(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0089291
(43) 공개일자 2020년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/20 (2006.01) *A61K 31/4152* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 231/20 (2013.01)
A61K 31/4152 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7016936
(22) 출원일자(국제) 2018년11월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2018/051232
(87) 국제공개번호 WO 2019/097515
국제공개일자 2019년05월23일
(30) 우선권주장
62/586,195 2017년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
메타보메드 리미티드
이스라엘 81220 야브네 하키숀 스트리트 18
(72) 발명자
나카체 필립
이스라엘 81220 네스 지오나 에첼 19
에레즈 옴리
이스라엘 7631003 레호보트 에이피티 8 하라즈 스트리트 3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **ACSS2 저해제 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항암 요법, 알코올 중독 및 바이러스 감염 (예를 들어, CMV)의 치료제로서 활성을 갖는 신규한 ACSS2 저해제, 이의 조성물 및 이의 제조 방법, 및 바이러스 감염, 알코올 중독, 알코올성 지방간염 (ASH), 비알콜올성 지방간염 (NASH), 비만/체중 증가, 불안증, 우울증, 외상 후 스트레스 장애, 염증성/자가면역 병태, 및 다양한 유형의 전이암, 진행암 및 약물 내성 암을 포함하는 암의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

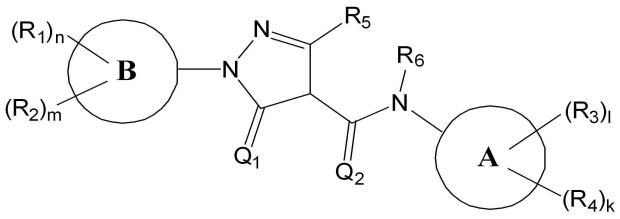
(52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
(72) 발명자
보티 시몬느
이스라엘 7630242 레호보트 에이피티 32 하나씨 하리숀 스트리트 52비
구토풀로스 안드레아스
미국 02118 매사추세츠주 보스턴 에피티 5 우스터 스트리트 73
라벨 마크
미국 03110 뉴햄프셔주 베드포드 리젠시 드라이브 18

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체, PROTAC, 약학적 생성물, 또는 이들의 임의의 조합:



(I)

식 중,

A 및 **B** 고리는, 각각 독립적으로, 단일 또는 융합된 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템, 또는 단일 또는 융합된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 또는 단일 또는 융합된 C_3-C_{10} 헤테로시클릭 고리이고;

R_1 및 R_2는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH, R_8-SH, -R_8-O-R_{10}, CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10}, NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10}, R_8-C(O)-R_{10}, C(O)H, C(O)-R_{10}, C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬, -C(O)NH_2, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$, SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자로 대체됨), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 미치환된 아릴 (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH$-$R_{10})$이거나,

또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R_3 및 R_4는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH, R_8-SH, -R_8-O-R_{10}, CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10}, NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10}, R_8-C(O)-R_{10}, C(O)H, C(O)-R_{10}, C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬, -C(O)NH_2, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$, SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리, 치환 또는 미치환된 아릴 (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH$-$R_{10})$이거나,

또는 R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R_5는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, R_8-아릴, 치환 또는 미치환된 아릴, 치환 또는 미치환된 헤테로아릴 (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형

알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨)이고;

R_6은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이고;

R_8은 $[CH_2]_p$이며,

여기서 **p**는 1 내지 10이고;

R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

여기서 **q**는 2 내지 10이고;

R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C(O)R 또는 $S(O)_2R$이고;

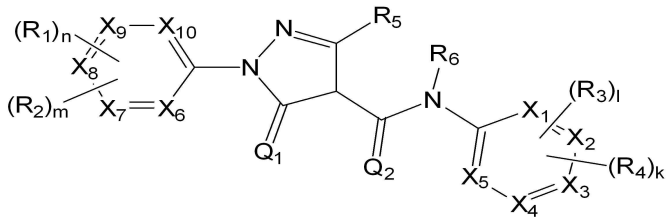
R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 연결되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

m, **n**, **l** 및 **k**는, 각각 독립적으로, 0 내지 4의 정수이고;

Q_1 및 Q_2는, 각각 독립적으로, S 또는 O임.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체, PROTAC, 약학적 생성물, 또는 이들의 임의의 조합:



(II)

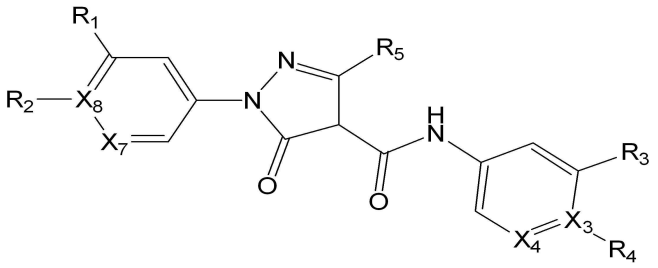
식 중,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_8, R_{10}, R_{11}, **R**, **m**, **n**, **l**, **k**, Q_1 및 Q_2는 제1항에 정의된 바와 같고;

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9 또는 X_{10}은, 각각 독립적으로, C 또는 N임.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (IV)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체, PROTAC, 약학적 생성물, 또는 이들의 임의의 조합:



(IV)

식 중,

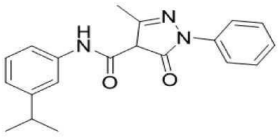
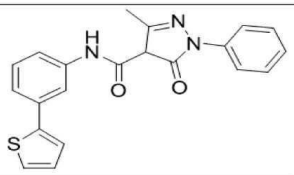
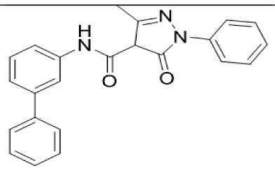
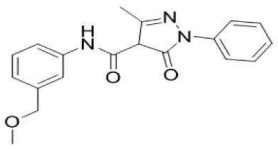
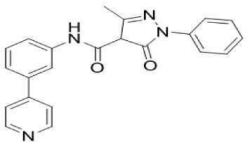
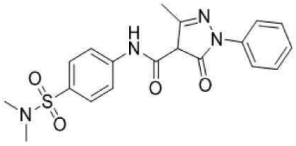
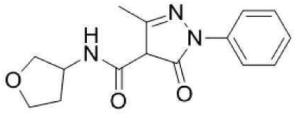
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X_3, X_4, X_7 및 X_8은 제2항에 정의된 바와 같고;

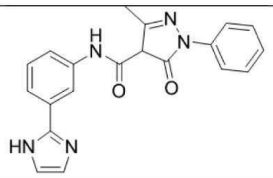
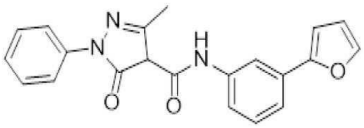
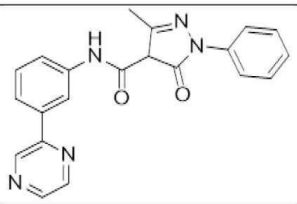
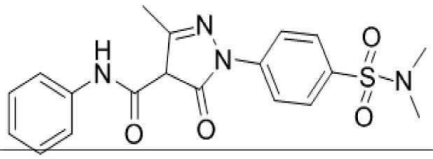
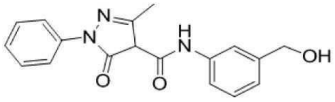
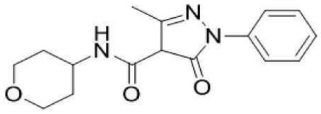
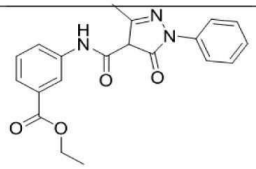
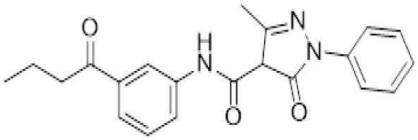
여기서 X_3이 N인 경우, R_4는 존재하지 않고;

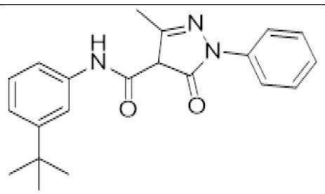
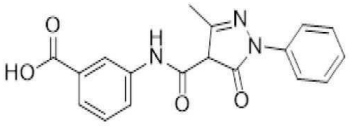
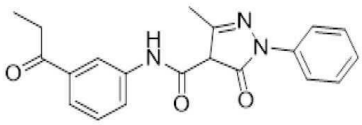
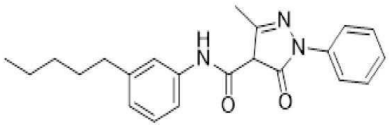
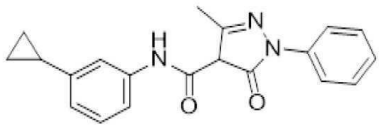
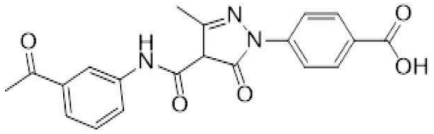
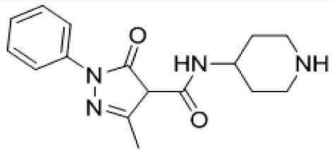
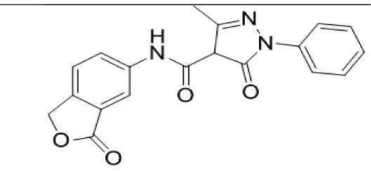
X_8이 N인 경우, R_2는 존재하지 않음.

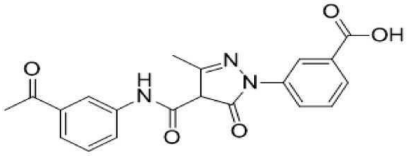
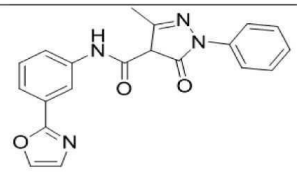
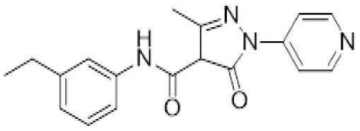
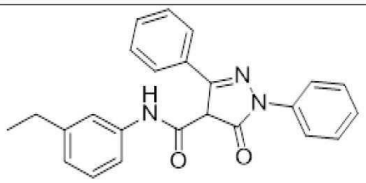
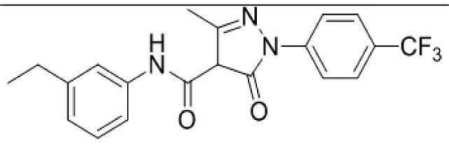
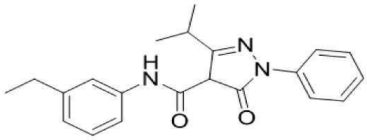
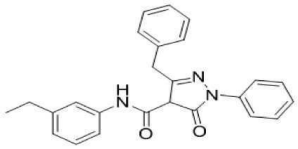
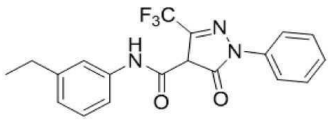
청구항 4

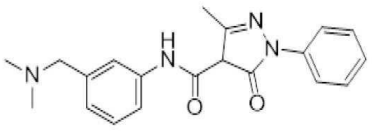
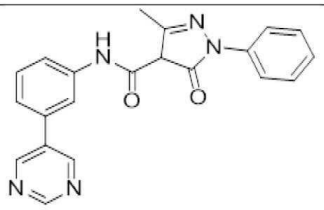
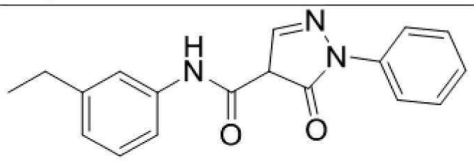
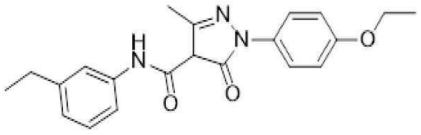
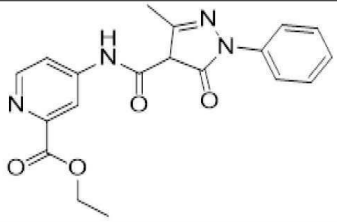
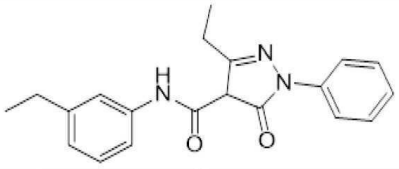
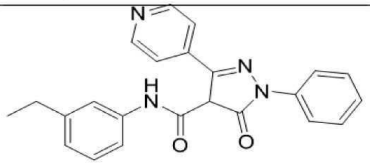
제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화된 유사체), PROTAC, 약학적 생성물, 또는 이들의 임의의 조합:

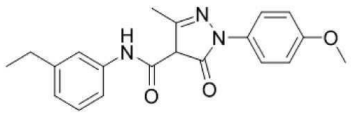
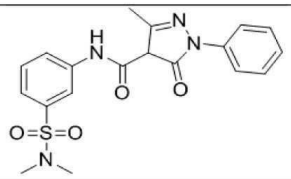
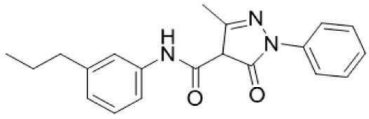
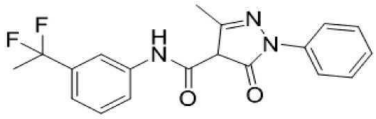
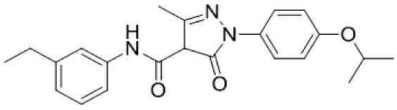
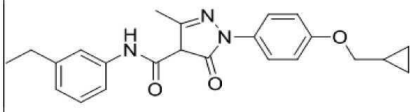
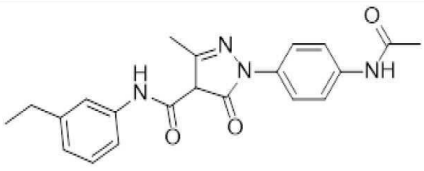
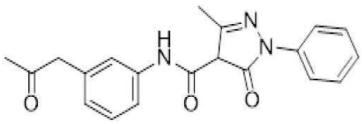
화합물 명칭	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

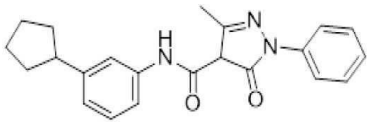
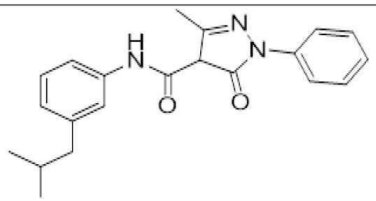
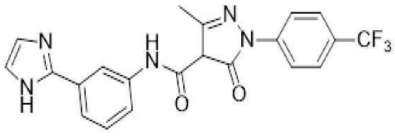
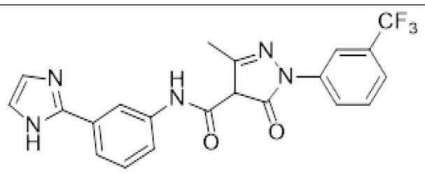
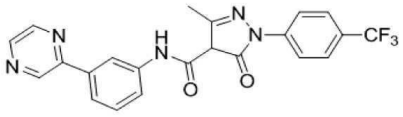
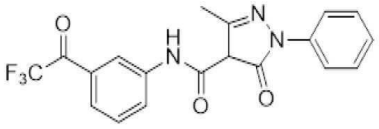
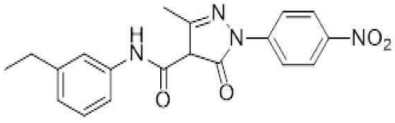
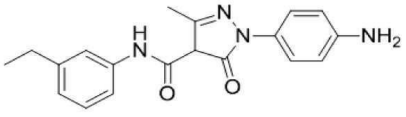
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

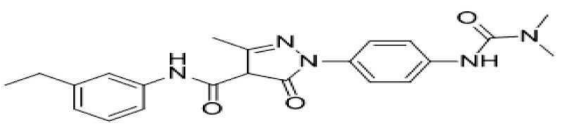
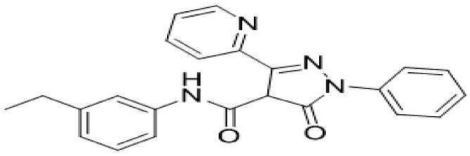
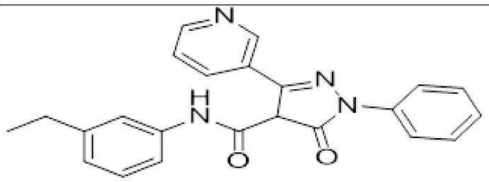
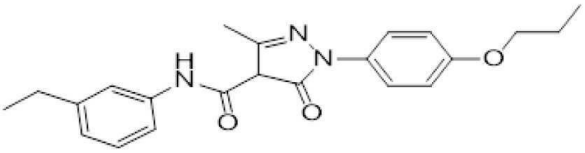
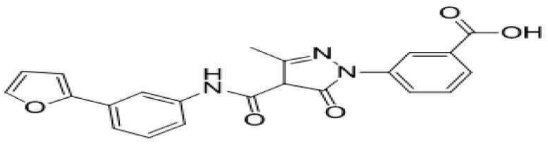
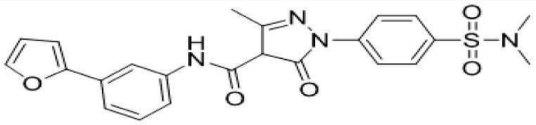
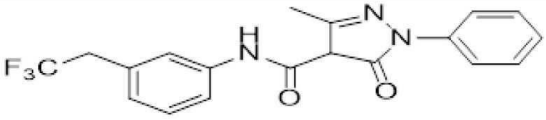
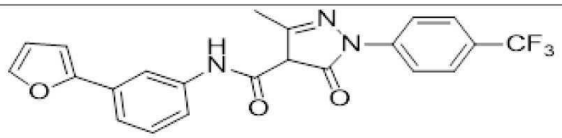
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

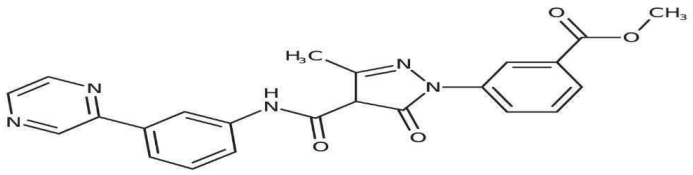
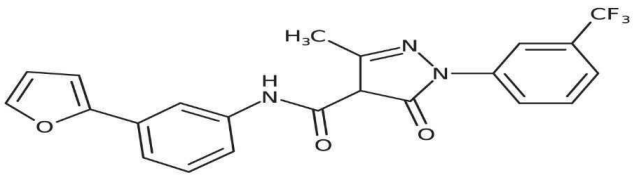
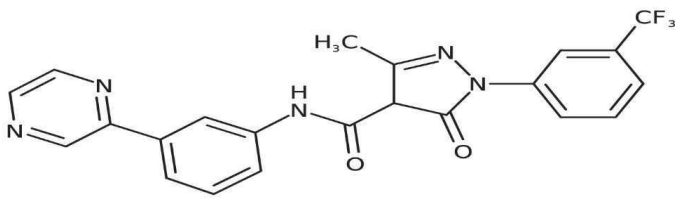
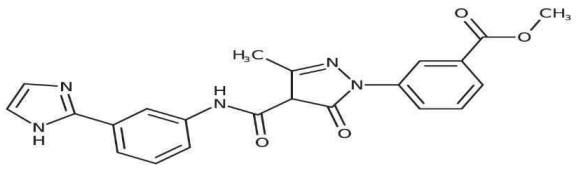
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

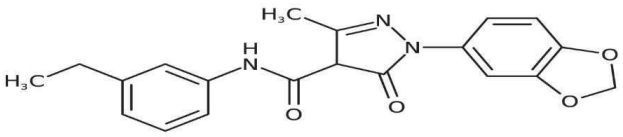
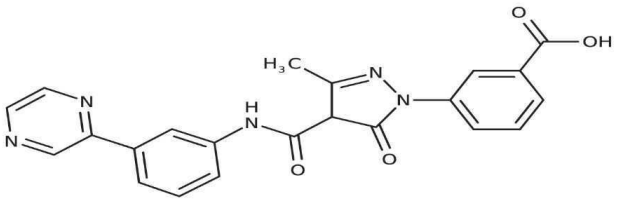
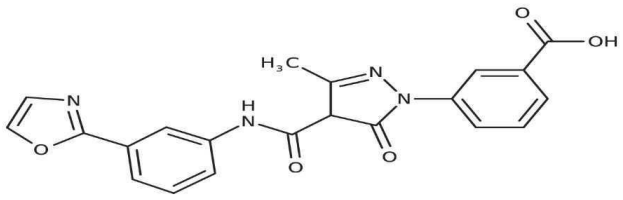
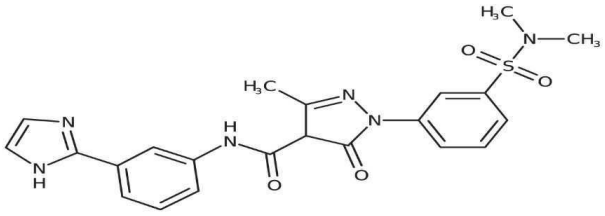
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

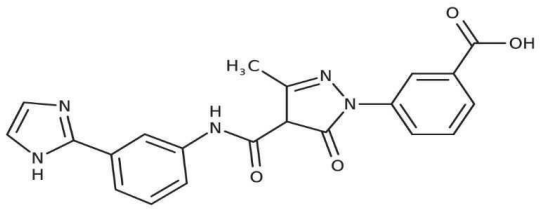
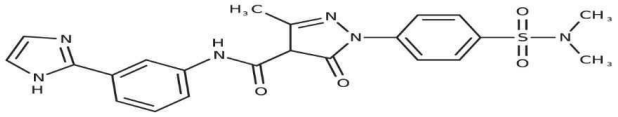
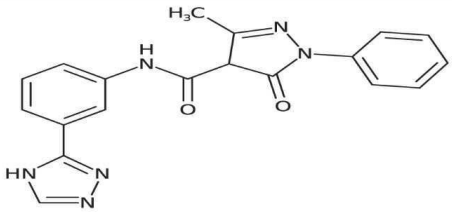
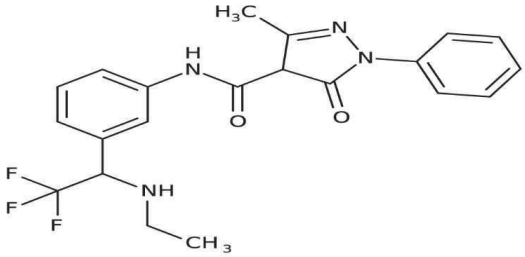
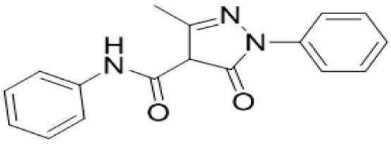
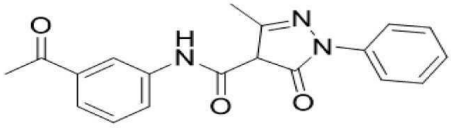
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

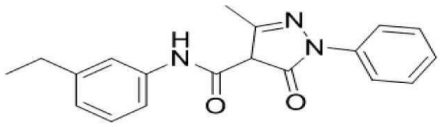
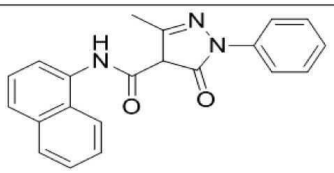
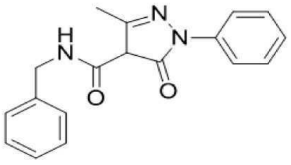
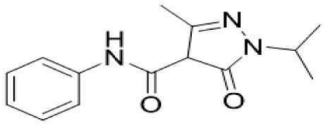
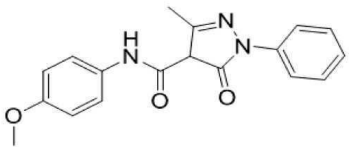
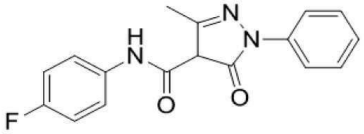
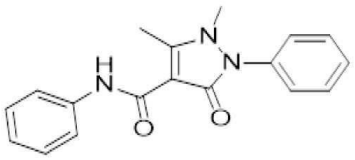
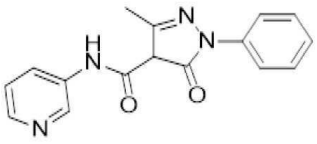
146	
147	
148	
149	
150	
152	
153	
154	

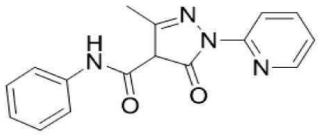
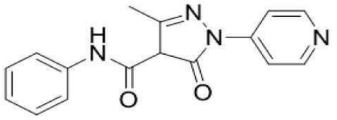
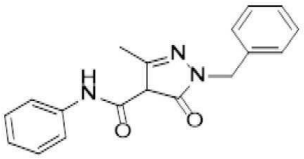
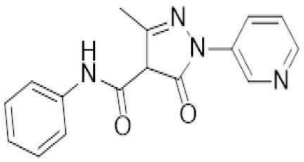
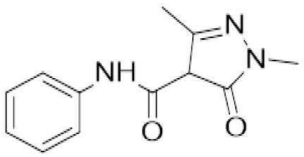
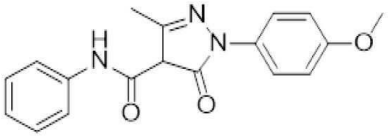
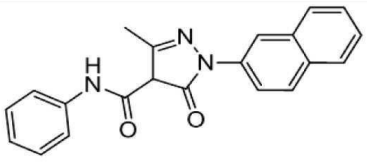
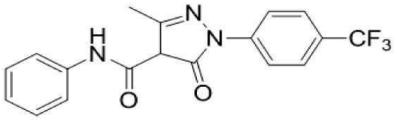
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

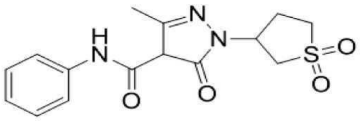
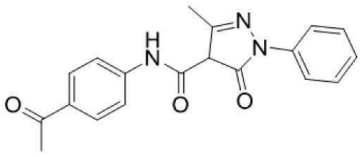
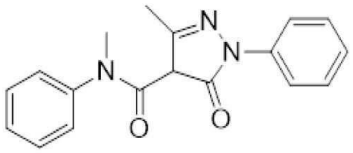
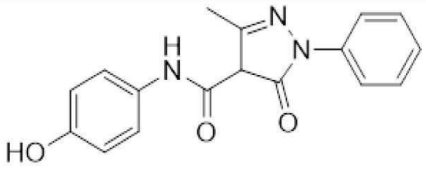
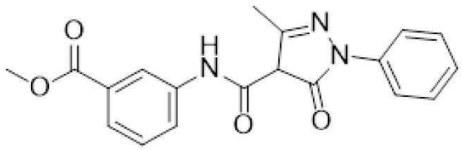
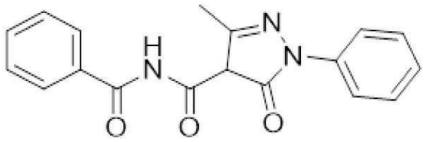
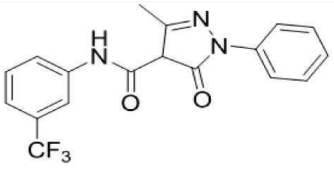
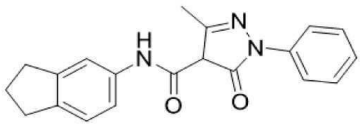
164	
165	
166	
167	

