골에 존재한다.
- [0435] 도 8A의 현미경 사진, 및 도 8B에 도시된 확대 부분에 도시된 바와 같이, BMPR1B+ 세포는 출생 후 관절 연골에 존재한다. 피험체는 60세였다.
- [0436] 실시예 7. 태아 및 성체 BMPR1B+ 연골세포의 비교.
- [0437] 태아에서 BMPR1B+ 세포는 증식성이고 성체에서 보다 훨씬 더 높은 수준의 매트릭스 성분을 생산한다; 도 9A-9C를 참조한다.
- [0438] 실시예 8. 태아 및 성체 활막 및 연골
- [0439] 도 10A에 도시된 바와 같이, 태아 활막 및 연골은 휴지 연골세포를 입증한다. 비교를 위해서, 성체 활막 및 연골의 현미경사진을 도 10B에 제시한다. 히스토그램(도 10C)은 LIF 단백질 수준이 태아 조직에서 유의하게 상승됨을 입증한다.
- [0440] 실시예 9. pSTAT3 및 c-Myc 수준에 대한 가용성 LIFR의 효과
- [0441] 도 11에 도시된 바와 같이, LIFR은 태아 연골세포에서 p-STAT3 및 c-Myc의 수준을 감소시킨다.
- [0442] 실시예 10. 태아 연골세포 생존에 대한 p-STAT3 및 c-Myc의 효과
- [0443] 도 12A-12D에 도시된 바와 같이, p-STAT3 및 c-Myc의 억제제는 두드러지게 태아 연골세포 생존(도 12A-12C) 및 클론 잠재능(도 12D)을 감소시킨다.
- [0444] 실시예 11. p-STAT3 및 c-Myc의 수준에 대한 LIF의 효과
- [0445] 도 13A-13B에 도시된 바와 같이, LIF는 p-STAT 및 c-Myc의 수준을 증가시키고(도 13A) 성체 연골 외식편에서 BMPR1B+ 연골세포의 증식을 자극한다(도 13B).
- [0446] 실시예 12. 스크리닝 전략 및 결과
- [0447] 항분화 효과를 갖는 분자에 대한 스크리닝 전략은 mCherry-COL10A1 마우스로부터 초대 사지 중간엽의 관찰을 포함한다. 스크리닝 전략은 STAT3 및 c-Myc 조절성 활성을 갖는 분자를 동정한다. 도 14는 469 히트를 일으킨, 170,000개 화합물 상에서 수행된 스크리닝에 대한 예시적인 결과를 도시한다. 도 15는 동정된 469개 화합물에 대한 양성% z-점수를 도시한다. 도 16은 75개의 세련된 히트를 일으킨, 이전에 동정된 469개 히트 화합물의 추가 스크리닝 분석을 도시한다. 도 17은 p-Stat3, c-Myc 및 히스톤 3(H3) 수준과 관련하여, 이전에 동정된 75개 화합물에서 동정된 7개 화합물에 대한 발현 검정법을 도시한다. 도 18은 7개 히트 화합물에 대한 추가 발현 데이터를 제공한다.
- [0448] 실시예 13. 성체 외식편에서 연골세포 생존에 대한 LIF 및 Cmpd 423의 효과
- [0449] 도 19는 LIF 및 Cmpd 423을 처리한 성체 외식편에서 세포 생존을 도시한다.
- [0450] 실시예 14. 배양되는 BMPR1B+ 미성숙한 연골세포에 대한 LIF 및 동정된 화합물의 효과
- [0451] 도 20A-20B는 배양되는 BMPR1B+ 미성숙 연골세포의 백분율 수준(도 20A) 및 클론원성 잠재성(도 20B)에 대한 LIF 및 Cmpd 423의 효과를 보여주는 히스토그램을 도시한다.
- [0452] 실시예 15. BMPR1B+ 및 BMPR1B- 세포의 콜라겐 생산 잠재성.
- [0453] 도 21A에 도시된 바와 같이, BMPR1B+ 성체 연골세포는 BMPR1B- 세포보다 유의하게 더 높은 콜라겐 생산 잠재성을 입증한다. Cmpd 423은 성체 연골세포에 의한 콜라겐 2 생산을 자극한다(도 21B).

- [0454] 실시예 16. 배양된 연골 외식편에서 연골세포 확장.
- [0455] 도 22에 도시된 바와 같이, 연골세포의 확장은 배양 연골 외식편의 정점 영역에서 관찰된다.
- [0456] 실시예 17. 본원에 개시된 화합물의 구조 활성 관련성.
- [0457] 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 p-STAT3 및 c-Myc에 대한 조정 효과에 대해 검정되었다. 이하의 표 18.1 내지 18.4는 각각 Stat+/Myc+, Stat-/Myc-, Stat-/Myc+, 및 Stat+/Myc-인 화합물을 개시한다. 도 24A-24D의 표에 개시된 화합물에 대해 도 23에 뒷받침되는 웨스턴 블롯 데이터를 제공한다.
- [0458] 실시예 18. 약물-유도된 STAT3/MYC 활성화는 성체 관절 연골세포에 대해 태아-유사 기능성을 부여한다.
- [0459] **요약.** 인간 성체 관절 연골은 복구에 대한 능력이 거의 없는 몇몇 정적 조직 중 하나이고, 관절 표면 손상은 비가역적인 손상이어서 종종 관절염을 초래한다. LIF 신호전달은 관절 연골세포 활성화를 조절하고 소분자는 이 경로의 부분 표현형을 본원에서 입증한다. RNA-서열분석 및 기능 검정법은 태아 연골세포가 성체 세포보다 유의하게 더 증식적이고, 이동성이며 물질대사적으로 활성이고 이러한 차이는 LIF-STAT3-MYC 회로에 의해 제어됨을 입증하였다. 성체 연골세포는 LIF에 반응할 수 있고 태아 연골세포와 유사하게 기능적 프로그램을 활성화시킨다. 고수율 스크리닝은 증가된 증식, 이동 및 물질대사를 구동시키는, 성체 연골세포에서 MYC 및 활성 STAT3의 강하지만 일시적인 증가를 유발시키는 LIF 신호전달의 부분 표현형을 동정하였다. 이들 결과는 연골뿐만 아니라 심장과 같이, STAT3/MYC 활성화에 반응하는, 가능하게는 다른 노화된 조직에서도 재생을 촉진하는 잠재적인 방법을 동정한다.
- [0460] **도입.** 몇몇 장기계는 일반적으로 신장, 심장 및 뇌를 포함하여, 복구 및 재생에 대해 낮은 능력을 갖는 것으로 여겨졌고, STAT3의 활성화는 증식성 반응을 일으키는 것으로 확인되었다. 또한, IL-6 신호전달에 의한 STAT3 활성화는 간이 겪을 수 있는 주요 재생의 초석이다. 이들 모든 경우에서, 리간드 결합 시, 동족 수용체, 예를 들어 IL-6R 또는 LIFR와 gp130의 이중이량체화(IL6ST)는 STAT3의 인산화 및 MYC에 의해 촉진되는 하류의 증식성 프로그램의 활성화를 야기시킨다. 연골에서 IL-6 패밀리 구성원의 기능은 오랜동안 논쟁되어 왔지만, 그들은 대체로 프로염증성이고 연골 퇴행을 촉진하는 것으로 여겨진다.
- [0461] 여기서, 태아 및 성체 관절 연골세포의 차이를 조사하여, 우리는 IL-6 패밀리 구성원인 LIF가 연골의 몇몇 핵심 기능, 즉 증식, 생존, 이동 및 물질대사 활성을 구동시키는 것을 보여주었다. 이들 특성은 인산화된 STAT3(pSTAT3) 및 MYC 단백질 수준의 증가에 의해 매개된다. 전형적으로, LIF 활성화의 낮은 기본 수준을 입증하는, LIF에 의한 성체 연골세포의 처리는 pSTAT3/MYC 수준을 증가시키고, 태아-유사 기능 프로그램을 재발휘시킨다.
- [0462] 우리는 연골 활성화 상태의 잠재적인 소분자 매개인자를 찾기 위한 고수율 스크리닝을 디자인하였고 LIF 신호전달 경로의 강력한 부분 표현제인, 연골 성장 및 분화의 조절인자(RCGD) 423을 발견하였다. RCGD 423으로 성체 관절 연골세포의 처리는 pSTAT3 및 MYC 단백질 수준의 강력하지만 일시적인 증가를 야기시킨다. 우리의 다른 데이터와 일치되게, 이는 증식, 생존, 이동 및 물질대사에서의 유의한 증가를 포함하여 태아-유사 기능적 상태의 채택을 야기한다. 중요한 것은, 손상된 관절 연골 조직과 관련하여, RCGD 423은 결합의 복구 및 새로운 매트릭스의 침착을 자극한다.
- [0463] RCGD 423에 의해 유발시킨 기능적 특성을 기반으로, 우리는 이것(또는 이와 기능적으로 유사한 화합물)이 관절 연골 손상에 대한 치료 계획의 중심 성분을 의미할 수 있다고 제안한다. 또한, 우리의 미공개 예비 데이터는 RCGD 423이 pSTAT3 및 MYC 단백질에서의 증가 및 배아 줄기 세포 및 심장을 포함한 다른 조직/세포에서 보고된 하류 반응을 촉진시킴을 시사한다. 우리의 지식을 통해서, RCGD 423은 gp130/STAT3/MYC 경로의 처음 기술된 표현제 중 하나를 대표하고, 우리의 데이터는 이것 또는 유사한 화합물이 재생 의학을 비롯하여 기초 생물학에서 광범위한 용도를 가질 수 있음을 시사한다.
- [0464] 관절 연골은 가동 관절에 존재하는 무혈관의, 고도로 특수화된 조직이고 반대쪽 관절 표면의 유체 이동을 가능하게 하는 기질로서 작용한다. 성체 관절 연골은 대부분이 세포의 매트릭스 및 물로 구성되고, 연골세포(세포 성분)는 전체 조직 부피의 오직 2-5%를 구성한다(Sophia Fox et al., 2009). 연골 기질은 고도로 특수화된 세포-연골세포에서 분비되고, 대부분이 콜라겐(콜라겐 II(COL2)가 가장 풍부), 및 아그레칸을 포함한 프로테오글리칸으로 구성된다. 성숙한 관절 연골의 재생 잠재성은 최소이다. 최근에, 표층 구역에서 관절 표면에 가장 가까운 연골세포가 일부 증식능을 갖는 것으로 확인되었지만(Dowthwaite et al., 2004; Yasuhara et al., 2011), 분열하고 대량의 매트릭스를 침착시킬 수 있는 세포의 빈도가 낮고 연골 복구를 맡기에는 명백하게 불충분하다.

또한, 관절 연골의 제한된 고유 재생능은 나이가 들어감에 따라 더 감소된다(Tran-Khanh et al., 2010).

[0465] 조직의 재생은 다음의 2가지 주요 기전을 통해 일어난다: 조직 거주 줄기 세포로부터의 일정한 산출 또는 조직 내에 위탁된 세포의 재활성화 및 증식(Forbes and Rosenthal, 2014). 조혈계는 줄기 세포-기반 재생의 모범인데, 조혈 줄기 세포는 말단적으로 분화된 혈액 세포를 생산하는 계통-위탁 전구체를 생성한다(Orkin 및 Zon, 2008). 대조적으로, 간 재생은 손상 정도를 기반으로 비대 및 증식을 균형맞추는 완전하게 분화된 간세포에 의해 구동된다(Miayaoka et al. 2012). 재생을 촉진하는 핵심 신호 중 하나는 프로염증성 사이토카인 IL-6이다(Cressman et al., 1996). 사이토카인의 IL-6 패밀리는 공통 공동수용체, IL-6RST(gp130)를 모두 공유하는 구조적으로 유사한 단백질에 의해 규정되고, IL-6, IL-11, 백혈병 억제성 인자(LIF), 카디오토로핀-1, 온코스타틴 M(OSM), 섬모 향신경성 인자 및 카디오토로핀-유사 사이토카인을 포함한다(Scheller et al., 2011). 이들 사이토카인의 하류 신호전달은 인산화 및 활성화 MAPK를 비롯하여 JAK 및 STAT 단백질을 포함한다. Stat3의 활성화는 간세포 증식 및 생존을 촉진하는 기능을 하여, 마우스 간 재생에 필수적이다(Li et al., 2002). 주목할 것은, 노령 마우스, 래트 및 인간에서 간이 감소된 재생 능력을 보이지만, 이의 기본 기전은 명확하지 않은 채로 남아있다(Pibiri et al., 2015; Timchenko, 2009).

[0466] 여기서 우리는 상이한 발생 단계에서, 인간 연골 세포의 분자적 및 기능적 특성의 차이, 및 그에 따라 재생 잠재성을 이해하는데 집중한다. 급속하게 성장하는 태아 및 기능적으로 불활성인 성체 관절 세포를 비교하여, 우리는 연골세포 물질대사, 생존, 증식 및 이동의 핵심 조절인자로서 LIF/STAT3/MYC 신호전달 축을 동정하였다. 고수율 스크리닝은 LIF 신호전달의 신규한 부분 효연제의 개발을 가능하게 하였고, 우리는 이를 연골 성장 및 분화의 조절인자(RCGD) 423이라고 하였다. 이러한 소분자는 그들의 천연 3차원 미세환경에서 성체 관절 연골세포에서 강건한 증식 반응을 유발시키고, 연골발생성 위탁의 손실 또는 유의한 이화작용 사건을 유도시키지 않고 조직 상황 내에서 연골 결합부의 치류를 촉진시킨다. 이들 결과는 또한 다른 조직 및 장기계에서도 적용성을 가질 수 있는 연골의 퇴행성 질환에 대한 잠재적인 치료적 중재술을 설명한다.

[0467] **결과**

[0468] 초기 연골세포는 발생 단계를 기반으로 그들의 분자적 및 기능적 특징이 다양하다. 우리는 최근에 개체발생 전반에서 관절 연골의 표층에 존재하는 BMPR1B⁺ 연골세포의 개체군을 규정하였다(Wu et al., 2013). BMPR1B- 연골세포와 비교시, 이들 세포는 높은 수준의 연골발생성 전사 인자 *SOX9* 및 낮은 수준의 매트릭스 단백질 *COL10A1*을 발현하여, 이들 세포가 관절 연골 세포의 보다 초기의 서브셋을 의미함을 시사한다. 이 개체군의 발생기 동안 어떻게 변화하는지를 이해하기 위해서, 우리는 연골이 급속하게 성장할 때, 인간 태아 표본의 무릎 관절, 및 진정기 성체 인간 연골 조직으로부터 BMPR1B⁺ 세포를 분류하고 RNA-서열분석을 수행하였다(도 25A). 전체 전사체 수준에서 수행된 계층 클러스터링(도 25B)은 태아와 성체 샘플 간 강력한 차이를 나타내며, 예상대로, 성체 샘플에도 역시 가변성이 존재하였다. 차등적 발현 분석은 태아 세포에 농후화된 1,025개 전사체($p < 0.05$, ≥ 2 배)를 동정하였다.

[0469] *SOX9*, *SOX6* 및 *MX3-2*를 포함한, 초기 연골세포에 필요한 것으로 알려진 몇몇 유전자의 발현 수준은 태아 세포에서 보다 높게 발현된 데 반해, 비대 및 매트릭스 분해와 연관된 유전자(*COL10A1*, *ADAMTS4* 및 *ADAMTS5*)는 성체 연골세포에서 농후화되었다(도 25C). 유전자 존재론(GO)(Huang et al., 2009a, b)을 사용한 태아 세포에서 유의하게 농후화된 유전자의 비편중 분석은 골격계 및 연골 발생, 세포 물질대사, 증식, 운동성 및 세포의 매트릭스 조직화와 관련된 카테고리의 농후화를 밝혀주었다(ECM; 도 25D). 태아 유전자 발현을 구동하는 가능한 기전을 더 이해하기 위해, 우리는 유전자 세트 농후화 분석(GSEA; (Mootha et al., 2003; Subramanian et al., 2005)을 수행하였다. 이들 결과(도 25E)는 태아 세포보다 더 증식성이고 ECM 유전자의 발현이 더 높다는 것을 더욱 확인해 주었고, 부가적으로 MYC에 의한 전사 조절과 연관된 강력한 특성이 명백하였다. 대조적으로, 성체 세포는 감염 및 세포 사멸과 관련된 유전자가 농후화되었다. 예를 들어, 도 32A-32B에 기재된 표를 참조한다.

[0470] RNA-Seq 데이터를 기능적으로 확인하기 위해서, 우리는 원위치 증식능을 평가하기 위해 인간 태아 및 성체 연골의 외식편을 EdU와 항온반응시켰다. 예상대로, 태아 세포는 표층 구역에서 EdU의 극적으로 강화된 흡수를 보여주었다(도 5B). 태아 관절 연골세포는 또한 성체 세포보다 실질적으로 더욱 물질대사적으로 활성화되어, Seahorse 검정에서 높은 당화 및 세포 호흡 둘 모두가 입증되었다(도 25F). 마지막으로, 단일 세포 수준에서, 태아 관절 연골세포는 더욱 이동성이고(도 25G) 클론원성(도 25H)이어서, 유전자 발현 데이터를 더욱 뒷받침하였다. 전반적으로, 이들 결과는 태아 관절 연골세포가 아마도 재생 반응을 지원할 수 있는, 증식, 이동 및 물질대사를 포함한 몇몇 세포 기능의 능력이 증대되었음을 보여준다.

- [0471] **LIF 신호전달 축은 태아 연골세포에서 증식성 표현형을 구동시킨다.** 우리의 이전 작업(Wu et al., 2013)에서, 우리는 LIF가 초대 세포에서 연골세포 성숙화 및 비대를 방해할 수 있고 다능성 줄기 세포로부터 연골세포의 생존 및 특화를 촉진한다는 것을 보여주었다. 또한, LIFR 발현은 개체발생 전반에서 관절 연골의 표층 구역의 연골세포에 위치된다. 대조적으로, LIF 발현은 태아 발생 동안 가장 강력하고 그 이후 시간에 따라 감소된다(표 S1). 이들 데이터를 기반으로, 우리는 LIF 신호전달이 태아 연골세포의 증식 및 생존을 조절한다고 가정하였다. LIF는 LIFR 및 gp130으로 구성된 이종이량체 수용체(IL6RST)를 통해 신호전달을 하고, 세포의 리간드 결합시, 양쪽 수용체가 인산화되어 JAK 패밀리를 구성원을 동원하여 이후 STAT3을 인산화(pSTAT3)시킨다. 다음으로, pSTAT3은 핵으로 들어가서 전사 조절인자로서 작용한다. 마우스 다능성 줄기 세포에서, LIF/STAT3 신호전달은 또한 Myc 전사물 및 단백질 둘 모두의 수준을 조절하는 것으로 확인되었다(Cartwright et al., 2005). 우리는 먼저 LIF 단백질 수준이 시간에 따라 변하는지 여부를 결정하기 위해 인간 태아 및 성체 활액 상에서 ELISA를 수행하였다. 이들 결과는 LIF 수준이 성체 샘플과 비교하여 태아에서 5배 더 높다는 것을 밝혀주었다(도 10C). LIF 신호전달, pSTAT3 및 MYC의 하류 이펙터의 웨스턴 블롯 분석은 성체 관절 연골에서 LIF 신호전달의 감소된 수준을 더 뒷받침해주었다(도 26A). 다음으로, 우리는 표층 구역의 청년기 및 성체 관절 연골세포가 LIF 신호전달에 필요한 수용체 둘 모두를 발현하고(도 33) 이들 세포는 성체 연골세포의 최고 동화작용성임을 확인하였다(도 34A-34B). STAT3 및 MYC이 다양한 자극에 반응할 수 있으므로, 우리는 다음으로 태아 세포에서 pSTAT3 및 MYC의 증가된 수준이 증가된 LIF/LIFR 신호전달의 직접 결과인지를 확인하고 싶었다. LIF에 결합하여 격리시키는 가용성 LIFR(sLIFR)과 태아 관절 연골세포의 항온반응은 pSTAT3 및 MYC의 실질적으로 감소된 수준을 야기시켰다(도 26B). 이들 데이터는 태아 연골세포에서 고도로 활성인, LIF 신호전달이 STAT3의 활성화 및 MYC 단백질의 증가된 수준을 주로 담당한다는 것을 의미한다.
- [0472] LIF 신호전달의 기능적 결과를 평가하기 위해서, 태아 연골의 외식편을 MYC 또는 STAT3의 억제제와 배양하였고(Schust et al., 2006) TUNEL 염색하였으며, 유세포측정법을 사용하여 병행 실험의 결과를 정량하였다. 어느 하나의 억제제와 외식편의 항온반응은 아포토시스 세포에서 강력하게 유의한 증가를 일으켰고(도 26C), 세포 생존에서 LIF 신호전달에 대한 역할을 규정하였다. 또한, LIF는 활발하게 증식을 촉진하였고, MYC 또는 STAT3 활성화의 차단에 따라 태아 연골 외식편으로 BrdU 및 EdU의 유입이 상당히 감소되었다(도 26D). 흥미롭게도, STAT3이 아닌, MYC 활성 수준은 세포 호흡에 직접적으로 영향을 주었고, 해당작용은 어느 하나의 단백질의 억제제에 의해서 영향받지 않았다(도 26E). MYC 활성은 미토콘드리아 기능을 조절하는 암 세포주에서 이전에 입증되었다(Fan et al., 2010). 태아 연골세포의 이동능은 또한 LIF/STAT3 및 MYC를 통해 조절되는데, 그들의 억제가 이동 세포에서 2배 내지 4배 감소되었기 때문이다(도 26F). 함께, 이들 기능적 데이터는 태아 세포의 전사체에 존재하는 STAT3 모티프의 농후화 및 MYC 전사 특징으로 입증되고(도 25D) 태아 관절 연골세포 증식, 생존, 물질대사 및 이동의 주요 조절인자로서 LIF 신호전달에 관여된다.
- [0473] 우리는 다음으로, 성체 관절 연골세포가 유사한 방식으로 LIF 자극에 반응할 수 있는지 확인하고 싶었다. 성체 연골에 LIF의 첨가는 pSTAT3 및 MYC의 수준을 강건하게 증가시켰고(도 26G), 뿐만아니라 이동(도 26H), 증식(도 26I-26J)을 증가시켰으며 생존을 촉진하였다(도 19A-19B). 이들 결과는 성체 연골세포에서 증가된 LIF 신호전달 경로가 연골 재생을 촉진하는 효과적인 수단일 수 있다는 것을 시사한다.
- [0474] **연골세포를 조절하는 신규한 소분자의 동정.** 치료적 및 조절적 견지에서, 소분자는 세포 생물학을 조작하기 위한 매우 매력적인 양식을 대표한다. 이러한 목적을 위해, 우리는 연골세포 분화를 조절하는 소분자를 발견하기 위한 고수율 스크리닝을 수행하였다. 스크리닝에 대한 판독으로서, 우리는 Col10a1의 발현에 대한 형질전환 mCherry 리포터(COL10)(Maye et al., 2011)를 보유하는 마우스를 선택하였다. COL10 발현은 알칼리 포스파타제(AP) 수준과 함께, 세포 주기로부터의 중단이 수반되는, 연골세포 분화의 후기 단계 동안 증가된다. 또한, 우리는 최근에, LIF로 연골세포의 처리가 COL10A1 발현을 억제한다는 것을 입증하였다. 스크리닝을 수행하기 위해서, 전체 사지 세포는 Col10a1-mCherry 형질전환 배아로부터 단리하였고 연골세포 비대의 구동인자인, BMP-4의 존재에서 배양(Wu et al., 2013)하였고, 170,000개 화합물을 이들 조건 하에서 간 세포에서 mCherry 신호를 감소시키는 그들 능력에 대해 검정하였다(도 27A). 이 첫번째 데이터세트에서, 469개 분자는 확증용 스크리닝을 위해 선택하였다. 이 숫자는 mCherry 신호의 증가를 차단한 75개의 검증된 화합물로 더 축소되었다(도 27B). 추가 배팅은 연속적인 특징규명을 위한 1차 화합물로서 연골 성장 및 분화의 조절인자(RCGD) 423의 선택을 이끌었다. 인간 세포에서 COL10 발현을 억제하는 RCGD 423의 능력을 확증하였고, AP 활성은 연골세포 분화의 보충 판독으로서 적용하였다. RCGD 423을 처리 시, AP 수준은 BMP-4를 처리한 태아 연골에서 유의하게 감소하여, Col10a1-mCherry 스크리닝이 연골세포 분화를 억제하는 소분자를 성공적으로 동정하였음이 검증되었다.
- [0475] **RCGD 423은 성체 연골세포에서 태아-유사 기능적 특성을 자극한다.** 이의 항분화 특성에 기인하여, 우리는 RCGD

423이 성체 연골세포에서 보다 초기의 표현형의 재획득을 자극할 수 있다고 가정하였다. 우리는 먼저 성체 인간 관절 연골을 자극하였고 우리가 증식, 생존 및 이동을 구동한다고 보여준 단백질, pSTAT3 및 MYC의 수준을 정량하였다. RCGD 423은 용량과 시간 의존적 방식으로 양쪽 단백질의 수준을 강건하게 증가시켰고(도 28A-28B) 배양으로 BMPR1B⁺ 세포를 유지시키는데 도움을 주었다(도 35). 기능적으로, 이들은 증가된 이동 잠재성(도 28C)을 비롯하여 증가된 증식과 결합된 감소된 아포토시스(도 28D-28F)로 번역되는 pSTAT3 및 MYC를 증가시킨다. 또한, RCGD 423의 처리는 세포 호흡을 증가시켰고, 해당 작용의 수준이 변화하지 않았다(도 28G). 다음으로, 우리는 인간 성체 관절 연골세포에 대한 전사 수준에서 RCGD 423의 효과를 평가하였다(n=7). 예상한 바와 같이, 이들 샘플 간 가변성이 높아서, 4/7 반복실험에서 1.5배가 넘게 증가된 유전자에 대한 우리의 분석에 집중하였다. 이들 1,244개의 농후화된 전사물의 GO 분석은 세포 주기, 분비 및 이동과 관련된 카테고리 밝혀졌고(도 28H), 우리는 qPCR을 통해 이들 유전자 중 3개의 상향조절을 확증하였다(도 36). 태아 세포에서 우리의 데이터를 기반으로, 우리는 RCGD 423이 MYC를 통한 작용에 의해 증식을 촉진할 수 있다고 가정하였다. 이러한 가정을 밝히기 위해서, 우리는 약물 처리된 세포에서 농후화된 M 시기 GO 카테고리의 31개 유전자에 집중하였다. ChIP-Seq(Zeller et al., 2003)에 의해 규정된 MYC 표적과 이들 31개 유전자의 비교는 통계적으로 유의한 중복(p = 0.0062; 초기하 검정)을 규정하여, RCGD 423 처리에 의해 매개된 증가된 MYC 수준은 아마도 세포 주기 진행을 구동하는 것임을 시사한다. 함께, 이들 데이터는 신규한 소분자 RCGD 423이 성체 연골세포 증식, 생존, 물질대사 및 이동의 증가를 자극시킨다는 것을 입증하였고, 이들 효과가 부분적으로 증가된 MYC 수준에 의한 것일 수 있음을 시사한다.

[0476] **RCGD 423 및 LIF는 유사한 분자적 경로를 통해 작용한다.** LIF 및 RCGD 423으로 성체 연골 세포의 자극 시 분자적 및 기능적 효과의 일치를 고려하여, 우리는 후자가 LIF 신호전달 캐스케이드 내에서 효현제로서 작용할 수 있을 것이라고 가정하였다. 이를 평가하기 위해서, 우리는 LIF 또는 RCGD 423 존재 하에서 LIF 경로의 다양한 단백질의 억제제와 성체 돼지 관절 연골세포를 항온배양하였고(도 29A-29B) pSTAT3 및 MYC의 수준을 측정하였다. 흥미롭게도, JAK 및 gp130 둘 모두의 억제제가 pSTAT3 및 MYC의 증가를 유도하는 LIF 및 RCGD 423 둘 모두의 능력을 상당히 감소시켰다. JAK 인산화가 STAT3의 동원 및 활성화에 필요하므로, 이들 결과는 RCGD 423이 JAK의 상류에서 작용한다는 것을 입증해 주었다. 또한, gp130의 억제도 역시 pSTAT3 및 MYC 수준의 증가를 방지하므로, 이는 RCGD 423가 리간드 부재 하에서 신호전달을 유도하도록 gp130과 직접 상호작용할 수 있음을 시사한다. 이러한 가능성을 조사하기 위해서, 우리는 스위스독 및 골드 프로그램을 사용하여 gp130에 대한 RCGD 423의 결합을 모델링하였다. 이들 인 실리카 실험은 gp130 세포의 영역 내에 함유된 2개의 잠재적인 고친화성 결합 부위를 밝혀주었다. 이들 부위 중 하나는 gp130의 리간드 결합 도메인 내에 존재하고 LIF가 단백질과 접촉하는 곳과 밀접하게 병치된다(Boulanger et al., 2003). 또한, 약물과 상호작용하는 제안된 잔기의 4개의 결실(gp130의 위치 173, 174, 175 및 176에 상응하는 위치 또는 각각 gp130의 위치 173, 174, 175 및 176에 상응하는 잔기 리신, 알라닌, 아르기닌 및 리신)이 간세포 종양에서 발생된 것으로 확인되었고, 이 gp130 돌연변이체의 과발현은 항상성 gp130/STAT3 신호전달을 의미하는 유전자 발현의 깊은 변화를 일으켰다(Rebouissou et al., 2009). 다른 잠재적인 부위는 원형질막에 근접해 있고 소수성 포켓으로 구성된다. 전체적으로 이들 결과는 RCGD 423이 생물학적 리간드 LIF와 유사한 방식으로 gp130/STAT3/MYC 신호전달을 조정한다는 것을 시사한다.

[0477] **RCGD 423에 의한 성체 관절 연골세포의 자극은 매트릭스 분해를 일으키지 않는다.** 연골 퇴행은 일반적으로 피드-포워드 과정으로 여겨지는데, 연골세포의 작은 손실이 염증 반응 및 다른 프로염증작용 사건의 유도를 포함한 미세환경 변화를 일으킨다(Hunziker, 2002). 결과적으로, 관절 환경에서 이들 변경은 ADAMTS 패밀리의 단백질(아그레카나제) 및 MMP를 포함한 매트릭스 분해 단백질(콜라게나제)의 생산을 촉진한다. LIF는 골관절염의 발병 동안 이러한 매트릭스 파괴 주기를 촉진하는데 연루되어 있지만(Hui et al., 2000; Lotz et al., 1992), 이 과정에서 그 역할은 논란이 되고 있다. 퇴행 촉진 시 LIF, RCGD 423 및 기지 프로염증성 사이토카인의 작용 기전의 더 나은 이해를 위해서, 우리는 이들 분자로 성체 돼지 관절 연골세포를 자극하고 세포 신호전달 반응을 매개하는 활성화된 하류 단백질의 수준을 정량하였다(도 30A). 또한, 이들 데이터를 매트릭스 분해와 통합하기 위해서, 우리는 전사 수준에서 MMP13, ADAMTS4 및 ADAMTS5의 유도를 평가하였다(도 30B). 고전적인 프로염증성 사이토카인인 TNF- α 는 MAPK 및 AKT 신호전달 경로의 강력한 활성화를 일으켜서, 증가된 NF- κ B 단백질 및 모든 분해 효소의 상향조절에 이르게 된다. IL-6 패밀리 사이토카인 중에서, OSM은 TNF- α 와 유사한 방식으로 작용하여, 강력한 프로염증성 반응을 유도한다. 흥미롭게도, LIF 및 IL-6은 MAPK 및 AKT 경로의 활성화를 자극하지만, LIF는 MAPK 경로에서 보다 약한 반응을 유발시켰다. 이러한 활성화에도 불구하고, 어떠한 사이토카인도 매트릭스 프로테아제의 실질적인 전사 상향조절을 일으키지 않았다. 이러한 프로염증성 신호전달과 병행하여, 양쪽 사이토카인은 또한 pSTAT3 및 MYC를 높은 수준으로 생성시켜서, IL-6이 또한 연골세포 증식을 촉진시킬 수 있다는 것을 시사한다. RCGD 423은 고유한 분자 신호전달 프로파일을 가졌다. LIF와 유사하게, RCGD 423에 의한 자극은

pSTAT3 및 MYC의 강력한 자극을 구동시키는 한편, 동시에 약하게 MAPK 경로를 활성화시킨다. 주목할 것은, RCGD 423은 AKT를 활성화시키지 않거나 또는 이의 하류 이펙터 NF- κ B를 안정화시키지 않고, 일치되게, MMP13, ADAMTS4 및 ADAMTS5의 상향조절이 일어나지 않았다. 그러나, TNF- α 및 RCGD 423과의 공동 자극은 pSTAT3 및 MYC의 증가를 완전하게 억제하였다는 것을 주의해야 한다(도 37). 함께, 이들 데이터는 IL-6 패밀리의 전체 구성원이 관절 연골세포에서 유사한 분자 반응을 유발시키지 않는다는 것을 입증하였고 또한 LIF 및 RCDG 423 하류의 프로염증성 신호전달 간 잠재적으로 결정적인 차이를 입증하였다.

[0478] **RCGD 423은 관절 연골 성장 및 재생을 촉진시킨다.** 성숙한 관절 연골은 조밀한 세포의 매트릭스가 둘러싸여진 골소강 내에 함유된 연골세포로 구성된다. 재생 반응이 일어나게 하기 위해서, 증식, 생존 및 이동이 모두 협력하여 진행되어야만 한다. 우리는 특수화된 조건 하에서 모든 이들 특성을 유도하는 능력을 RCDG 423이 입증하였으므로, 조직 상황에서 재생체로서 아마도 기능할 수 있을 것이라고 가정하였다. 우리는 이러한 능력을 운용하는 RCGD 423의 능력을 평가하기 위한 2개 세트의 실험을 디자인하였다. 먼저, 관절 연골의 성장 및 분화에 연루된 RCGD 423 또는 사이토카인을 연골 조직의 작은 플러그와 항온반응시키고, 5주 후에, COL2 및 글리코사아미노글리칸(GAG)의 양을 결정하였다. 예상한 바와 같이, RCGD 423은 정점 표면에서 연골 조직의 강력한 확장을 유도하였고, 이는 COL2 및 GAG의 증가와 결합되었다(도 31A). 대조적으로, 다른 사이토카인은 효과가 거의 없거나 전혀없었지만, LIF는 일관되게 정점 표면에서 소량의 확장을 생성시켰다.

[0479] 우리는 또한 RCGD 423이 온전한 관절 연골의 표면 상에서 생성된 소형 결함부의 치유를 개시할 수 있는지 여부를 시험하였다. 이들 실험을 위해서, 우리는 임상 상황에서 아마도 적용할 수 있는 것과 유사한, 원위치 RCDG 423의 지속 방출을 획득하기 위한 방법을 개발하였다. 전달 비히클로서, 우리는 RCGD 423이 적재된 FDA-승인된 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA) 미세구를 적용하였다. 초기 결과는 구체로부터 약물의 방출이 2주 동안 pSTAT3의 증가 및 3주 동안 더 높은 MYC 수준을 유도하기에 충분한 한편(도 31B), 약물 제거 후 양쪽 단백질의 증가가 최대 7일 이후까지 관찰될 수 있음을 입증하였다(도 31C). 함께, 이들 데이터는 RCGD 423이 적재된 PLGA 미세구의 단일 적용이 4-5주 동안 pSTAT3 및 MYC의 더 높은 수준을 유도한다는 것을 시사하였다. 다음으로, 우리는 시험관 내에서 완전한 결함부를 갖는 돼지 관절 연골 생검 편치에 이 전달 시스템을 적용하였다. 결함부는 약물-적재되거나 또는 미변형된 PLGA 미세구를 함유하는 매트릭스로 채웠고 외식편을 5주 후에 수집하였다. 거시적인 수준에서, RCGD 423-적재된 미세구를 함유하는 결함부는 실질적인 리모델링을 겪었고(도 31D); 이는 절개부 상에서 더욱 더 분명하였다. 이들 데이터는 그들의 골소강 밖으로 이동하여 결함부에 군집하는 많은 연골세포들을 밝혀주었고, 새로운 세포의 매트릭스가 또한 앞서 결함부를 구성한 영역에 존재하였음을 밝혀주었다. 대조적으로, 대조군 외식편은 온전한 조직과 결함부 사이에서 예리한 모서리를 증명하여, 비자극된 연골의 불충분한 고유의 재생능을 반영해 주었다. 종합적으로, 이들 결과는 RCGD 423이 관절 연골 조직 상황에서 재생체로서 작용할 수 있고 향후 임상적 용도에서 잠재적인 전달 비히클로서 PLGA 미세구를 추천할 수 있다는 것을 입증하였다.

[0480] **고찰**

[0481] 본원에서 제시된 데이터는 LIF/STAT3/MYC 신호전달이 인간에서 관절 연골세포 생물학의 중요한 조절인자라는 것을 밝혀주었고 연골 재생을 위한 치료 도구로서, RCGD 423을 이 경로의 소분자 부분 효현제로서 규정하였다. 우리의 최대 지식으로, RCGD 423은 지금까지 보고된 STAT3/MYC 신호전달의 최초 소분자 효현제이다. 약물의 효과의 분자적 및 기능적 분석은 LIF와 매우 유사한 작용 기전을 밝혀주었고, AKT/NF- κ B 경로의 활성화의 기여는 주목할만한 예외였다. 우리는 또한 RCGD 423이 온전한 조직 상황 내에서 손상된 관절 연골의 복구를 자극하여, 연골세포 이동 및 새로운 매트릭스의 침착을 촉진할 수 있음을 보여주었다. 종합적으로, 이들 결과는 인간 관절 연골세포에서 LIF/STAT3/MYC 신호전달의 기능을 규정하였고 연골 재생을 획득하기 위한 신규한 치료 전략을 동정하였다.

[0482] 태아 및 성체 관절 연골세포는 물질대사, 매트릭스 침착, 증식 및 이동의 전혀 다른 기본 수준을 증명하였고, 우리는 LIF/STAT3/MYC 신호전달 축의 고활성화에 기인하여 이들 특성이 태아 세포에서 증강된다는 것을 전사 및 단백질 수준에서 보여주었다. 이 경로가 성체 연골에서 대개는 불활성화인 채로 남아있지만, 태아-유사 기능적 프로파일을 채택하도록 성체 연골세포를 자극하는, LIF의 첨가를 통해 활성화시킬 수 있다. 연골세포 분화 상태의 조절인자에 대한 고수율 스크리닝은 초기 표현형의 보유를 촉진하는 강력한 작용제로서 RCGD 423을 동정하였고, 2차 분석은 RCDG 423이 그들의 천연 3D 미세환경에서 관절 연골세포의 높은 증식을 촉진하고 SOX9, COL2A1 및 다른 연골발생 유전자의 발현으로 특징되는 연골 의무의 결여없이 이들 세포에서 세포 호흡, 생존 및 이동을 자극한다는 것을 입증하였다. 중요한 것은, RCGD 423은 아그레카나제(ADAMTS4/5) 및 콜라게나제(MMP13)를 포함한 이화작용 효소의 활성화없이 모든 이들 변화를 유도한다는 것이다. FGF 및 PDGF를 포함한 몇몇 성장 인자는 성체 관절 연골세포의 증식 반응을 유도하는 것으로 확인되었다. 그러나, 이러한 자극의 부작용은 과도한 이

화작용 반응이고 연골세포가 연골 구조 및 기능적 특성을 지속할 수 없는 섬유아세포-유사 세포로 탈분화된다. 우리의 연구는 관절 연골 재생 및/또는 복구와 관련하여 이전에 연구된 성장 인자(FGF-2, PDGF-BB) 또는 모세포(TGF- β 1, BMP-4, GDF5)과 현저하게 상이한, RCGD 423의 고유한 작용 방식을 명확하게 보여주었다.

[0483] LIF 및 IL-6 사이토카인 패밀리의 다른 구성원은 다양한 세포 상황에서 증식 및 재생을 매개하는 것이 확인되었다. IL-6 및 OSM은 둘 모두 간에서 재생 반응의 중요한 성분(Cressman et al., 1996; Nakamura et al., 2004)이고, Stat3의 상류에서 작용하여 증식을 촉진(Li et al., 2002)시키는 것으로 확인되었다. 마우스 배아 줄기 세포(mESCs)에서, LIF는 Stat3을 활성화시켜 피더 부재 하에서 미분화 상태로 mESC를 유지시키는데 충분하다(Niwa et al., 1998; Smith et al., 1988). 또한, LIF 부재 시에 gp130의 강제 동종이량체화는 또한 mESC를 다능성 상태로 유지시킬 수 있어서, gp130의 하류 신호전달이 자가 재생에 필요한 전부임을 시사한다(Yoshida et al., 1994). 후속 작업은 gp130의 하류와 유사하게, Akt의 활성화가 mESC 자가 재생에 충분하다는 것을 보여주었다(Watanabe et al., 2006). LIF는 다양한 조직에서 MYC의 강력한 자극인자이고 여기서 우리는 성체 관절 연골세포에서 LIF에 의한 MYC의 두드러진 활성화를 보여주었다. 이전 연구들은 다른 인자와 다르게, MYC가 단독으로 성체 말단 분화된 세포에서 배아 줄기 세포에서 우세한 유전자 클러스터를 재활성화시키는데 충분함을 보여주었다(Wong et al., 2008). 우리가 본원에서 입증한 바와 같이, MYC의 수준은 급속하게 성장하는 태아 조직에서 높고, MYC-유도제에 의한 줄기 세포-유사 프로그램의 일시적이고 제어적인 상향조절은 특히 거주하는 줄기 세포가 결여된 조직에서, 조직 재생 및 복구에 유익할 수 있다. 그러나, MYC 신호전달의 장기간 상향조절은 발암성 형질전환, 비제어적 증식 및 궁극적으로 암의 위험성을 증가시킨다.

[0484] LIF의 자극이 AKT의 강력한 활성화를 유발하므로(도 30A), LIF가 ES 세포와 유사한 기전으로 연골세포에서 증식 및 세포 생존을 촉진할 수 있다고 추측하는 것은 매력적이다. 그러나, AKT의 활성화가 관찰되지 않았기 때문에, RCGD 423에 의해 구동된 반응에 대해서는 명백하게 그 사례가 아니다. 이러한 차이는 pSTAT3 및 MYC의 유도가 LIF 및 RCGD 423 둘 모두에 의해 유도된 증식 반응을 주로 담당한다는 것을 시사하고, 이는 우리의 다른 데이터와 일치한다. 또한, 다른 데이터는 RCGD 423가 gp130에 직접 결합할 수 있다고 시사하며, 이러한 상호작용이 잠재적인 입체형태 변화 또는 이량체화 사건을 통해, gp130을 통한 신호전달을 어떻게 구동시키는 가는 설명이 남아있다. 주목할 것은, 우리의 모델링을 기반으로 약물과 상호작용할 수도 있는 4개 아미노산의 결실은 간세포 선종에서 STAT3의 과활성화와 연관이 있었다(Rebouissou et al., 2009). 다른 분석된 종양에서, 인근 잔기의 결실은 리간드 부재에서 gp130의 동종이량체화를 촉진하였고, RCGD 423이 가역적인 방식으로 유사한 분자적 결과를 촉진하도록 작용하는지에 대해서 추가적인 실험을 수행할 것이며, LIF와 RCGD 423 간 신호전달의 미세한 차이를 설명할 수 있을 것이다.

[0485] 연골 생물학 및 발병에서 IL-6 패밀리 구성원의 기능은 상당한 연구의 초점이어 왔다(문헌 [Kapoor et al., 2011]에서 고찰). IL-6 및 온코스타틴 M 둘 모두는 프로테오글리칸 분해 및 GAG 절단의 촉진 및 염증성 세포의 동원을 포함한 작용 기전으로, 류마티스성 관절염에서 질환 진행의 매개인자로서 관여되었다(Guerne et al., 1989) (Fearon et al., 2006; Manicourt et al., 2000; Nietfeld et al., 1990). 항-IL-6 수용체 요법은 중간 내지 중증 류마티스성 관절염의 사례에서 FDA에 의해 승인받았다. 추가적으로, IL-6 및 OSM은 또한 프로염증성 사이토카인으로 작용을 통해서 또는 매트릭스 파괴를 직접적으로 조절하여, 골관절염을 촉진하는 것으로 확인되었다(Beekhuizen et al., 2013; Ryu et al., 2011; Stannus et al., 2010). LIF는 또한 시험관 내에서 프로테오글리칸 재흡수를 촉진하는 것으로 확인되었다(Hui et al., 2000). 결과적으로, IL-6 패밀리의 모든 구성원은 종종 연골세포 생물학 및 발병에서 유해한 것으로 여겨진다. 우리의 데이터는 개별 사이토카인이 다른 정도로 MAPK 및 AKT를 활성화시켜서 이화작용 유전자에서 다양한 전사 반응을 일으키는 것을 보여준다(도 6A-6B). 또한, OSM은 pSTAT3 또는 MYC의 어떠한 상향조절도 유발시키지 않지만, 이들 단백질의 수준은 증가되었다. 이는 OSM 및 LIF가 동일한 이종이량체 수용체 복합체(LIFR/gp130)를 통해 신호를 전달할 수 있기 때문에 특히 흥미롭다. 이들 데이터는 연골세포에서 IL-6 패밀리 구성원에 대응하여 상당한 다양성이 존재하고 개별 사이토카인(예를 들어, IL-6 및 LIF)이 양성(증식의 유도) 및 음성(이화작용 유전자 발현의 증가) 효과 둘 모두를 가질 수 있음을 시사한다. RCGD 423은 gp130 신호전달의 하류 효과의 일부, 예컨대 STAT3/MYC 활성화로부터 AKT/NF- κ B 활성화와 결합되어 있지 않기 때문에, 이러한 이야기의 흥미로운 새 국면을 제시한다. 적대적 환경, 즉 관절염 및/또는 염증이 생긴 연골에서 RCGD 423 자극의 분자적 출력의 추가 연구가 보장되어 진행 중이다.

[0486] 우리는 RCGD 423이 관절 연골에서 LIF에 의해 구동되는 많은 동일한 반응을 모방하여, 부분 LIF 효현제로서 기능한다는 것을 보여주었다. LIF는 신경 줄기 세포 자가-재생(Shimazaki et al., 2001; Wright et al., 2003), 신장 전구 세포의 유지(Tanigawa et al., 2015), mESC 자가-재생(Smith et al., 1988), 인간 ESC에서 순수한 다능성의 확립(Chen et al., 2015) 및 심장 재생(Zou et al., 2003)을 포함하여, 많은 조직 및 시스템에서 기

능한다. RCGD 423이 이들 시스템에서 LIF를 대체할 수 있거나, 또는 아마도 연골세포에서 우리가 결정한 바와 같이 우수한 분자적 신호전달 프로파일을 산출할 수 있는지 여부는 줄기 세포 생물학 및 재생 의학에서 잠재적인 주요 임상 용도와 함께 흥미로운 질문들이 된다.