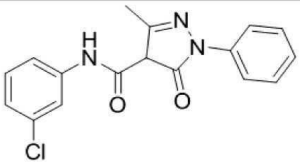
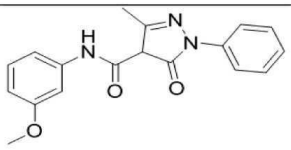
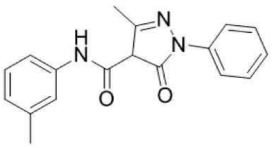
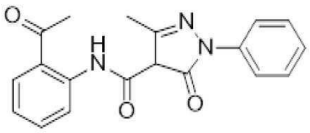
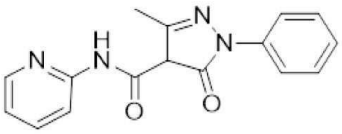
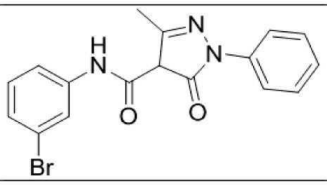
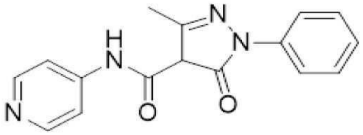
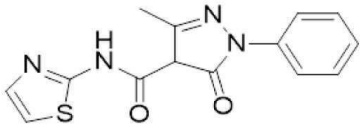
168	
169	
170	
171	

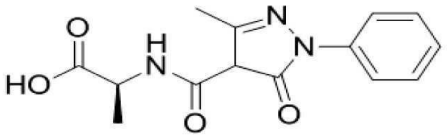
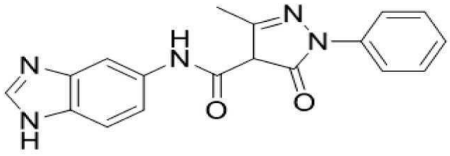
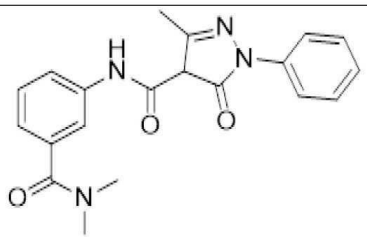
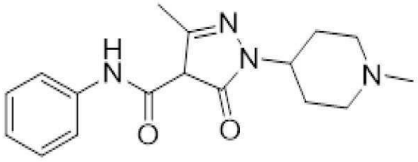
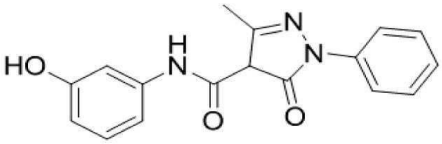
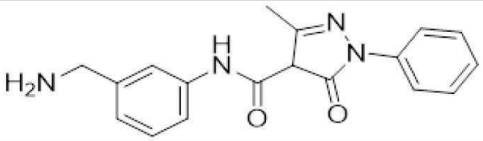
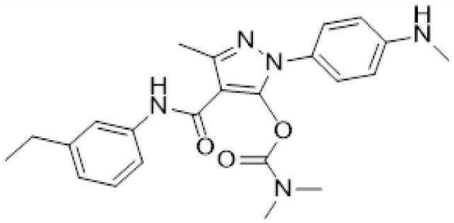
172	
173	
174	
176	
182	
183	

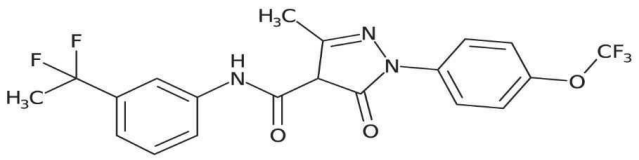
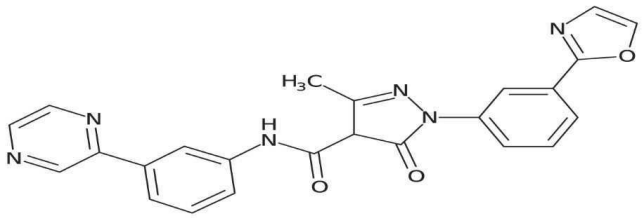
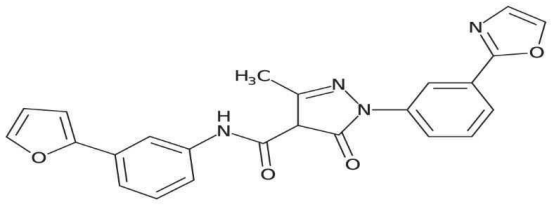
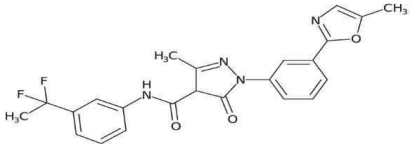
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

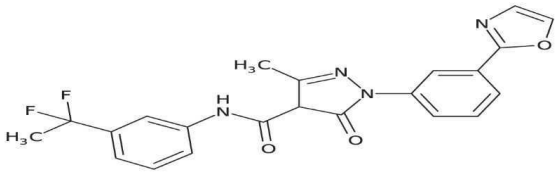
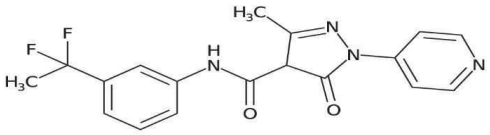
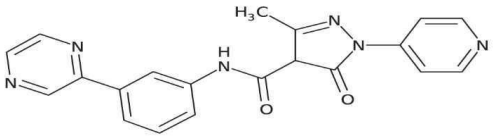
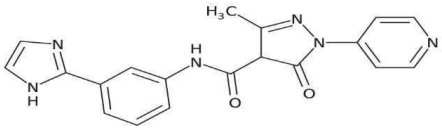
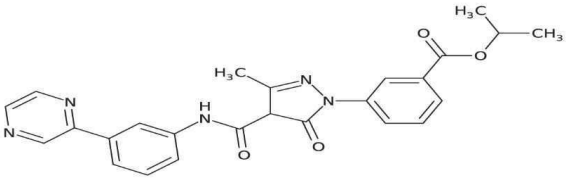
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
201	

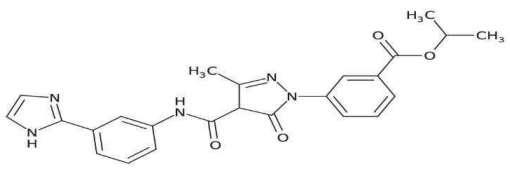
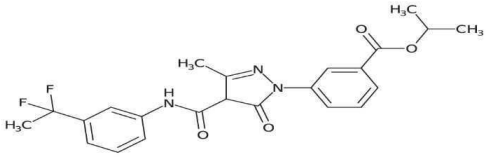
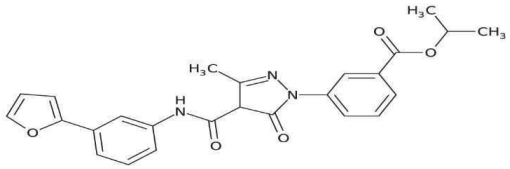
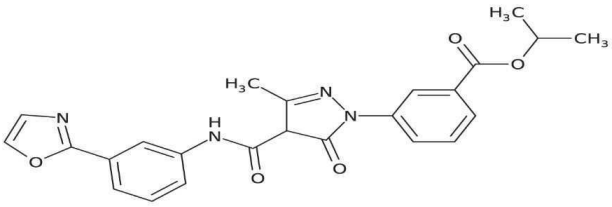
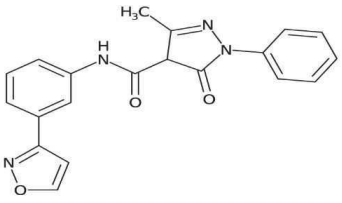
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

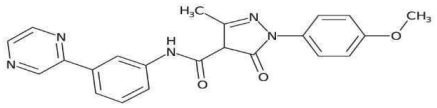
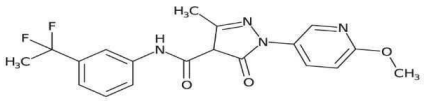
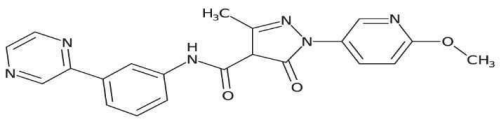
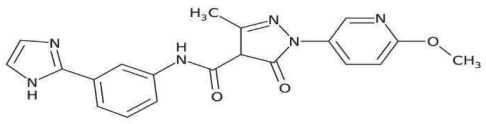
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

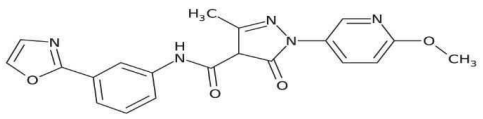
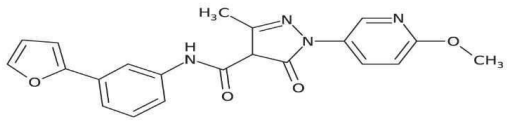
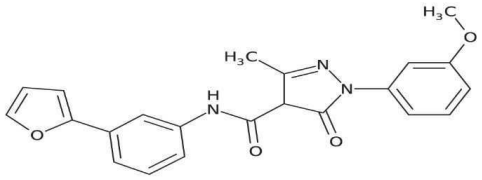
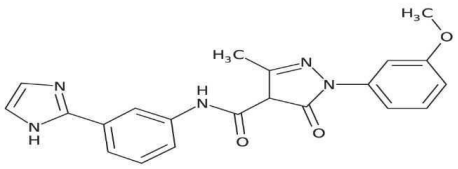
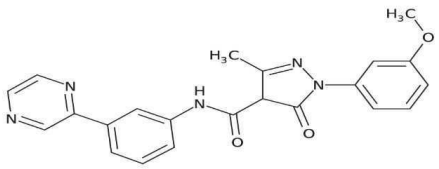
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

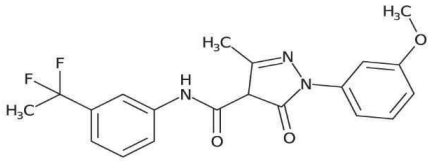
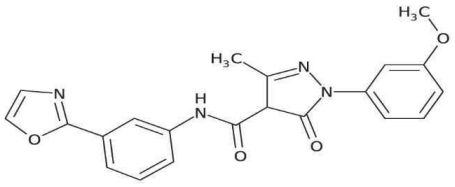
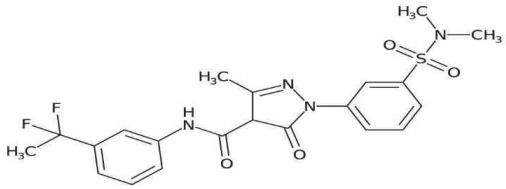
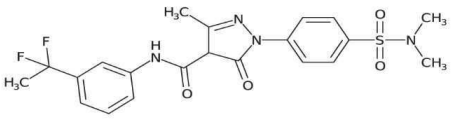
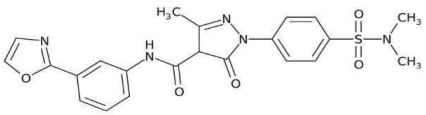
226	
227	
228	
229	

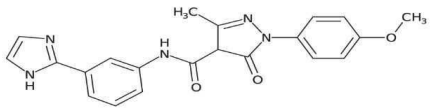
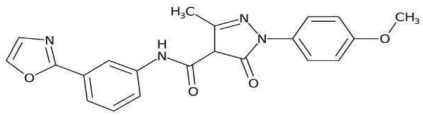
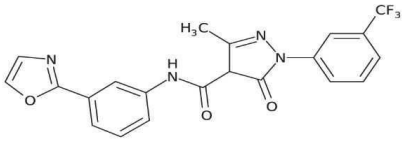
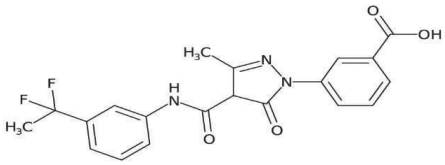
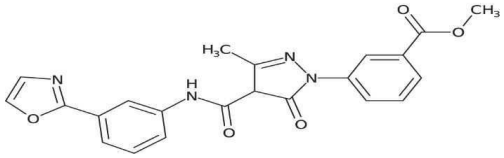
230	
231	
232	
233	
234	

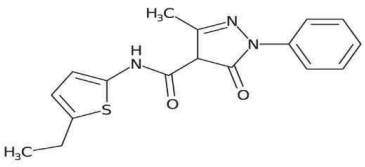
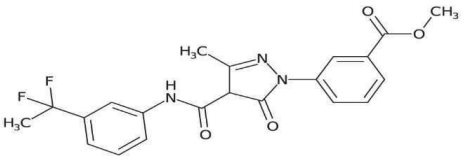
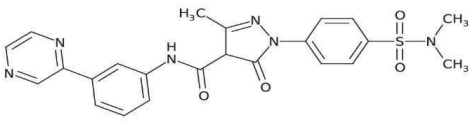
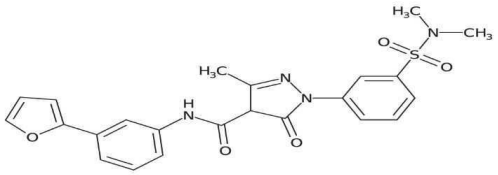
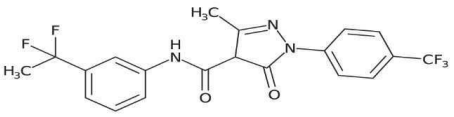
235	
236	
237	
238	
239	

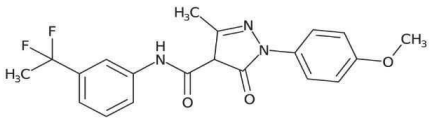
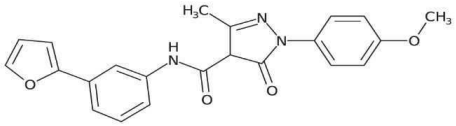
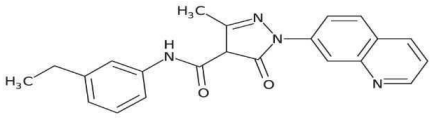
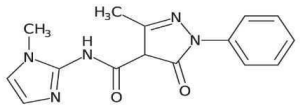
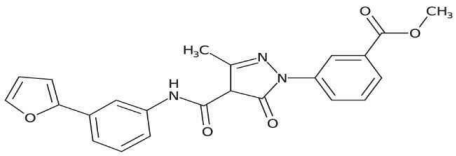
240	
241	
242	
243	
244	

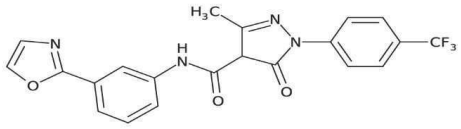
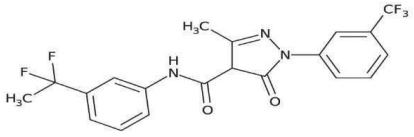
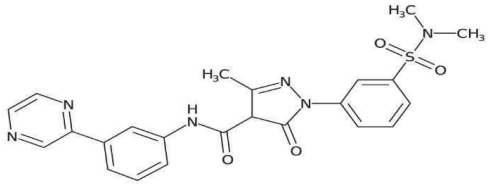
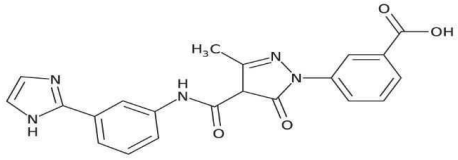
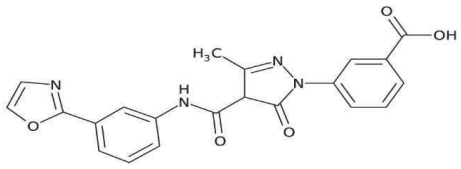
245	
246	
247	
248	
249	

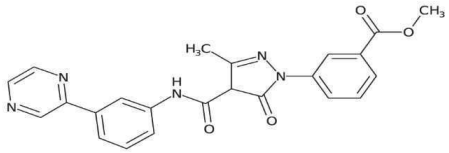
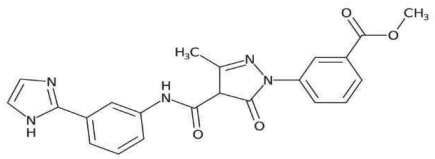
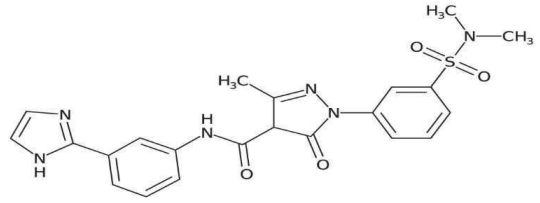
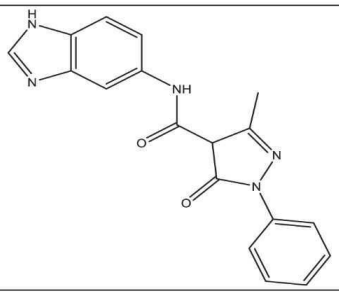
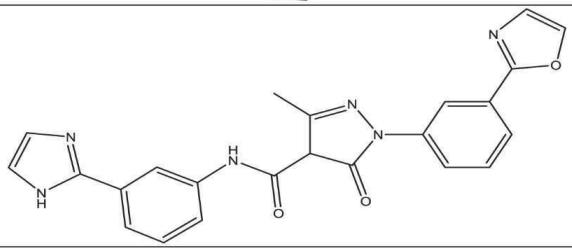
250	
251	
252	
253	
254	

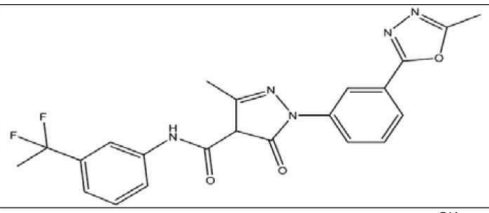
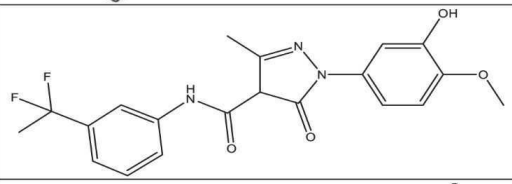
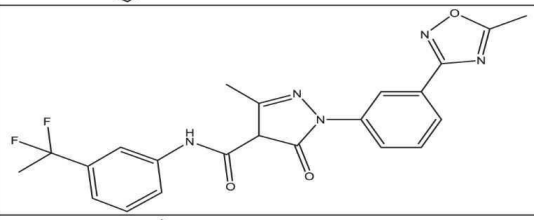
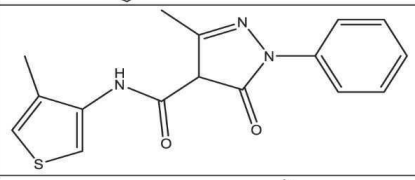
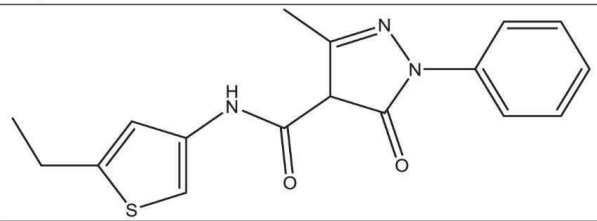
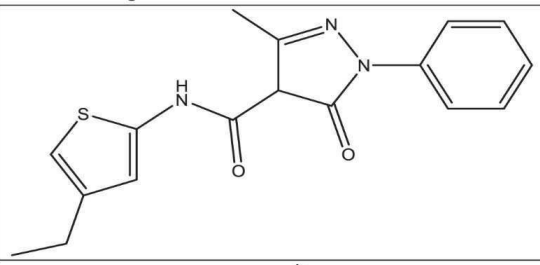
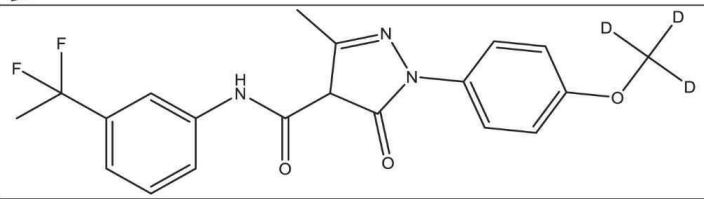
255	
256	
257	
258	
259	

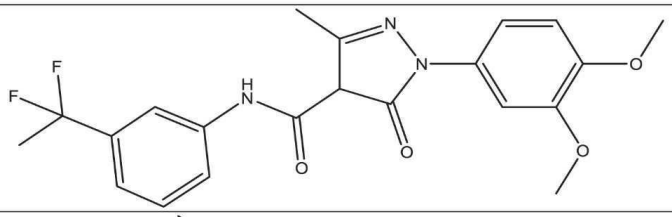
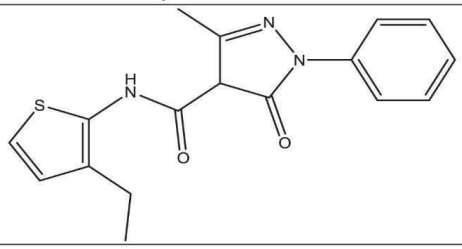
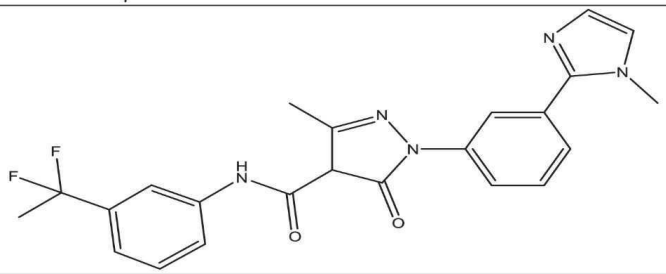
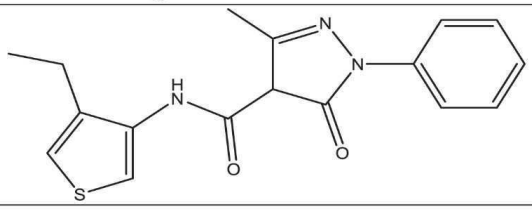
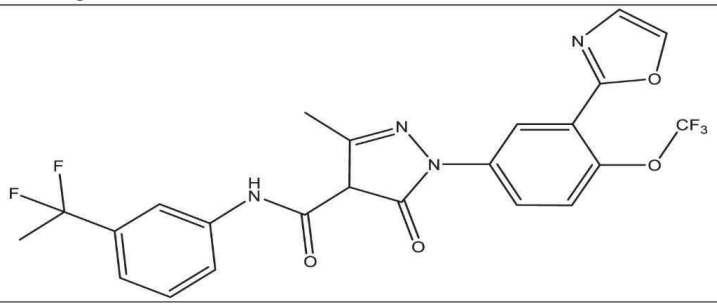
260	
261	
262	
263	
264	

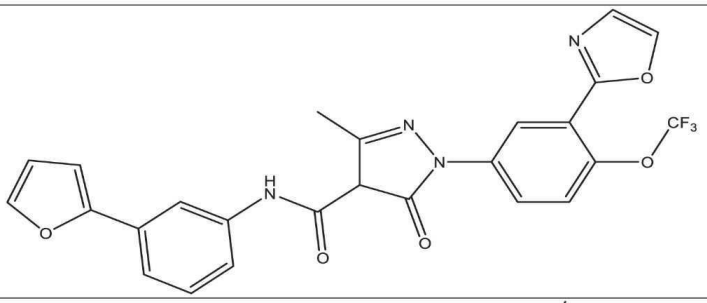
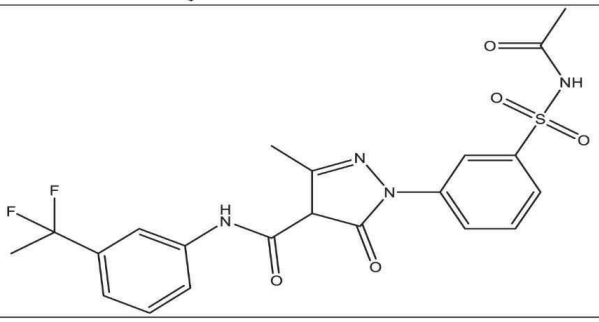
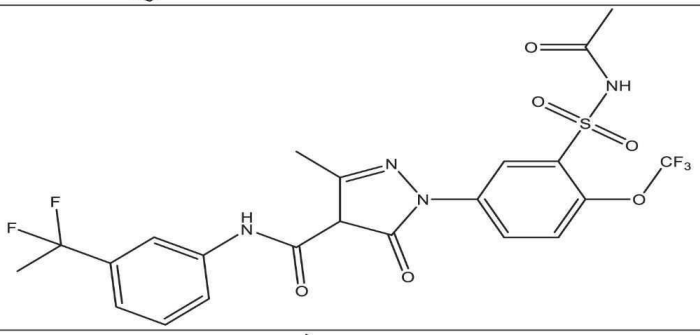
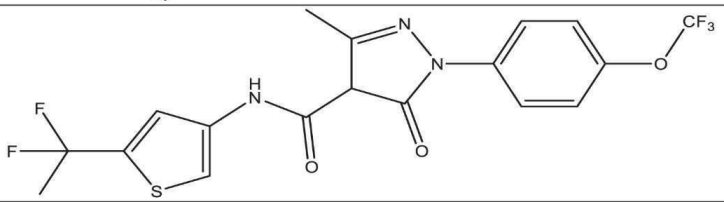
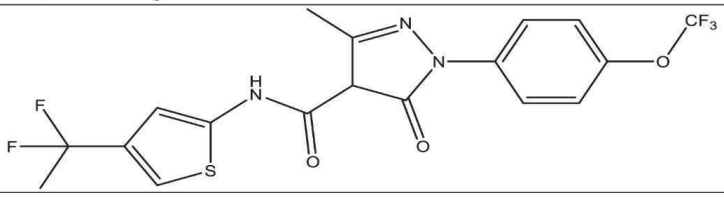
265	
266	
267	
268	
269	

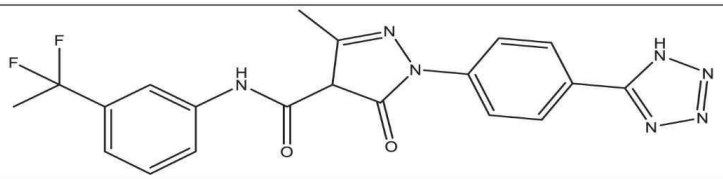
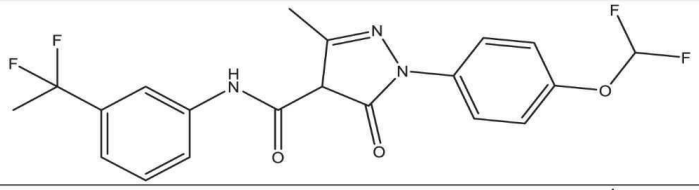
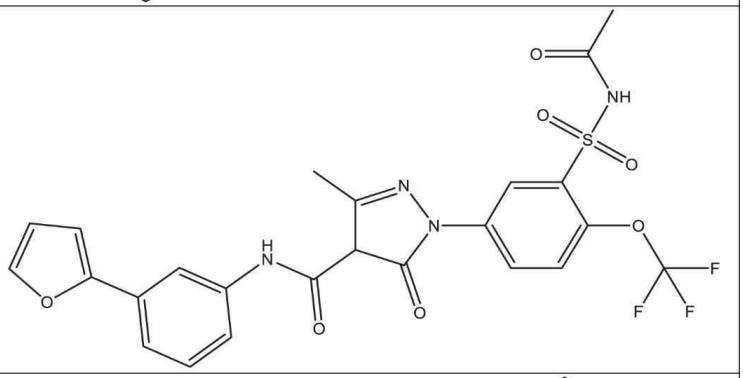
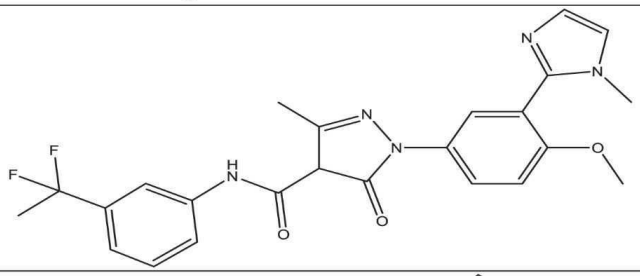
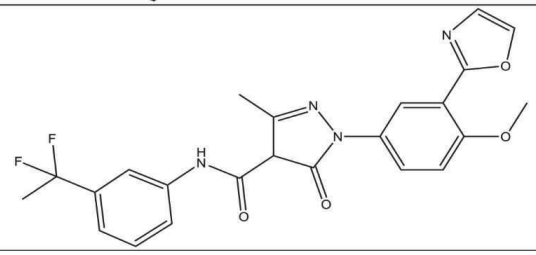
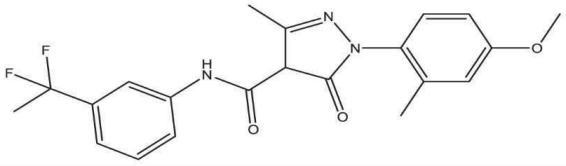
270	
271	
272	
273	
274	