[0487] **실험**

[0488] **연골세포 준비.** 성체 관절 연골세포는 국립 질환 연구 교환(NDRI)에 의해 제공되는 정상 연골 표본에서 유도시켰다. 태아 관절 연골은 선택 종류 후 획득하였다. 모든 인간 표본은 사전 동의 후 임의의 개인 식별 정보없이 획득하였다. 돼지 연골세포는 건강한 5-6월령 유카탄 미니페지의 관절 연골에서 획득하였다. 연골세포 단리, 처리 및 분석에 관한 상세한 설명은 후보의 실험 절차를 참조하면 된다.

[0489] **RNA-서열분석 및 분석.** RNA 라이브러리를 준비하였고 UCLA 임상 마이크로어레이 코어에서 서열분석하였다. RNA 단리, 서열분석 및 데이터 분석에 관련된 상세 사항은 후보의 실험 절차를 참조하면 된다.

[0490] **고수율 소분자 스크리닝.** 전체 사지 세포는 Col10a1-mCherry 이식유전자를 보유한 E13.5에서 절개된 마우스 배아(JAX 스톡 번호 017465)로부터 단리하여, 웰 당 2,000개 세포로 플레이팅하고, 14일 동안 배양하였다. 스크리닝에 관한 상세한 설명을 위해 후보의 실험 절차를 참조하면 된다.

[0491] **통계 분석.** 기술 통계학을 각각의 데이터 세트에 대해 수행하였고 데이터는 집합 분석을 위해 조합하였다. 데이터를 그래프로 전환하였고 통계 분석은 GraphPad 소프트웨어(La Jolla, CA)의 Prism 6를 사용해 수행하였다. Holm-Sidak 방법 또는 단측 ANOVA를 사용하는 다중 비교에 대한 보정을 하지않거나 또는 보정을 하여 기술 통계학, Student T 검정을 적용하고 Dunnett 또는 Student-Newman-Keul 검정을 후속하였다. $p < 0.05$ 를 유의한 것으로 간주하였다.

[0492] **세포 배양 및 처리.** 연골세포의 오직 초기 계대(0-2계대)만을 실험에 사용하여 탈분화 및 연골 표현형의 상실을 피하였다(Wu et al., 2014). 연골 외식편은 1, 2 또는 8 mm 생검 편치를 사용해 만들었고 실험 전에 각 외식편의 습윤 중량을 결정하였다. 세포 단리를 위해, 연골 조직을 이전에 기술된 대로 분해하였다(Wu et al., 2015). 생후 파라핀 삽입된 관절 및 성장판 표본은 트웬테 대학(네덜란드)의 Marcel Karperien 박사 및 캘리포니아 대학(로스앤젤레스)의 Nick Bernthal 박사가 기부해 주었다. 모든 기부받은 재료들은 익명이었고 개인 식별자를 보유하지 않았다. 세포 배양 시약은 Life Technologies, Inc.(Grand Island, New York)에서 구매하였다. 성장인자 LIF, OSM, IL-6, TNF- α , IL-1 β 는 Life Technologies, Inc.(Grand Island, New York)에서 구매하였다. STATTIC, 10058-F4, SC144 염화수소산염, 및 CP-690550는 Sigma Aldrich(St. Louis, MO)에서 구매하였다. RCGD 423(N-(4-브로모페닐)-4-페닐-1,3-티아졸-2-아민)은 합성하였고 MolPort(Riga, Latvia)가 제공하였다. 태아, 성체 및 돼지 연골세포는 10%(vol/vol) 태아 소 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(vol/vol)을 함유하는 DMEM F12 배지 중에서 37°C에 95% 보조의 습윤 분위기 및 5% CO₂에서 배양하였다. 배지는 처리물이 추가되면 1%(vol/vol) 태아 소 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신(vol/vol)을 함유하는 DMEM F12 배지를 보충하였다. 3차원(3D) 세포 배양을 위해서, 성체 인간 관절 연골세포는 이전에 기술된 바와 같이(Wu et al., 2014), Lonza(Walkersville, MD)의 X-vivo 15 혈청 무함유 배지 중 Cosmo Bio(Carlsbad, CA)의 Mebiol® 히드로겔의 10% 용액을 사용해 RCGD 423과 함께 또는 없이 항온반응시켰다.

[0493] **고수율 소분자 스크리닝.** 전체 사지 세포는 Col10a1-mCherry 이식유전자를 보유하는 E13.5에서 절개한 마우스 배아로부터 단리하였다. 마우스는 JAX(스톡 번호 017465)에서 구매하였다. 웰 당 2,000개 세포를 ThermoLabs 멀티드롭 384 분배기를 사용해 웰 당 배양 배지(1% FBS, 1% 항-항 항생제, 및 10 ng/mL의 BMP-4를 갖는, 페놀 레드-무함유 DMEM/F12)에 두었고, 각 웰은 음성 대조군으로 사용한 플레이트의 첫번째 및 마지막 2개 컬럼을 제외하고, 고유한 화합물을 함유하였다. 다음으로, 플레이트는 플라스틱 덮개로 덮어서 항온반응기에서 37°C에서 14일 동안 저장하였다. 영상화 전에, Hoechst를 핵 염색제로서 첨가한 후 분자적 장치 ImageXpress 플레이트 판독기를 사용해 mCherry 및 Hoechst 신호를 정량하였다. 사용된 배율은 10X였고, 각각의 웰은 사분면으로 영상화하였고, 전체 웰을 총 4개 영상으로 스캐닝하였다. ImageXpress 소프트웨어를 사용하여 영상을 분석하였고 형광발광 신호를 정량하였다. 총 170,000개 화합물을 스크리닝하였다.

[0494] **세포 물질대사의 분석.** 미토콘드리아 검정법, 세포 산소 소비 및 미토콘드리아 기능을 제조사의 설명서에 따라서 XF24 장비(Seahorse Biosciences)를 사용하여 기본 호흡을 측정하여 수행하였다. 시험된 세포(웰 당 100,000개 세포)는 시험 전 48시간에 24웰 시험 플레이트에 플레이팅하였다. 산소 소비 속도 및 세포의 산성화 속도는 최대 60분까지 10분 마다 측정하였다(1-6 속도).

[0495] **항체 염색 및 유세포분석법.** 유세포 세포 분류(FACS) 분석을 위해, 세포를 콜라게나제 2(Worthington) 및

Tryple Select(Invitrogen)를 사용해 단일 세포 현탁물로 해리시킨 후 PE 또는 APC 접합된, LIF 수용체(LIFR) 또는 BMP 수용체 1B(BMPRI1B)에 대항하는 단일클론 항체(R&D Systems에서 입수)와 항온반응시켰고, PE-Cy7 접합된 CD34 항체는 캘리포니아, 샌디에고 소재의 BD Biosciences 또는 BioLegend에서 구매하였다. PE, APC 또는 PE-Cy7이 접합된 이소타입 대조군 항체는 BD Biosciences에서 구매하였다. 항온반응 후, 세포는 1% 소 혈청을 함유하는 PBS로 세척하였고 BD FACSAria 또는 LSRII 세포측정기(BD Bioscience)를 사용해 분석하였다. FACS 과 일을 이출시키고 FACSDiva 소프트웨어(BD Biosciences)를 사용해 분석하였다.

[0496] **SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯 분석.** 처리 및 미처리된 세포를 프로테아제 억제제(Pierce)를 함유하는 RIPA 용해 및 추출 완충액(Pierce, Rockford, IL)에 용해시킨 후 VirSonic 100(SP Industries Company, Warminster, PA)을 사용해 2의 전력에서 15초 펄스로 초음파처리하였다. 단백질 농도는 BCA 단백질 검정(Pierce)으로 결정하였다. 단백질은 4-15% 미니-프로틴 TGX 프리캐스트 겔을 사용해 SDS-PAGE에서 분해하고 0.2- μ m 포어-크기 니트로셀룰로소막을 사용한 트랜스-블롯 터보 트랜스퍼 팩으로 옮겼다. SDS-PAGE 러닝 완충액, 4-15% 미니-프로틴 TGX 프리캐스트 겔, 0.2- μ m 포어-크기 니트로셀룰로소막을 사용하는 트랜스-블롯 터보 트랜스퍼 팩은 Biorad(Hercules, CA)에서 구매하였다. 니트로셀룰로소막은 0.05%(v/v) Tween 20(PBST) (Corning, Manassas, VA) 중 5% 탈지유에서 차단시켰다. 다음으로 막을 1차 항체로서, Cell Signaling(Danvers, MA)의 포스포-STAT3(#9131), MYC(#5605), NF- κ B p65(#D14E12), pAKT(#9272) 히스톤 3(#9715); Abcam(Cambridge, MA)의 MEK1/2(ab70613) 및 p38(ab795)과 밤새 항온반응시켰다. 0.05%(v/v) Tween 20(PBST)을 함유하는 PBS로 세척 후, 막을 염소 항-토끼 IgG(H+L) 2차 항체(Thermo Scientific Rockford, IL)와 항온반응시켰다. 세척 후, 막을 클라리티 웨스턴 ECL 블롯팅 기질(Hercules, CA)로 발색시켰다.

[0497] **클론 분석.** 클론 분석을 위해, 연골 세포를 FACS로 분류하였고 1% FCS가 보충되고 LIF 또는 RCGD 423이 있거나 또는 없는 DMEM/F12 배양 배지 중에서 1 세포/웰로 96웰 배양 플레이트에 넣었다. 4주 후 클론(50개 이상의 세포를 갖는 콜로니)을 각 배양 조건에 대해 적어도 300개 웰에서 광학 현미경을 사용해 계속하였다.

[0498] **아포토시스 및 증식의 결정.** TdT-매개 dUTP 틸-말단 표지화(TUNEL) 또는 EdU 검정법을 각각 제조사의 프로토콜에 기술된 바와 같이, 동소발생 세포 사멸 검정 키트(TUNEL, Roche Diagnostics GmbH, Germany) 또는 Invitrogen(Carlsbad, CA)에서 입수한 Click-iT® 검정 키트를 사용하여 수행하였다. EdU 검정의 경우, 외식편을 고정 전 24시간에 EdU 처리하였다. 염색 후 절개부를 형광 현미경을 사용해 분석하였다. 아포토시스는 아넥신 V-FITC(Miltenyi Biotec, San Diego, CA) 항체를 사용하여 Fortessa(BD Biosciences, San Jose, CA) 세포측정기를 이용한 유세포측정으로 평가하였다. 증식의 경우, 제조사의 프로토콜에 따라 BrdU 검정법(BD Biosciences, San Jose, CA)을 사용하였다.

[0499] **배양 중 BMPRI1B 단백질 유지의 평가.** BMPRI1B+LIFR+ 인간 성체 관절 연골세포를 FACS를 사용해 분류하였고 1% FBS가 보충된 DMEM/F12 배양 배지(Invitrogen) 중의 웰 당 10,000개 세포 밀도로 96웰 배양 플레이트에 넣었다. 성장 인자 또는 RCGD 423을 플레이트 시점에 첨가하였다. 1일, 3일 및 7일 후 배양물을 BMPRI1B에 대항한 항체를 사용해 FACS를 이용하여 재분석하였다.

[0500] **RNA 단리 및 qPCR.** 전체 RNA는 제조사의 프로토콜에 따라서 RNeasy 마이크로 키트(QIAGEN, Valencia, CA)를 사용해 추출하였다. 정량적 역전사 PCR은 BioRad T100 열순환기(Bio-Rad, Hercules, CA)를 사용해 수행하였다. 프라이머 서열은 필요시 입수할 수 있다.

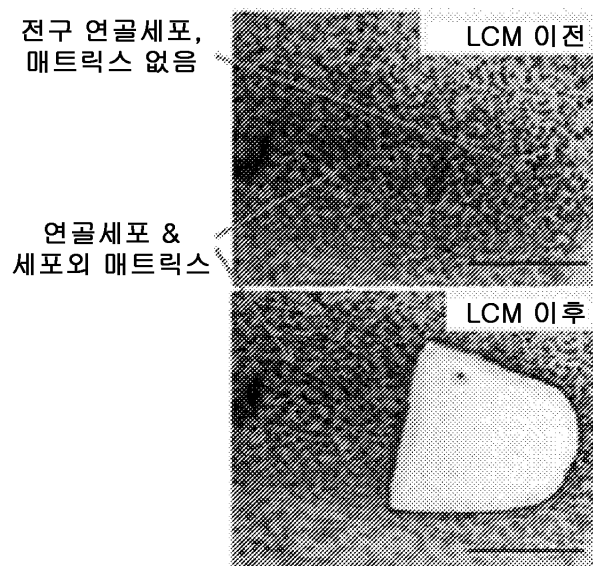
[0501] **RNA 서열분석 및 데이터 분석.** RNA 라이브러리는 TruSeq 키트 (Illumina)를 사용하여 UCLA 임상 마이크로어레이 코어에 의한 서열분석을 위해 준비하였다. 라이브러리는 1 X 50 bp에서 HiSeq 2000/2500 상에서 서열분석되었다. 전사물 수준은 기대값 최대화(RSEM; (Li and Dewey, 2011)에 의한 RNA-Seq를 사용해 평가하였다. 관독값은 RefSeq 주석을 사용해 인간 게놈(hg19)에 대해 맵핑되었다. 쌍별 차등 발현 평가는 방법 EBSec를 사용해 수행하였고(Leng et al., 2013), 유전자는 5% 미만의 거짓 발견 비율을 기반으로 차등적으로 발현되는 것으로 간주하였다(차등적으로 발현될 사후 확률 < 0.05). 유전자 존재론(GO) 분석은 DAVID를 사용해 수행하였다. 유전자 세트 농후화 분석(GSEA)은 MSigDB를 사용해 수행하였다. 1.5가 넘는 배수 변화를 갖는 유전자의 순위별 목록을 GSEA에 대한 입력값으로 사용하였다.

[0502] **이동 검정법.** 세포를 12-웰 플레이트(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)의 Millicell 8 μ m Transwell® 삽입물(Millipore, Billerica, MA)에 위치시키고 Tocris Bioscience(Bristol, UK)의 10 μ M RCGD 423, 10 μ M MYC 억제제(10058-F4) 또는 10 μ M STAT3 억제제(STATIC)로 자극시켰다. 막을 가로질러 이동된 세포를 처리 48시간 후에 계측하여 정량하였다.

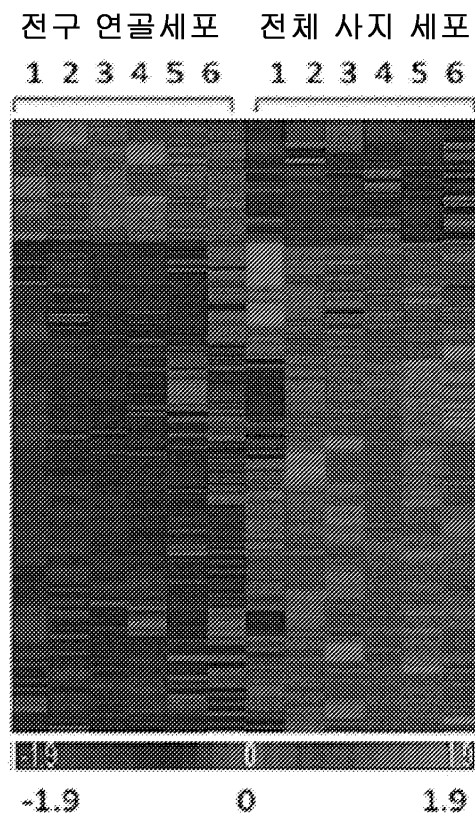
- [0503] **GAG 및 DNA 검정법.** 연골 외식편을 PBS로 세척한 후 직접 분해시키거나 또는 -20℃에 보관하였다. 분해를 위해, 외식편을 18.5 µg/mL 요오도아세트아미드 및 1 µg/mL 펩스타틴 A를 함유하는 Tris/에틸렌 디아민 테트라-아세트산 (EDTA) 완충액(pH 7.6) 중 1 mg/mL 프로테이나제 K로 구성된 분해 완충액에 16-72시간 동안 56℃에서 옮겼다. 완전한 분해 후, GAG 함량은 표준물로 콘드로이틴 설페이트를 사용하고 520 nm의 흡광도에서 Infinite M1000 Pro 마이크로플레이트 판독기(Tecan)를 사용하여 에틸렌 디아민 테트라-아세트산 완충액(14.2 g/L Na₂HPO₄ 및 3.72 g/L Na₂EDTA, pH 6.5)과 포스페이트 완충액 중 1,9-디메틸메틸렌 블루 클로라이드 염색으로 분광분석적으로 결정하였다. 외식편의 총 DNA 양은 Qubit 1.0 형광계(Invitrogen)를 사용하여 CyQuant DNA 키트(Molecular Probes by Life Technology)에 의해 결정하였다.
- [0504] **콜라겐 II ELISA.** 배양된 외식편은 먼저 고환 히알루로니다제(0.05% in 50mM HEPES)에서 2시간 동안 37℃에서 분해하였다. 0.5M 빙초산을 분해 용액에 첨가하여 콜라겐 펄을 최대화시키고 최고 펩신 접근성을 제공하였다. 다음으로 회전과 때때로 가벼운 와류를 조합하여 4℃에서 18-24시간 동안 펄렛을 펩신(250 µg/mL)을 사용해 더 분해시켰다. 차가운 Tris 베이스 및 NaOH를 분해 용액에 첨가하여 아세트산을 중화시켰다. 분해 용액을 강력하게 즉시 와류시키고, 이후에 4℃에서 밤새 회전시켜 콜라겐 가용성을 극대화하였다. 튜브를 원심분리하여 미분해된 조직 및 상등액을 분리시켰다. 임의의 미분해된 조직에 대해 분해 과정을 다시 수행하였다. 모든 상등액을 ELISA를 위해 배합하였다. 상등액 중 콜라겐 II의 농도는 제조사의 설명서에 따라 I/II형 콜라겐 검출 키트(Chondrex, Inc, Redmond, WA)로 측정하고 실험 전에 결정된 외식편의 습윤 중량 또는 DNA 함량에 대해 정규화시켰다.
- [0505] **분자 모델링.** RCGD 423 및 gp130의 세포외 도메인 사이의 도킹 실험을 Swiss Dock 서버 상에서 수행하였다(Grosdidier et al., 2011). PDB 구조 1I1R 및 3L5I를 사용하였다(Berman et al., 2000). RCGD 423의 구조는 PRODRG 서버를 사용해 최적화시켰다(Schuttelkopf 및 van Aalten, 2004). 모든 회전가능한 단일 결합은 리간드에서 회전될 수 있었고 도킹 결과를 Chimera 프로그램을 사용해 스크리닝 및 분석하였다(Pettersen et al., 2004).
- [0506] **알칼리 포스파타제 검정법.** 세포를 3.7% 포름알데히드로 고정시키고 제조사의 프로토콜에 따라서 SigmaFast 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴 포스페이트/4-니트로 블루 테트라졸륨(BCIP/NBT) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)으로 알칼리 포스파타제 활성을 위해 염색하였다.
- [0507] *실시예 19. RCGD 423 및 유도체에 대한 일반 합성 절차.*
- [0508] **일반 절차.** 2-브로모-1-페닐에탄-1-온(1.0 당량, 0.5 mmol) 및 1-(4-플루오로페닐)티오우레아(1.0 당량, 0.5 mmol)는 5 mL의 에탄올에 사전혼합하였다. 혼합물은 Syrris Asia 펌프를 사용해 원하는 체류 시간을 갖도록 예정된 유속에서 예열시킨 유리 미세유체 반응기(Syrris Asia Flow Chemistry Module)를 통해 펌핑하였다. 결과물을 플라스크에 수집하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 2 × 10 mL satd. NaHCO₃로 세척시킨 10 mL 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 배합하고, MgSO₄에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 미정제 생성물은 Teledyne CombiFlash R_f 200 상의 사전충전된 실리카 카트리지를 사용해 정제하였다. 10:90 헥산-에틸 아세테이트로 용리하여 N-(4-플루오로페닐)-4-페닐티아졸-2-아민(MPA-1/RGCD 423F)을 98% 수율로 얻었다. 동일한 방법론을 사용하여 본원에 개시된 다른 화합물을 합성하였다.
- [0509] 본 발명을 상기 실시예들을 참조하여 설명하였지만, 변형 및 변이들이 본 발명의 정신 및 범주에 포함됨을 이해하게 될 것이다. 따라서, 본 발명은 오직 하기의 청구항에 의해서만 한정된다.

도면

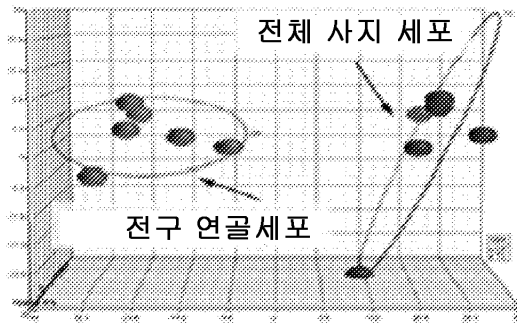
도면1a



도면1b



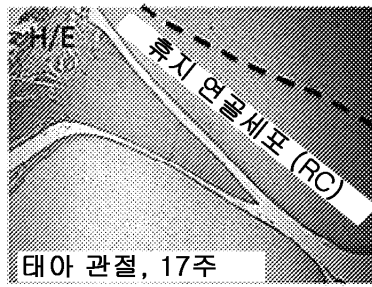
도면1c



도면1d

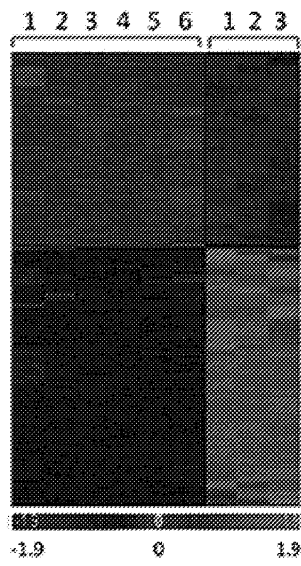
5-6주에 전구 연골세포 대 전체 사지 세포	
유전자 기호	p-값
수용체 및 부착 분자	
<i>BMPRI1B</i>	0.000134191
<i>PCDH10</i>	0.000751492
<i>PTCH1</i>	0.000635444
<i>CD44</i>	0.0151098
<i>FGFR2</i>	0.000195311
<i>FZD9</i>	0.0148514
<i>ITGA10</i>	0.0246543
<i>PCDH8</i>	0.0396394
<i>FZD6</i>	0.00291429
<i>FGFRL1</i>	0.00167931
<i>SDC4</i>	0.0224326
성장 인자/모르포겐	
<i>GDF3</i>	0.000129624
<i>PTH1L1</i>	0.0020495
<i>WNT16</i>	0.0171712
<i>SCRG1</i>	0.00548691
<i>NOG</i>	0.00513526
<i>GDF10</i>	0.0280791
전사 인자	
<i>FOXC1</i>	6.99E-07
<i>SOX5</i>	6.69E-06
<i>SOX6</i>	8.27E-06
<i>NKX3.2</i>	3.91E-05
<i>SOX9</i>	7.83E-07
<i>FOXC2</i>	6.43E-05
<i>HOXA13</i>	0.0476803
<i>GLI3</i>	0.000145827
<i>FOXA3</i>	0.0336405
<i>FOXP2</i>	0.00189269
<i>HOXD11</i>	0.0379312
<i>FOXP1</i>	0.000117552
<i>GLI2</i>	0.00126504
<i>GLI1</i>	0.000173377

도면2a

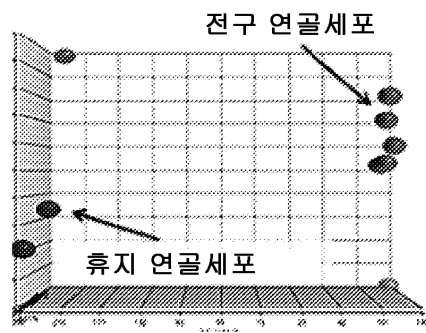


도면2b

전구 연골세포, RC
5-6주 17주



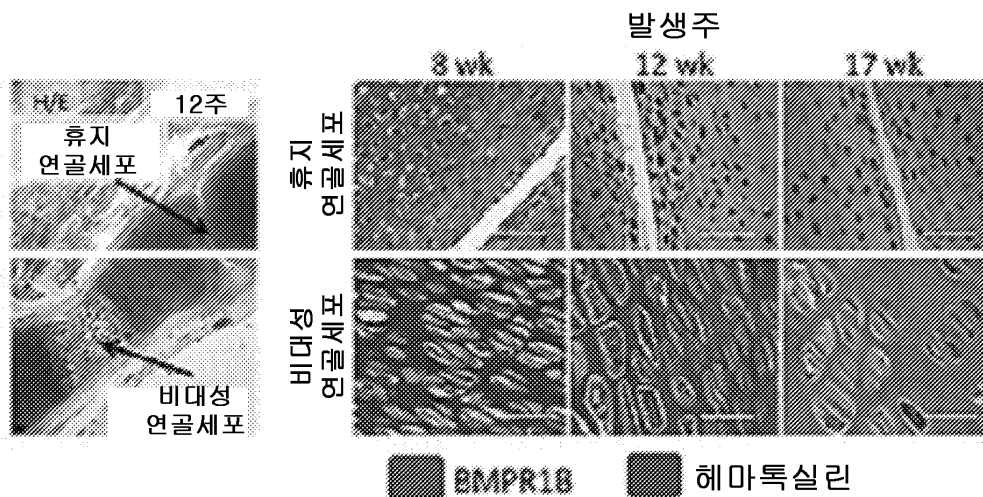
도면2c



도면2d

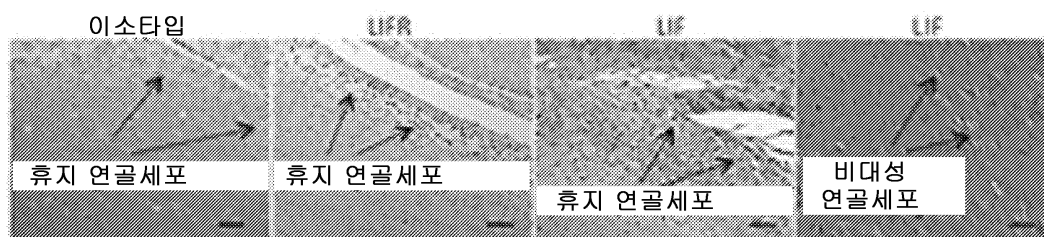
유전자 기호	p-값	배수 변화
수용체 및 부착 분자		
ICAM1	1.36E-07	181.3
CD44	2.37E-07	82.7
CD73/NTSE	3.81E-07	72.4
CD46	1.06E-07	24.2
CD109	3.40E-08	19.3
CD55	2.10E-06	18.6
CD68	1.14E-08	16.2
LIFR	1.09E-08	17.2
CD276	7.93E-09	15.4
ITGA5	1.08E-08	13.8
성장 인자/모르포겐		
LIF	2.28E-09	76.8
TGFB2	1.01E-07	37.2
BMP6	3.56E-05	20.7
NGF	5.04E-09	15.7
TGFB1	1.44E-06	7.1
BMP2	9.14E-07	5.5

도면3a

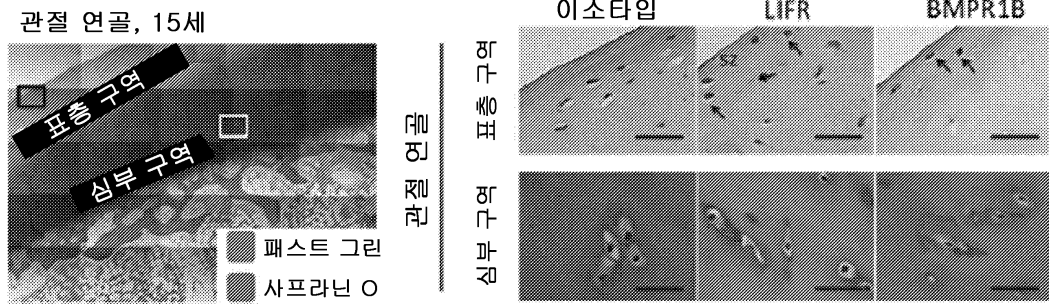


도면3b

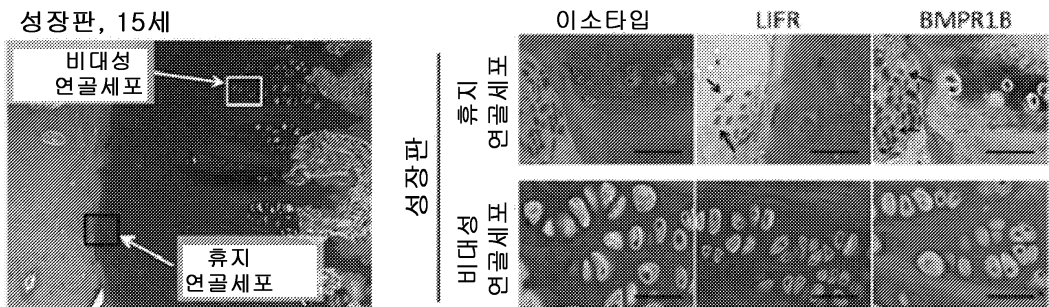
태아 연골, 12주



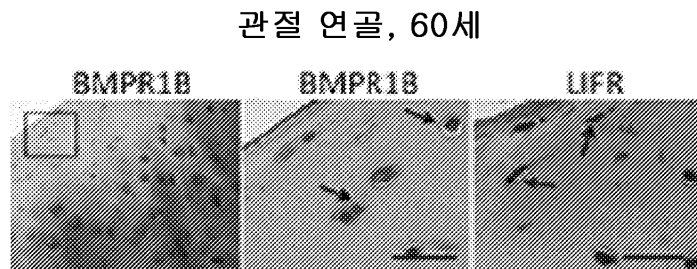
도면3c



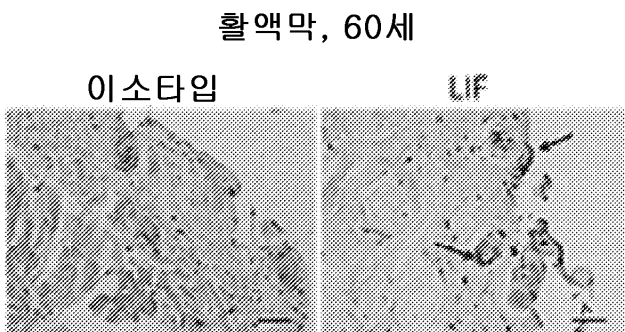
도면3d



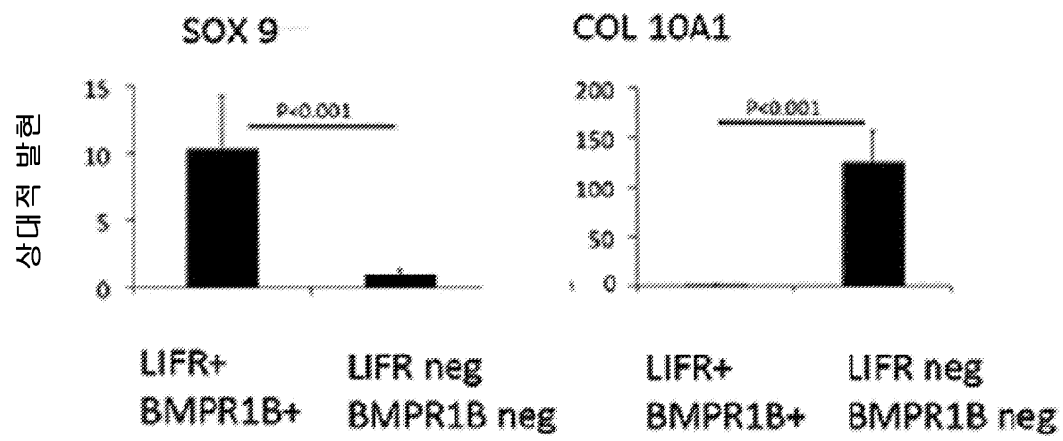
도면3e



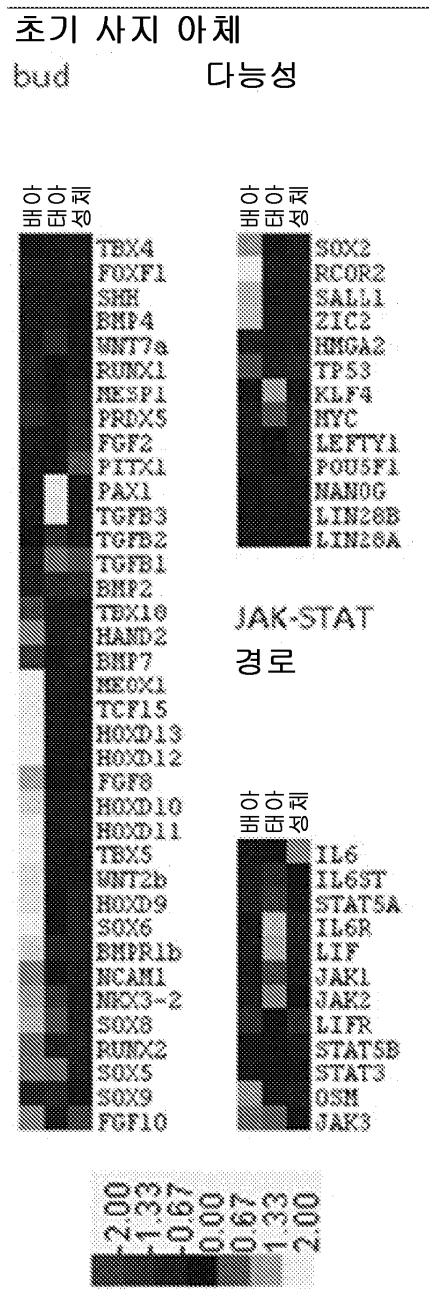
도면3f



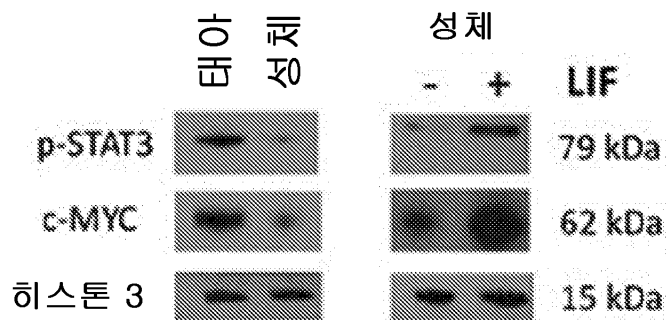
도면3g



도면4



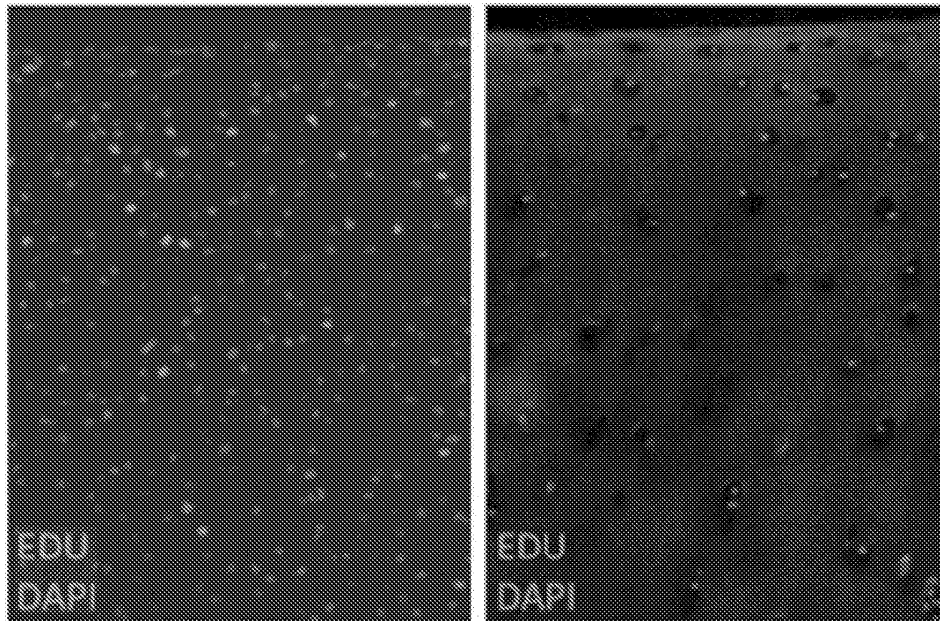
도면5a



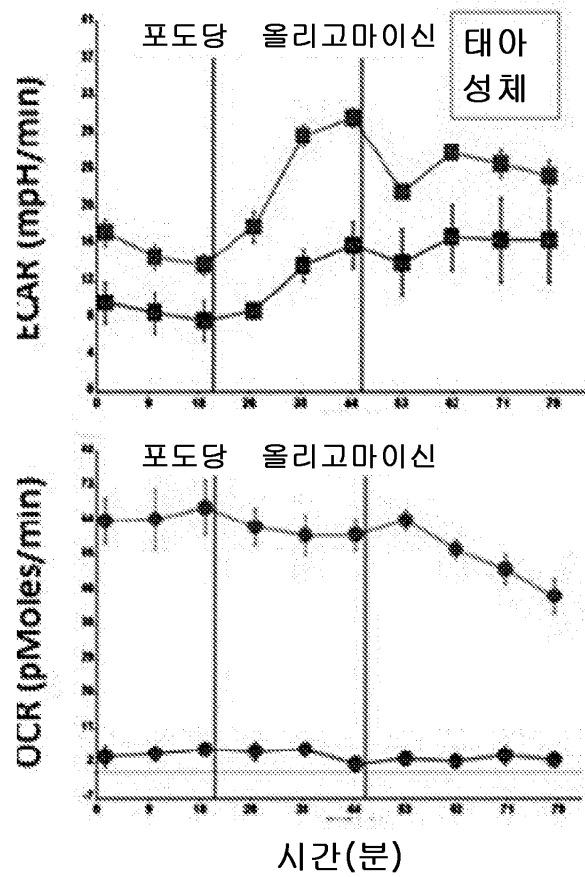
도면5b

태아 (17주)

성체

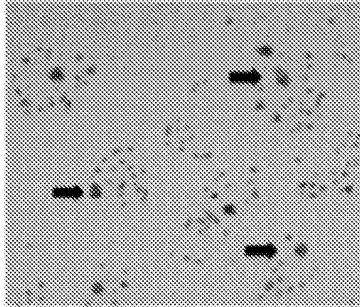


도면5c

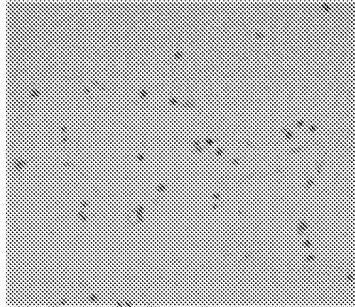


도면5d

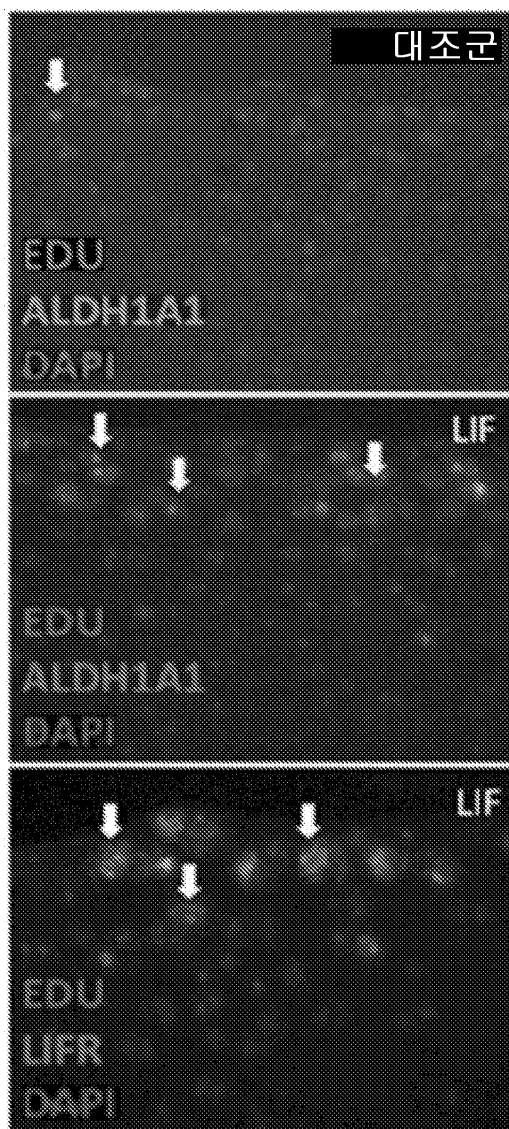
태아 (17주)