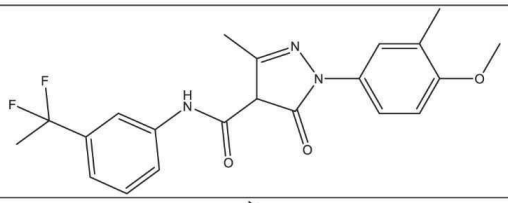
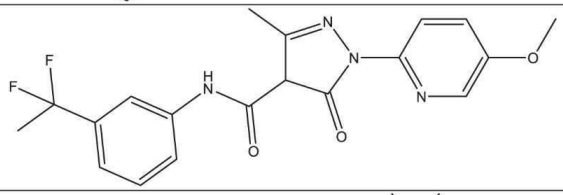
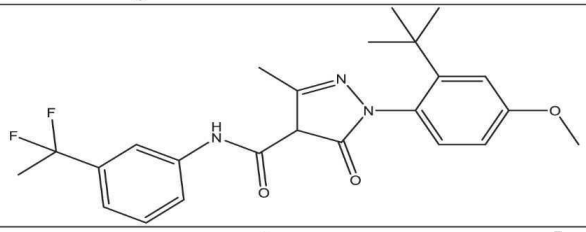
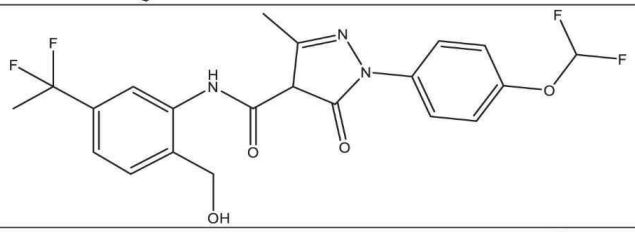
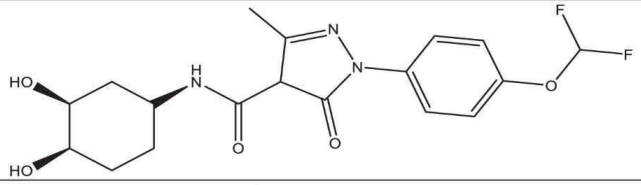
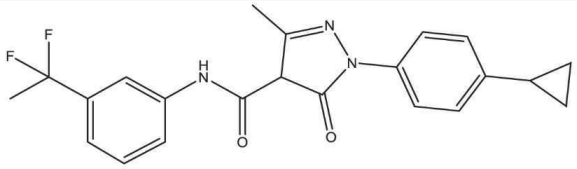
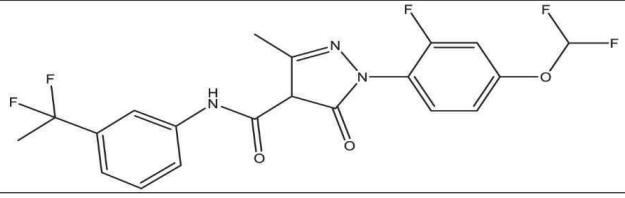
275	
276	
277	
278	
279	

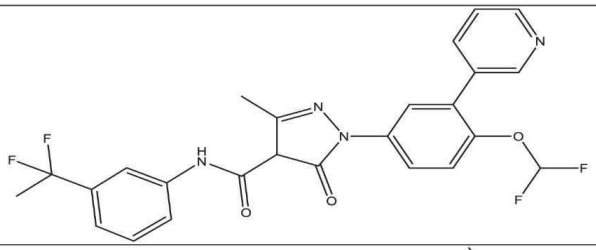
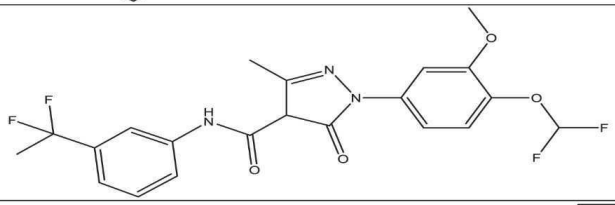
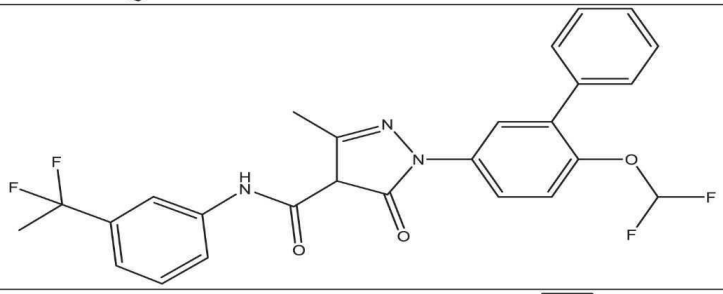
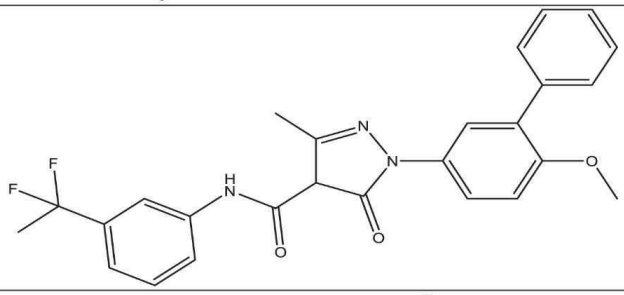
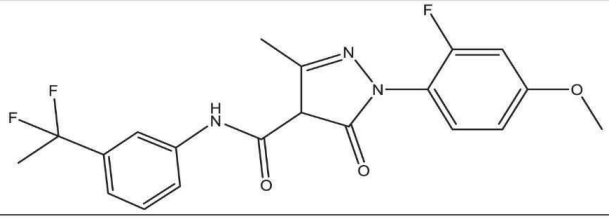
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

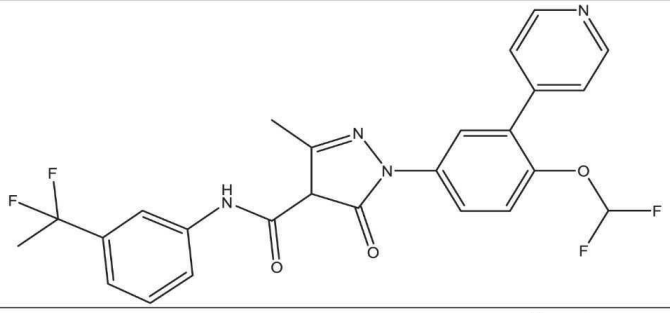
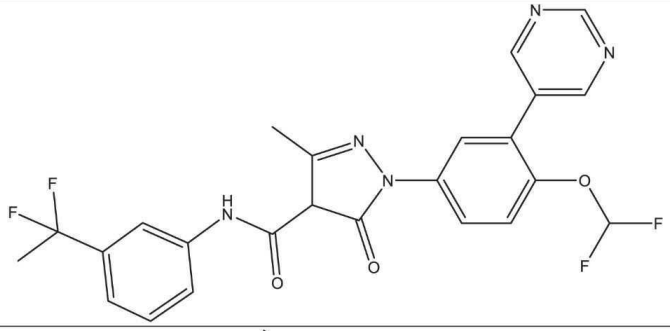
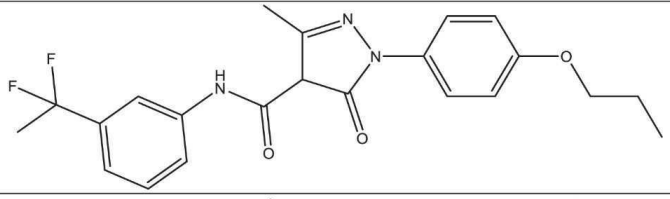
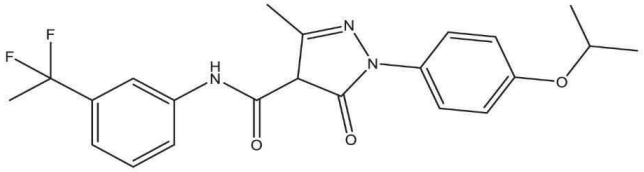
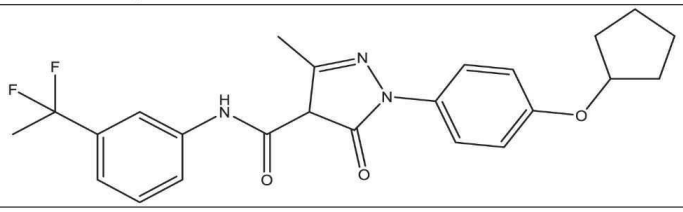
287	
288	
289	
290	
291	

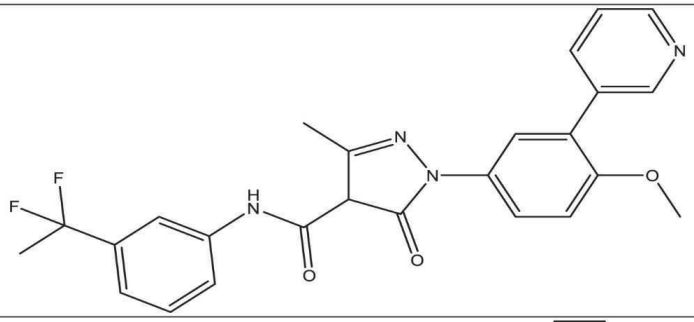
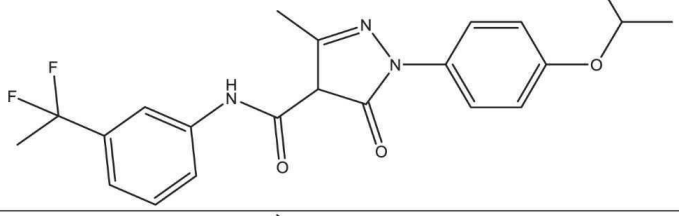
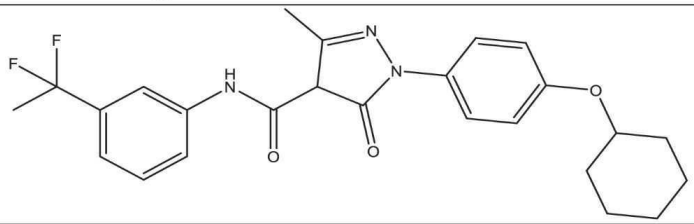
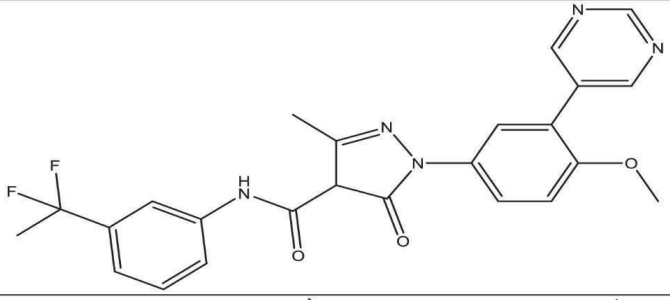
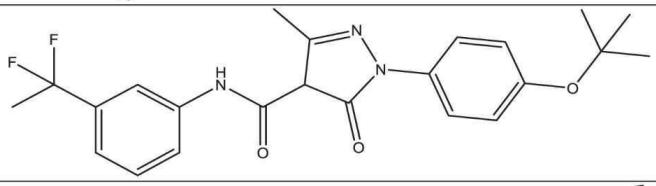
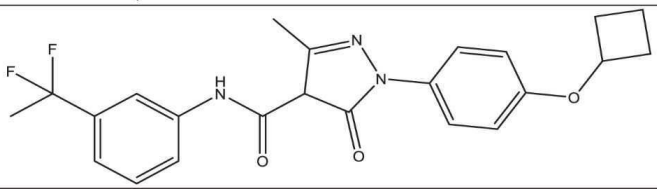
292	
293	
294	
295	
296	

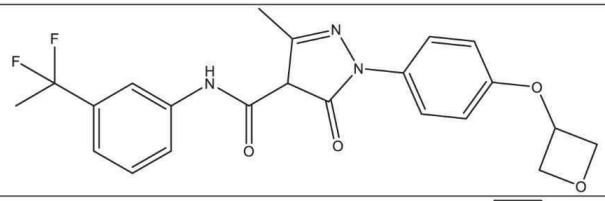
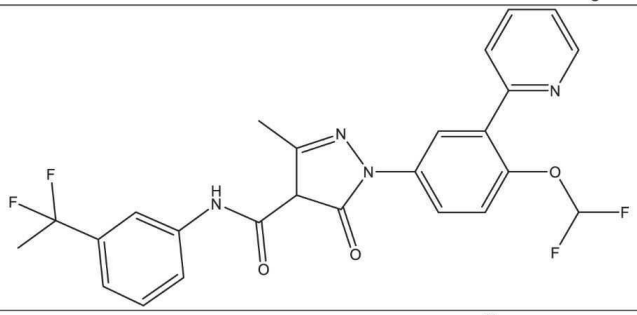
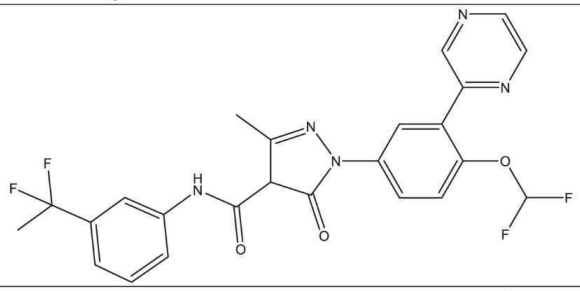
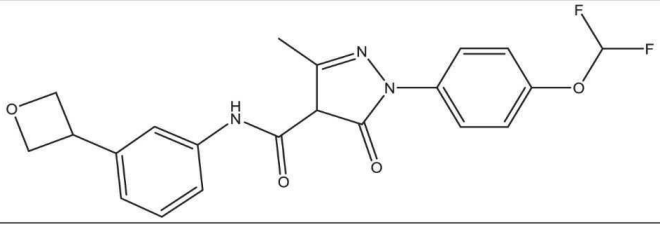
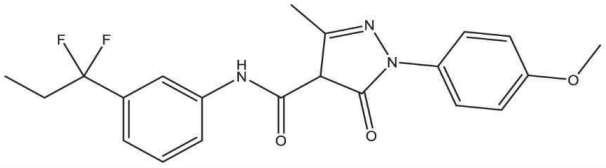
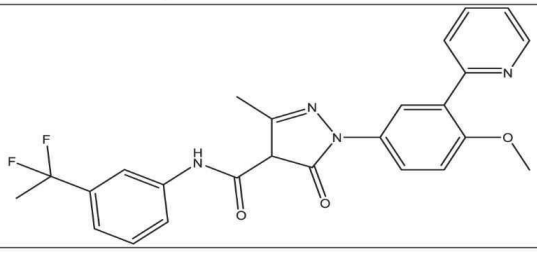
297	
298	
299	
300	
301	
302	

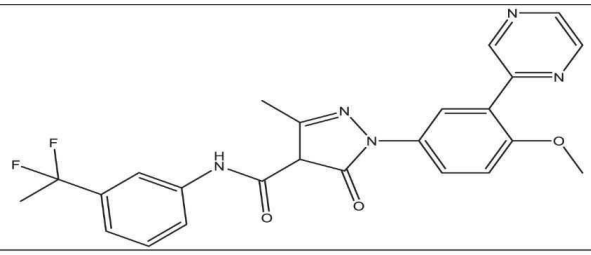
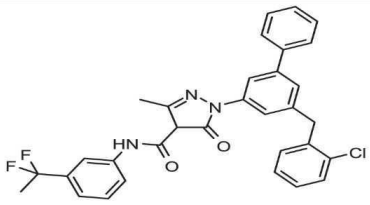
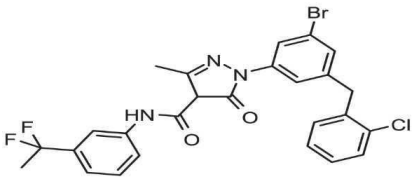
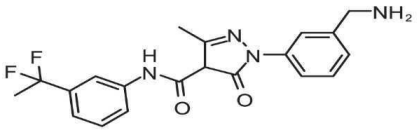
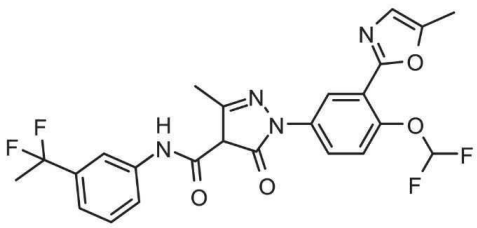
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

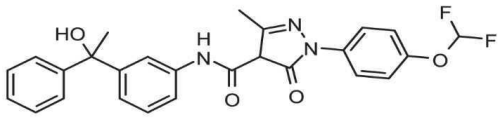
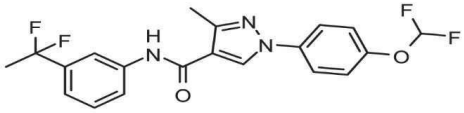
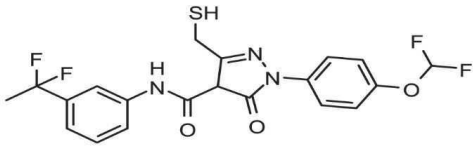
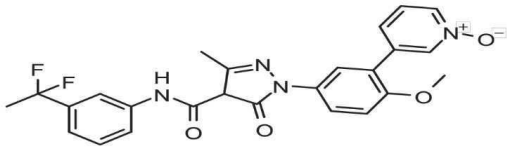
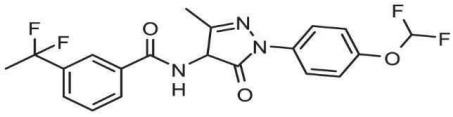
310	
311	
312	
313	
314	

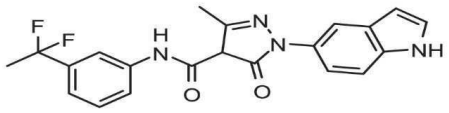
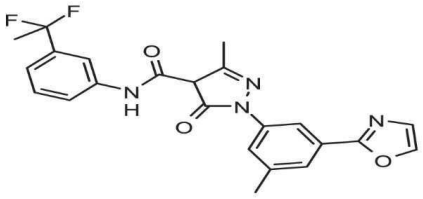
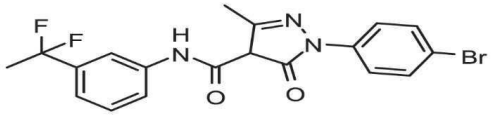
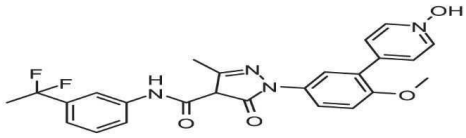
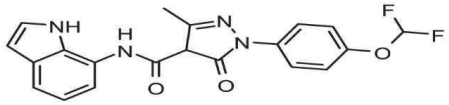
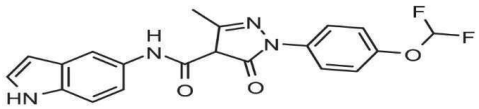
315	
316	
317	
318	
319	

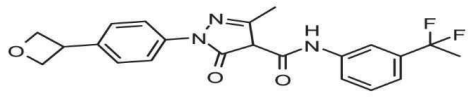
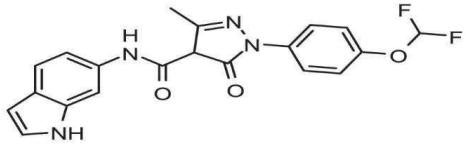
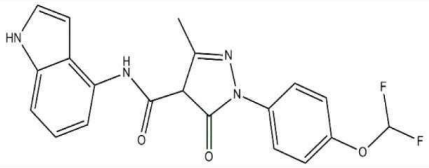
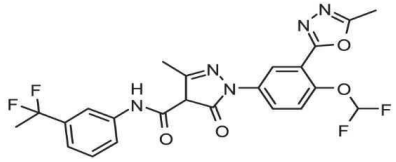
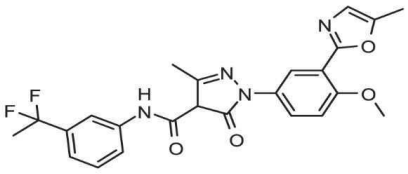
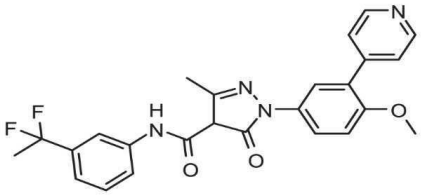
320	
321	
322	
323	
324	
325	

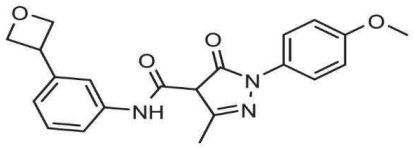
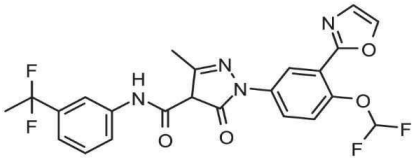
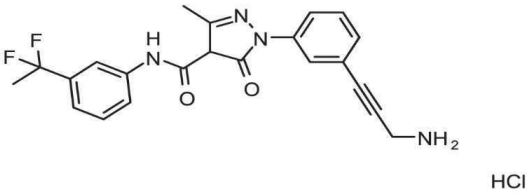
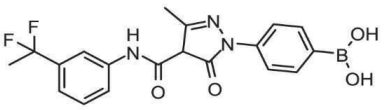
326	
327	
328	
329	
330	
331	

332	
333	
334	
335	
336	

337	
338	
339	
340	
341	

342	
343	
344	
345	
346	
347	

348	
349	
350	
351	
352	
353	

354	
355	
356	 HCl
357	

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (Acyl-CoA Synthetase Short-Chain Family Member 2, ACSS2) 저해제인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 암을 앓고 있는 대상에게, 상기 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 암이 간세포암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암 (예를 들어, 유방의 침습성 도관암종, 삼중음성 유방암), 전립선암, 간암, 뇌암, 난소암, 폐암, 루이스폐암종 (LLC), 결장암종, 췌장암, 신장세포암종 및 유선암종의 목록으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 암이 조기암, 진행암, 침습암, 전이암, 약물 내성 암 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 수술적 개입 또는 이들의 임의의 조합으로 이전에 치료받은 적이 있는, 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 항암 요법과 병용 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항암 요법이 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 수술적 개입 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 암을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 종양 성장이 상기 암의 암 세포에 의한 아세테이트 흡수 증가에 의해 증강되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 아세테이트 흡수 증가가 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 암 세포가 저산소 스트레스 하에 있는, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 종양 성장이 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도되는 지질 (예를 들어, 지방산) 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절의 억제로 인해 억제되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 세포를, 상기 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 세포가 암 세포인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 ACSS2 저해제 화합물을, ACSS2 효소에 상기 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는데 효과적인 양으로, ACSS2 효소와 접촉시키는 것을 포함하는, ACSS2 효소에 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 세포를, 상기 세포에서 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 세포가 암 세포인, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 합성이 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 암 세포를, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 아세테이트 대사가 ACSS2에 의해 매개되는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 암 세포가 저산소 스트레스 하에 있는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 알코올 중독을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 인간 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 바이러스 감염이 인간 거대세포 바이러스 (HCMV) 감염인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 비알콜올성 지방

간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 대사 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 대사 장애가 비만, 체중 증가, 간 지방증 및 지방간 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 신경정신과적 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 신경정신과적 질환 또는 장애가 불안증, 우울증, 조현병, 자폐증 및 외상 후 스트레스 장애로부터 선택되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 염증성 병태를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 자가면역 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 ACSS2 저해제, 이의 조성물 및 이의 제조 방법, 및 바이러스 감염 (예를 들어 CMV), 알코올 중독, 알코올성 지방간염 (ASH), 비(非)알콜올성 지방간염 (NASH), 비만, 체중 증가 및 간 지방증을 포함하는 대사 장애, 불안증, 우울증, 조현병, 자폐증 및 외상 후 스트레스 장애를 포함하는 신경정신과적 질환, 염증성/자가면역 병태, 및 다양한 유형의 전이암, 진행암 및 약물 내성 암을 포함하는 암의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암은 심장 질환에 이어 미국에서 2번째로 흔한 사망 원인이다. 미국에서는, 암이 4명의 사망자 중 1명을 차지한

다. 1996년에서 2003년 사이에 진단된 모든 암 환자에 대한 5년 상대 생존율은 1975년에서 1977년 사이의 50%에서 66%로 증가했다 ([*Cancer Facts & Figures* American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)]). 2000년에서 2009년 사이 신규 암 발병률은 남성의 경우 매년 평균 0.6% 감소했으며, 여성의 경우에는 동일하게 유지되었다. 2000년에서 2009년까지, 조합된 모든 암의 사망률은 남성의 경우 매년 평균 1.8% 감소했으며, 여성의 경우에는 매년 1.4% 감소했다. 이러한 생존률 개선은 초기 단계의 진단 진행 및 치료의 개선을 반영한다. 낮은 독성을 갖는 고도로 효과적인 항암제를 발견하는 것이 암 연구의 주요 목표이다.

[0003] 세포 성장과 증식은 대사와 밀접한 관련이 있다. 정상 세포와 암 세포 간 대사에 있어서의 잠재적으로 구별되는 차이는 새로운 항암 치료제의 발견에 대한 접근법으로서 대사 효소를 표적으로 하는 것에 대한 새로워진 관심을 불러 일으켰다.

[0004] 현재, 낮은 산소 및 낮은 영양소 이용률을 갖는 것 (즉, 저산소 조건)으로 본원에 정의된 대사적으로 스트레스를 받은 미세환경 내 암세포는, 게놈 불안정성, 변경된 세포 생물 에너지학 및 침습성 거동과 같은 다수의 종양 촉진 특성을 취하는 것으로 이해된다. 또한, 이러한 암 세포는 종종 본질적으로 세포 사멸에 대한 내성이 있으며, 종양 부위에서 혈관구조로부터의 이의 물리적 분리는 성공적인 면역 반응, 약물 전달 및 치료 효율에 악영향을 미침으로써 재발 및 전이를 촉진시키고, 이는 궁극적으로 환자 생존율을 극적으로 감소시킬 수 있다. 따라서, 대사적으로 스트레스를 받은 암 세포에서 치료 표적을 정의하고, 치료 효능을 증가시키기 위한 새로운 전달 기술을 개발하는 것이 절대적으로 요구된다. 예를 들어, 에너지 및 바이오매스 생산을 뒷받침하는 대체 영양소 (예컨대, 아세테이트)에 대한 암 세포의 특정 대사 의존성은 신규한 표적 요법의 개발을 위한 기회를 제공할 수 있다.

[0005] **암 치료를 위한 표적으로서의 아세틸-CoA 합성효소, ACSS2**

[0006] 아세틸-CoA는 생물에너지학, 세포 증식 및 유전자 발현의 조절에서 핵심 역할을 하는 탄소 대사의 중심 연결점을 나타낸다. 고도로 당분해성 또는 저산소성인 종양은 영양소 제한 조건 하에서 세포 성장과 생존을 뒷받침하기 위해 충분한 양의 대사산물을 생산해야 한다. 아세테이트는 저산소 상태에서 아세틸-CoA의 중요한 공급원이다. 아세테이트 대사의 저해는 종양 성장을 방해할 수 있다. 핵세포질 아세틸-CoA 합성효소인 ACSS2는, 탄소 공급원으로서 아세테이트를 포획함으로써 종양에 대한 아세틸-CoA의 핵심 공급원을 공급한다. 성장 또는 발달에서 심한 결손을 나타내지 않음에도 불구하고, ACSS2가 결여된 성체 마우스는 간세포암종의 2가지 상이한 모델에서 종양 부담의 유의한 감소를 나타낸다. ACSS2는 대다수의 인간 종양에서 발현되며, 이의 활성은 지질 및 히스톤 둘 모두로의 대부분의 세포 아세테이트 흡수를 담당한다. 나아가, ACSS2는 비(非)편향된 기능성 게놈 스크리닝에서, 저산소 및 저혈청에서 배양된 유방암 및 전립선암 세포의 성장 및 생존에 결정적인 효소로서 식별되었다. ACSS2의 높은 발현은 유방의 침습성 도관암종, 삼중음성 유방암, 교모세포종, 난소암, 췌장암 및 폐암에서 흔히 발견되며, 종종 낮은 ACSS2 발현을 갖는 종양과 비교하여, 더 높은 등급의 종양 및 불량한 생존율과 직접적인 상관관계가 있다. 이러한 관찰은 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성으로서 ACSS2를 한정할 수 있다.

[0007] 종양생성의 특성으로 인해, 암 세포는 영양소와 산소 이용률이 심각하게 위태로워지는 환경에 지속적으로 직면하게 된다. 이러한 가혹한 조건에서 생존하기 위해, 암 세포 변형은 종종 지속적인 세포 증식에 의해 부과되는 에너지 및 바이오매스의 요구를 충족시키기 위해 대사의 큰 변화와 결합된다. 몇몇 최근 보고서는, 아세테이트가 아세틸-CoA 합성효소 2 (ACSS2)-의존적 방식으로 일부 유형의 유방, 전립선, 간 및 뇌 종양에 의해 중요한 영양 공급원으로서 사용된다는 것을 발견하였다. 아세테이트 및 ACSS2는 지방산 및 인지질 풀 내에 상당한 비율의 탄소를 공급하는 것으로 밝혀졌다 (Comerford *et. al.* Cell **2014**; Mashimo *et. al.* Cell **2014**; Schug *et al* Cancer Cell **2015***). 카피 수 증가 또는 높은 발현으로 인한 높은 수준의 ACSS2는 인간 유방, 전립선 및 뇌 종양에서 질환 진행과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 나아가, 저산소 조건 하의 종양 성장에 필수적인 ACSS2는, 세포의 정상적인 성장에 불필요하며, ACSS2가 결여된 마우스는 정상 표현형을 나타냈다 (Comerford *et. al.* **2014**). ACSS2에 대한 의존도 증가로의 전환은, 유전자 변경이 아니라, 종양 미세환경에서의 대사 스트레스 조건 때문이다. 정상적인 산화 조건 하에서, 아세틸-CoA는 전형적으로 시트레이트 분해효소 활성을 통해 시트레이트로부터 생성된다. 하지만, 저산소 상태에서, 세포가 혐기성 대사에 적응하면, 아세테이트는 아세틸-CoA의 핵심 공급원이 되고, 따라서 ACSS2는 필수가 되며, 사실상 종합적으로 저산소 상태로 치명적이다 ([Schug *et. al.*, *Cancer Cell*, **2015**, 27:1, pp. 57-71] 참조). 몇몇 연구로부터의 축적된 증거는, ACSS2가 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성일 수 있음을 시사한다.

[0008] ACSS2를 발현하는 특정 종양에서, 이들의 성장 또는 생존을 위한 아세테이트에 대한 엄격한 의존성이 있으며, 이러한 비필수적 효소의 선택적 저해제는 새로운 항암 치료제의 개발을 위한 일반적이지 않은 적합한 기회를 나

타낼 수 있다. 정상 인간 세포 및 조직이 ACSS2 효소의 활성에 크게 의존하지 않는 경우, 이러한 작용제는 ACSS2-발현 종양의 성장을 유리한 치료 범위로 저해할 수 있다.

[0009] 비알콜올성 지방간염 (NASH) 및 알코올성 지방간염 (ASH)은 유사한 발병기전 및 조직병리학을 갖지만, 상이한 병인론 및 역학을 갖는다. NASH 및 ASH는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 알코올성 지방간 질환 (AFLD)의 진행된 단계이다. NAFLD는 만성 간 질환의 임의의 다른 명백한 원인 (바이러스, 자가면역, 유전자 등) 없이, 1일 20 내지 30g 이하의 알코올 소비의 존재 하에서, 간에서의 과도한 지방 축적 (지방증)을 특징으로 한다. 대조적으로, AFLD는 지방증 및 1일 20 내지 30g 초과의 알코올 소비의 존재로서 정의된다.

[0010] 간세포 에탄올 대사는 대부분 다른 조직에서 크렙스(Krebs) 사이클 산화, 지방산 합성 또는 단백질 아세틸화를 위한 기질로서 사용하기 위해, 아세틸-조효소 A (아세틸coA)에 혼입될 수 있는 최종 생성물로서 유리 아세테이트를 생산한다. 이러한 전환은 아실-조효소 A 합성효소 단쇄 패밀리 구성원(acyl-coenzyme A synthetase short-chain family member) 1 및 2 (ACSS1 및 ACSS2)에 의해 촉진된다. 염증의 제어에서의 아세틸-coA 합성의 역할은 세포 에너지 공급과 염증 질환 사이의 관계에 대한 새로운 연구 분야를 열었다. 에탄올은 증가된 히스톤 아세틸화를 통해 이의 정상 조절 메커니즘으로부터 유전자 전사를 분리함으로써 마크로파지 사이토카인 생산을 증강시키며, 에탄올 대사산물 아세테이트의 아세틸-coA로의 전환은 이러한 과정에서 결정적인 것으로 밝혀졌다.

[0011] 염증은 아세틸-coA 합성효소가 상향 조절되어, 에탄올 대사산물인 아세테이트를 과량의 아세틸-coA로 전환시키는 급성 알코올성 간염에서 증강되며, 이러한 아세틸-coA는 증가된 기질 농도 및 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 저해에 의해 전염증성 사이토카인 유전자 히스톤 아세틸화를 증가시켜, 증강된 유전자 발현 및 염증 반응의 영속성을 유도하는 것으로 시사되었다. 이러한 발견의 임상적 의미는, HDAC 또는 ACSS 활성의 조절이 인간에서 알코올성 간 손상의 임상 과정에 영향을 미칠 수 있다는 점이다. ACSS1 및 2의 저해제가 정상 대사 경로를 통해 아세틸-coA의 흐름에 영향을 미치지 않으면서 에탄올-관련 히스톤 변화를 조절할 수 있는 경우, 이는 급성 알코올성 간염에서 매우 필요한 효과적인 치료 옵션이 될 가능성이 있다. 따라서, 아세테이트로부터 대사적으로 이용 가능한 아세틸-coA의 합성은 에탄올-노출된 마크로파지에서 전염증성 유전자 히스톤의 증가된 아세틸화 및 결과적인 염증 반응의 증강에 결정적이다. 이러한 메커니즘은 급성 알코올성 간염에서 잠재적인 치료 목표이다.

[0012] 세포질 아세틸-CoA는 새로운 지방산 (FA) 합성을 포함하는 다수의 동화 반응의 전구체이다. FA 합성의 저해는 지방간 대사 증후군과 관련된 이환율 및 사망률에 유리하게 영향을 미칠 수 있으며 ([Wakil SJ, Abu-Elheiga LA. **2009**. 'Fatty acid metabolism: Target for metabolic syndrome'. *J. Lipid Res.*]), 지방산 대사 조절에서의 아세틸-CoA 카르복실화효소 (ACC)의 중추적인 역할로 인해, ACC 저해제는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알코올성 지방간염 (NASH)을 포함하는 몇몇 대사 질환에서 임상 약물 표적으로서 연구 중에 있다. ACSS2의 저해는 간세포 에탄올 대사로 인해 간에서 높은 수준으로 존재하는 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 흐름에 대한 이의 영향을 통해 간에서의 지방산 축적을 직접 감소시킬 것으로 예상된다. 나아가, ACSS2 저해제는 정상 조건에서 Ac-CoA의 주요 공급원이 아닌 아세테이트로부터의 흐름에만 영향을 미치는 것으로 예상되기 때문에, ACC 저해제보다 우수한 안전성 프로파일을 가질 것으로 예상된다 ([Harriman G *et. al.*, **2016**. "Acetyl-CoA carboxylase inhibition by ND-630 reduces hepatic steatosis, improves insulin sensitivity, and modulates dyslipidemia in rats" *PNAS*]). 또한, ACSS2가 결여된 마우스는 식이 유도 비만 모델에서 체중 감소 및 간 지방증을 나타냈다 ([Z. Huang et al., ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism PNAS 115, (40), E9499-E9506, 2018]).

[0013] ACSS2는 또한 특정 조건 (저산소, 고지방 등) 하에서 핵에 진입하여, 아세틸-CoA 및 크로토닐-CoA를 이용 가능하게 함으로써 아세틸화 및 크로토닐화에 영향을 미치고, 유전자 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, ACSS2 감소는 다수의 뉴런 유전자의 발현에 영향을 미치는 뉴런에서의 핵 아세틸-CoA 및 히스톤 아세틸화의 수준을 낮추는 것으로 밝혀졌다. 해마에서, 이러한 ACSS2의 감소는 기억 및 신경 가소성에 영향을 미친다 ([Mews P, et al., Nature, Vol 546, 381, 2017]). 이러한 후생적 변형은 불안증, PTSD, 우울증 등과 같은 신경정신과적 질환과 관련이 있다 ([Graff, J et al. Histone acetylation: molecular mnemonics on chromatin. Nat Rev. Neurosci. 14, 97-111 (2013)]). 따라서, ACSS2의 저해제는 이러한 조건 하에서 유용한 적용을 발견할 수 있다.

[0014] 핵 ACSS2는 또한 리소좀 생합성, 자가포식을 촉진시키고, 히스톤 H3 아세틸화에 영향을 미침으로써 뇌 종양생성을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다 ([Li, X et al.: Nucleus-Translocated ACSS2 Promotes Gene Transcription for Lysosomal Biogenesis and Autophagy, Molecular Cell 66, 1-14, 2017]). 또한, 핵 ACSS2는 아세틸화에 의해 HIF-2알파를 활성화시킴에 따라, 특정 신장세포암종 및 교모세포종과 같은 HIF2알파-유래 암의 성장 및 전

이를 촉진시키는 것으로 밝혀졌다 ([Chen, R. et al. Coordinate regulation of stress signaling and epigenetic events by ACSS2 and HIF-2 in cancer cells, Plos One,12 (12) 1-31, 2017]).

발명의 내용

[0015] 본 발명은 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 화합물은 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (Acyl-CoA Synthetase Short-Chain Family Member 2, ACSS2) 저해제이다.

[0016] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합과, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 암을 앓고 있는 대상에게, 상기 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 암은 간세포암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암 (예를 들어, 유방의 침습성 도관암종, 삼중음성 유방암), 전립선암, 간암, 뇌암, 난소암, 폐암, 루이스 폐암종 (LLC), 결장암종, 췌장암, 신장세포암종 및 유선암종의 목록으로부터 선택된다. 다양한 구현예에서, 상기 암은 조기암, 진행암, 침습암, 전이암, 약물 내성 암 또는 이들의 임의의 조합이다. 다양한 구현예에서, 상기 대상은 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 수술적 개입 또는 이들의 임의의 조합으로 이전에 치료받은 적이 있다. 다양한 구현예에서, 상기 화합물은 항암 요법과 병용 투여된다. 다양한 구현예에서, 상기 항암 요법은 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 수술적 개입 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0018] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 암을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 종양 성장은 상기 암의 암 세포에 의한 아세테이트 흡수 증가에 의해 증강된다. 다양한 구현예에서, 상기 아세테이트 흡수 증가는 ACSS2에 의해 매개된다. 다양한 구현예에서, 상기 암 세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 다양한 구현예에서, 상기 종양 성장은 아세틸-CoA로의ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도되는 지질 (예를 들어, 지방산) 합성 및/또는 히스톤 합성의 억제로 인해 억제된다. 다양한 구현예에서, 상기 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도되는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절의 억제로 인해 억제된다.

[0019] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물과 세포를, 상기 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 세포는 암 세포이다.

[0020] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 ACSS2 저해제 화합물을, ACSS2 효소에 상기 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는데 효과적인 양으로, ACSS2 효소와 접촉시키는 것을 포함하는, ACSS2 효소에 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물과 세포를, 상기 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 세포는 암 세포이다. 다양한 구현예에서, 상기 합성은 ACSS2에 의해 매개된다.

[0022] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물과 암 세포를, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현

예에서, 상기 아세테이트 대사는 ACSS2에 의해 매개된다. 다양한 구현예에서, 상기 암 세포는 저산소 스트레스 하에 있다.

[0023] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 알코올 중독을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 인간 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다.

[0024] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 바이러스 감염은 인간 거대세포 바이러스 (HCMV) 감염이다.

[0025] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다.

[0026] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 대사 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 대사 장애는 비만, 체중 증가, 간 지방증 및 지방간 질환으로부터 선택된다.

[0028] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 신경정신과적 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 신경정신과적 질환 또는 장애는 불안증, 우울증, 조현병, 자폐증 및 외상 후 스트레스 장애로부터 선택된다.

[0029] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 염증성 병태를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다.

[0030] 본 발명은 나아가 하기 정의되는 바와 같이 화학식 (I) 내지 (V)의 구조 및 표 1에 열거된 구조로 표시되는 화합물을 자가면역 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0031] 본 발명으로 간주되는 주제는 명세서의 결론 부분에 특히 지적되고 명백하게 청구되어 있다. 하지만, 본 발명의 목적, 특징 및 이점과 함께, 구성 및 작동 방법 모두에 대한 본 발명은, 상세한 설명을 참조로 첨부되는 도면과 함께 읽을 때 가장 잘 이해될 수 있다:

도 1은, 본 발명의 화합물에 대한 일반 합성 반응식을 도시한 것이다.

도 2는, 화합물 **204**에 대한 합성 반응식을 도시한 것이다.

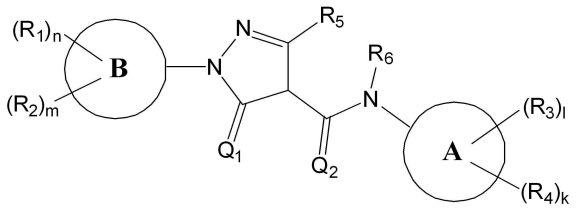
도 3은, 화합물 **133**에 대한 합성 반응식을 도시한 것이다.

도 4는, MDA-MB-468 유방암 세포 이종이식 마우스 모델에서 화합물 **265**의 생체내 효능 연구를 도시한 것이다.

예시의 단순성 및 명확성을 위해, 도면에 제시된 요소는 반드시 축척대로 도시된 것임이 아님을 이해해야 한다. 예를 들어, 일부 요소의 치수는 명확성을 위해 다른 요소에 비해 과장되어 있을 수 있다. 나아가, 적절한 것으로 간주되는 경우, 참조 숫자는 상응하는 또는 유사한 요소를 나타내는 도면에서 반복될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 다양한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다:



[0033]

[0034] (I)

[0035] [식 중,

[0036] **A** 및 **B** 고리는, 각각 독립적으로, 단일 또는 융합된 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템, 또는 단일 또는 융합된 C_3-C_{10} 시클로알킬 (예를 들어 시클로헥실), 또는 단일 또는 융합된 C_3-C_{10} 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리딘, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔, 나프탈렌, 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드, 티아졸, 벤즈이미다졸, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 티오펜, 이미다졸, 1-메틸이미다졸, 이소퀴놀린)이고;

[0037] **R_1** 및 **R_2**는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, -CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, C≡C-CH_2-NH_2), $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-$CH(CH_3)_2$, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, C(O)$N(CH_3)_2$), SO_2R, SO_2N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHC(O)CH_3), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu) (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸)), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3, $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸),

치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0038] 또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘)를 형성하고;

[0039] R_3 및 R_4는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, $CH_2C(O)CH_3$), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3, $CF_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0040] 또는 R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 시클로펜탄, 이미다졸)를 형성하고;

[0041] R_5는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH, 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3), R_8-아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 미치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3 및 4-피리딘)) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨)이고;

[0042] R_6은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), C(O)R 또는 $S(O)_2R$이고;

[0043] R_8은 $[CH_2]_p$이며,

[0044] 여기서 p는 1 내지 10이고;

[0045] R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

[0046] 여기서 q는 2 내지 10이고;

[0047] R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R 또는 $S(O)_2R$이고;

[0048] R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 연결되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0049] **m**, **n**, **l** 및 **k**는, 각각 독립적으로, 0 내지 4의 정수이고;

[0050] Q_1 및 Q_2는, 각각 독립적으로, S, O, N-OH, CH_2, $C(R)_2$ 또는 N-OMe임].

[0051] 일부 구현예에서, A는 페닐이다. 다른 구현예에서, A는 피리디닐이다. 다른 구현예에서, A는 2-피리디닐이다. 다른 구현예에서, A는 3-피리디닐이다. 다른 구현예에서, A는 4-피리디닐이다. 다른 구현예에서, A는 나프틸이다. 다른 구현예에서, A는 벤조티아졸릴이다. 다른 구현예에서, A는 벤즈이미다졸릴이다. 다른 구현예에서, A는 퀴놀리닐이다. 다른 구현예에서, A는 이소퀴놀리닐이다. 다른 구현예에서, A는 인돌릴이다. 다른 구현예에서, A는 테트라히드로나프틸이다. 다른 구현예에서, A는 인데닐이다. 다른 구현예에서, A는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 다른 구현예에서, A는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 다른 구현예에서, A는 나프탈렌이다. 다른 구현예에서, A는 테트라히드로티오펜1,1-디옥시드이다. 다른 구현예에서, A는 티아졸이다. 다른 구현예에서, A는 벤즈이미다졸이다. 다른 구현예에서, A는 피페리딘이다. 다른 구현예에서, A는 1-메틸피페리딘이다. 다른 구현예에서, A는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, A는 1-메틸이미다졸이다. 다른 구현예에서, A는 티오펜이다. 다른 구현예에서, A는 이소퀴놀린이다. 다른 구현예에서, A는 단일 또는 융합된 C_3-C_{10} 시클로알킬 고리이다. 다른 구현예에서, A는 시클로헥실이다.

[0052] 일부 구현예에서, B는 페닐 고리이다. 다른 구현예에서, B는 피리디닐이다. 다른 구현예에서, B는 2-피리디닐이다. 다른 구현예에서, B는 3-피리디닐이다. 다른 구현예에서, B는 4-피리디닐이다. 다른 구현예에서, B는 나프틸이다. 다른 구현예에서, B는 인돌릴이다. 다른 구현예에서, B는 벤즈이미다졸릴이다. 다른 구현예에서, B는 벤조티아졸릴이다. 다른 구현예에서, B는 퀴녹살리닐이다. 다른 구현예에서, B는 테트라히드로나프틸이다. 다른 구현예에서, B는 퀴놀리닐이다. 다른 구현예에서, B는 이소퀴놀리닐이다. 다른 구현예에서, B는 인데닐이다. 다른 구현예에서, B는 나프탈렌이다. 다른 구현예에서, B는 테트라히드로티오펜1,1-디옥시드이다. 다른 구현예에서, B는 티아졸이다. 다른 구현예에서, B는 벤즈이미다졸이다. 다른 구현예에서, B는 피페리딘이다. 다른 구현예에서, B는 1-메틸피페리딘이다. 다른 구현예에서, B는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, B는 1-메틸이미다졸이다. 다른 구현예에서, B는 티오펜이다. 다른 구현예에서, B는 이소퀴놀린이다.

[0053] 일부 구현예에서, R_1은 H이다. 다른 구현예에서, R_1은 F이다. 다른 구현예에서, R_1은 Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 Br이다. 다른 구현예에서, R_1은 I이다. 다른 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 NHC(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_1은 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-$CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다

른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_1은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다.

[0054] 일부 구현예에서, R_2는 H이다. 다른 구현예에서, R_2는 F이다. 다른 구현예에서, R_2는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 Br이다. 다른 구현예에서, R_2는 I이다. 다른 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NHC(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-$CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사졸 또는 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사디아졸 또는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 이미다졸 또는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사시클로부탄

이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_2는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.

[0055] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다.

[0056] 일부 구현예에서, R_3은 H이다. 다른 구현예에서, R_3은 Cl이다. 다른 구현예에서, R_3은 I이다. 다른 구현예에서, R_3은 F이다. 다른 구현예에서, R_3은 Br이다. 다른 구현예에서, R_3은 OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 -R_8-O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)O-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_3은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_3은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_3은 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 푸란이다. 다른 구현예에서, R_3은 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_3은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH(CF_3)(NH-R_{10})이다.

[0057] 일부 구현예에서, R_4는 H이다. 다른 구현예에서, R_4는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_4는 I이다. 다른 구현예에서, R_4는 F이다. 다른 구현예에서, R_4는 Br이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 -R_8-O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_3이다. 다른 구현예

에서, R_4는 R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)O-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 SO_2N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 SO_2N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_4는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_4는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_4는 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 푸란이다. 다른 구현예에서, R_4는 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_4는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH(CF_3)(NH-R_{10})이다.

[0058] 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로펜텐 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다.

[0059] 일부 구현예에서, R_5는 H이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2SH이다. 다른 구현예에서, R_5는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_5는 R_8-아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2-Ph (즉, 벤질)이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 4-피리딘이다.

[0060] 일부 구현예에서, R_6은 H이다. 다른 구현예에서, R_6은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_6은 메틸이다.

[0061] 일부 구현예에서, R_8은 CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다.

[0062] 일부 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다. 다른 구현예에서, p는 3이다.

[0063] 일부 구현예에서, R_9는 C≡C이다.

[0064] 일부 구현예에서, q는 2이다.

[0065] 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 $CH_2CH_2CH_3$이다.

[0066] 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 CH_3이다.

[0067] 일부 구현예에서, **R**은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다.

[0068] 일부 구현예에서, **m**은 1이다. 다른 구현예에서, **m**은 0이다.

[0069] 일부 구현예에서, **n**은 1이다. 다른 구현예에서, **n**은 0이다.

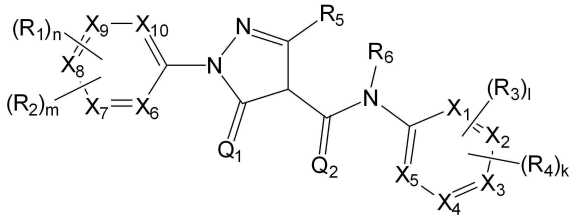
[0070] 일부 구현예에서, **k**는 1이다. 다른 구현예에서, **k**는 0이다.

[0071] 일부 구현예에서, **l**은 1이다. 다른 구현예에서, **l**은 0이다.

[0072] 일부 구현예에서, Q_1은 O이다.

[0073] 일부 구현예에서, Q_2는 O이다.

[0074] 다양한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다:



[0075]

[0076] (**II**)

[0077] [식 중,

[0078] R_1 및 R_2는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, -CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C≡C-CH_2-NH_2), $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-$CH(CH_3)_2$, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C(O)$N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHC(O)CH_3), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu) (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸)), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3, $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란,

트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0079] 또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘)를 형성하고;

[0080] R_3 및 R_4는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -$OC(O)CF_3$, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10} (예를 들어, $NHC(O)CH_3$), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, $CH_2C(O)CH_3$), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -$C(O)NH_2$, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3, $CF_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0081] 또는 R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 시클로펜탄, 이미다졸)를 형성하고;

[0082] R_5는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH, 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3), R_8-아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 미치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3 및 4-피리딘)) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨)이고;

[0083] R_6은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), C(O)R 또는 $S(O)_2R$이고;

[0084] R_8은 $[CH_2]_p$이며,

[0085] 여기서 p는 1 내지 10이고;

[0086] R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

[0087] 여기서 q는 2 내지 10이고;

[0088] R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R 또는 $S(O)_2R$이고;

[0089] R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 결합되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0090] m, n, l 및 k는, 각각 독립적으로, 0 내지 4의 정수이고;

[0091] Q_1 및 Q_2는, 각각 독립적으로, S, O, N-OH, CH_2, $C(R)_2$ 또는 N-OMe이고;

[0092] X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9 또는 X_{10}은, 각각 독립적으로, C 또는 N임].

[0093] 일부 구현예에서, R_1은 H이다. 다른 구현예에서, R_1은 F이다. 다른 구현예에서, R_1은 Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 Br이다. 다른 구현예에서, R_1은 I이다. 다른 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CC-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 NHC(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_1은 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-$CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C(O)O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_1은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다.

[0094] 일부 구현예에서, R_2는 H이다. 다른 구현예에서, R_2는 F이다. 다른 구현예에서, R_2는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 Br이다. 다른 구현예에서, R_2는 I이다. 다른 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다.

다른 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NHC(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-$CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C(O)O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사졸 또는 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사디아졸 또는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 이미다졸 또는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_2는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.

[0095] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다.

[0096] 일부 구현예에서, R_3은 H이다. 다른 구현예에서, R_3은 Cl이다. 다른 구현예에서, R_3은 I이다. 다른 구현예에서, R_3은 F이다. 다른 구현예에서, R_3은 Br이다. 다른 구현예에서, R_3은 OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 -R_8-O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)O-CH_2CH_3이다.

다른 구현예에서, R_3은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 SO_2N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_3은 SO_2N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_3은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_3은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_3은 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 푸란이다. 다른 구현예에서, R_3은 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_3은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH(CF_3)(NH-R_{10})이다.

[0097] 일부 구현예에서, R_4는 H이다. 다른 구현예에서, R_4는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_4는 I이다. 다른 구현예에서, R_4는 F이다. 다른 구현예에서, R_4는 Br이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 -R_8-O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)O-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)O-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)-CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 SO_2N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_4는 SO_2N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_4는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_4는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_4는 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 이속사졸이다. 다른 구현예

에서, R_4는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 푸란이다. 다른 구현예에서, R_4는 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_4는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_4는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이다.

[0098] 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로펜탄 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다.

[0099] 일부 구현예에서, R_5는 H이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2SH이다. 다른 구현예에서, R_5는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_5는 R_8-아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2-Ph (즉, 벤질)이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 4-피리딘이다.

[0100] 일부 구현예에서, R_6은 H이다. 다른 구현예에서, R_6은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_6은 메틸이다.

[0101] 일부 구현예에서, R_8은 CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다.

[0102] 일부 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다. 다른 구현예에서, p는 3이다.

[0103] 일부 구현예에서, R_9는 C≡C이다.

[0104] 일부 구현예에서, q는 2이다.

[0105] 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 $CH_2CH_2CH_3$이다.

[0106] 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 CH_3이다.

[0107] 일부 구현예에서, **R**은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다.

[0108] 일부 구현예에서, **m**은 1이다. 다른 구현예에서, **m**은 0이다.

[0109] 일부 구현예에서, **n**은 1이다. 다른 구현예에서, **n**은 0이다.

[0110] 일부 구현예에서, **k**는 1이다. 다른 구현예에서, **k**는 0이다.

[0111] 일부 구현예에서, **l**은 1이다. 다른 구현예에서, **l**은 0이다.

[0112] 일부 구현예에서, Q_1은 O이다.

[0113] 일부 구현예에서, Q_2는 O이다.

[0114] 일부 구현예에서, X_1은 C이다. 다른 구현예에서, X_1은 N이다.

[0115] 일부 구현예에서, X_2는 C이다. 다른 구현예에서, X_2는 N이다.

[0116] 일부 구현예에서, X_3은 C이다. 다른 구현예에서, X_3은 N이다.

[0117] 일부 구현예에서, X_4는 C이다. 다른 구현예에서, X_4는 N이다.

[0118] 일부 구현예에서, X_6은 C이다. 다른 구현예에서, X_6은 N이다.

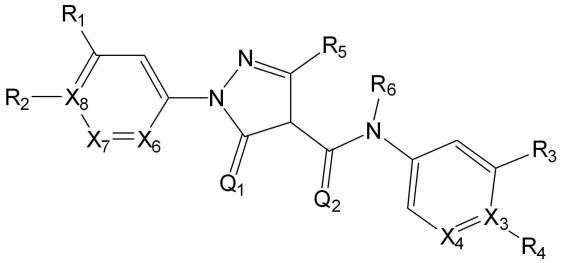
[0119] 일부 구현예에서, X_7은 C이다. 다른 구현예에서, X_7은 N이다.

[0120] 일부 구현예에서, X_8은 C이다. 다른 구현예에서, X_8은 N이다.

[0121] 일부 구현예에서, X_9는 C이다. 다른 구현예에서, X_9는 N이다.

[0122] 일부 구현예에서, X_{10}은 C이다. 다른 구현예에서, X_{10}은 N이다.