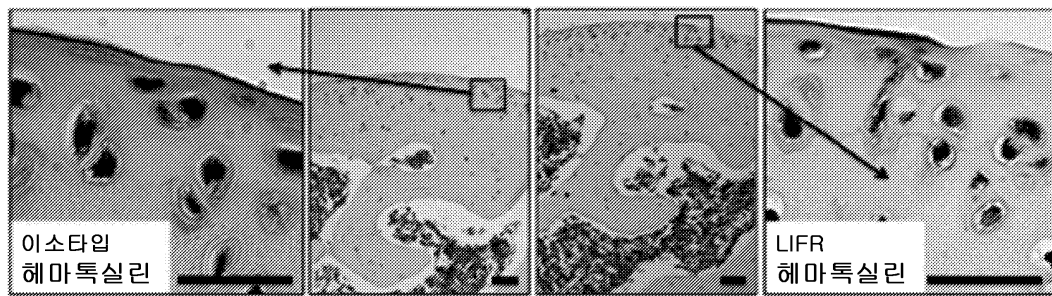
성체



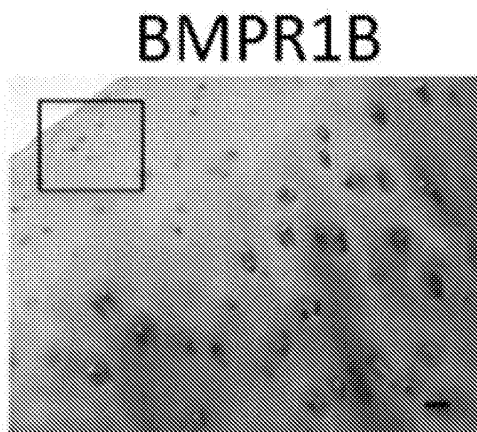
도면6



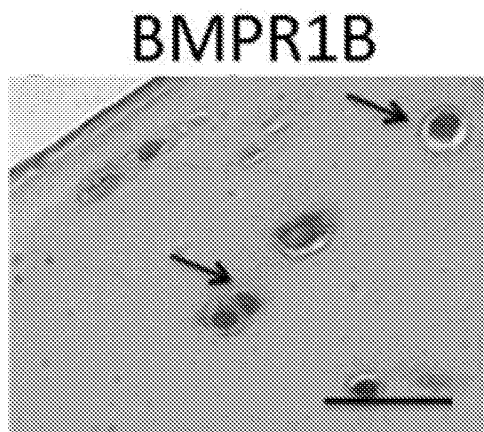
도면7



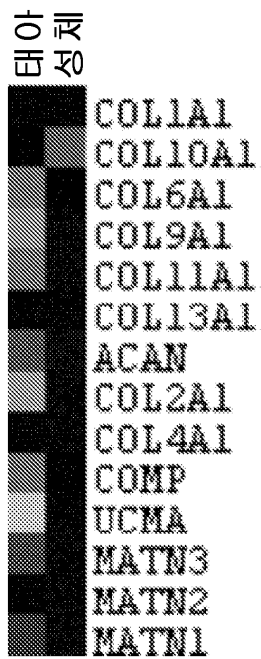
도면8a



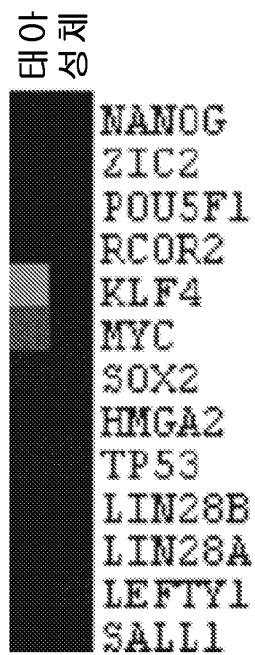
도면8b



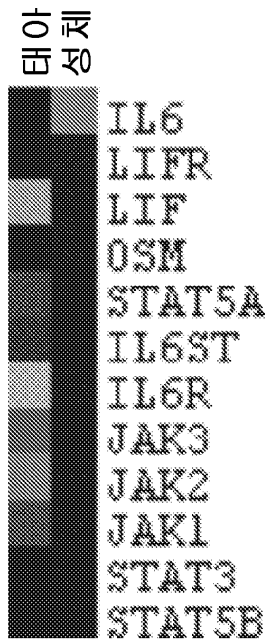
도면9a



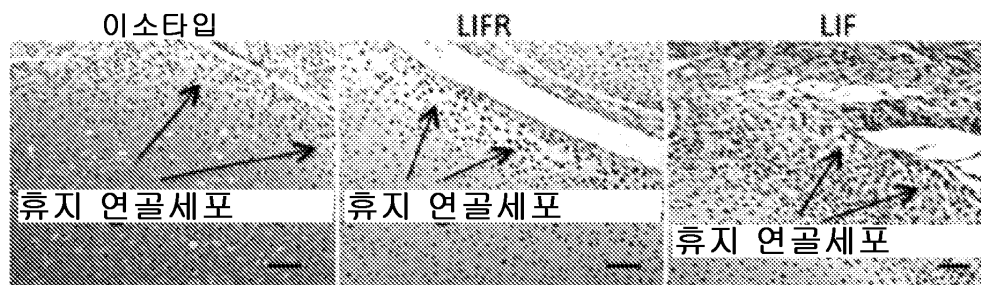
도면9b



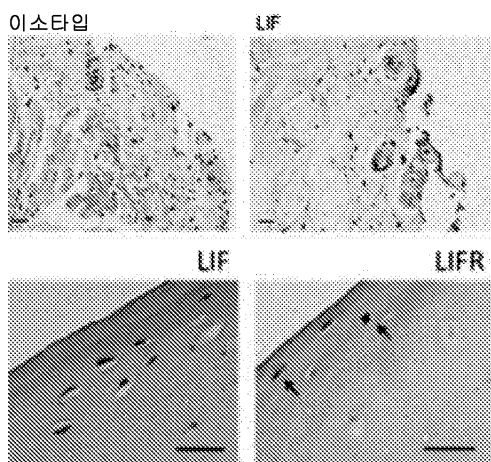
도면9c



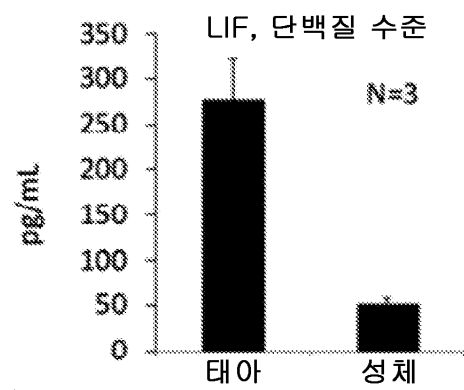
도면10a



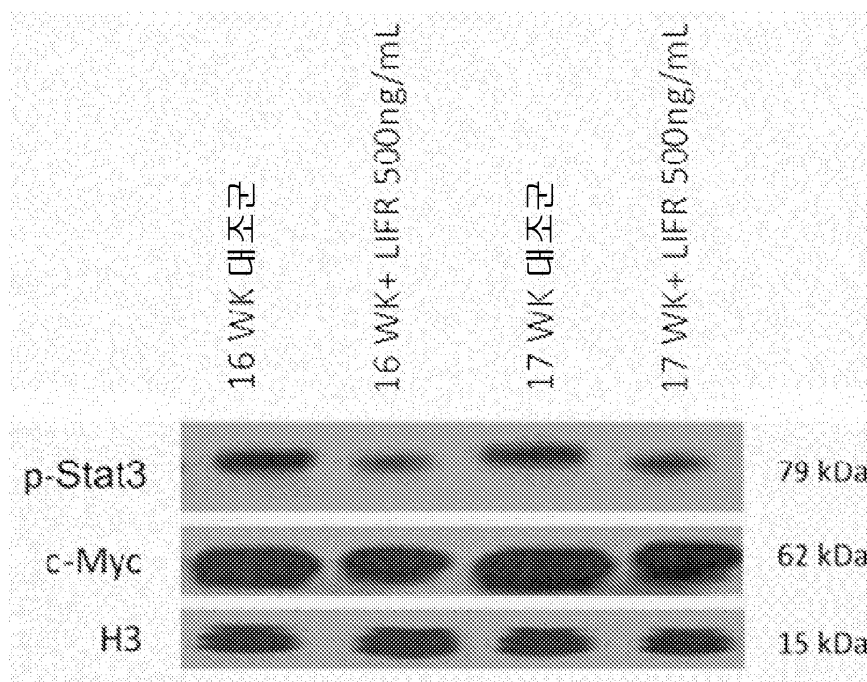
도면10b



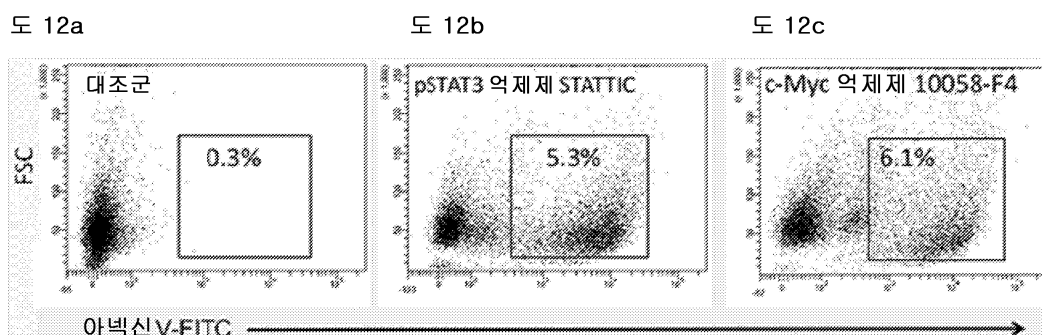
도면10c



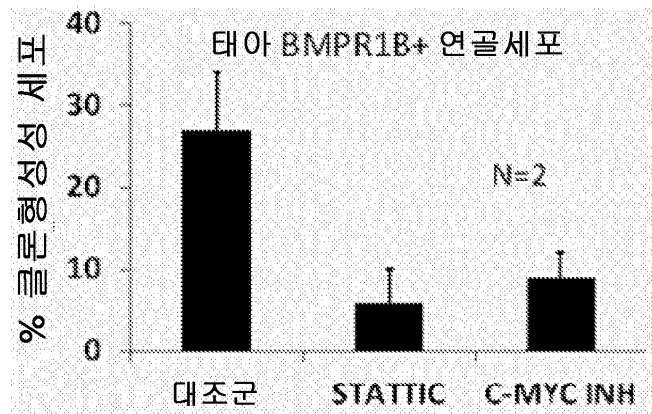
도면11



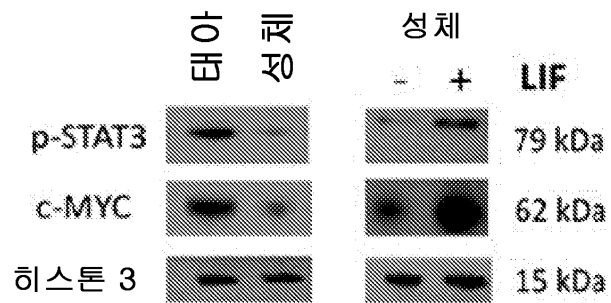
도면12abc



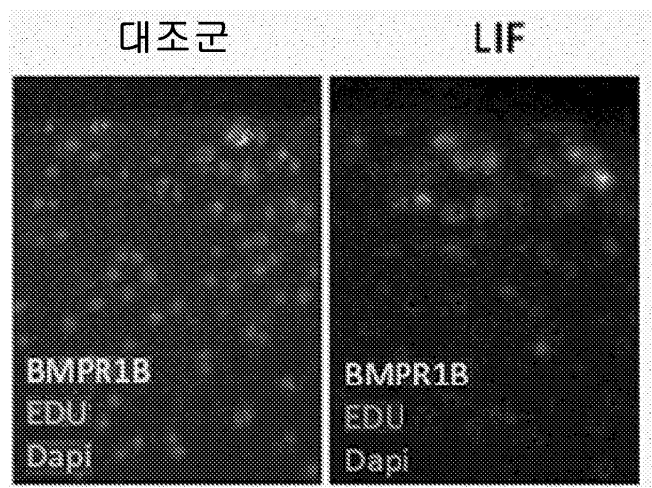
도면12d



도면13a

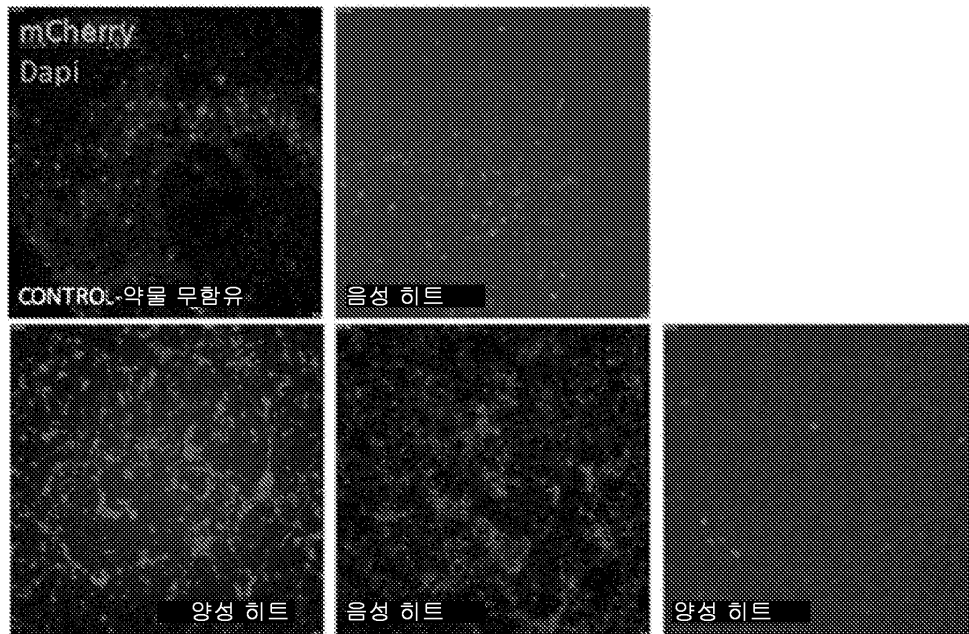


도면13b



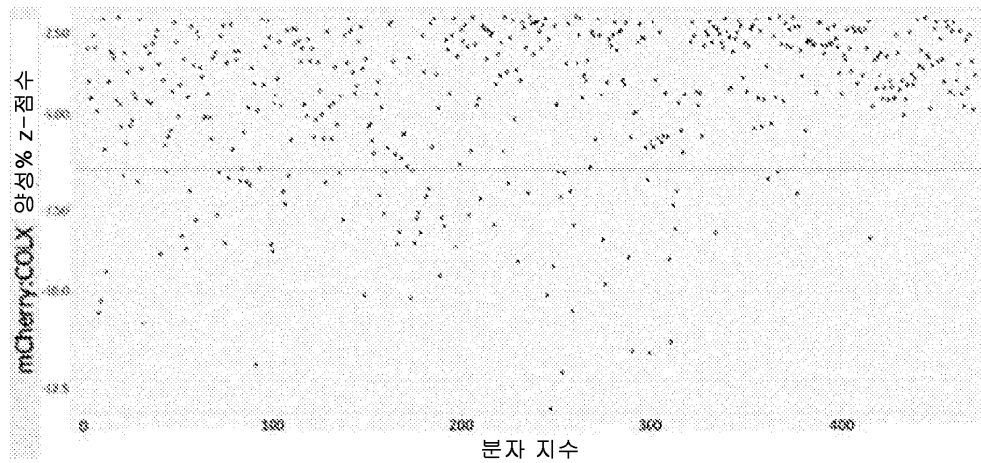
도면14

170,000 → 469 (0.276%) 결과 스펙트럼

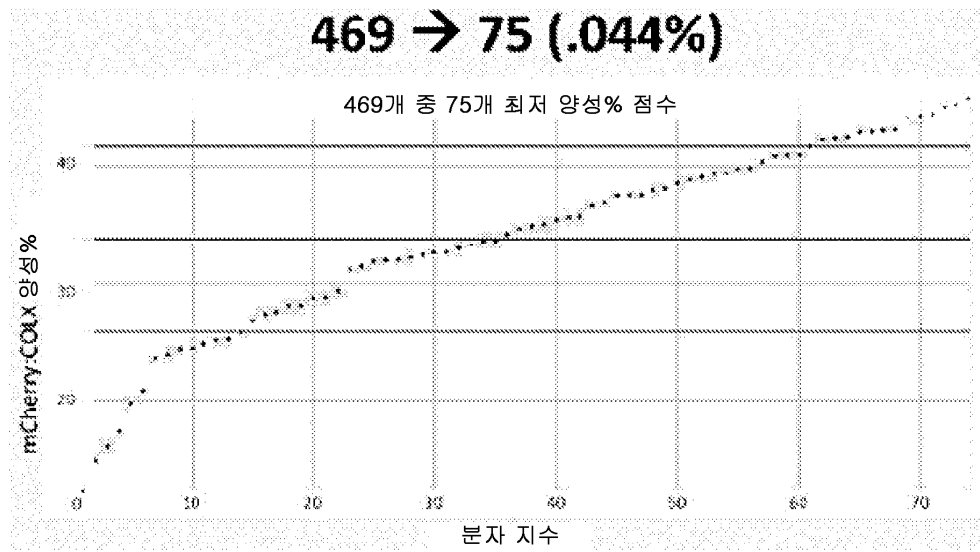


도면15

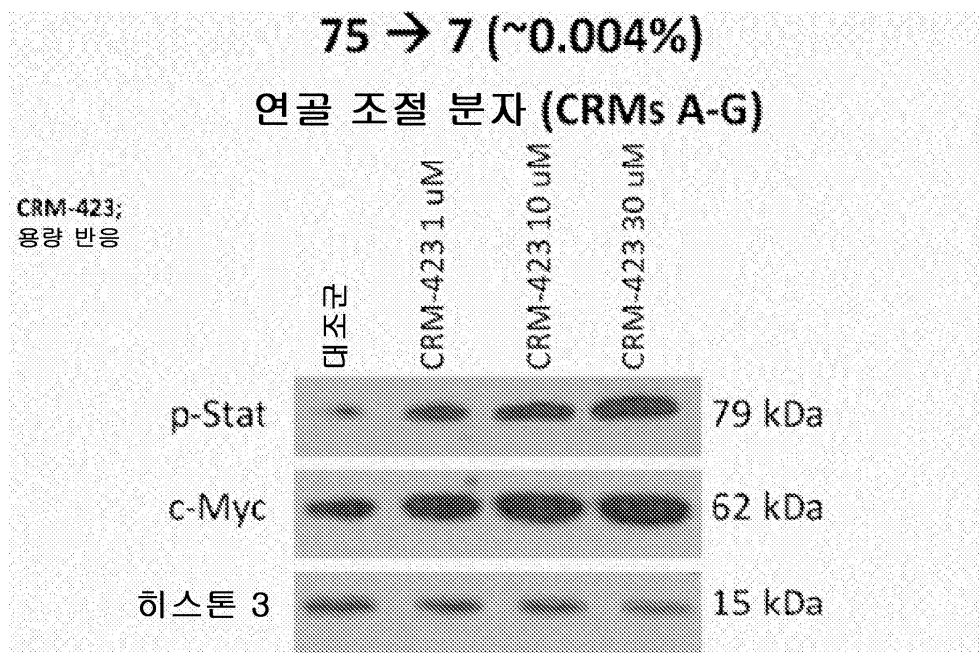
170,000 → 469 (0.276%)