[0123] 다양한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다:



[0124]

[0125] (III)

[0126] [식 중,

[0127] R_1 및 R_2는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, -CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, N(R)$_2$, R_8-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-N(CH_3)$_2$), R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, C≡C-CH_2-NH_2), B(OH)$_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, NHC(O)N(CH_3)$_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH(CH_3)$_2$, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, C(O)N(CH_3)$_2$), SO_2R, SO_2N(R_{10})(R_{11}) (예를 들어, SO_2N(CH_3)$_2$, SO_2NHC(O)CH_3), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3 또는 -CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu) (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸)), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3, $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, N(R)$_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), CH(CF_3)(NH-R_{10})이거나,

[0128] 또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘)를 형성하고;

[0129] R_3 및 R_4는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $NHC(O)N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3, $CF_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH-R_{10})$이거나,

[0130] 또는 R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 시클로펜탄, 이미다졸)를 형성하고;

[0131] R_5는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH, 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3), R_8-아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 미치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3 및 4-피리딘)) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨)이고;

[0132] R_6은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸), C(O)R 또는 $S(O)_2$R이고;

[0133] R_8은 $[CH_2]_p$이며,

[0134] 여기서 p는 1 내지 10이고;

[0135] R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

[0136] 여기서 q는 2 내지 10이고;

[0137] R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R 또는 $S(O)_2$R이고;

[0138] R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 결합되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0139] Q_1 및 Q_2는, 각각 독립적으로, S, O, N-OH, CH_2, $C(R)_2$ 또는 N-OMe이고;

[0140] X_3 및 X_4는, 각각 독립적으로, C 또는 N이며, 여기서 X_3이 N인 경우, R_4는 존재하지 않고;

[0141] X_6, X_7 및 X_8은, 각각 독립적으로, C 또는 N이며, 여기서 X_8이 N인 경우, R_2는 존재하지 않음].

[0142] 일부 구현예에서, R_1은 H이다. 다른 구현예에서, R_1은 F이다. 다른 구현예에서, R_1은 Cl이다. 다른 구현예에서,

R_1은 Br이다. 다른 구현예에서, R_1은 I이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CC-CH_2-NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_1은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $2-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $3-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $4-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다.

[0143] 일부 구현예에서, R_2는 H이다. 다른 구현예에서, R_2는 F이다. 다른 구현예에서, R_2는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 Br이다. 다른 구현예에서, R_2는 I이다. 다른 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $C\equiv C-CH_2-NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHCO-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 COOH이다. 다른 구

현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사졸 또는 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사디아졸 또는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 이미다졸 또는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_2는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.

[0144] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다.

[0145] 일부 구현예에서, R_3은 H이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_3은 푸란이다. 다른 구현예에서, R_3은 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_3은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_3은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_3은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 Br이다. 다른 구현예에서, R_3은 OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현

예에서, R_3은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $-R_8-O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_3은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 $C(O)-$할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-CF_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_3은 메톡시이다.

[0146] 다른 구현예에서, R_4는 H이다. 다른 구현예에서, R_4는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_4는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_4는 F이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)O-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_4는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 푸란이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(OH)(CH_3)(Ph)$이다. 다른 구현예에서, R_4는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_4는 펜틸이다.

[0147] 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로펜탄 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다.

[0148] 일부 구현예에서, R_5는 H이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2SH이다. 다른 구현예에서, R_5는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_5는 R_8-아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2-Ph (즉, 벤질)이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 4-피리딘이다.

[0149] 일부 구현예에서, R_6은 H이다. 다른 구현예에서, R_6은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_6은 메틸이다.

[0150] 일부 구현예에서, R_8은 CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다.

[0151] 일부 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다. 다른 구현예에서, p는 3이다.

[0152] 일부 구현예에서, R_9는 C≡C이다.

[0153] 일부 구현예에서, q는 2이다.

[0154] 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 $CH_2CH_2CH_3$이다.

[0155] 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 CH_3이다.

[0156] 일부 구현예에서, **R**은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다.

[0157] 일부 구현예에서, Q_1은 O이다.

[0158] 일부 구현예에서, Q_2는 O이다.

[0159] 일부 구현예에서, X_3은 C이다. 다른 구현예에서, X_3은 N이다.

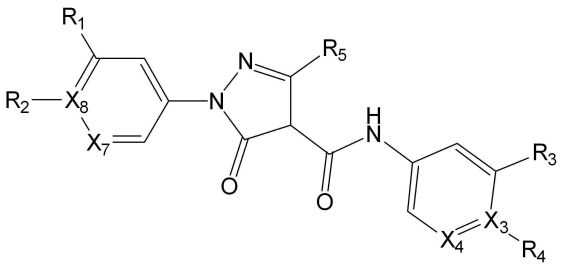
[0160] 일부 구현예에서, X_4는 C이다. 다른 구현예에서, X_4는 N이다.

[0161] 일부 구현예에서, X_6은 C이다. 다른 구현예에서, X_6은 N이다.

[0162] 일부 구현예에서, X_7은 C이다. 다른 구현예에서, X_7은 N이다.

[0163] 일부 구현예에서, X_8은 C이다. 다른 구현예에서, X_8은 N이다.

[0164] 다양한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (**IV**)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다:



[0165]

[0166] (**IV**)

[0167] [식 중,

[0168] R_1 및 R_2는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, -CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C≡C-CH_2-NH_2), $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-$CH(CH_3)_2$, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C(O)$N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHC(O)CH_3), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3,

CH_2CF_3), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu) (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸)), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3, $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0169] 또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘)를 형성하고;

[0170] R_3 및 R_4는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C(O)$N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3, $CF_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0171] 또는 R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 시클로펜탄, 이미다졸)를 형성하고;

[0172] R_5는 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, CH_2SH, 에틸, 이소-프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_3), R_8-아릴 (예를 들어, CH_2-Ph), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 치환 또는 미치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딘 (2, 3 및 4-피리딘)) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨)이고;

[0173] R_8은 $[CH_2]_p$이며,

[0174] 여기서 p는 1 내지 10이고;

[0175] R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

[0176] 여기서 q는 2 내지 10이고;

[0177] R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R 또는 $S(O)_2$R이고;

[0178] **R**은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 결합되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0179] X_3 및 X_4는, 각각 독립적으로, C 또는 N이며, 여기서 X_3이 N인 경우, R_4는 존재하지 않고;

[0180] X_7 및 X_8은, 각각 독립적으로, C 또는 N이며, 여기서 X_8이 N인 경우, R_2는 존재하지 않음].

[0181] 일부 구현예에서, R_1은 H이다. 다른 구현예에서, R_1은 F이다. 다른 구현예에서, R_1은 Cl이다. 다른 구현예에서, R_1은 Br이다. 다른 구현예에서, R_1은 I이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O\text{-}R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O\text{-}CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8\text{-}N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CH_2\text{-}NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CH_2\text{-}N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_9\text{-}R_8\text{-}N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O\text{-}CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_1은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $2\text{-}CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $3\text{-}CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $4\text{-}CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8\text{-}N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CH_2\text{-}NH_2$이다.

[0182] 일부 구현예에서, R_2는 H이다. 다른 구현예에서, R_2는 F이다. 다른 구현예에서, R_2는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 Br이다. 다른 구현예에서, R_2는 I이다. 다른 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다.

다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)$-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHCO$-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_2는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.

[0183] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다.

[0184] 일부 구현예에서, R_3은 H이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_3은 푸란이다. 다른 구현예에서, R_3은 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_3은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에

서, R_3은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $R_8-C(O)-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(OH)(CH_3)(Ph)$이다. 다른 구현예에서, R_3은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_3은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 Br이다. 다른 구현예에서, R_3은 OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $-R_8-O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_3은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-CF_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_3은 메톡시이다.

[0185] 다른 구현예에서, R_4는 H이다. 다른 구현예에서, R_4는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_4는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_4는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_4는 F이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(O)O-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_4는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_4는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_4는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_4는 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_4는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 $C(OH)(CH_3)(Ph)$이다. 다른 구현예에서, R_4는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_4는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_4는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_4는 펜틸이다.

[0186] 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로펜탄 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다.

[0187] 일부 구현예에서, R_5는 H이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_5는 메틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2SH이다. 다른 구현예에서, R_5는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_5는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른

구현예에서, R_5는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_5는 R_8-아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 CH_2-Ph (즉, 벤질)이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, R_5는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_5는 4-피리딘이다.

[0188] 일부 구현예에서, R_8은 CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다.

[0189] 일부 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다. 다른 구현예에서, p는 3이다.

[0190] 일부 구현예에서, R_9는 C≡C이다.

[0191] 일부 구현예에서, q는 2이다.

[0192] 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 $CH_2CH_2CH_3$이다.

[0193] 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 CH_3이다.

[0194] 일부 구현예에서, **R**은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다.

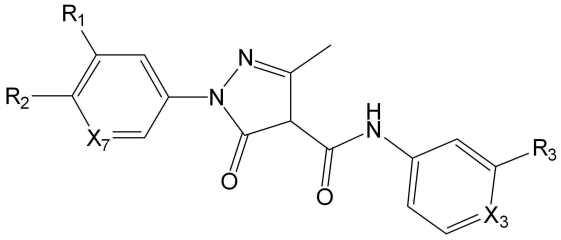
[0195] 일부 구현예에서, X_3은 C이다. 다른 구현예에서, X_3은 N이다.

[0196] 일부 구현예에서, X_4는 C이다. 다른 구현예에서, X_4는 N이다.

[0197] 일부 구현예에서, X_7은 C이다. 다른 구현예에서, X_7은 N이다.

[0198] 일부 구현예에서, X_8은 C이다. 다른 구현예에서, X_8은 N이다.

[0199] 다양한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (V)의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것이다:



[0200]

[0201] (V)

[0202] [식 중,

[0203] R_1 및 R_2는, 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, -CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C≡C-CH_2-NH_2), $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, NHC(O)-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-$CH(CH_3)_2$, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, C(O)$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, C(O)$N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHC(O)CH_3), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl,

에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu) (선택적으로 상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨 (예를 들어, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸)), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시 (예를 들어, OCF_3, $OCHF_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이거나,

[0204] 또는 R_2 및 R_1은 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, [1,3]디옥솔, 푸란-2(3H)-온, 벤젠, 피리딘)를 형성하고;

[0205] R_3은 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, R_8-OH (예를 들어, CH_2-OH), R_8-SH, -R_8-O-R_{10} (예를 들어, CH_2-O-CH_3), CF_3, CD_3, OCD_3, CN, NO_2, -CH_2CN, -R_8CN, NH_2, NHR, $N(R)_2$, R_8-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, CH_2-NH_2, CH_2-$N(CH_3)_2$), R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$, $B(OH)_2$, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-R_{10} (예를 들어, NHC(O)CH_3), NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, NHC(O)$N(CH_3)_2$), COOH, -C(O)Ph, C(O)O-R_{10} (예를 들어 C(O)O-CH_3, C(O)O-CH_2CH_3), R_8-C(O)-R_{10} (예를 들어, CH_2C(O)CH_3), C(O)H, C(O)-R_{10} (예를 들어, C(O)-CH_3, C(O)-CH_2CH_3, C(O)-$CH_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬 (예를 들어, C(O)-CF_3), -C(O)NH_2, C(O)NHR, $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $C(O)N(CH_3)_2$), SO_2R, $SO_2N(R_{10})(R_{11})$ (예를 들어, $SO_2N(CH_3)_2$), C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬 (예를 들어, 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸, 펜틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬 (예를 들어, CF_2CH_3, CH_2CF_3, $CF_2CH_2CH_3$), C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필), C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬, 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸), 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌), 치환 또는 미치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) (여기서 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함됨), $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이고;

[0206] R_8은 $[CH_2]_p$이며,

[0207] 여기서 p는 1 내지 10이고;

[0208] R_9는 $[CH]_q$, $[C]_q$이며,

[0209] 여기서 q는 2 내지 10이고;

[0210] R_{10} 및 R_{11}은, 각각 독립적으로, H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C(O)R 또는 $S(O)_2$R이고;

[0211] R은 H, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 결합되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0212] X_3 및 X_7은, 각각 독립적으로, C 또는 N임].

[0213] 일부 구현예에서, R_1은 H이다. 다른 구현예에서, R_1은 F이다. 다른 구현예에서, R_1은 Cl이다. 다른 구현예에서,

R_1은 Br이다. 다른 구현예에서, R_1은 I이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C\equiv C-CH_2-NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $C(O)O-CH(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_1은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_1은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_1은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_1은 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_1은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_1은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $2-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $3-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 $4-CH_2-C_6H_4-Cl$이다. 다른 구현예에서, R_1은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_1은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_1은 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_1은 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자(O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_1은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다.

[0214] 일부 구현예에서, R_2는 H이다. 다른 구현예에서, R_2는 F이다. 다른 구현예에서, R_2는 Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 Br이다. 다른 구현예에서, R_2는 I이다. 다른 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $C\equiv C-CH_2-NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $SO_2NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHCO-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 COOH이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸이다. 다른

구현예에서, R_2는 2-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-CH_2-C_6H_4-Cl이다. 다른 구현예에서, R_2는 에틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸)이다. 다른 구현예에서, R_2는 에톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_2는 메톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 이소프로폭시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-CH_2-시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-시클로헥실이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-부톡시이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-tBu이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 O-2-옥사시클로부틸이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_2는 피라진이다. 다른 구현예에서, R_2는 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_2는 인돌이다. 다른 구현예에서, R_2는 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 탈양성자화된 피리딘 옥시드이다. 다른 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_2는 페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 2-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 3-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 4-브로모페닐이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.

[0215] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸라논 고리 (예를 들어, 푸란-2(3H)-온)를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다.

[0216] 일부 구현예에서, R_3은 H이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 다른 구현예에서, R_3은 푸란이다. 다른 구현예에서, R_3은 티오펜이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리미딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 피라진이다. 다른 구현예에서, R_3은 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 이속사졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R_3은 옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 1-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-옥사시클로부탄이다. 다른 구현예에서, R_3은 인돌이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2C(O)CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 메틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 C(OH)(CH_3)(Ph)이다. 다른 구현예에서, R_3은 에틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-프로필이다. 다른 구현예에서, R_3은 이소-부틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 t-Bu이다. 다른 구현예에서, R_3은 펜틸이

다. 다른 구현예에서, R_3은 Br이다. 다른 구현예에서, R_3은 OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 OCD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $-R_8-O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-R_{10}$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 다른 구현예에서, R_3은 페닐이다. 다른 구현예에서, R_3은 피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 2-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 3-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 4-피리딘이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $R_8-N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH_2-N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 다른 구현예에서, R_3은 $C(O)-CF_3$이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 다른 구현예에서, R_3은 COOH이다. 다른 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 다른 구현예에서, R_3은 메톡시이다.

[0217] 일부 구현예에서, R_8은 CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 다른 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다.

[0218] 일부 구현예에서, p는 1이다. 다른 구현예에서, p는 2이다. 다른 구현예에서, p는 3이다.

[0219] 일부 구현예에서, R_9는 C≡C이다.

[0220] 일부 구현예에서, q는 2이다.

[0221] 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 CH_2CH_3이다. 다른 구현예에서, R_{10}은 $CH_2CH_2CH_3$이다.

[0222] 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 H이다. 다른 구현예에서, R_{11}은 CH_3이다.

[0223] 일부 구현예에서, **R**은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다.

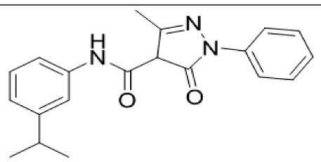
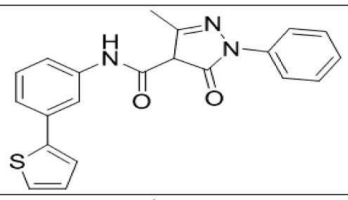
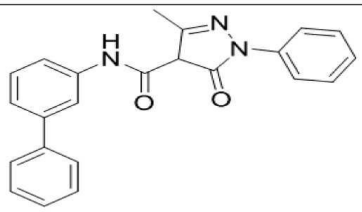
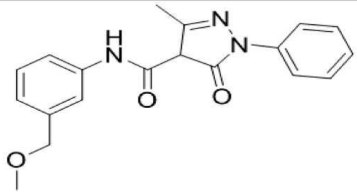
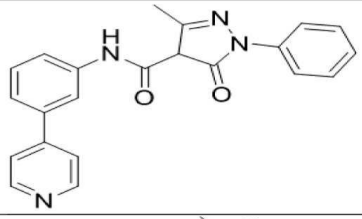
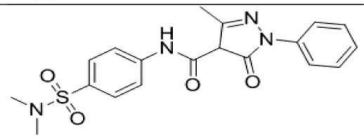
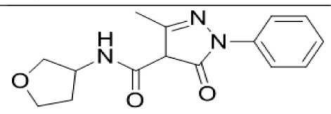
[0224] 일부 구현예에서, $\mathbf{X}_3$은 C이다. 다른 구현예에서, $\mathbf{X}_3$은 N이다.

[0225] 일부 구현예에서, $\mathbf{X}_7$은 C이다. 다른 구현예에서, $\mathbf{X}_7$은 N이다.

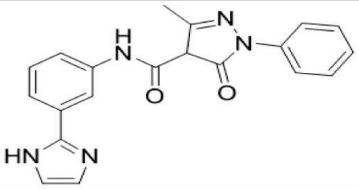
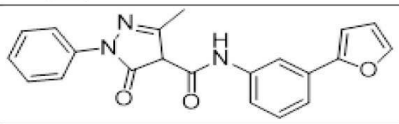
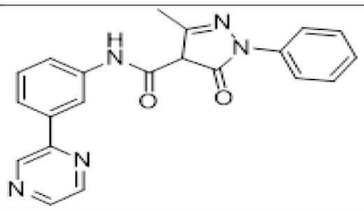
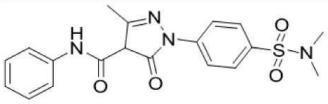
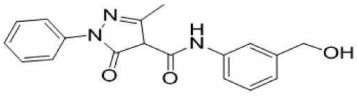
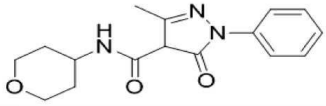
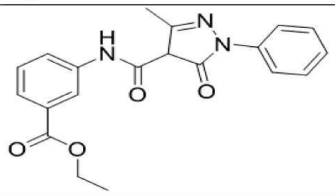
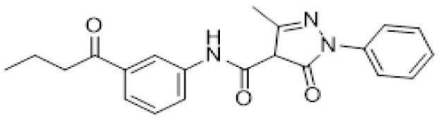
[0226] 다양한 구현예에서, 본 발명은 표 1에 제시된 화합물, 이의 약학적 조성물 및/또는 이의 사용 방법에 관한 것이다:

표 1

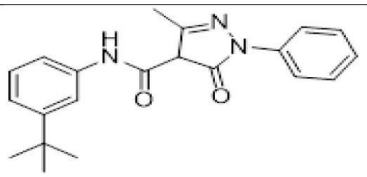
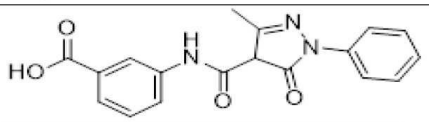
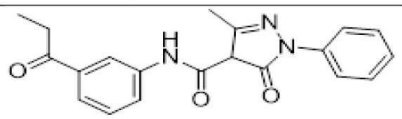
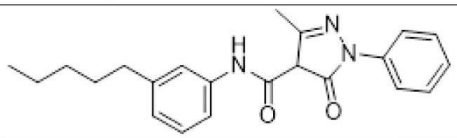
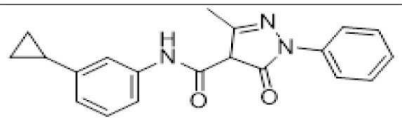
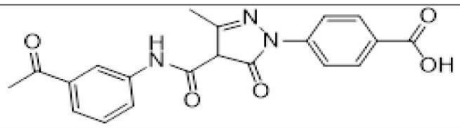
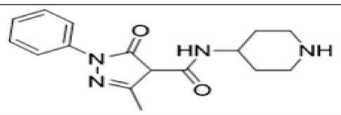
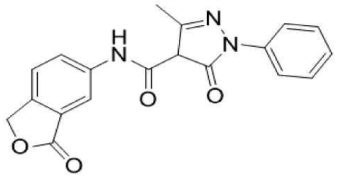
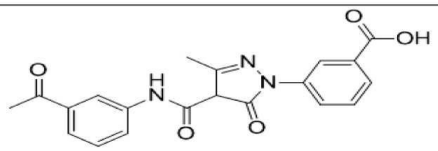
[0227]

화합물 명칭	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

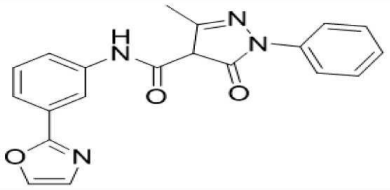
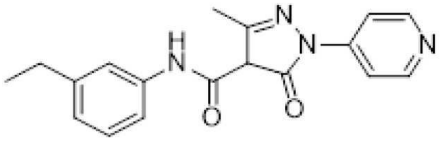
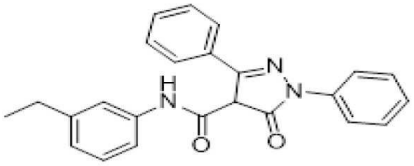
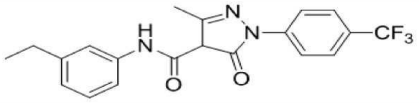
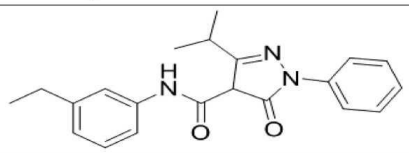
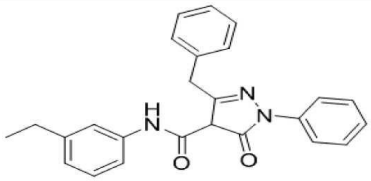
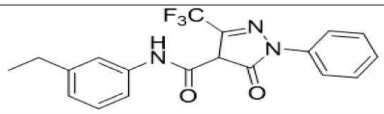
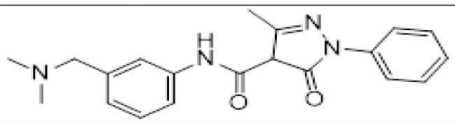
[0228]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

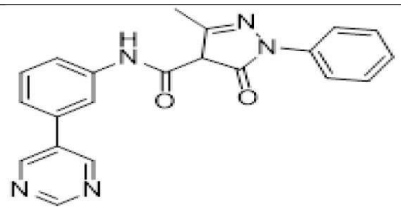
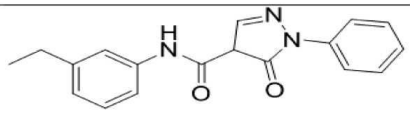
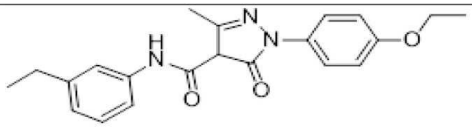
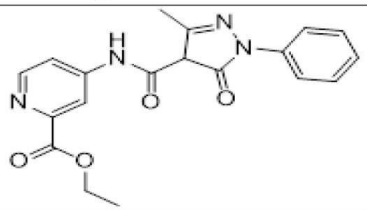
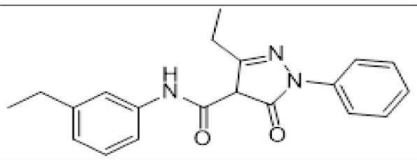
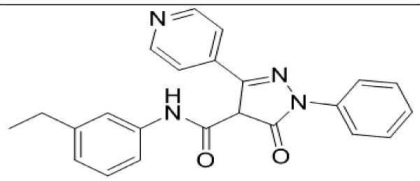
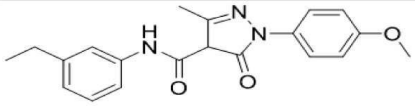
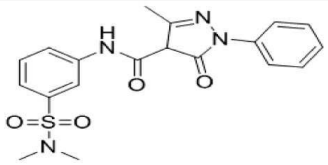
[0229]

115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

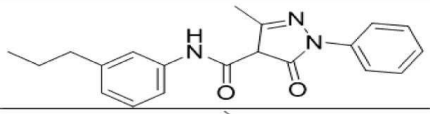
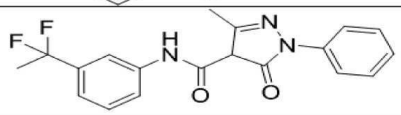
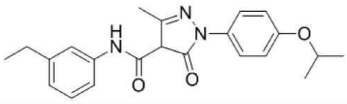
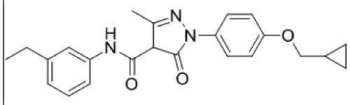
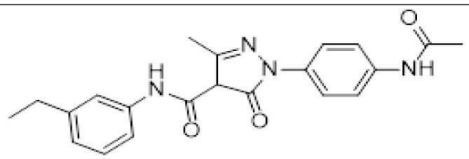
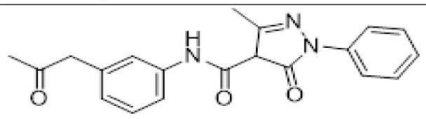
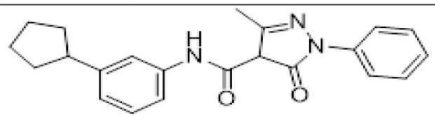
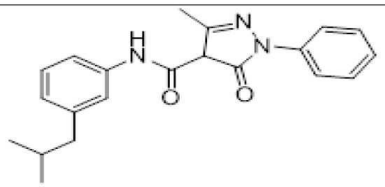
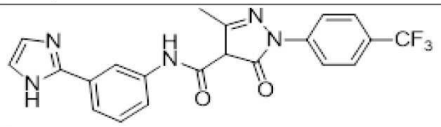
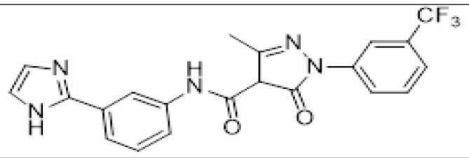
[0230]

124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

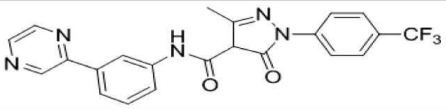
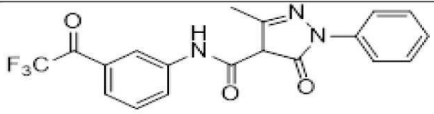
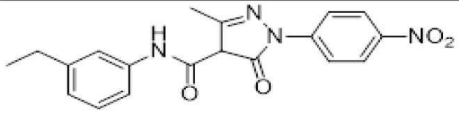
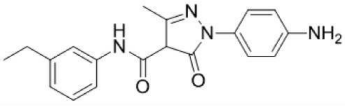
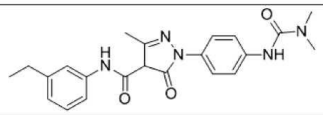
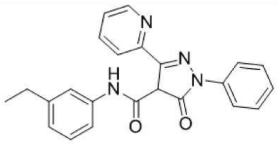
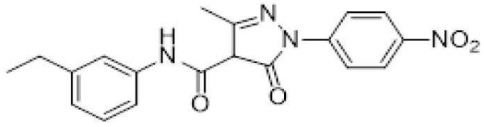
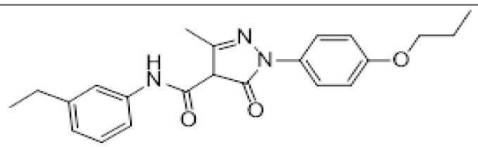
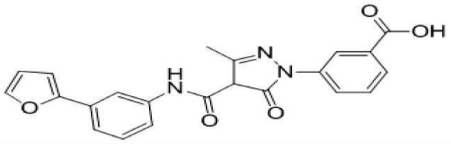
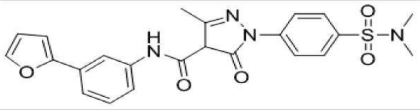
[0231]

132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

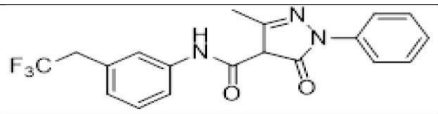
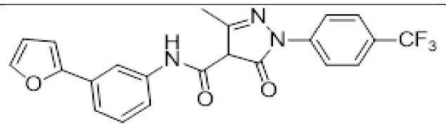
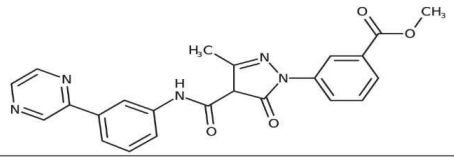
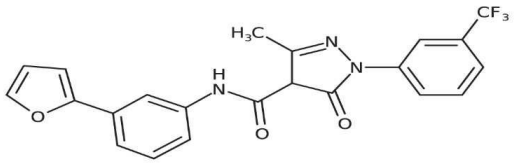
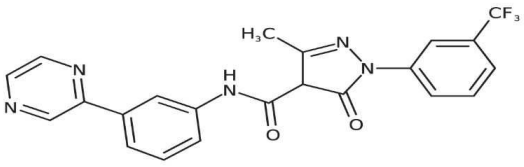
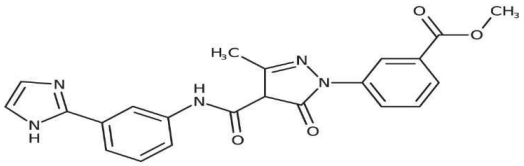
[0232]

140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

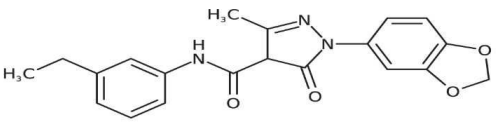
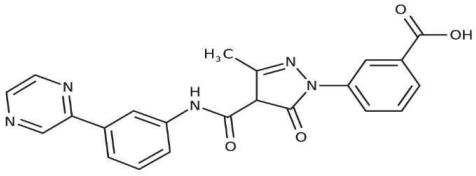
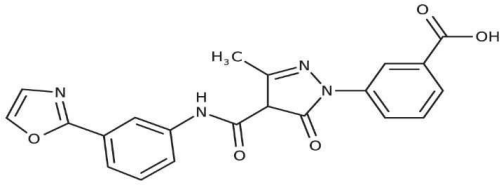
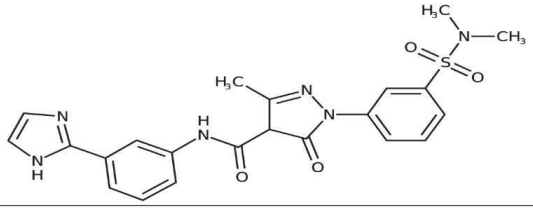
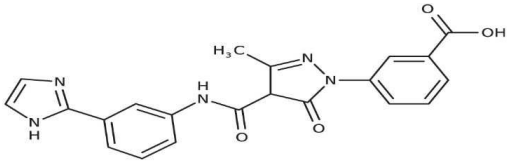
[0233]

150	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

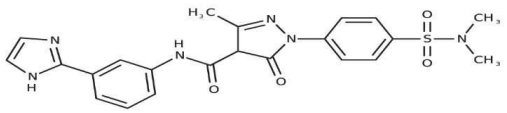
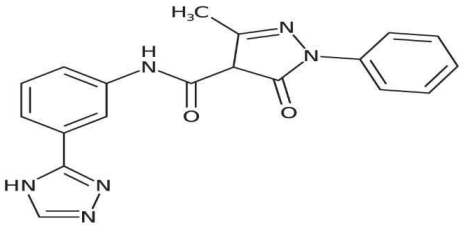
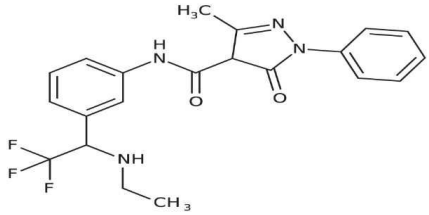
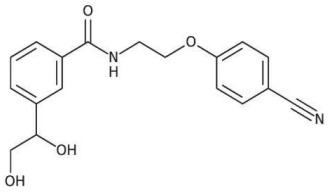
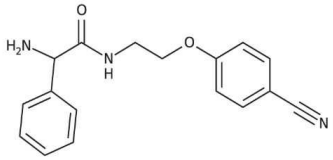
[0234]

161	
162	
164	
165	
166	
167	

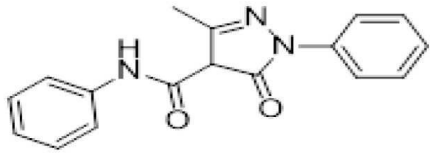
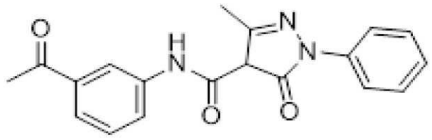
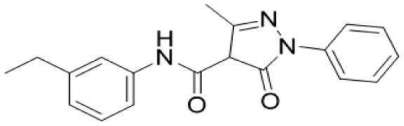
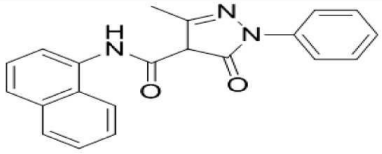
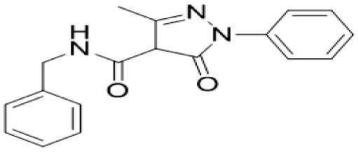
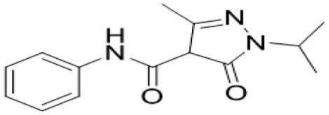
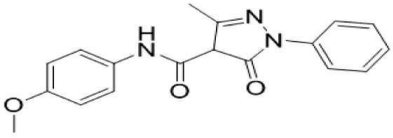
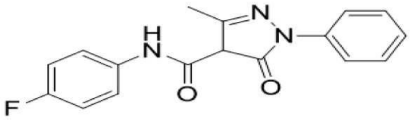
[0235]

168	
169	
170	
171	
172	

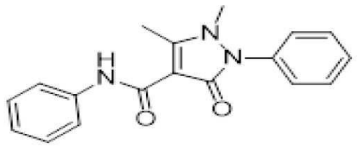
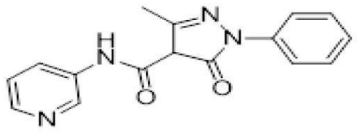
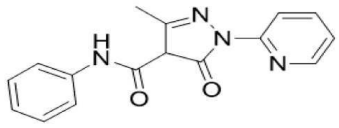
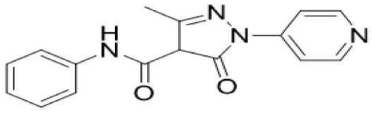
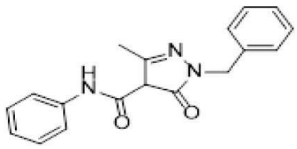
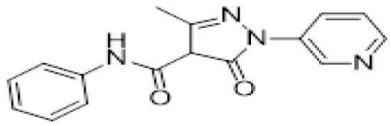
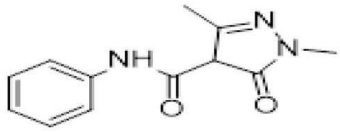
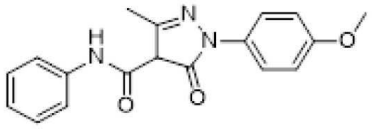
[0236]

173	
174	
176	
179	
180	

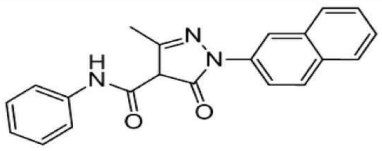
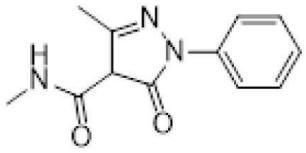
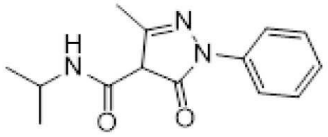
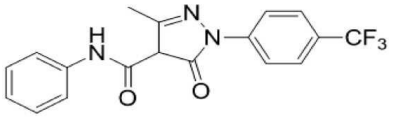
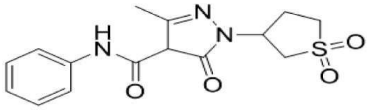
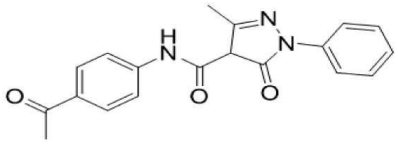
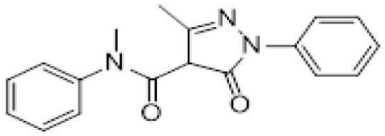
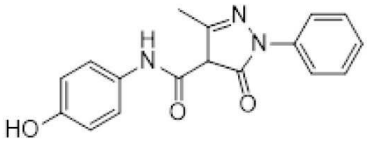
[0237]

182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

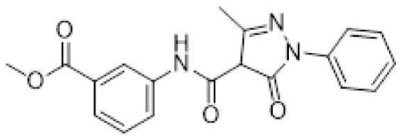
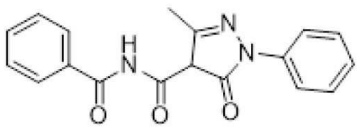
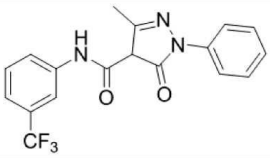
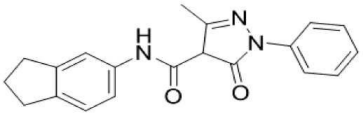
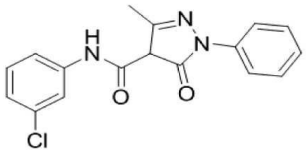
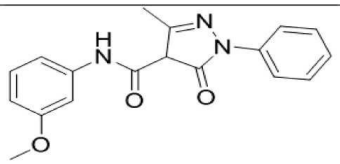
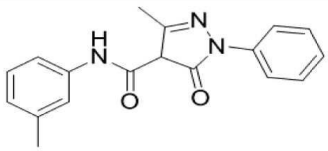
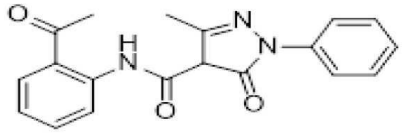
[0238]

190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	

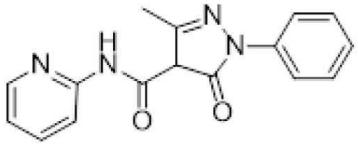
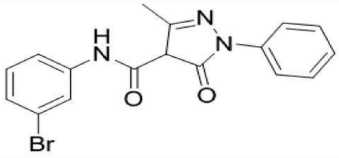
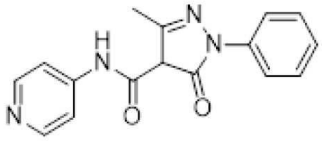
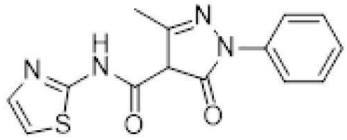
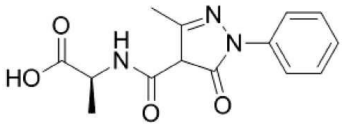
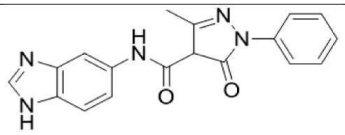
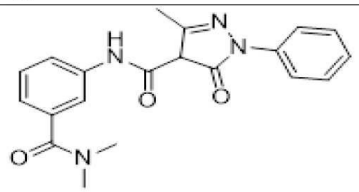
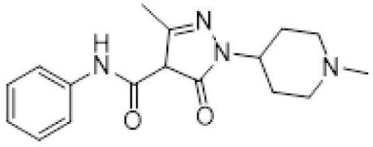
[0239]

198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	

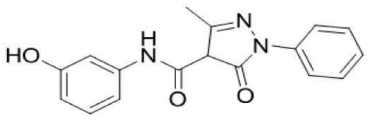
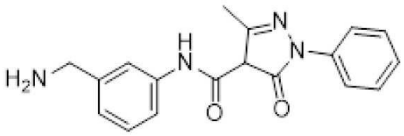
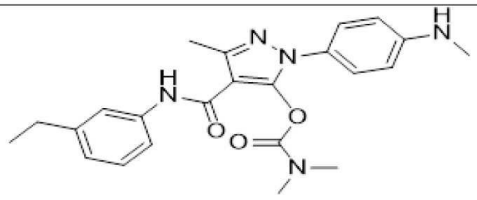
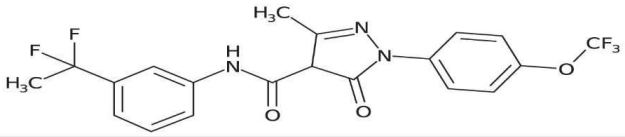
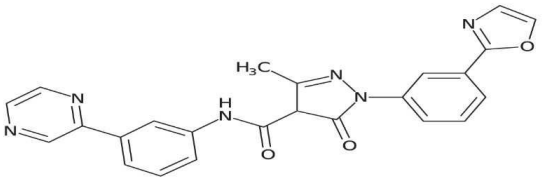
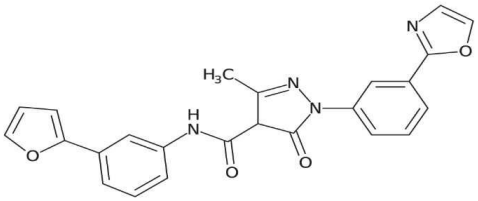
[0240]

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

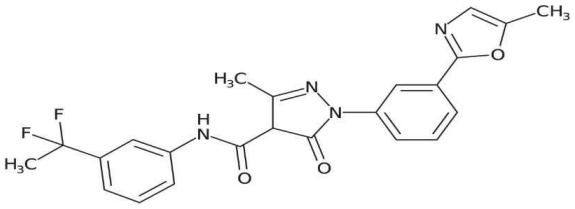
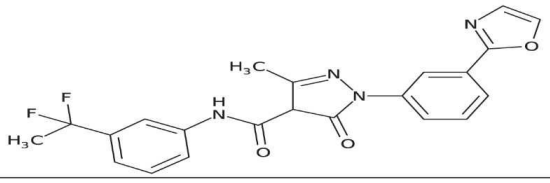
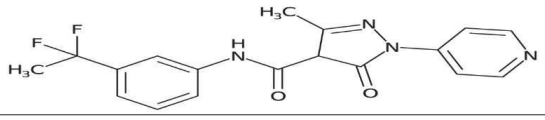
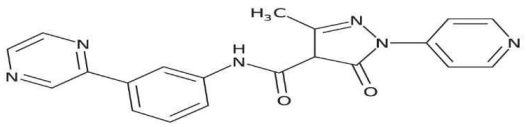
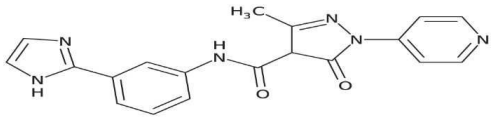
[0241]

214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

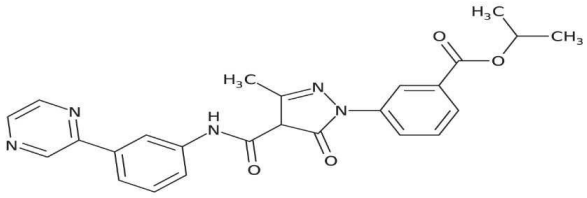
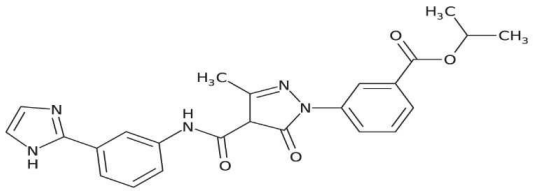
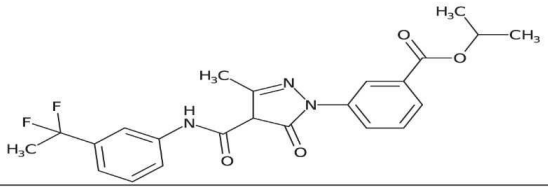
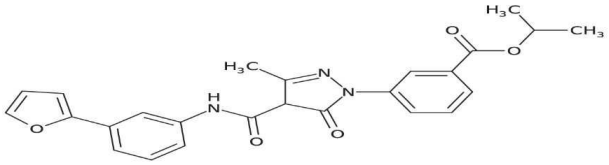
[0242]

222	
223	
224	
226	
227	
228	

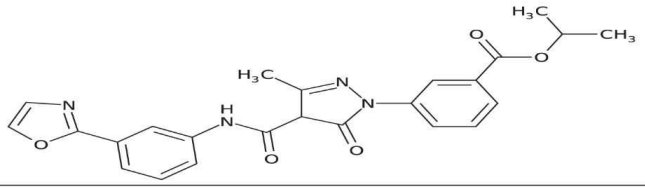
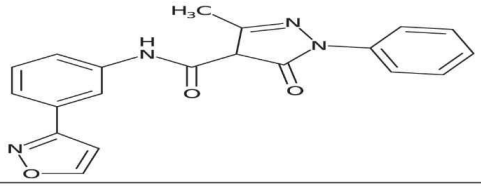
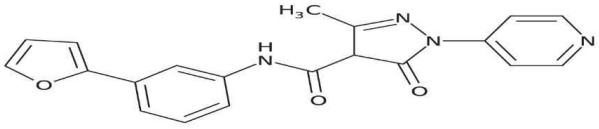
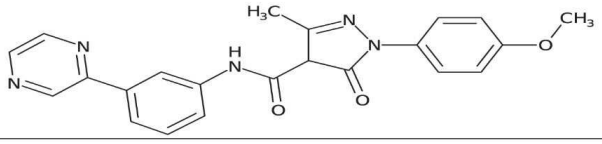
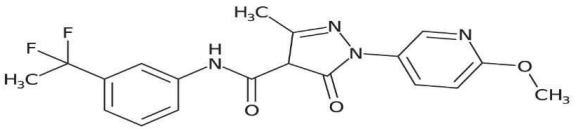
[0243]

229	
230	
231	
232	
233	

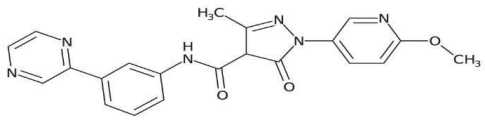
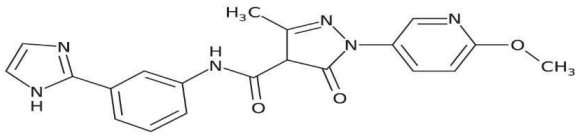
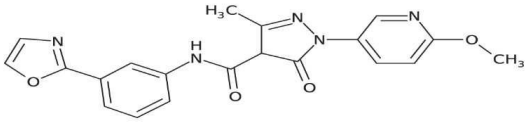
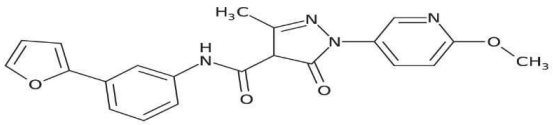
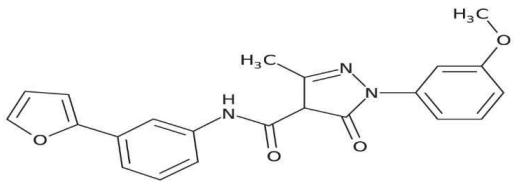
[0244]

234	
235	
236	
237	

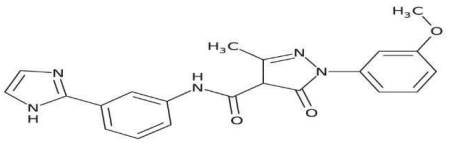
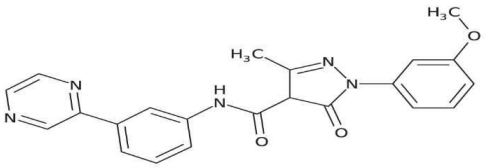
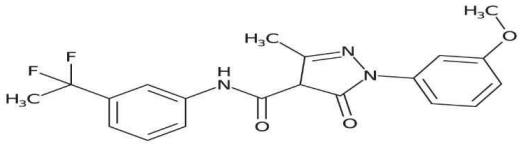
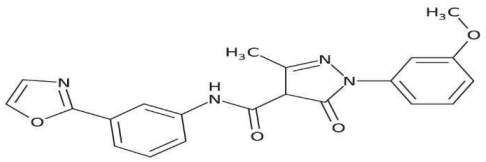
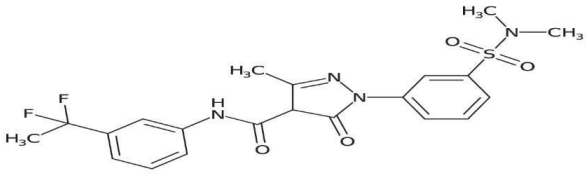
[0245]

238	
239	
240	
241	
242	

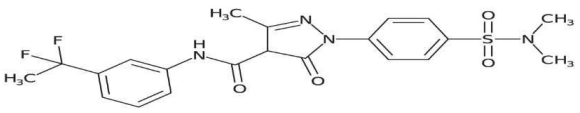
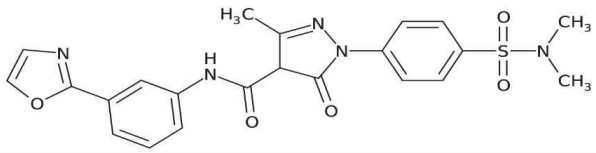
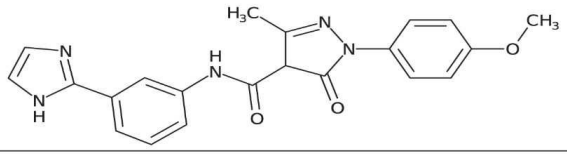
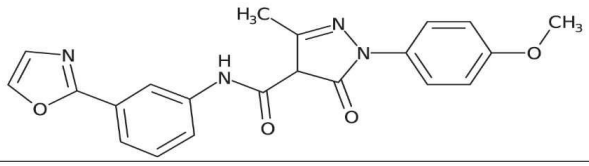
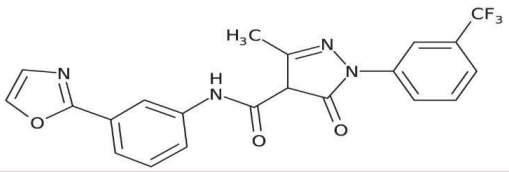
[0246]

243	
244	
245	
246	
247	

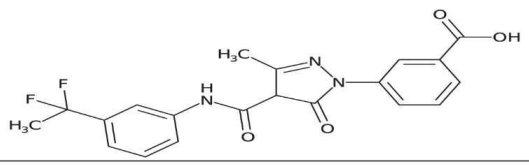
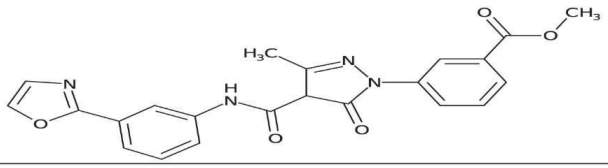
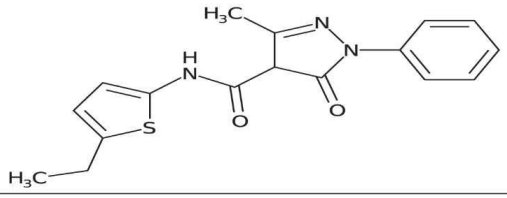
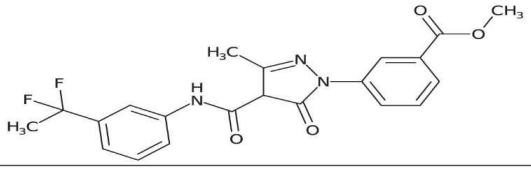
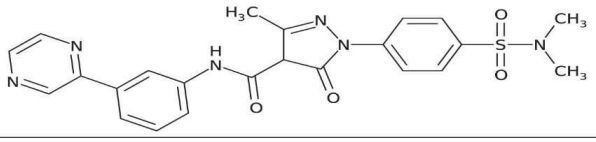
[0247]

248	
249	
250	
251	
252	

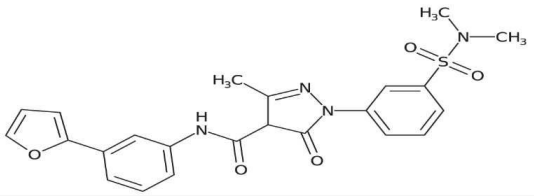
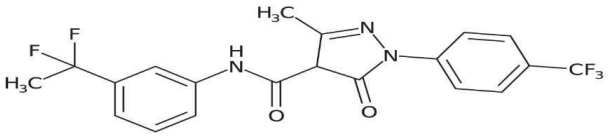
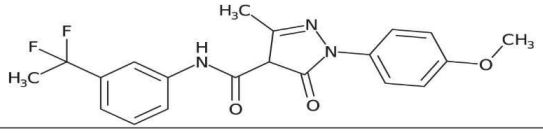
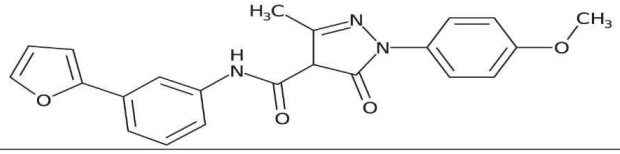
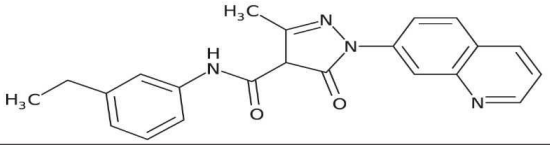
[0248]

253	
254	
255	
256	
257	

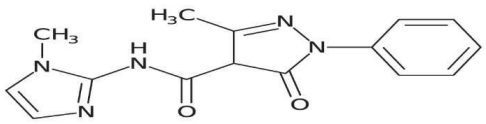
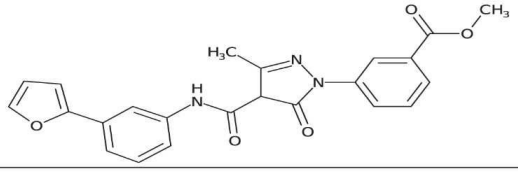
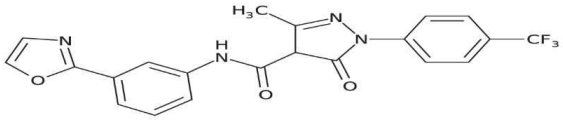
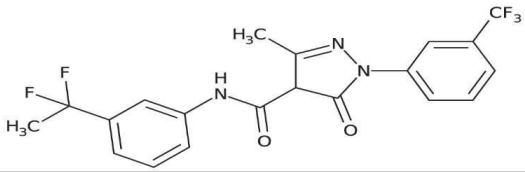
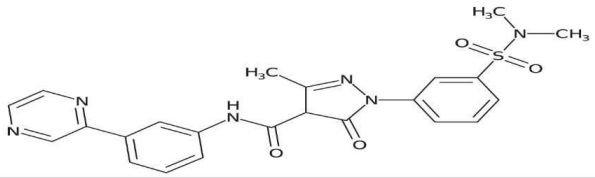
[0249]

258	
259	
260	
261	
262	

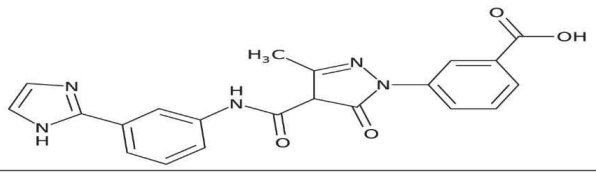
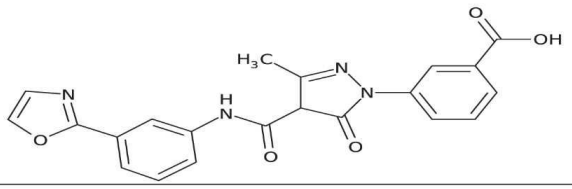
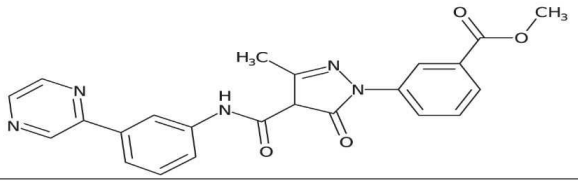
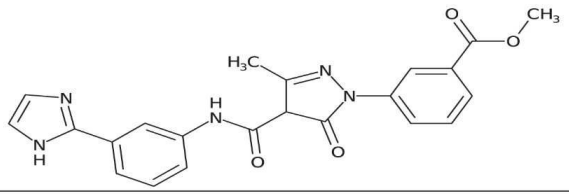
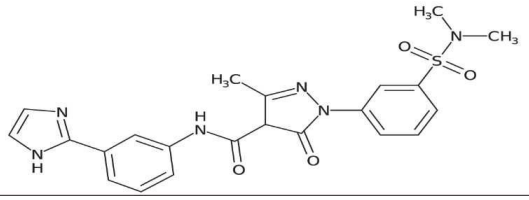
[0250]