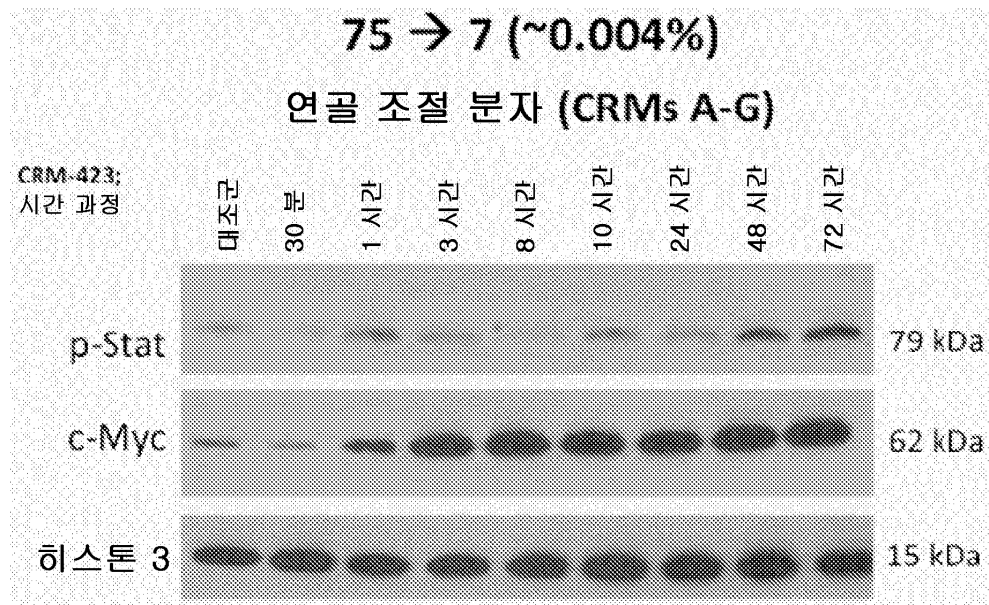
도면16



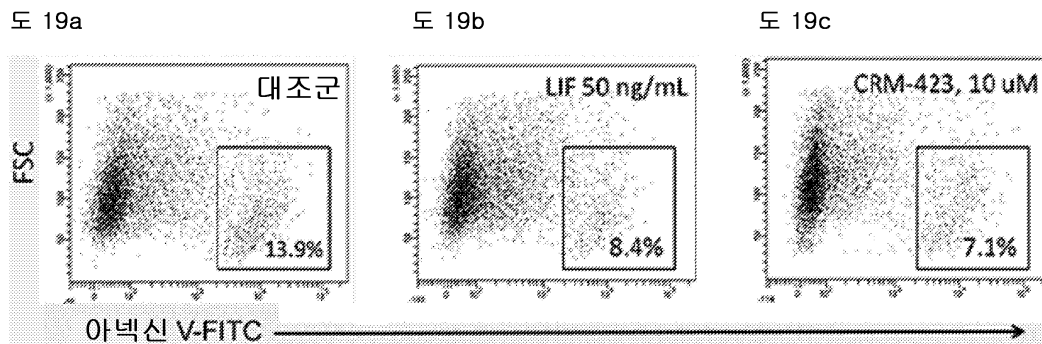
도면17



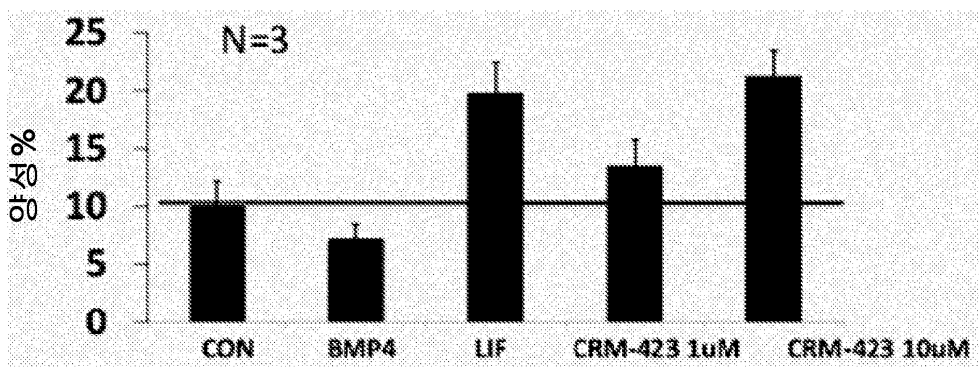
도면18



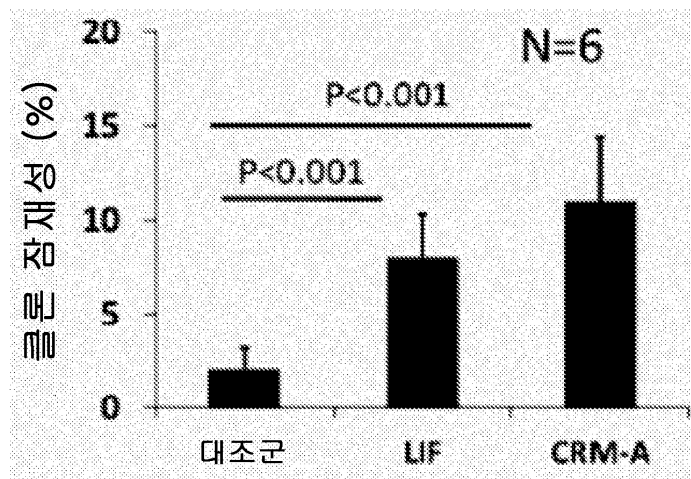
도면19abc



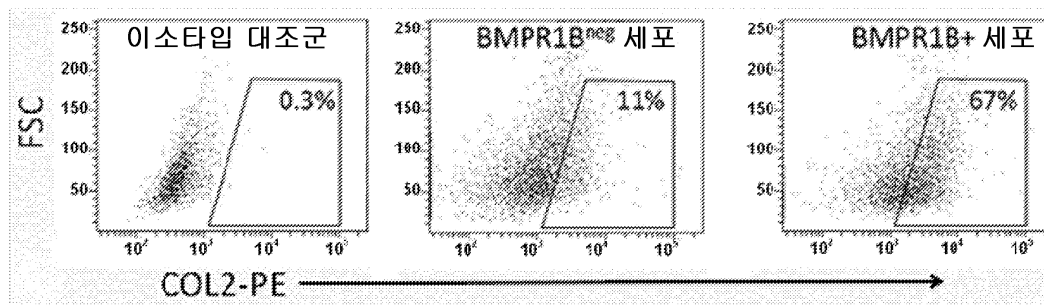
도면20a



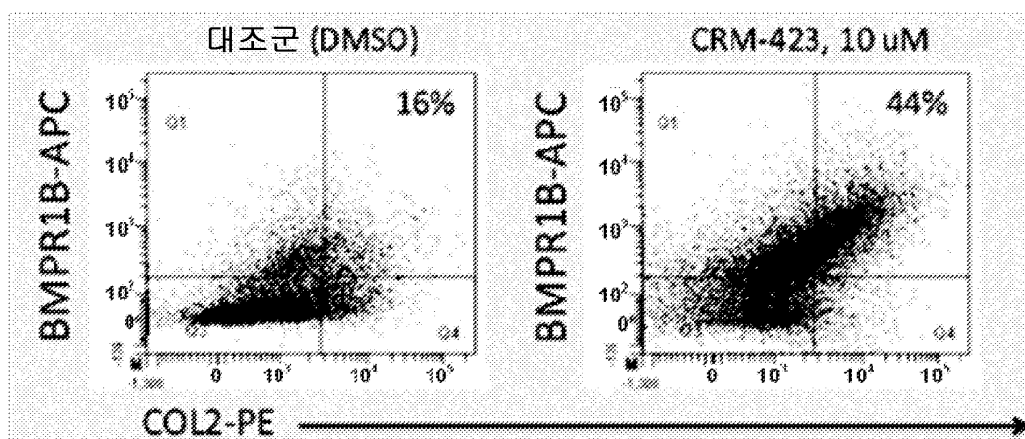
도면20b



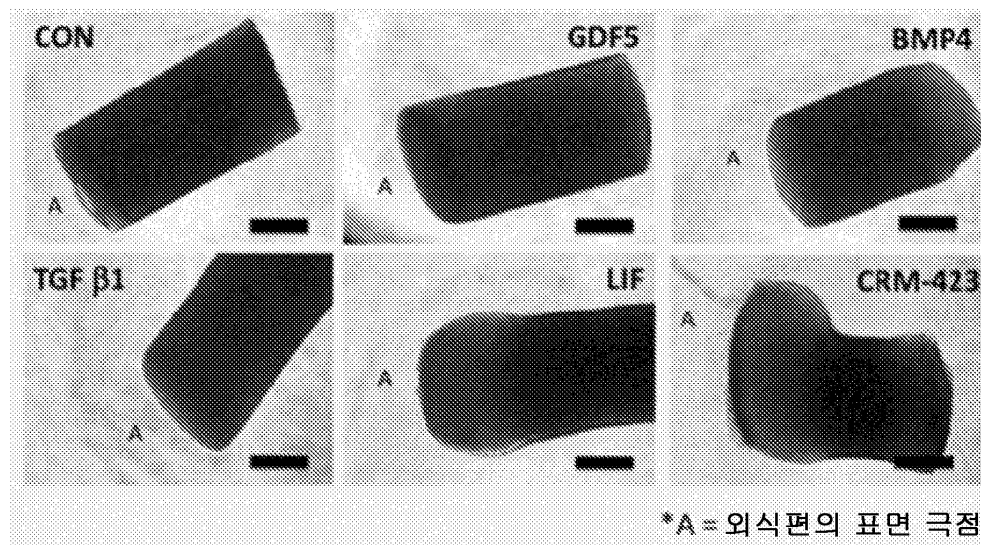
도면21a



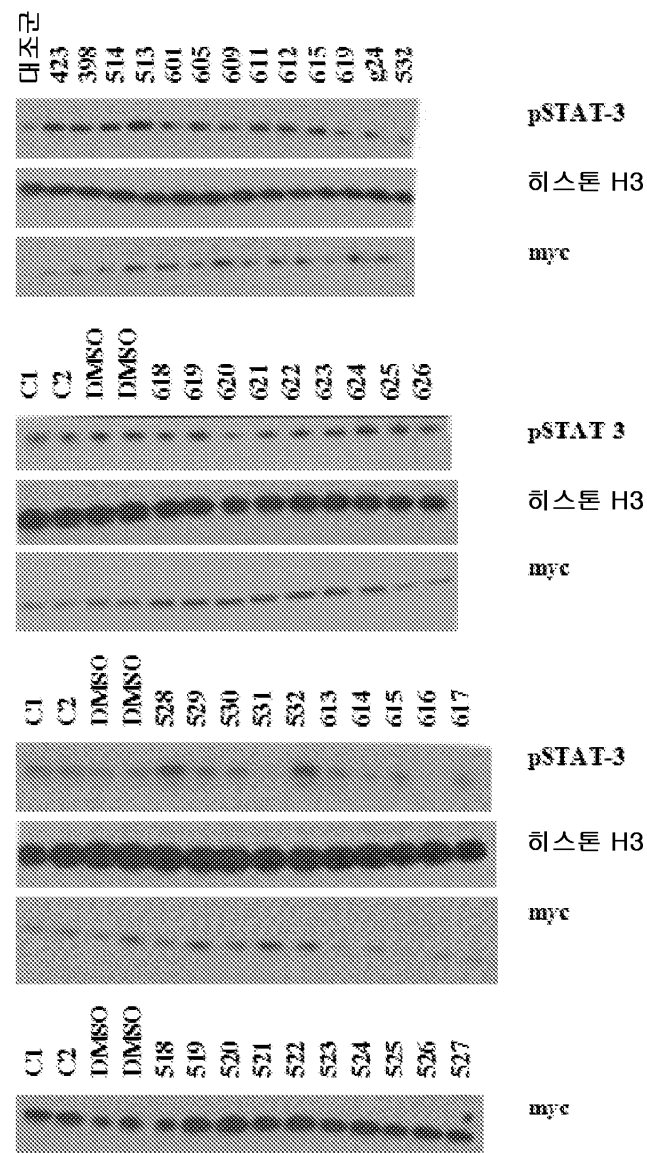
도면21b



도면22



도면23



도면24a

번호	Stat+/Myc+
500	(6-에틸티에노[3,2-e]피리미딘-4-일)-페닐-암모늄 클로라이드
501	6-에틸-N-(4-메틸페닐)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
512	4-[(2,5,6-트리메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]벤조산 히드로클로라이드(1:1)
513	6-에틸-N-(4-피리디닐)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
515	N-(4-클로로페닐)-6-에틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
398	N'-(6-에틸-2-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1,4-벤젠디아민
623	6-페닐-4-[4-(2-피라지닐)-1-피페라지닐]티에노[2,3-d]피리미딘
600	N-(4-브로모페닐)-4-(3-피리디닐)-1,3-티아졸-2-아민
602	4-[[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노]벤젠설포나미드 히드로브로마이드(1:1)
603	2-아닐리노-4-[4-히드록시-3,5-비스(2-메틸-2-프로파닐)페닐]-1,3-티아졸-3-이움 브로마이드
605	N-(4-클로로페닐)-4-(4-요오도페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
609	N,N-디메틸-N'-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)-1,4-벤젠디아민
611	N-(4-플루오로페닐)-4-[4-(메틸설포닐)페닐]-1,3-티아졸-2-아민
612	4-(3,4-디클로로페닐)-N-페닐-1,3-티아졸-2-아민
619	2-(2-아미노에틸)-5,6-디메틸-N-(3-(피리딘-4-일)프로필)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
624	1-[5-(티에노[3,4-e]피리미딘-4-일아미노)인돌린-1-일]에타논
423	N-(4-브로모페닐)-4-페닐-1,3-티아졸-2-아민
522	4-(4-(4-클로로-페닐)티아졸-2-일아미노)페놀
519	N-(4-메톡시페닐)-4-[4-(메틸설포닐)페닐]-1,3-티아졸-2-아민

도면24b

번호	Stat-/Myc-
503	6-에틸-N-(4-메톡시페닐)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
504	N-(3-플루오로페닐)-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
505	N-(4-플루오로페닐)-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
506	3-[(6-에틸-2-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]페놀 히드로클로라이드(1:1)
507	N,N-디메틸-N'-(6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,4-벤젠디아민
510	6-에틸-2-메틸-4-[4-(2-피리디닐)-1-피페라지닐]티에노[2,3-d]피리미딘 히드로클로라이드(1:1)
626	N-벤질-5,6-디메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
601	N-(2,4-디브로모페닐)-4-(4-피리디닐)-1,3-티아졸-2-아민
613	5-메틸-N,4-비스(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민
614	N-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민
616	4-(4-브로모페닐)-N-(5-메틸피리딘-2-일)티아졸-2-아민
617	2-아닐리노-4-(4-브로모페닐)-3-(2-히드록시에틸)-1,3-티아졸-3-이움
518	N-에틸-4-(4-플루오로페닐)-1,3-티아졸-2-아민
523	1-(3-{[4-(4-피리디닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)에타논
525	N-(4-클로로페닐)-4-(3-피리디닐)-1,3-티아졸-2-아민
526	4-[[4-(3-피리디닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노]벤조산
527	4-(4-클로로페닐)-N-(4-페톡시페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
530	4-(2,5-디메틸페닐)-N-(4-페톡시페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)

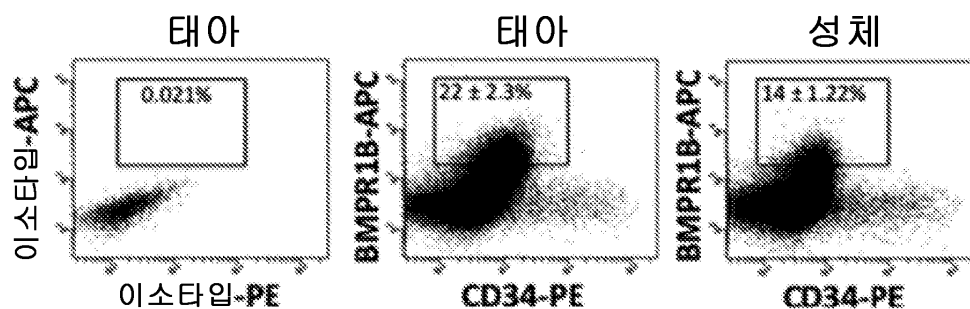
도면24c

번호	Stat-/Myc+
502	6-메틸-N-페닐티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
508	N-(4-브로모페닐)-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
509	N-(2-플루오로페닐)-6-메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민 히드로클로라이드(1:1)
520	5-브로모-N-[4-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-일]-2-피리딘아민
524	N-(2,4-디브로모페닐)-4-(4-피리디닐)-1,3-티아졸-2-아민
529	N-(4-클로로페닐)-4-(3,4-디메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
531	3-[(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)아미노]벤조산
532	4-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-에톡시페닐)-1,3-티아졸-2-아민
606	4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-N-페닐티아졸-2-아민
607	N-(4-브로모페닐)-4-(3,4-디메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
608	N,4-비스(3,4-디메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
610	4-[4-(메틸설포닐)페닐]-N-페닐-1,3-티아졸-2-아민
618	N-((1H-이미다졸-2-일)메틸)-N,5,6-트리메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
620	4-[[5-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-e]피리미딘-4-일]아미노]-N-메틸-벤즈아미드
621	5,6-디메틸-N-sec-부틸-티에노[3,2-e]피리미딘-4-아민
622	1-[(2-메틸-5,6,7,8-테트라히드로벤조티오펜[3,2-e]피리미딘-4-일)아미노]프로판-2-올

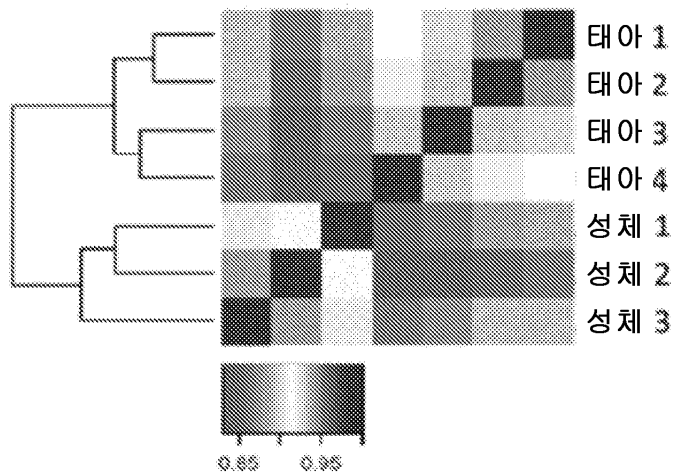
도면24d

번호	Stat+/Myc-
511	6-메틸-2-메틸-N-(3-피리디닐메틸)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민히드로클로라이드(1:1)
514	N-벤질-5,6-디메틸티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
516	6-메틸-N-페닐티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
517	6-메틸-N-(4-메톡시페닐)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민
521	4-[[4-(4-피리디닐)-1,3-티아졸-2-일]아미노]페놀
528	4-(3,4-디메틸페닐)-N-(2-메톡시페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
604	N-(3,4-디메틸페닐)-4-(4-요오도페닐)-1,3-티아졸-2-아민 히드로브로마이드(1:1)
625	6-메틸-4-(4-몰폴리닐)티에노[2,3-d]피리미딘 히드로클로라이드(1:1)

도면25a



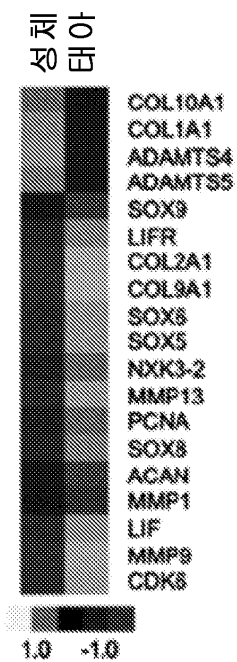
도면25b



도면25c

GO 용어	p 값
골격계 발생	8.50E-06
세포 부착	2.16E-05
콜레스테롤 생합성 과정	2.45E-05
연골세포 발생	1.85E-04
연골 발생	2.57E-04
리보솜 생물발생	0.00101
세포외 매트릭스 조직화	0.00184
콜라겐 섬유 조직화	0.00258
염색질 조립 또는 분해	0.00409
세포 형태발생	0.01851

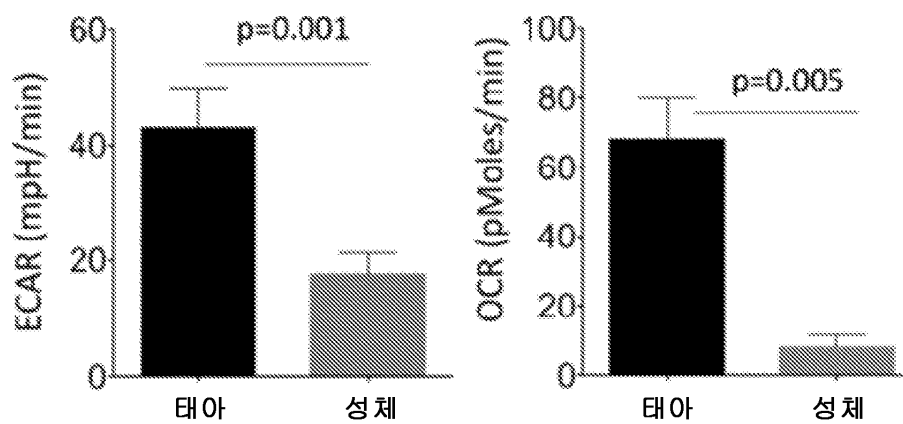
도면25d



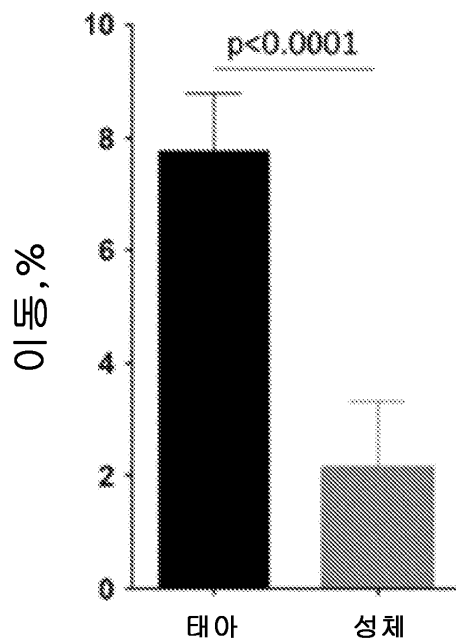
도면25e

GSEA 유전자 세트	NES	p 값	FDR
혈청에 의해 억제되는 Schlosser myc 표적	-4.56	0	0
E 박스를 갖는 Wei mycn 표적	-3.74	0	0
MORF PCNA	-3.29	0	0
Wone 배아 줄기 세포 코어	-3.19	0	0
Dang myc 표적 상승	-3.16	0	0
VSMYCMAX 02	-2.67	0	9.64E-04
Benporath 순환 유전자	-2.60	0	8.60E-04
Schuhmacher myc 표적 상승	-2.59	0	9.64E-04
REACTOME 세포 주기	-2.48	0	0.00212
REACTOME 유사분열 전중기	-2.04	0.00394	0.0226
V\$STAT3 02	-2.01	0.00612	0.0274

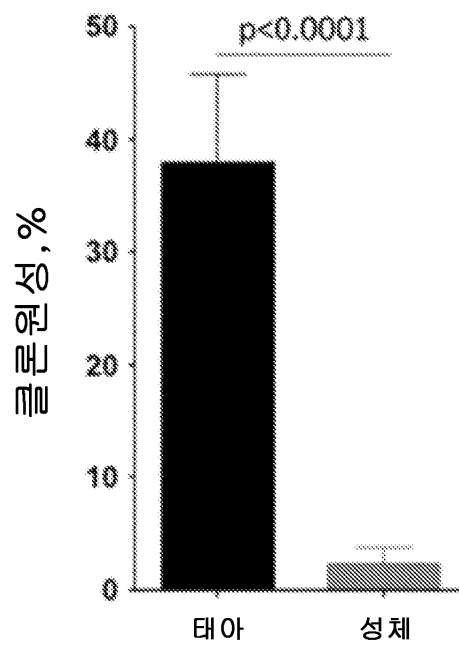
도면25f



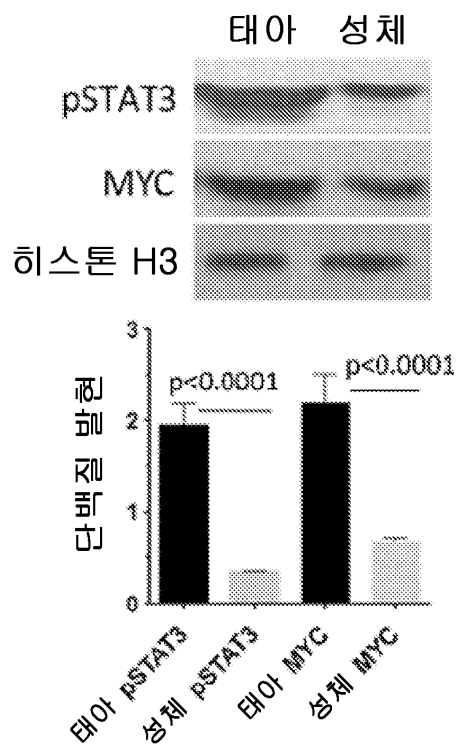
도면25g



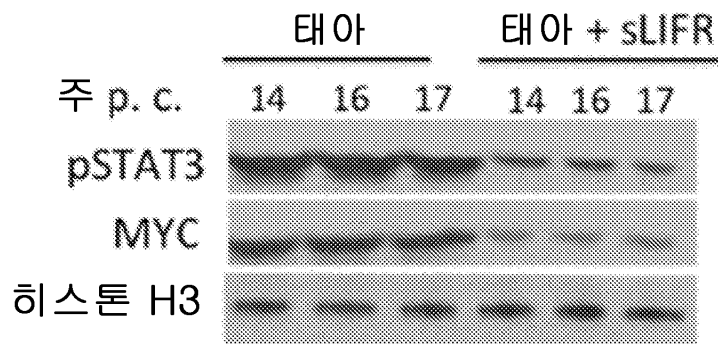
도면25h



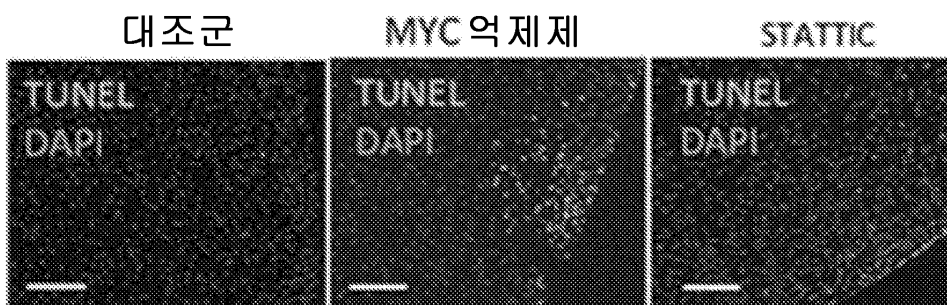
도면26a



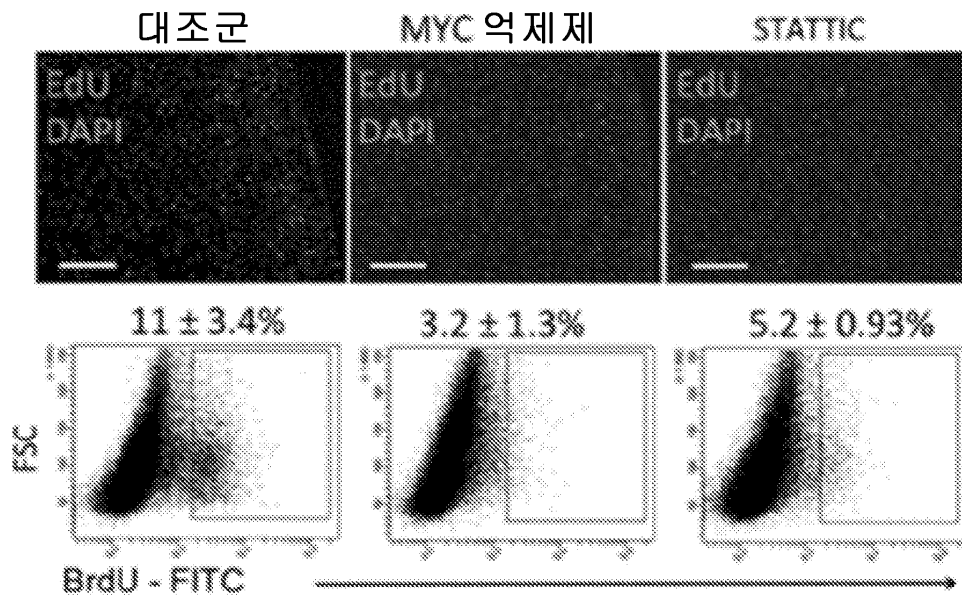
도면26b



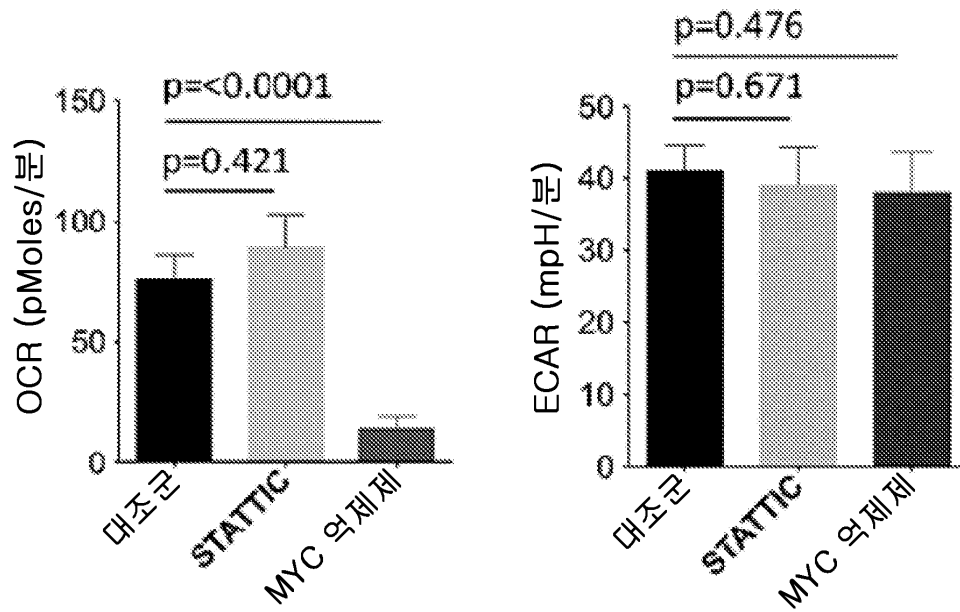
도면26c



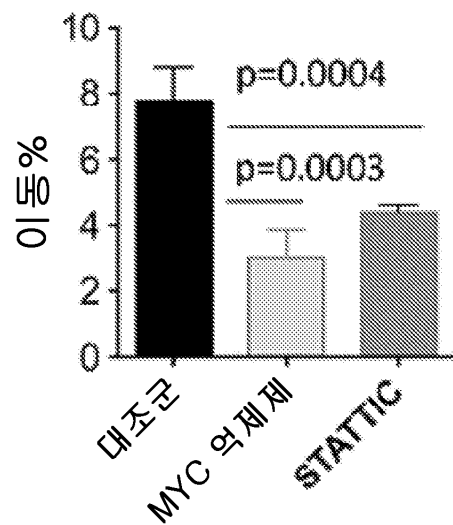
도면26d



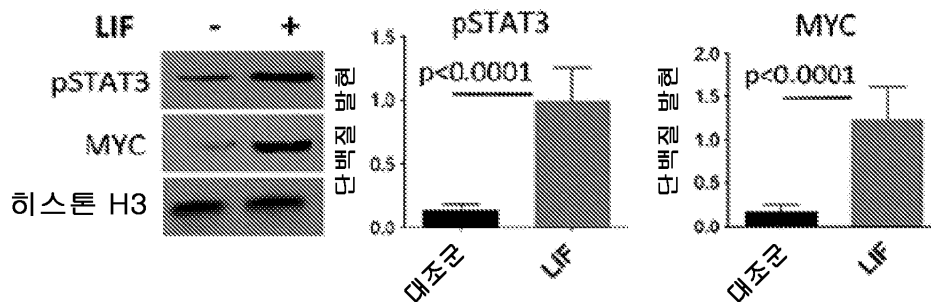
도면26e



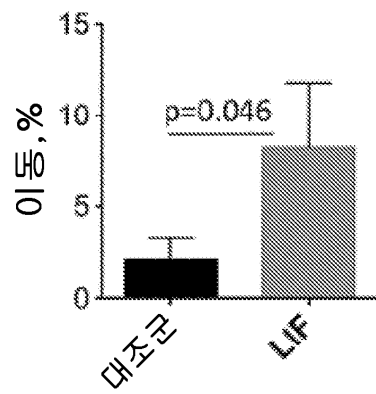
도면26f



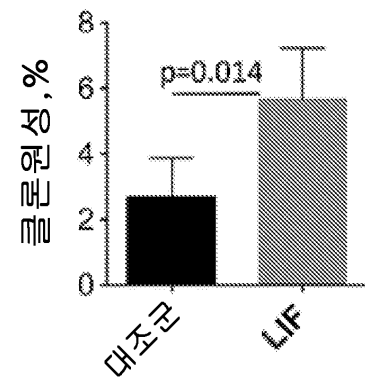
도면26g



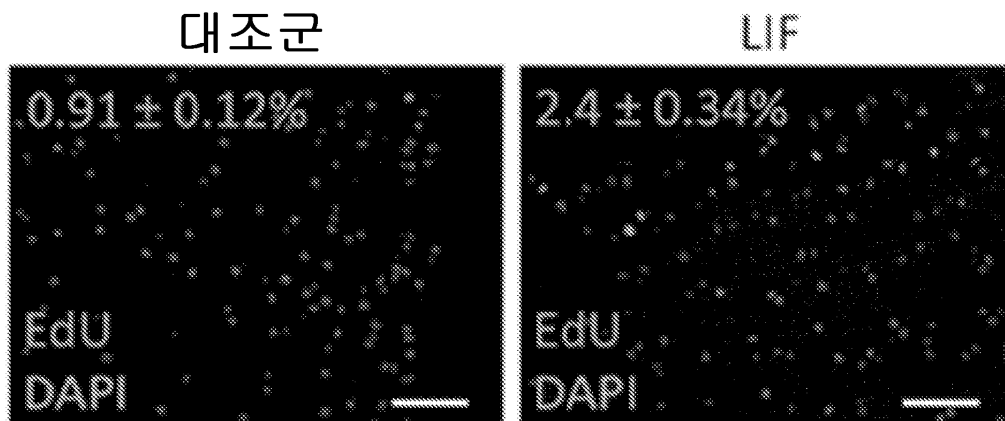
도면26h



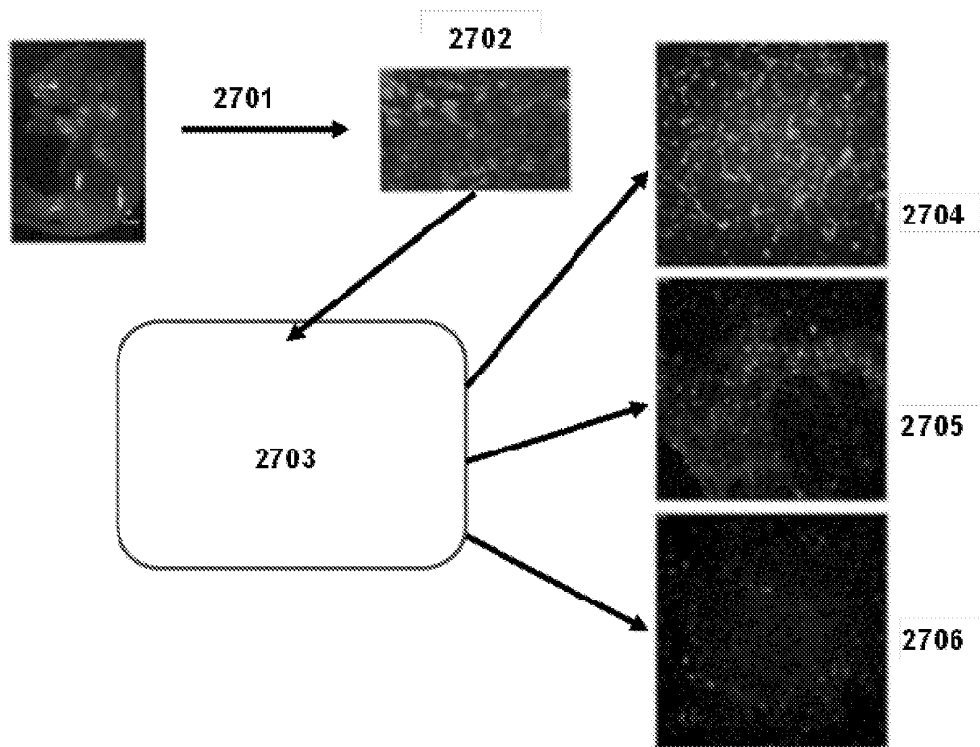
도면26i



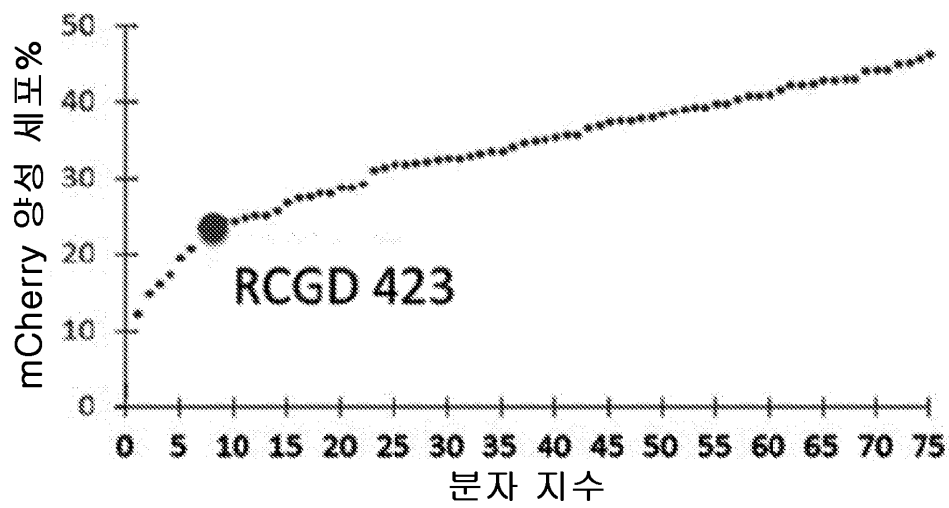
도면26j



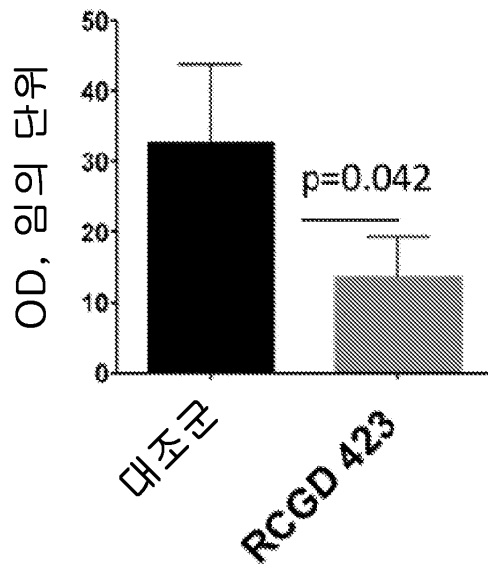
도면27a



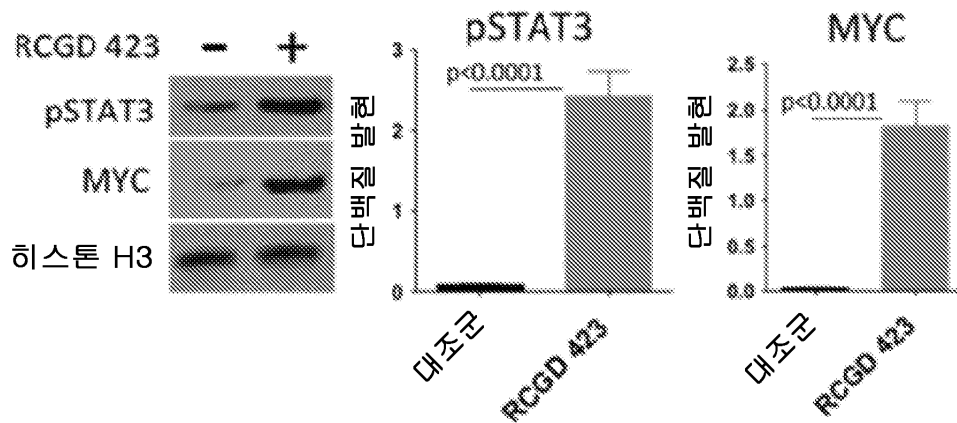
도면27b



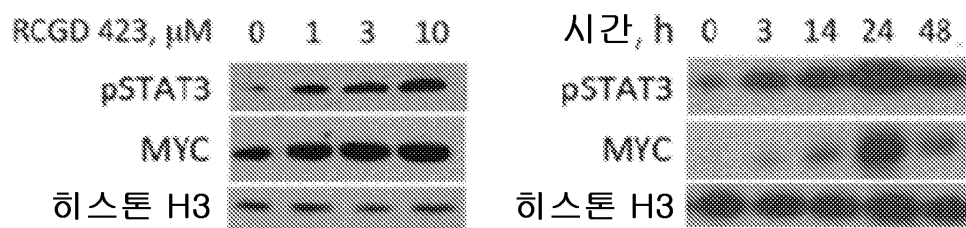
도면27c



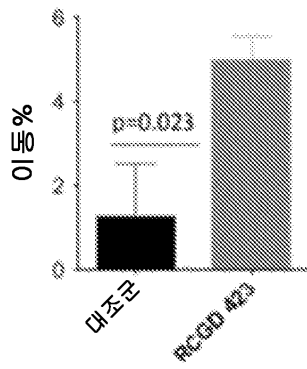
도면28a



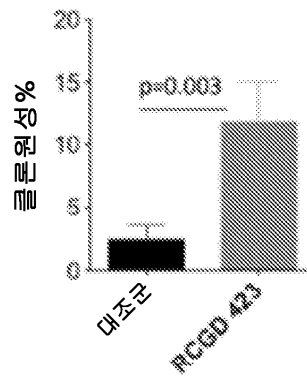
도면28b



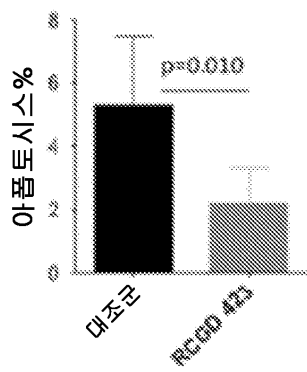
도면28c



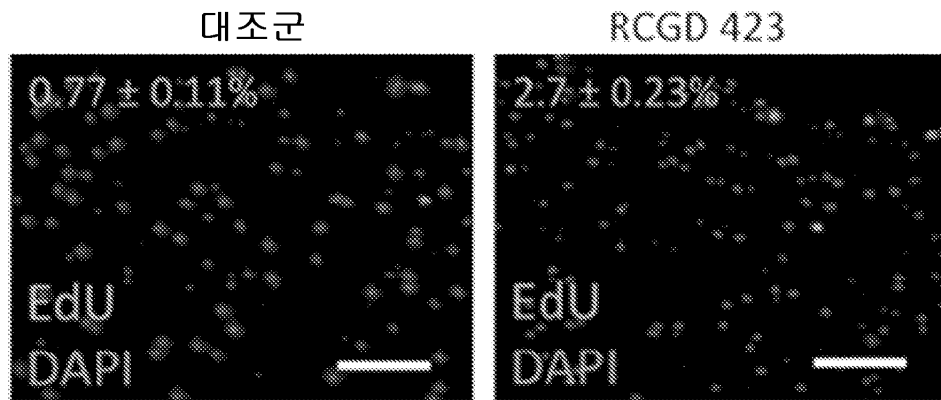
도면28d



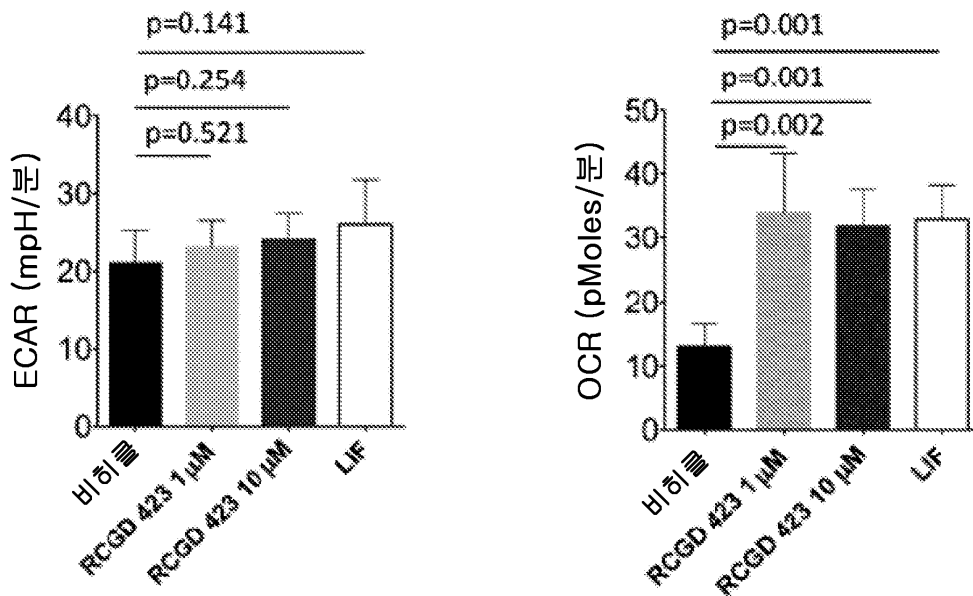
도면28e



도면28f



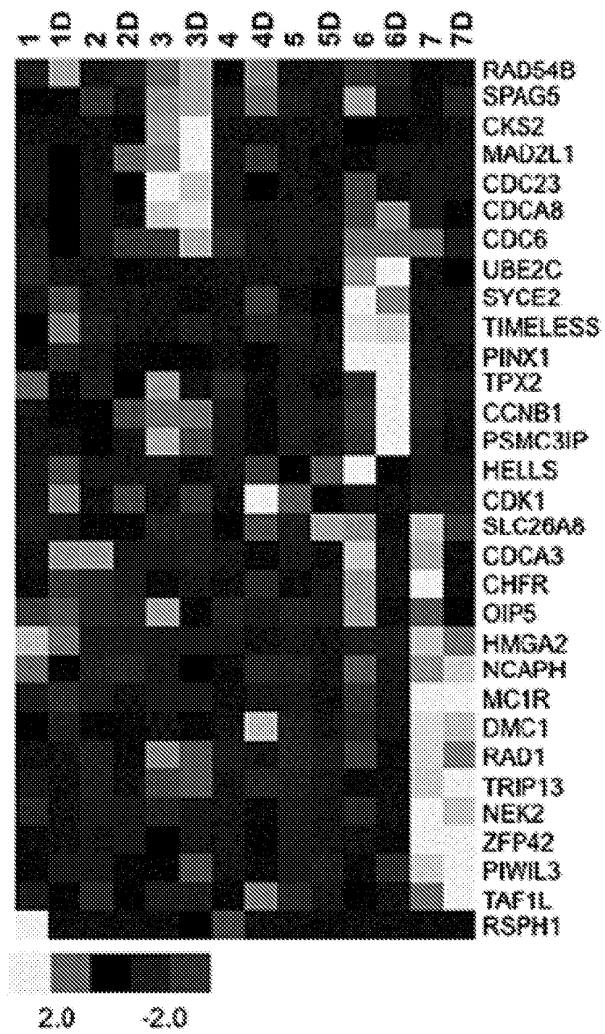
도면28g



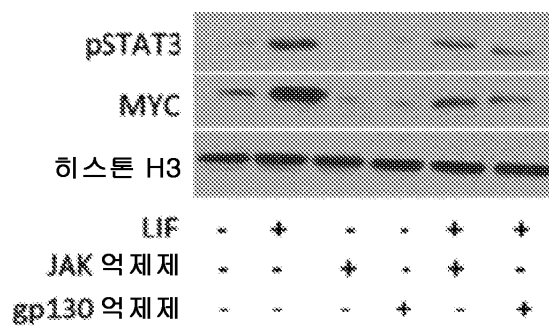
도면28h

GO 용어	p 값
M 시기	6.90E-06
외부 자극에 대한 반응의 조절	1.68E-05
세포 분열	4.49E-05
세포내 신호전달 캐스캐이드	6.30E-05
세포 부착	2.65E-04
세포 위치화의 조절	8.63E-04
포스포이노시티드-매개 신호전달	0.00243
분비의 조절	0.00277
세포질 칼슘 이온 농도의 상승	0.00415
주화성의 양성 조절	0.00513

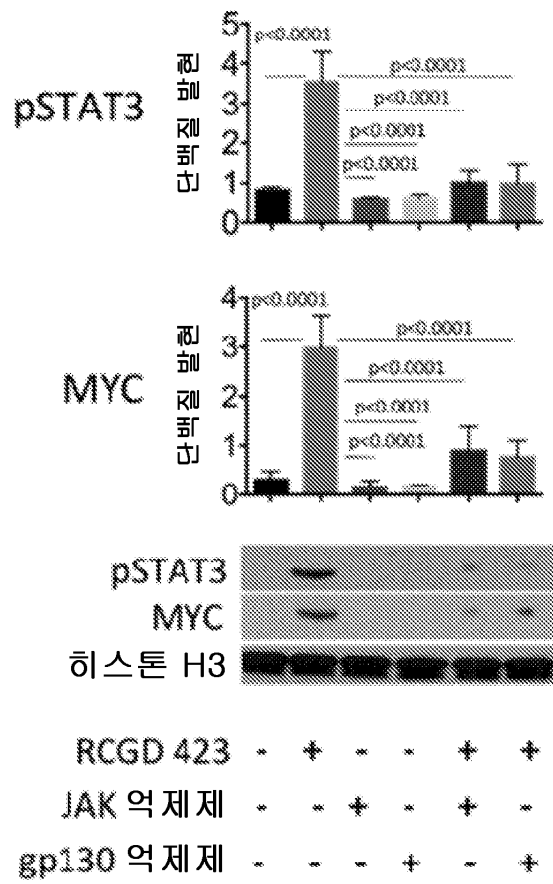
도면28i



도면29a



도면29b

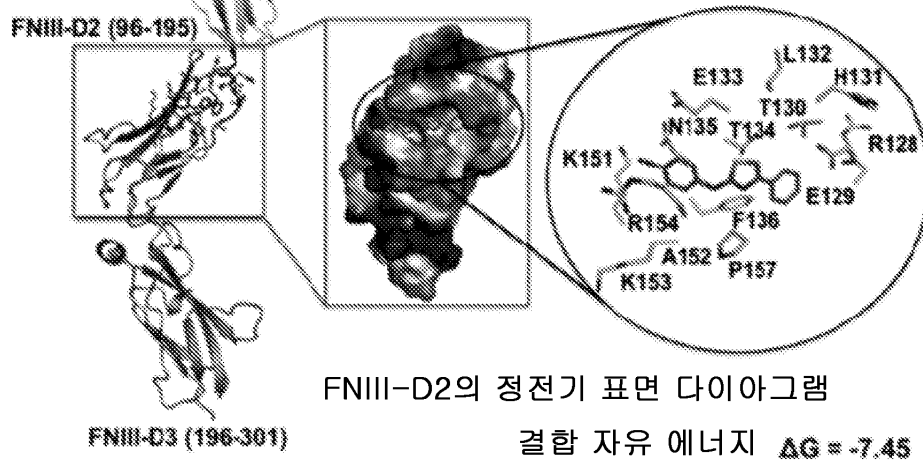


도면29c

gp130의 구조 내 잠재적인 결합 위치 1

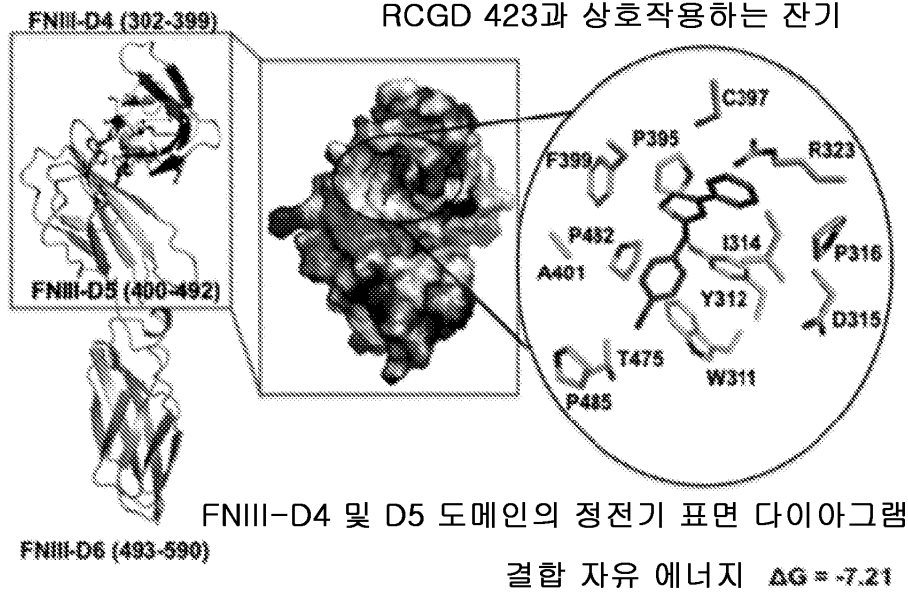
Ig-유사 C2-유형-D1 (1-95)