263	
264	
265	
266	
267	

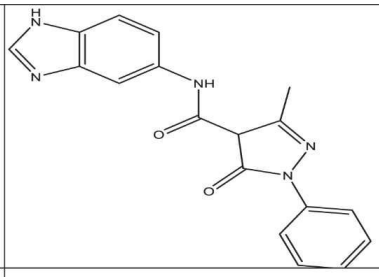
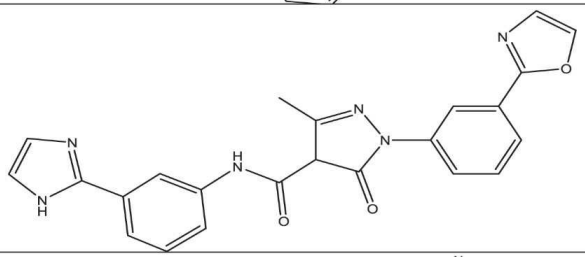
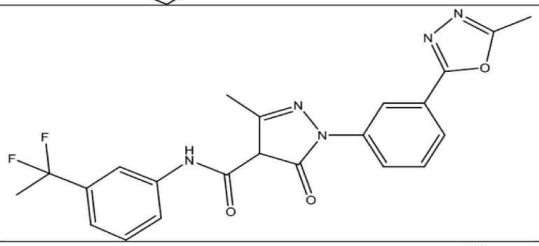
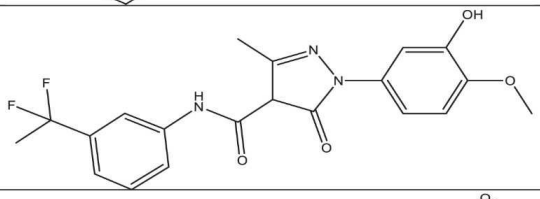
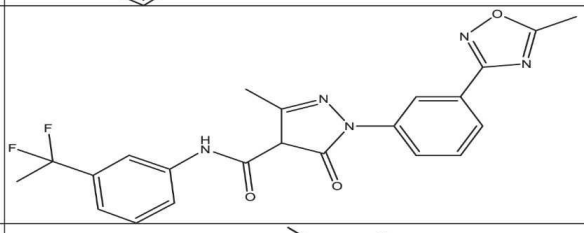
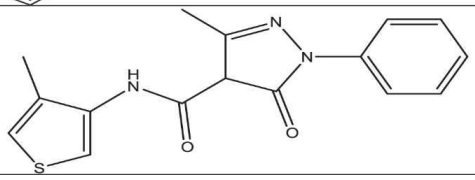
[0251]

268	
269	
270	
271	
272	

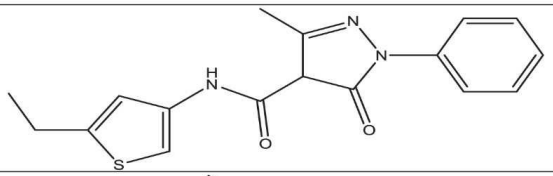
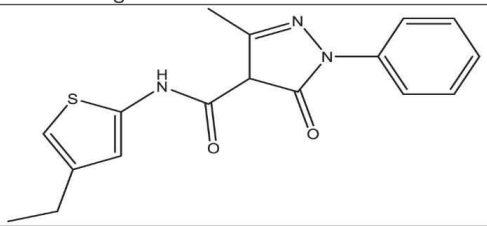
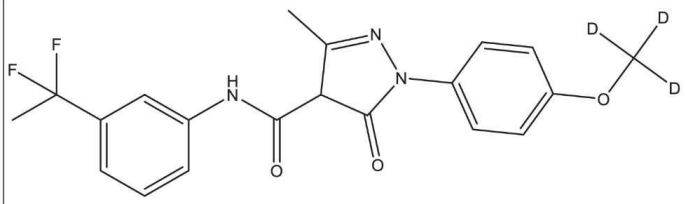
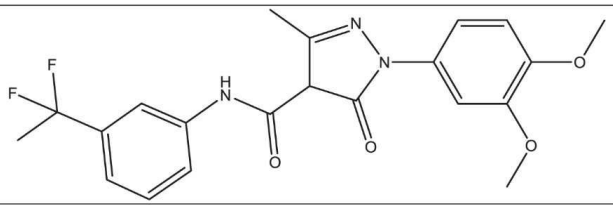
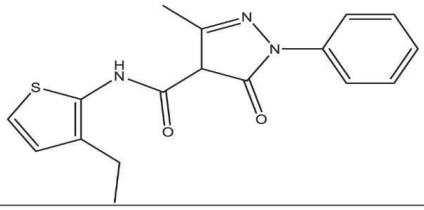
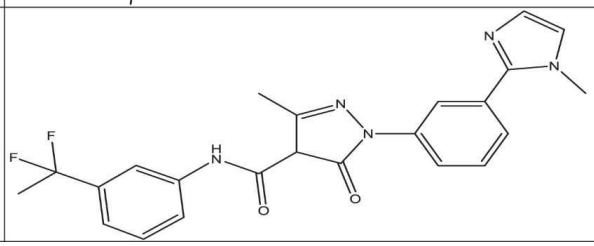
[0252]

273	
274	
275	
276	
277	

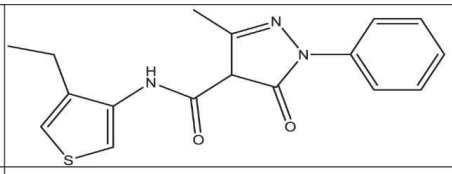
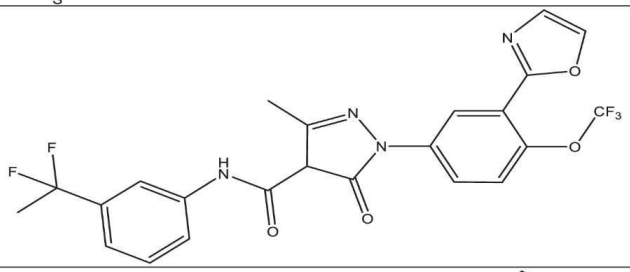
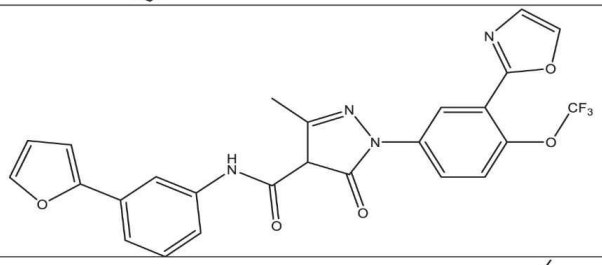
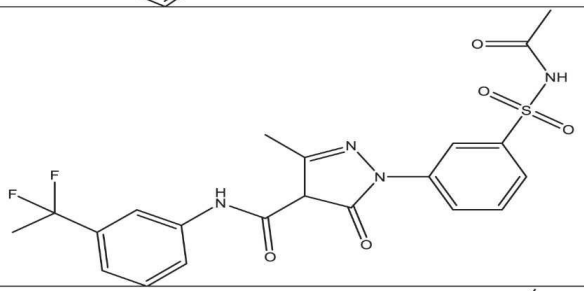
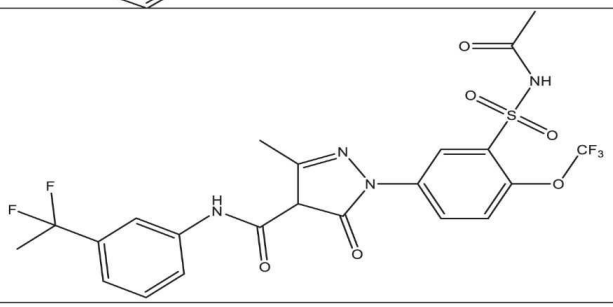
[0253]

278	
279	
280	
281	
282	
283	

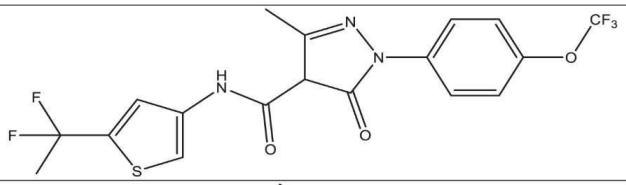
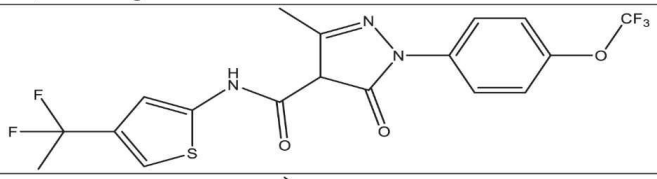
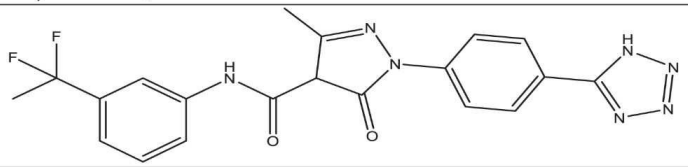
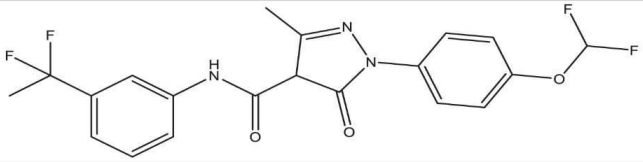
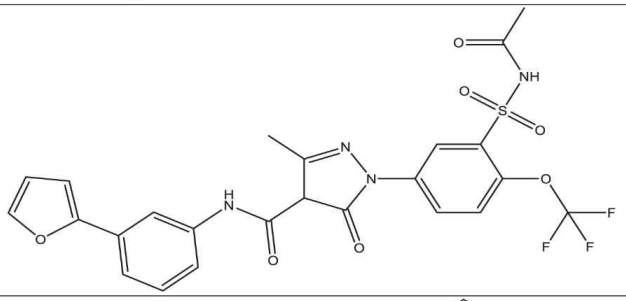
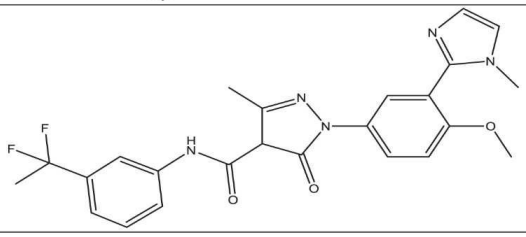
[0254]

284	
285	
286	
287	
288	
289	

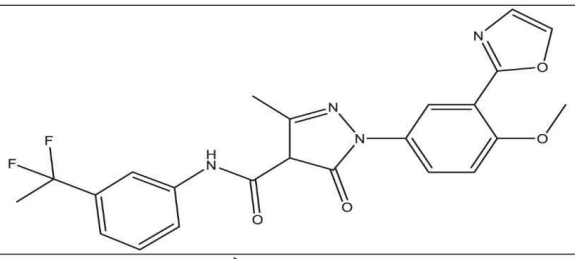
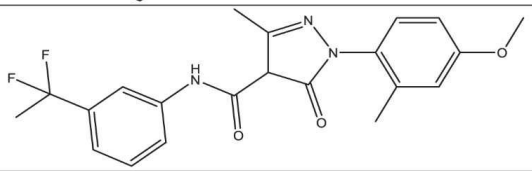
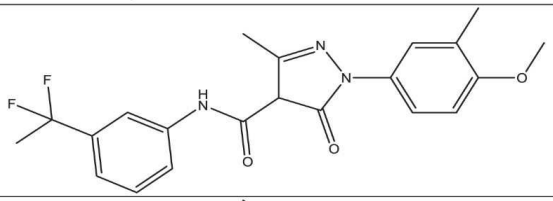
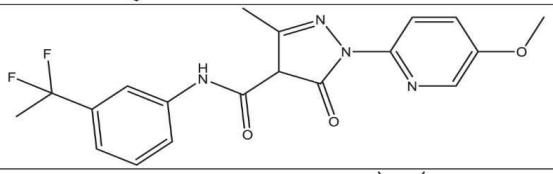
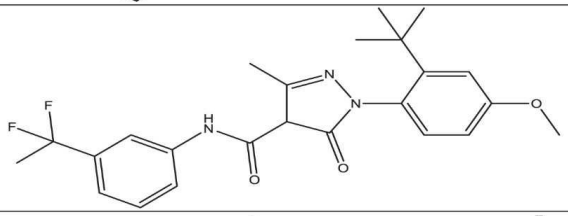
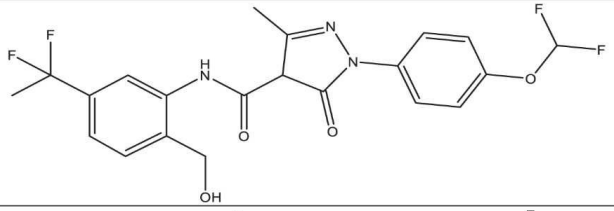
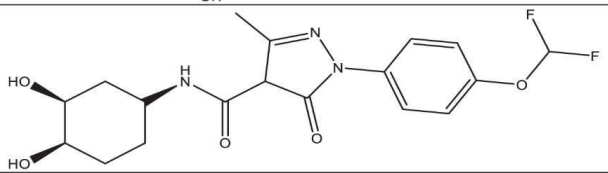
[0255]

290	
291	
292	
293	
294	

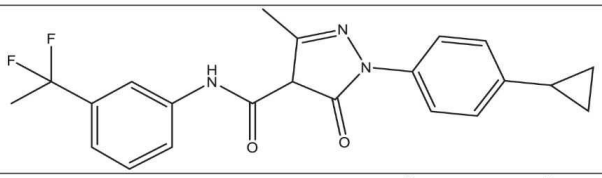
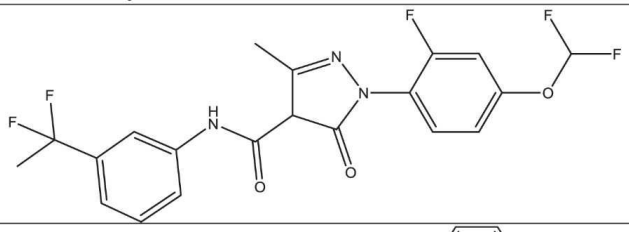
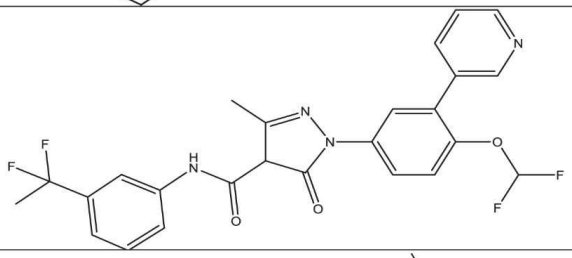
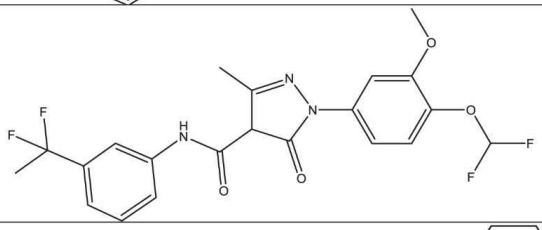
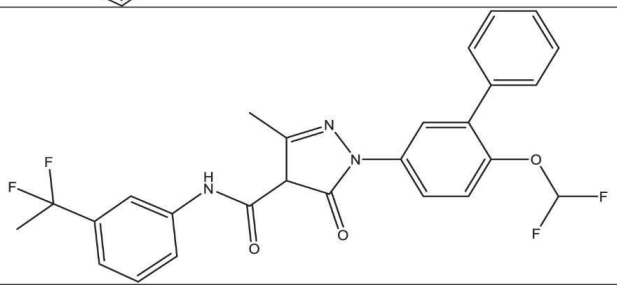
[0256]

295	
296	
297	
298	
299	
300	

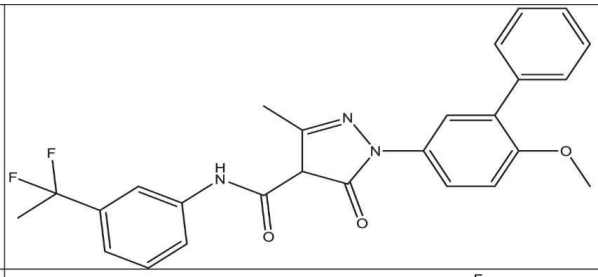
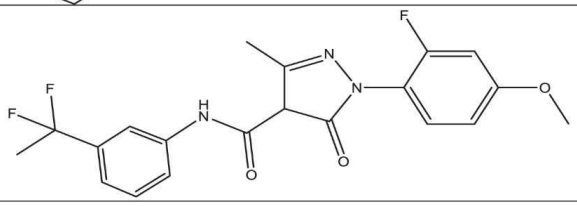
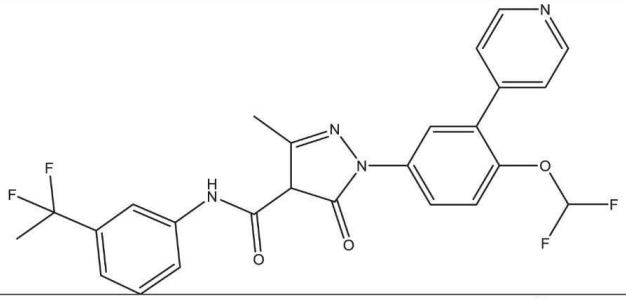
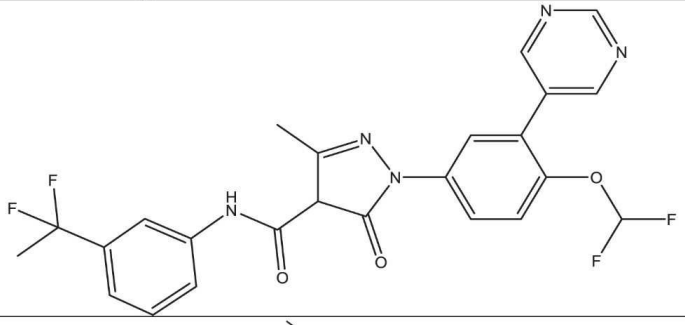
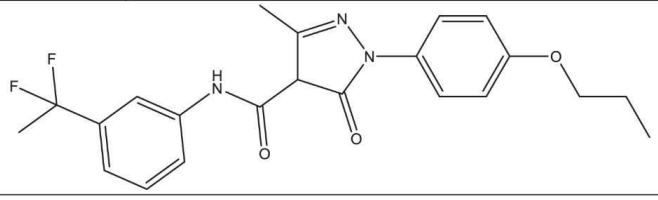
[0257]

301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	

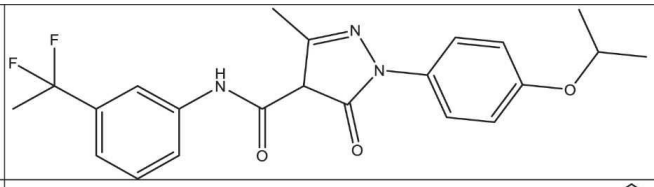
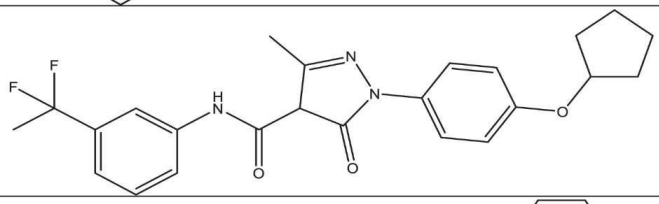
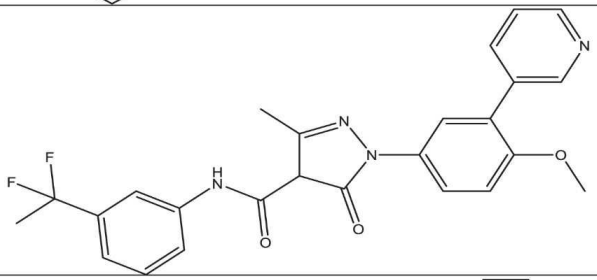
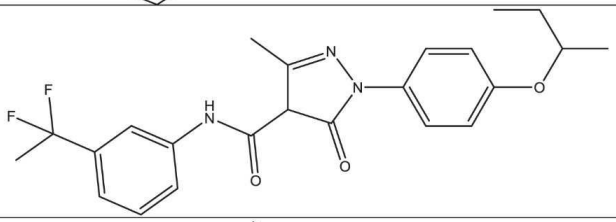
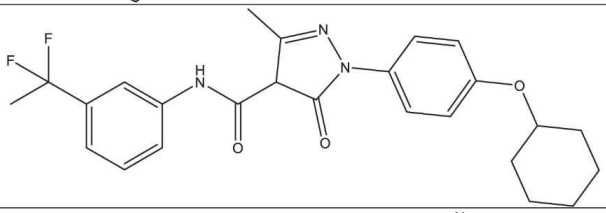
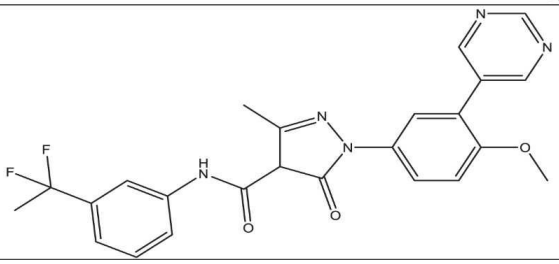
[0258]

308	
309	
310	
311	
312	

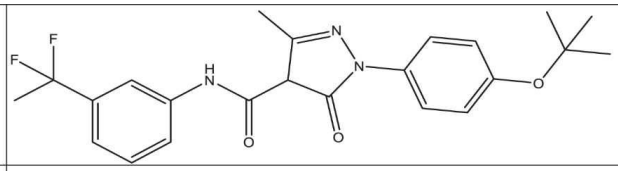
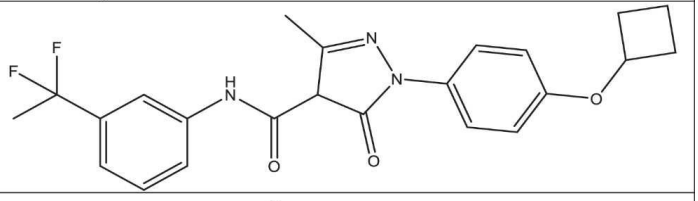
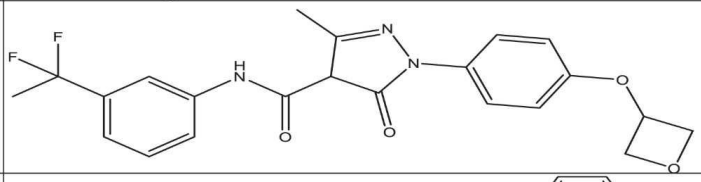
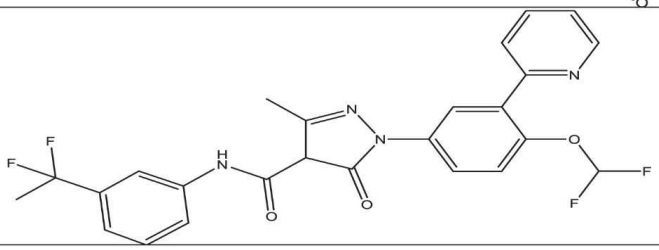
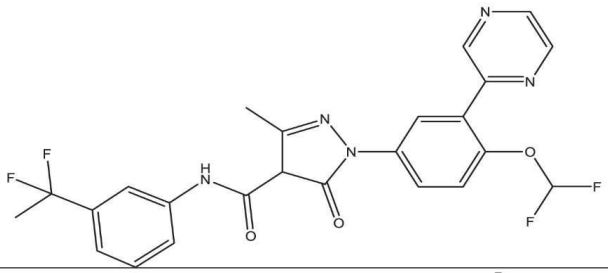
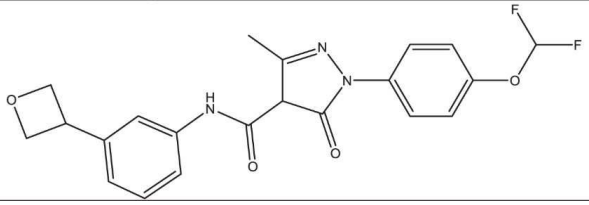
[0259]

313	
314	
315	
316	
317	

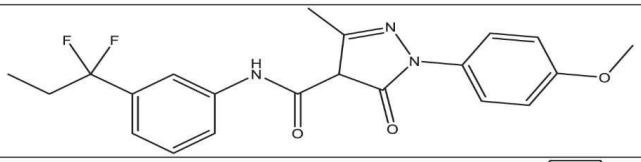
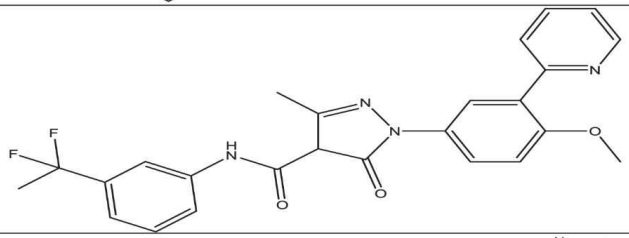
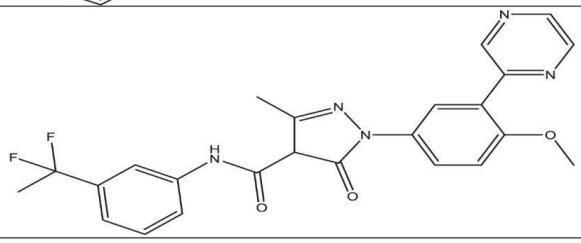
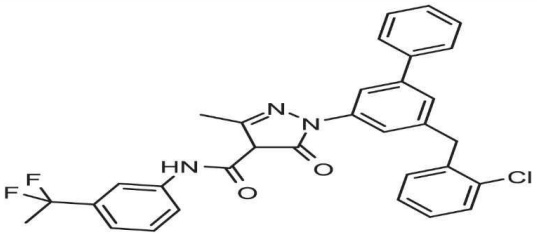
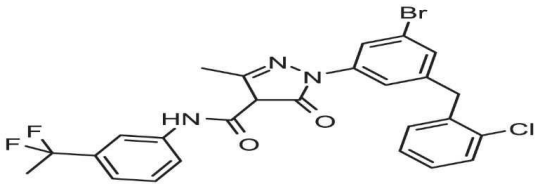
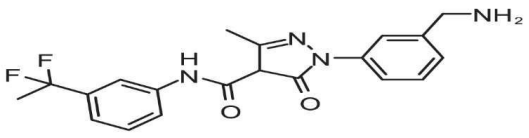
[0260]

318	
319	
320	
321	
322	
323	

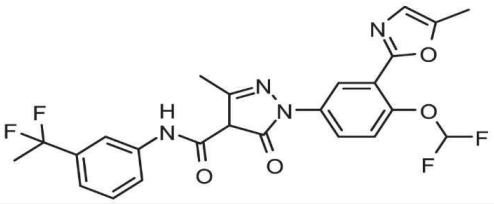
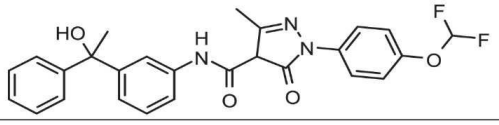
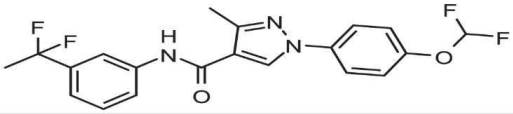
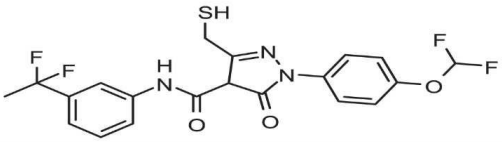
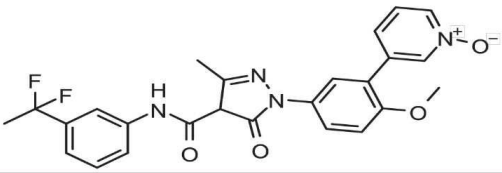
[0261]

324	
325	
326	
327	
328	
329	

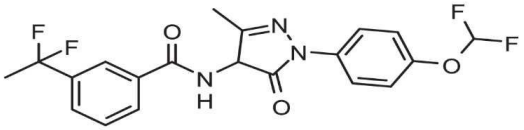
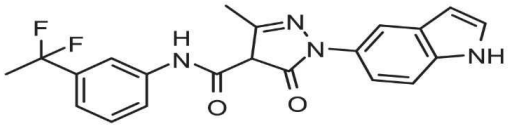
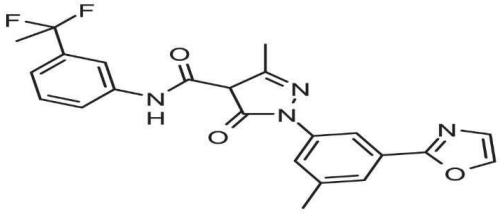
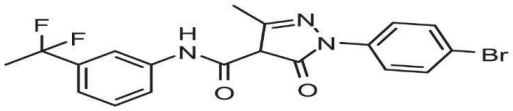
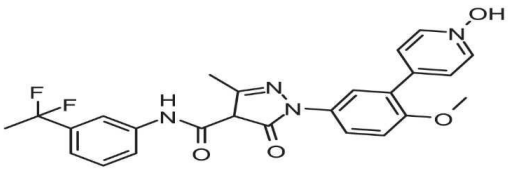
[0262]

330	
331	
332	
333	
334	
335	

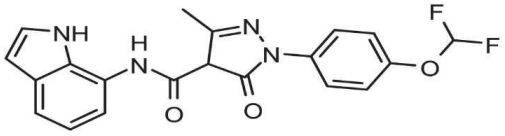
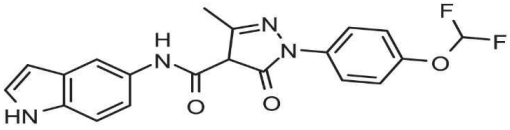
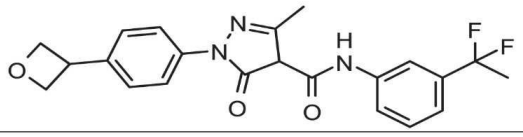
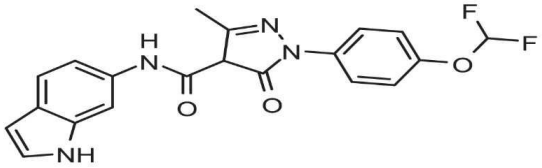
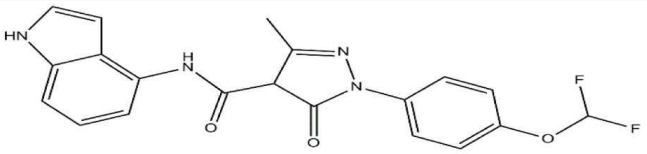
[0263]

336	
337	
338	
339	
340	

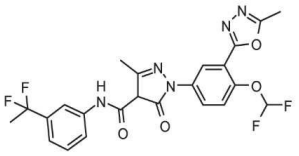
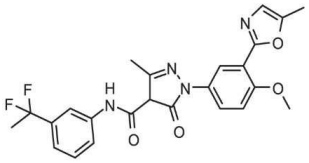
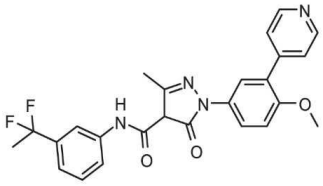
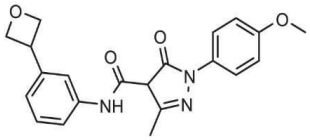
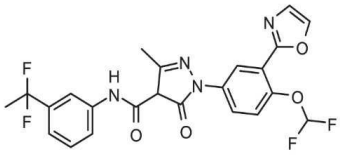
[0264]

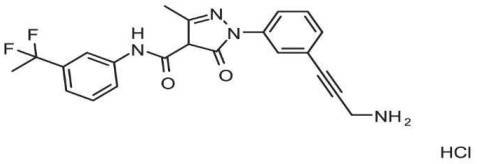
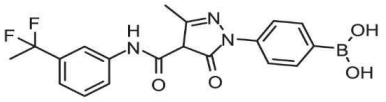
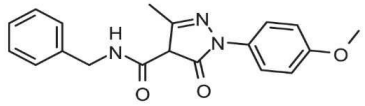
341	
342	
343	
344	
345	

[0265]

346	
347	
348	
349	
350	

[0266]

351	
352	
353	
354	
355	

356	
357	
358	

[0267]

[0268] 질소 원자가 3개 미만의 결합을 갖는 본 발명에 제시된 구조에서, 질소의 원자가를 완전하게 하기 위해 H 원자가 존재한다는 것은 잘 알려져 있다.