RCGD 423과 상호작용하는 잔기

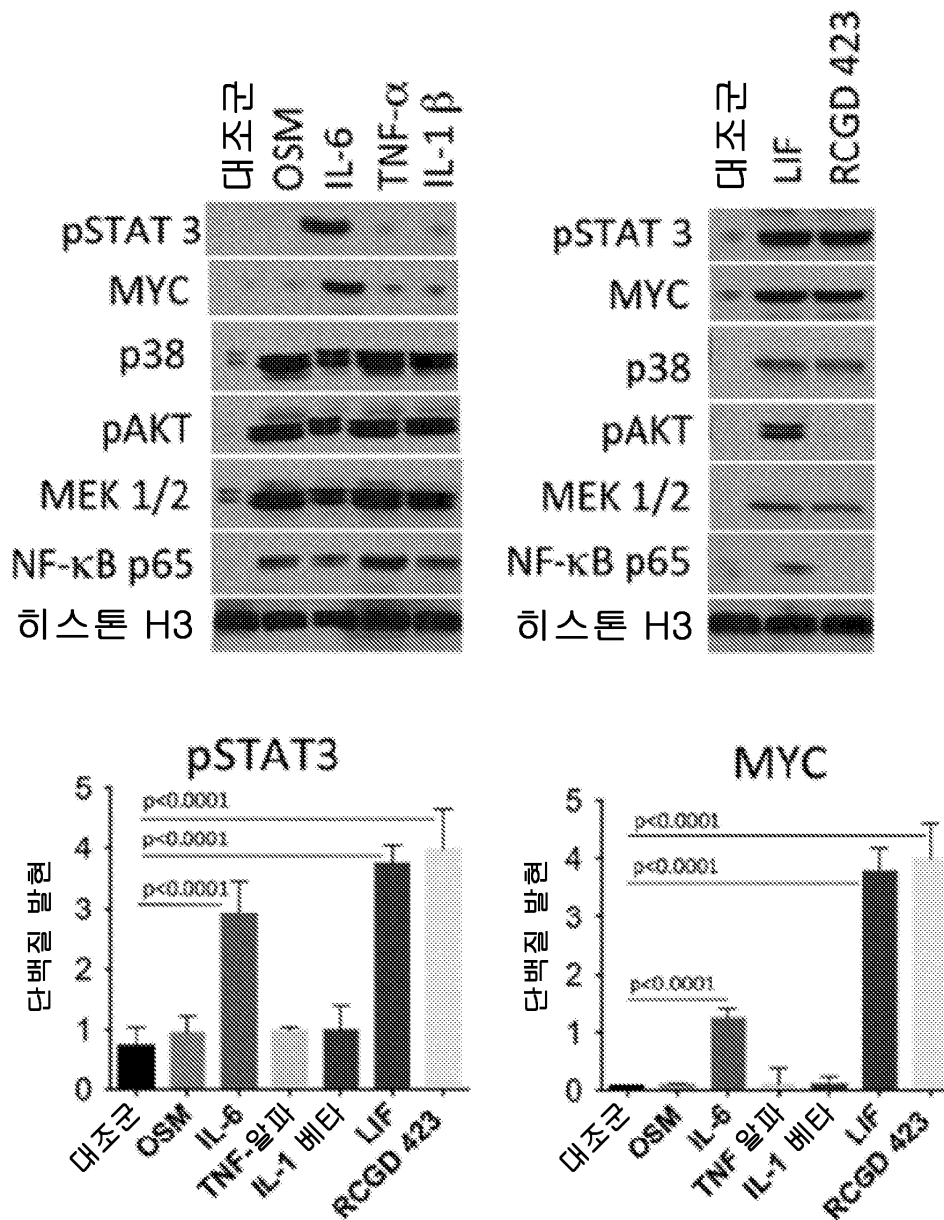


gp130의 구조 내 잠재적인 결합 위치 2

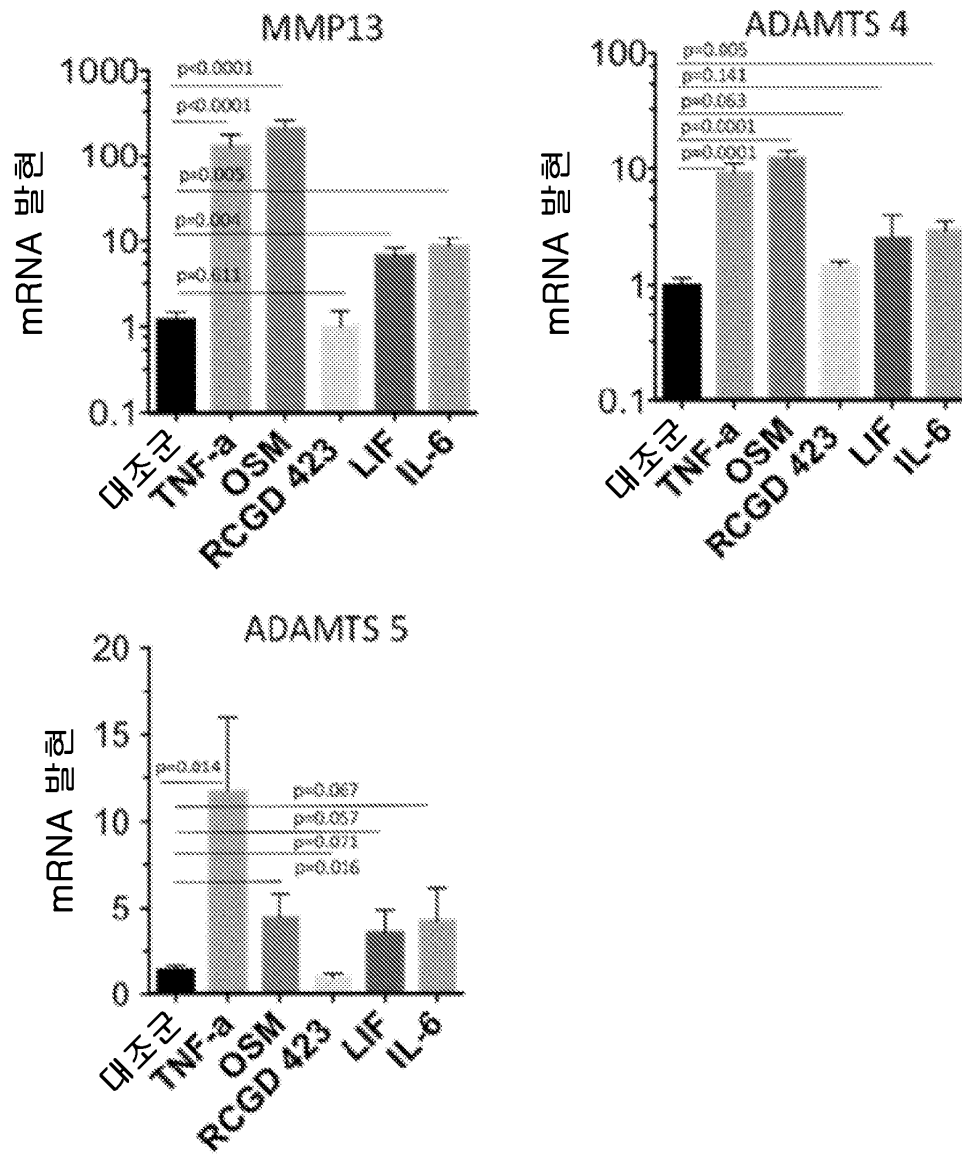
RCGD 423과 상호작용하는 잔기



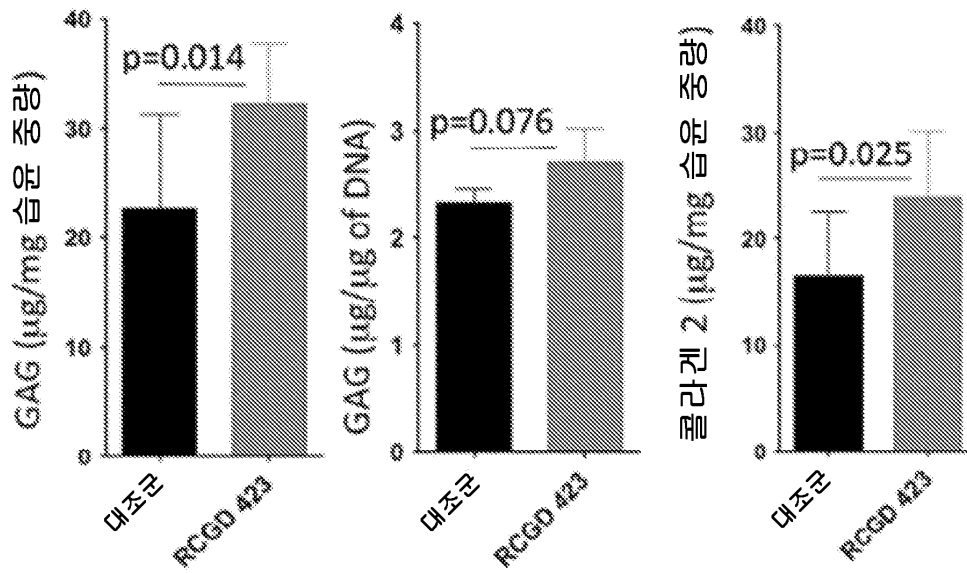
도면30a



도면30b

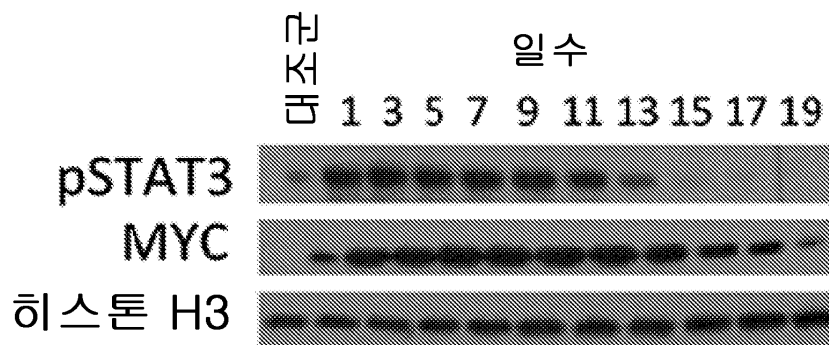


도면31a

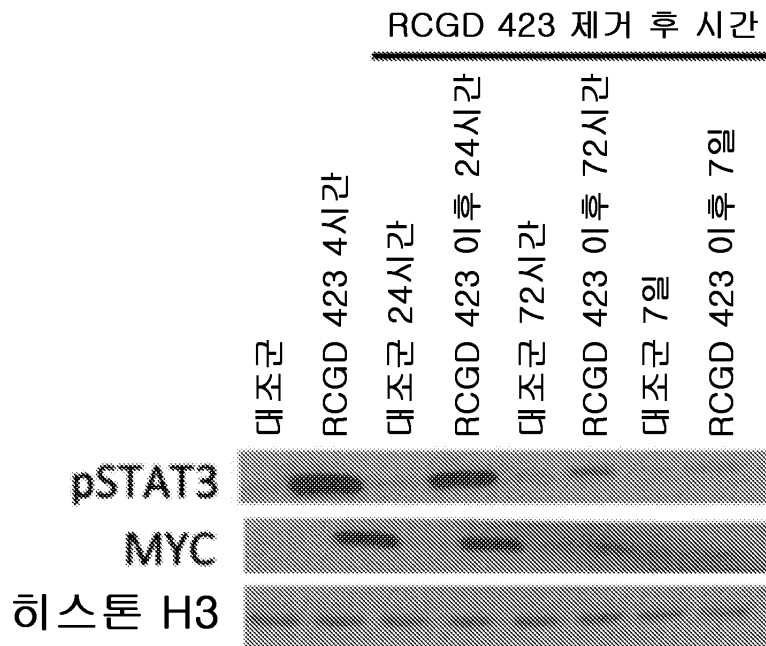


도면31b

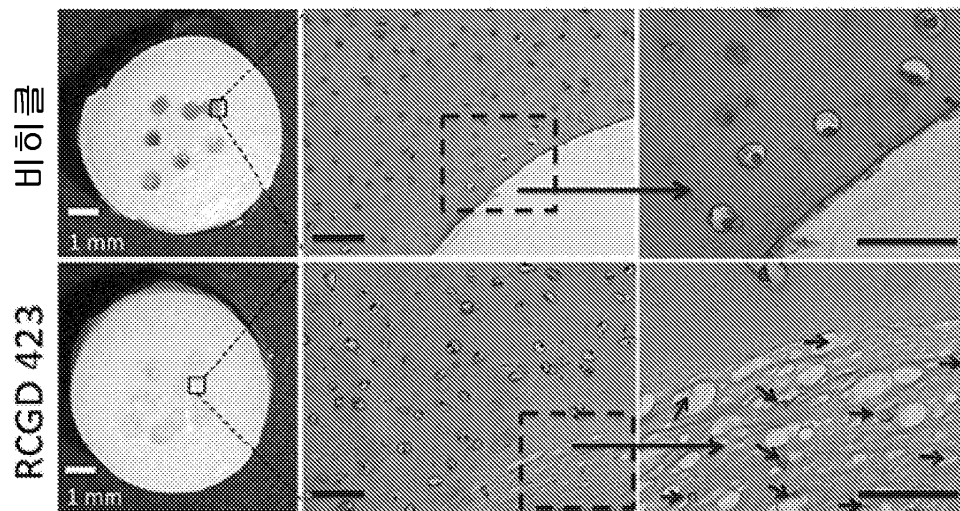
미세구에서 수집된 배지



도면31c



도면31d



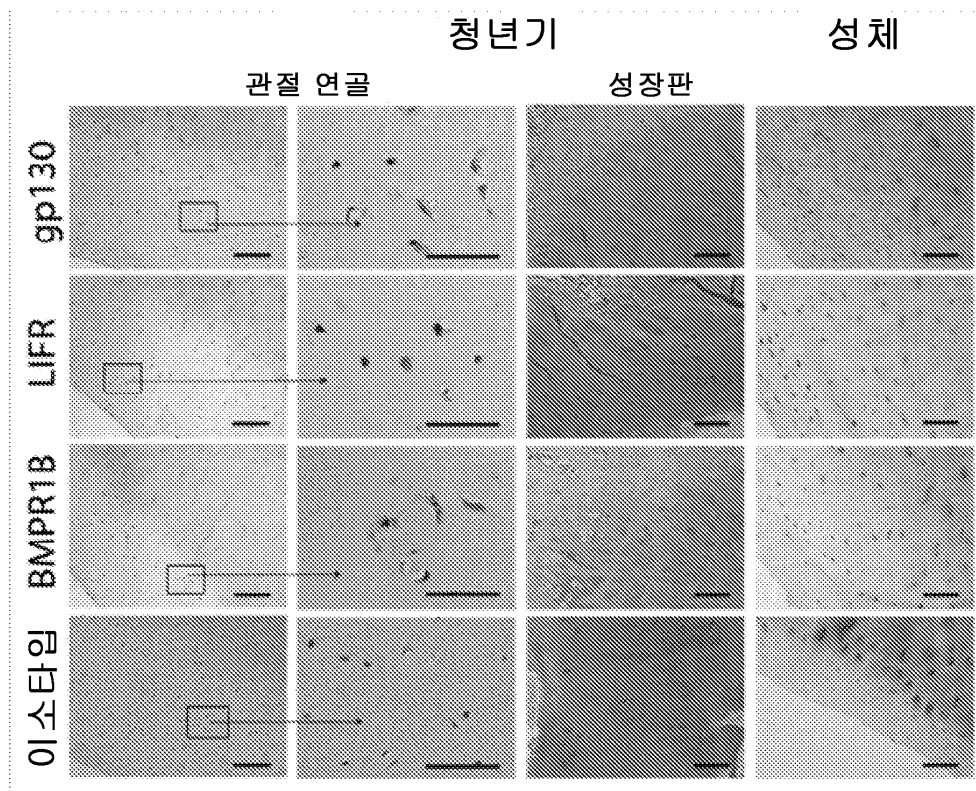
도면32a

GO 용어	p 값
면역 반응	1.01E-09
급성 염증 반응	8.93E-06
리소좀 조직화	2.40E-05
세포 부착의 양성 조절	1.49E-04
산소 및 반응성 산소종 물질대사 과정	1.62E-04
세포 증식의 음성 조절	2.21E-04
사멸	0.00128
파골세포 분화의 조절	0.00966

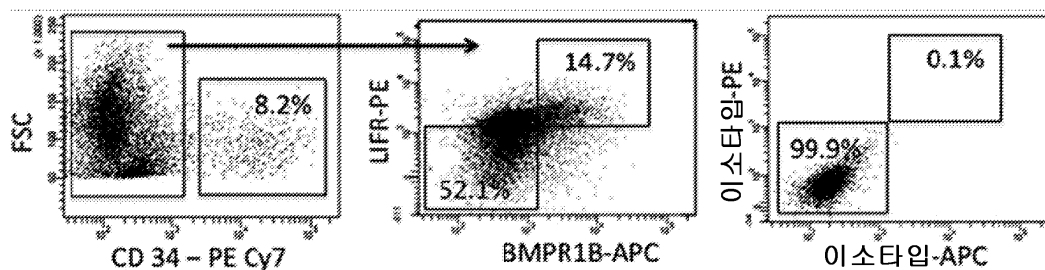
도면32b

GSEA 유전자 세트	NES	p 값	FDR
Hecker IFNB1 표적	5.59	0	0
Browne 인터페론 반응성 유전자	5.29	0	0
Moserle IFNA 반응	5.23	0	0
IFNG 상승에 대한 Sana 반응	5.22	0	0
Sana TNF 신호전달 상승	4.71	0	0

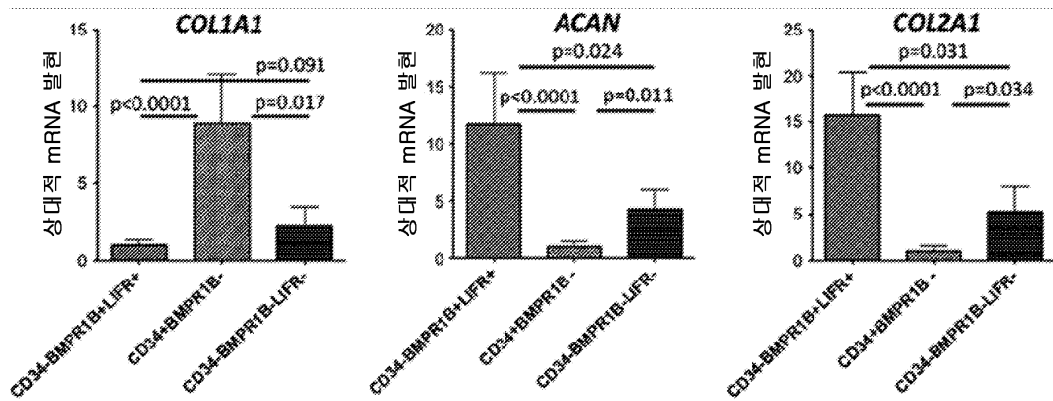
도면33



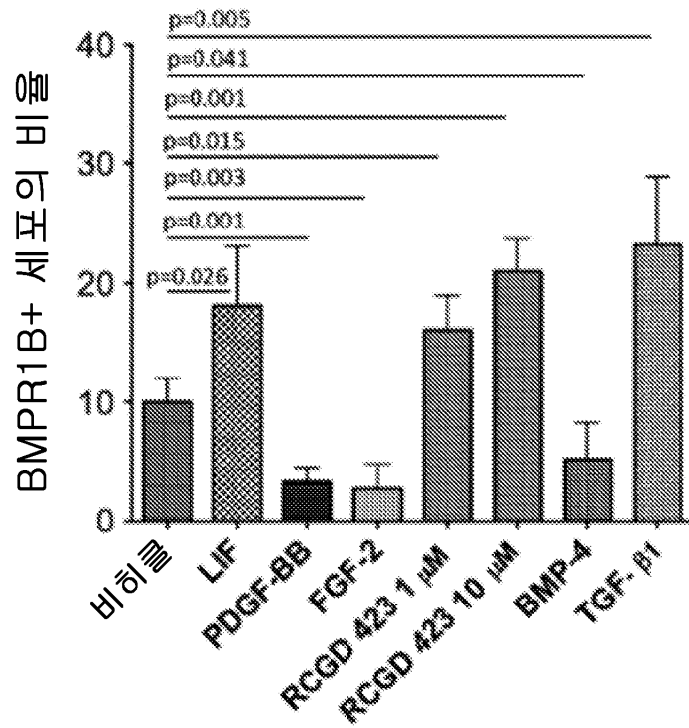
도면34a



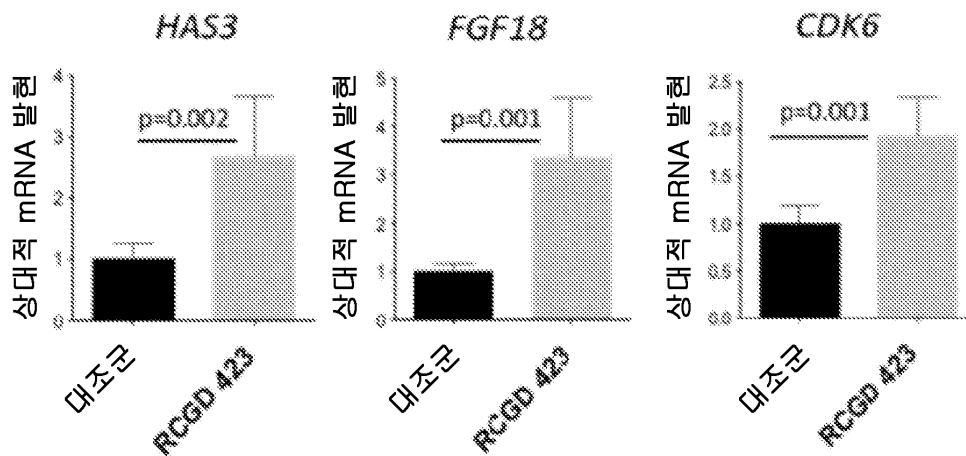
도면34b



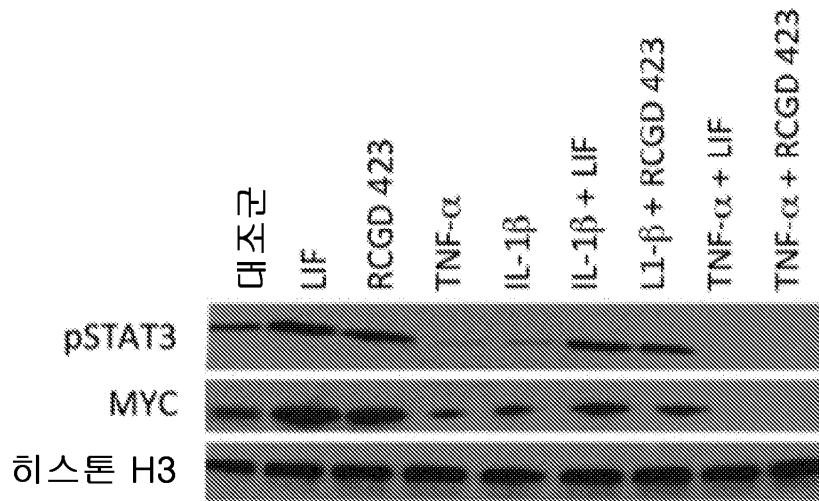
도면35



도면36



도면37



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> The Regents of the University of California

Evseenko, Denis

Van Handel, Benjamin J.

John, Varghese

<120> SMALL MOLECULES THAT ENABLE CARTILAGE REJUNVENATION

<130> 48539-516001W0

<150> US 62/126,010

<151> 2015-02-27

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 918

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu

1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser

20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys

35	40	45	
Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr			
50	55	60	
Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr			
65	70	75	80
Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser			
85	90	95	
Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu			
100	105	110	
Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys			
115	120	125	
Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys			
130	135	140	
Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu			
145	150	155	160
Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg			
165	170	175	
Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val			
180	185	190	
Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr			
195	200	205	
Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro			
210	215	220	
Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu			
225	230	235	240
Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys			
245	250	255	
Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile			
260	265	270	
Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp			
275	280	285	

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
 290 295 300
 Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
 305 310 315 320
 Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
 325 330 335

 Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
 355 360 365
 Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
 370 375 380
 Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
 385 390 395 400

 Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
 405 410 415
 Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
 420 425 430
 Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
 435 440 445
 Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
 450 455 460

 Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
 465 470 475 480
 Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
 485 490 495
 Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
 500 505 510
 Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
 515 520 525

 Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val

530 535 540
 Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
 545 550 555 560
 Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
 565 570 575
 Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
 580 585 590

 Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
 595 600 605
 Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
 610 615 620
 Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys
 625 630 635 640
 Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
 645 650 655

 Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
 660 665 670
 Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
 675 680 685
 Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
 690 695 700
 Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
 705 710 715 720

 Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
 725 730 735
 Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
 740 745 750
 Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
 755 760 765
 His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
 770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
785 790 795 800
His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
805 810 815
Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
820 825 830
Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860
Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
865 870 875 880
Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895
Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Lys Ala Lys Arg Asp Thr Pro

1 5

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Lys Ala Lys Arg

1