[0269] 일부 구현예에서, 본 발명은 상기 본원에 열거된 화합물, 이의 약학적 조성물 및/또는 이의 사용 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학 이성질체, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 약학적 생성물 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 아실-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2) 저해제이다.

[0270] 다양한 구현예에서, 화학식 I의 **A** 고리는 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 이소퀴놀린, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 나프틸, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 퓨리닐, 벤족사졸릴, 1,3-벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로인데닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조[d][1,3]디옥솔, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조티오페닐, 벤족사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[*c*]티오페닐, 벤조디옥솔릴, 벤조[d][1,3]디옥솔, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-시클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 피리도[2,3-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘 (여기서 각각의 정의는 본 발명에 따른 별도의 구현예임)이거나, 또는 **A**는 C_3-C_8 시클로알킬 (예를 들어 시클로헥실), 또는 비제한적으로 테트라히드로피란, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드, 1-(피페리딘-1-일)에타논 또는 모르폴린을 포함하는 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다.

[0271] 다양한 구현예에서, 화학식 I의 **A** 고리는 페닐이다. 일부 구현예에서, **A** 고리는 나프틸이다. 일부 구현예에서, **A** 고리는 피리디닐이다. 일부 구현예에서, **A** 고리는 피리미디닐이다. 일부 구현예에서, **A** 고리는 피리다지닐이

다. 일부 구현예에서, A는 피라지닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 트리아지닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 테트라지닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이소티아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 옥사졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이속사졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1-메틸이미다졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 피롤릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 푸라닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티오펜-일이다. 일부 구현예에서, A 고리는 인돌릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 인데닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 2,3-디히드로인데닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 테트라히드로나프틸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이소인돌릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 나프틸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 안트라세닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤즈이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 인다졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 퓨리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤족사졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤즈이속사졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조티아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 퀴나졸리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 퀴녹살리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 신놀리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 프탈라지닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 아크리디닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조푸라닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이소벤조푸라닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조티오페닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조[*c*]티오페닐이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티아디아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 옥사디아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온이다. 일부 구현예에서, A 고리는 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진이다. 일부 구현예에서, A 고리는 피리도[2,3-b]피라진 또는 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온이다. 일부 구현예에서, A 고리는 퀴녹살린-2(1H)-온이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1H-인돌이다. 일부 구현예에서, A 고리는 2H-인다졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 3H-인돌-3-온이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1,3-벤족사졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1,3-벤조티아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1-벤조푸란이다. 일부 구현예에서, A 고리는 [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 4H,5H,6H-시클로펜타[d][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 피라졸로[1,5-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피라진이다. 일부 구현예에서, A 고리는 이미다조[1,2-a]피리미딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 4H-티에노[3,2-b]피롤이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1H-피롤로[3,2-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 옥사졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 트리아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤족사디아졸이다. 일부 구현예에서, A 고리는 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 3H-이미다조[4,5-c]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, A 고리는 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, A 고리는 테트라히드로피란이다. 일부 구현예에서, A 고리는 피페리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1-(피페리딘-1-일)에타논이다. 일부 구현예에서, A 고리는 모르폴린이다. 일부 구현예에서, A 고리는 티에노[3,2-c]피리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 1-메틸피페리딘이다. 일부 구현예에서, A 고리는 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드이다. 일부 구현예에서, A 고리는 시클로헥실이다.

[0272] 다양한 구현예에서, 화학식 I의 B 고리는 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 이소퀴놀린, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 나프틸, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 테트라히드로나프틸, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔, 인다졸릴, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 퓨리닐, 벤족사졸릴, 1,3-벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴,

벤조[*c*]티오페닐, 벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-시클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 피리도[2,3-b]피라진 또는 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린, 1-(피리딘-1(2H)-일)에타논, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, C_3-C_8 시클로알킬, 또는 비제한적으로 테트라히드로피란, 피페리딘, 1-메틸피페리딘, 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드, 1-(피페리딘-1-일)에타논 또는 모르폴린을 포함하는 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리 (여기서 각각의 정의는 본 발명에 따른 별도의 구현예임)이다.

[0273] 다양한 구현예에서, 화학식 I의 B 고리는 페닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 나프틸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피리디닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피리미디닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피리다지닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피라지닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 트리아지닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 테트라지닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 티아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이소티아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 옥사졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이속사졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1-메틸이미다졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피라졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피롤릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 푸라닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 티오펜-일이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 인돌릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이소인돌릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 나프틸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 안트라세닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤즈이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 인다졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 퓨리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤족사졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤즈이속사졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조티아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 퀴나졸리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 퀴녹살리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린이다. 다른 구현예에서, B는 1-(피리딘-1(2H)-일)에타논이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조[d][1,3]디옥솔이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조푸란-2(3H)-온이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 테트라히드로나프틸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 신놀리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 프탈라지닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이소퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 아크리디닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조푸라닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이소벤조푸라닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조티오페닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조[*c*]티오페닐이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조디옥솔릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 티아디아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 옥사디아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, C 고리는 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온이다. 일부 구현예에서, B 고리는 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피리도[2,3-b]피라진 또는 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온이다. 일부 구현예에서, B 고리는 퀴녹살린-2(1H)-온이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1H-인돌이다. 일부 구현예에서, B 고리는 2H-인다졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 3H-인돌-3-온이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1,3-벤족사졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1,3-벤조티아졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1-벤조푸란이다. 일부 구현예에서, C 고리는 [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 4H,5H,6H-시클로펜타[d][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, C 고리는 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피라졸로[1,5-a]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피라진이다. 일부 구현예에서, B 고리는 이미다조[1,2-a]피리미딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 4H-티에노[3,2-b]피롤이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1H-피롤로[3,2-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 옥사졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 티아졸로[5,4-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 트리아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤족사디아졸이다. 일부 구현예에서, B 고리는 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘이다. 일부 구현예에서, B

고리는 3H-이미다조[4,5-c]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, B 고리는 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, B 고리는 테트라히드로피란이다. 일부 구현예에서, B 고리는 피페리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1-(피페리딘-1-일)에타논이다. 일부 구현예에서, B 고리는 모르폴린이다. 일부 구현예에서, B 고리는 티에노[3,2-c]피리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 1-메틸피페리딘이다. 일부 구현예에서, B 고리는 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드이다.

[0274] 다양한 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 R_1 및 R_2로 치환된다. 단일 치환기는 오르토, 메타, 또는 파라 위치에 존재할 수 있다.

[0275] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 R_1은 H이다. 일부 구현예에서, R_1은 F이다. 일부 구현예에서, R_1은 Cl이다. 일부 구현예에서, R_1은 Br이다. 일부 구현예에서, R_1은 I이다. 일부 구현예에서, R_1은 OH이다. 일부 구현예에서, R_1은 SH이다. 일부 구현예에서, R_1은 R_8-OH이다. 일부 구현예에서, R_1은 CH_2-OH이다. 일부 구현예에서, R_1은 R_8-SH이다. 일부 구현예에서, R_1은 -R_8-O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_1은 -CH_2-O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_1은 OCD_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 CN이다. 일부 구현예에서, R_1은 NO_2이다. 일부 구현예에서, R_1은 -CH_2CN이다. 일부 구현예에서, R_1은 -R_8CN이다. 일부 구현예에서, R_1은 NH_2이다. 일부 구현예에서, R_1은 NHR이다. 일부 구현예에서, R_1은 $N(R)_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_1은 CH_2-NH_2이다. 일부 구현예에서, R_1은 CH_2-N(CH_3)$_2$이다. 다른 구현예에서, R_1은 R_9-R_8-N(R_{10})(R_{11})이다. 다른 구현예에서, R_1은 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_1은 $B(OH)_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 -OC(O)CF_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 -OCH_2Ph이다. 일부 구현예에서, R_1은 NHC(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_1은 NHC(O)CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 NHCO-N(R_{10})(R_{11})이다. 일부 구현예에서, R_1은 NHC(O)N(CH_3)$_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 COOH이다. 일부 구현예에서, R_1은 -C(O)Ph이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)O-$CH(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)O-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_1은 CH_2C(O)CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)H이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)-CF_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 -C(O)NH_2이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)NHR이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 일부 구현예에서, R_1은 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 SO_2R이다. 일부 구현예에서, R_1은 SO_2N(R_{10})(R_{11})이다. 일부 구현예에서, R_1은 SO_2N(CH_3)$_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸 또는 펜틸 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_1은 CF_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 CH_2CF_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 일부 구현예에서, R_1은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 다른 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 일부 구현예에서, R_1은 O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 구현예에서, R_1은 OCF_3이다. 일부 구현예에서, R_1은 $OCHF_2$이다. 일부 구현예에서, R_1은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_1은 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_1은 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R_1은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R_1은 티오펜, 옥사졸,

옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 1 또는 2-옥사시클로부탄, 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사졸이다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_1은 테트라졸이다. 일부 구현예에서, R_1은 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R_1은 페닐이다. 일부 구현예에서, 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함된다. 일부 구현예에서, R_1은 $CH(CF_3)(NH-R_{10})$이다. 일부 구현예에서, R_1은 2, 3 또는 4 브로모페닐 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예임)이다.

[0276] 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 모르폴린 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피페라진 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피롤 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 시클로헥센 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_1 및 R_2는 함께 연결되어 피라진 고리를 형성한다.

[0277] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 R_2는 H이다. 일부 구현예에서, R_2는 F이다. 일부 구현예에서, R_2는 Cl이다. 일부 구현예에서, R_2는 Br이다. 일부 구현예에서, R_2는 I이다. 일부 구현예에서, R_2는 OH이다. 일부 구현예에서, R_2는 SH이다. 일부 구현예에서, R_2는 R_8-OH이다. 일부 구현예에서, R_2는 CH_2-OH이다. 일부 구현예에서, R_2는 R_8-SH이다. 일부 구현예에서, R_1은 $-R_8-O-R_{10}$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-CH_2-O-CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_2는 OCD_3이다. 일부 구현예에서, R_2는 CN이다. 일부 구현예에서, R_2는 NO_2이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-CH_2CN$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-R_8CN$이다. 일부 구현예에서, R_2는 NH_2이다. 일부 구현예에서, R_2는 NHR이다. 일부 구현예에서, R_2는 $N(R)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 CH_2-NH_2이다.일부 구현예에서, R_2는 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $C\equiv C-CH_2-NH_2$이다. 다른 구현예에서, R_2는 $B(OH)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-OC(O)CF_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-OCH_2Ph$이다. 일부 구현예에서, R_2는 NHC(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_2는 $NHC(O)CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 COOH이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-C(O)Ph$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C(O)O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)O-CH(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)O-CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)O-CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 R_8-C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_2는 $CH_2C(O)CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C(O)H이다. 일부 구현예에서, R_2는 C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)-CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)-CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)-CH_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)-CF_3$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $-C(O)NH_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C(O)NHR이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $C(O)N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 SO_2R이다. 일부 구현예에서, R_2는 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_2는 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 메틸, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸 또는 펜틸 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 CF_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_2는 CH_2CF_3이다. 일부 구현예에서, R_2

는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 일부 구현예에서, R_2는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 또는 O-CH_2-시클로프로필, O-시클로부틸, O-시클로펜틸, O-시클로헥실, O-1-옥사시클로부틸, O-2-옥사시클로부틸, 1-부톡시, 2-부톡시, O-tBu (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 다른 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시 (상기 알콕시에서 적어도 하나의 메틸렌기 (CH_2)는 산소 원자 (O)로 대체됨)이다. 일부 구현예에서, R_2는 O-1-옥사시클로부틸 또는 O-2-옥사시클로부틸 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 구현예에서, R_2는 OCF_3이다. 일부 구현예에서, R_2는 $OCHF_2$이다. 일부 구현예에서, R_2는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2는 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_2는 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R_2는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R_2는 티오펜, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 1 또는 2-옥사시클로부탄, 인돌, 양성자화 또는 탈양성자화된 피리딘 옥시드 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사졸이다. 일부 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 옥사디아졸이다. 일부 구현예에서, R_2는 메틸 치환된 이미다졸이다. 다른 구현예에서, R_2는 테트라졸이다. 일부 구현예에서, R_2는 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R_2는 페닐이다. 일부 구현예에서, 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸), OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함된다. 일부 구현예에서, R_2는 $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이다. 일부 구현예에서, R_2는 2, 3 또는 4 브로모페닐 (이들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타냄)이다.

[0278] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물은 R_3 및 R_4로 치환된다. 단일 치환기는 오르토, 메타, 또는 파라 위치에 존재할 수 있다.

[0279] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 R_3은 H이다. 일부 구현예에서, R_3은 F이다. 일부 구현예에서, R_3은 Cl이다. 일부 구현예에서, R_3은 Br이다. 일부 구현예에서, R_3은 I이다. 일부 구현예에서, R_3은 OH이다. 일부 구현예에서, R_3은 SH이다. 일부 구현예에서, R_3은 R_8-OH이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2-OH이다. 일부 구현예에서, R_3은 R_8-SH이다. 일부 구현예에서, R_3은 -R_8-O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2-O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 OCD_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 CN이다. 일부 구현예에서, R_3은 NO_2이다. 일부 구현예에서, R_3은 -CH_2CN이다. 일부 구현예에서, R_3은 -R_8CN이다. 일부 구현예에서, R_3은 NH_2이다. 일부 구현예에서, R_3은 NHR이다. 일부 구현예에서, R_3은 $N(R)_2$이다. 일부 구현예에서, R_3은 R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2-NH_2이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, R_3은 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_3은 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, R_3은 $B(OH)_2$이다. 일부 구현예에서, R_3은 -OC(O)CF_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 -OCH_2Ph이다. 일부 구현예에서, R_3은 -NHCO-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_3은 NHC(O)CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_3은 NHC(O)$N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_3은 COOH이다. 일부 구현예에서, R_3은 -C(O)Ph이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)O-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 R_8-C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2C(O)CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)H이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)-CF_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 -C(O)NH_2이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)NHR이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)$N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_3은 C(O)$N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_3은 SO_2R이다. 일부 구현예에서, R_3은 $SO_2N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_3은 $SO_2N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 일부 구현

예에서, R_3은 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸 또는 펜틸 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_3은 CF_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_3은 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_3은 $CF_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 일부 구현예에서, R_3은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 구현예에서, R_3은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_3은 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_3은 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R_3은 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. . 일부 구현예에서, R_3은 치환 또는 미치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R_3은 페닐이다. 일부 구현예에서, 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, $N(R)_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함된다. 일부 구현예에서, R_3은 $CH(CF_3)(NH\text{-}R_{10})$이다.

[0280] 일부 구현예에서, **R_3** 및 **R_4**는 함께 연결되어 5 또는 6-원의 치환 또는 미치환된, 지방족 또는 방향족, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, **R_3** 및 **R_4**는 함께 연결되어 5 또는 6-원 카르보시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 디옥솔 고리인 [1,3]디옥솔 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 디히드로푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 푸란-2(3H)-온 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 벤젠 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 이미다졸 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 피리딘 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 피롤 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로헥센 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 함께 연결되어 시클로펜텐 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R_4 및 R_3은 함께 연결되어 디옥세핀 고리를 형성한다.

[0281] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 IV의 **R_4**는 H이다. 일부 구현예에서, R_4는 F이다. 일부 구현예에서, R_4는 Cl이다. 일부 구현예에서, R_4는 Br이다. 일부 구현예에서, R_4는 I이다. 일부 구현예에서, R_4는 OH이다. 일부 구현예에서, R_4는 SH이다. 일부 구현예에서, R_4는 R_8-OH이다. 일부 구현예에서, R_4는 CH_2-OH이다. 일부 구현예에서, R_4는 R_8-SH이다. 일부 구현예에서, R_4는 -R_8-O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_4는 CH_2-O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 CD_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 OCD_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 CN이다. 일부 구현예에서, R_4는 NO_2이다. 일부 구현예에서, R_4는 -CH_2CN이다. 일부 구현예에서, R_4는 -R_8CN이다. 일부 구현예에서, R_4는 NH_2이다. 일부 구현예에서, R_4는 NHR이다. 일부 구현예에서, R_4는 $N(R)_2$이다. 일부 구현예에서, R_4는R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, R_4는 CH_2-NH_2이다. 일부 구현예에서, R_4는 CH_2-$N(CH_3)_2$이다. 다른 구현예에서, **R_4**는 R_9-R_8-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 다른 구현예에서, **R_4**는 C≡C-CH_2-NH_2이다. 다른 구현예에서, **R_4**는 $B(OH)_2$이다. 일부 구현예에서, R_4는 -OC(O)CF_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 -OCH_2Ph이다. 일부 구현예에서, R_4는 -NHCO-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_4는 NHC(O)CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 NHCO-$N(R_{10})(R_{11})$이다. 일부 구현예에서, R_4는 $NHC(O)N(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R_4는 COOH이다. 일부 구현예에서, R_4는 -C(O)Ph이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)O-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)O-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)O-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 R_8-C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_4는 $CH_2C(O)CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)H이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 C(O)-R_{10}이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)-CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)-$CH_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형

또는 분지형 C(O)-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)-CF_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 -C(O)NH_2이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)NHR이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)N(R_{10})(R_{11})이다. 일부 구현예에서, R_4는 C(O)N(CH_3)$_2$이다. 일부 구현예에서, R_4는 SO_2R이다. 일부 구현예에서, R_4는 SO_2N(R_{10})(R_{11})이다. 일부 구현예에서, R_4는 SO_2N(CH_3)$_2$이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 메틸, C(OH)(CH_3)(Ph), 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-Bu, 이소-부틸 또는 펜틸 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 CF_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R_4는 CH_2CF_3이다. 다른 구현예에서, R_4는 $CF_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형, 분지형 또는 시클릭 알콕시이다. 일부 구현예에서, R_4는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, O-CH_2-시클로프로필 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 티오알콕시이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시이다. 일부 구현예에서, R_4는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_4는 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_4는 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 C_3-C_8 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R_4는 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 푸란, 트리아졸, 피리딘 (2, 3 또는 4-피리딘), 피리미딘, 피라진, 옥사시클로부탄 (1 또는 2-옥사시클로부탄), 인돌 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_4는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R_4는 페닐이다. 일부 구현예에서, 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)$_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함된다. 일부 구현예에서, R_4는 CH(CF_3)(NH-R_{10})이다.

[0282] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 IV의 화합물의 R_5는 H이다. 일부 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형, 치환 또는 미치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R_5는 메틸, CH_2SH, 에틸, 이소-프로필 (이들은 각각 본 발명의 별도의 구현예를 나타냄)이다. 일부 구현예에서, R_5는 C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R_5는 CF_3이다. 일부 구현예에서, R_5는 R_8-아릴이다. 일부 구현예에서, R_5는 CH_2-Ph이다. 일부 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R_5는 페닐이다. 일부 구현예에서, R_5는 치환 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R_5는 피리딘이다. 일부 구현예에서, R_5는 2-피리딘이다. 일부 구현예에서, R_5는 3-피리딘이다. 일부 구현예에서, R_5는 4-피리딘이다. 일부 구현예에서, 치환기에는 F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, OH, 알콕시, N(R)$_2$, CF_3, CN 또는 NO_2가 포함된다.

[0283] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 **n**은 0이다. 일부 구현예에서, n은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, n은 0 내지 2이다. 일부 구현예에서, n은 0 내지 3이다. 일부 구현예에서, n은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다. 일부 구현예에서, n은 4이다.

[0284] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 **m**은 0이다. 일부 구현예에서, m은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 3이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, m은 4이다.

[0285] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 **l**은 0이다. 일부 구현예에서, l은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, l은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, l은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, l은 0 내지 2이다. 일부 구현예에서, l은 0 내지 3이다. 일부 구현예에서, l은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, l은 1이다. 일부 구현예에서, l은 2이다. 일부 구현예에서, l은 3이다. 일부 구현예에서, l은 4이다.

[0286] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 II의 화합물의 **k**는 0이다. 일부 구현예에서, k는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, k는 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, k 는1 내지 4이다. 일부 구현예에서, k는 0 내지 2이다. 일부 구현예에서, k는 0 내지 3이다. 일부 구현예에서, k는 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, k는 1이다. 일부 구현예에서, k는 2이다. 일부 구현예에서, k는 3이다. 일부 구현예에서, k는 4이다.

[0287] 헤테로시클릭 고리의 경우, n, m, l 및/또는 k는 치환에 이용 가능한 위치의 수, 즉 CH 또는 NH기의 수에서 1을

뺀 수로 제한되는 것으로 이해된다. 따라서, A 및/또는 B 고리가, 예를 들어 푸라닐, 티오페닐 또는 피롤릴인 경우, n, m, l 및 k는 0 내지 2이고; A 및/또는 B 고리가, 예를 들어 옥사졸릴, 이미다졸릴 또는 티아졸릴인 경우, n, m, l 및 k는 0 또는 1이며; A 및/또는 B 고리가, 예를 들어 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 경우, n, m, l 및 k는 0이다.

[0288] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 R_6은 H이다. 일부 구현예에서, R_6은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 구현예에서, R_6은 메틸이다. 일부 구현예에서, R_6은 에틸이다. 일부 구현예에서, R_6은 C(O)R (여기서 R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴임)이다. 일부 구현예에서, R_6은 $S(O)_2R$ (여기서 R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, 페닐, 아릴 또는 헤테로아릴임)이다.

[0289] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_8은 CH_2이다. 일부 구현예에서, R_8은 CH_2CH_2이다. 일부 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2$이다. 일부 구현예에서, R_8은 $CH_2CH_2CH_2CH_2$이다.

[0290] 다양한 구현예에서, p는 1이다. 일부 구현예에서, p는 2이다. 일부 구현예에서, p는 3이다. 일부 구현예에서, p는 4이다. 일부 구현예에서, p는 5이다. 일부 구현예에서, p는 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, p는 1 내지 5이다. 일부 구현예에서, p는 1 내지 10이다.

[0291] 일부 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_9는 C≡C이다. 일부 구현예에서, R_9는 C≡C-C≡C이다. 일부 구현예에서, R_9는 CH=CH이다. 일부 구현예에서, R_9는 CH=CH-CH=CH이다.

[0292] 일부 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 q는 2이다. 일부 구현예에서, q는 4이다. 일부 구현예에서, q는 6이다. 일부 구현예에서, q는 8이다. 일부 구현예에서, q는 2 내지 6이다.

[0293] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_{10}은 H이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 메틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 에틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 프로필이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 부틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 네오펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 벤질이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 C(O)R이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 $S(O)_2R$이다.

[0294] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R_{11}은 H이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 메틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 에틸이다. 일부 구현예에서, R_{10}은 프로필이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 부틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 이소부틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 이소펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 네오펜틸이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 벤질이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 C(O)R이다. 일부 구현예에서, R_{11}은 $S(O)_2R$이다.

[0295] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 V의 화합물의 R은 H이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬이다. 다른 구현예에서, R은 메틸이다. 다른 구현예에서, R은 에틸이다. 다른 구현예에서, R은 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시이다. 다른 구현예에서, R은 페닐이다. 다른 구현예에서, R은 아릴이다. 다른 구현예에서, R은 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, 2개의 같은자리 R 치환기는 함께 연결되어 5 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0296] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_1은 O이다. 다른 구현예에서, Q_1은 S이다. 다른 구현예에서, Q_1은 N-OH이다. 다른 구현예에서, Q_1은 CH_2이다. 다른 구현예에서, Q_1은 $C(R)_2$이다. 다른 구현예에서, Q_1은 N-OMe이다.

[0297] 다양한 구현예에서, 화학식 I 내지 III의 화합물의 Q_2는 O이다. 다른 구현예에서, Q_2는 S이다. 다른 구현예에서, Q_2는 N-OH이다. 다른 구현예에서, Q_2는 CH_2이다. 다른 구현예에서, Q_2는 $C(R)_2$이다. 다른 구현예에서, Q_2는 N-OMe

이다.

[0298] 다양한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 X_1은 C이다. 다른 구현예에서, X_1은 N이다.

[0299] 다양한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 X_2는 C이다. 다른 구현예에서, X_2는 N이다.

[0300] 다양한 구현예에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_3은 C이다. 다른 구현예에서, X_3은 N이다.

[0301] 다양한 구현예에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_4는 C이다. 다른 구현예에서, X_4는 N이다.

[0302] 다양한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 X_5는 C이다. 다른 구현예에서, X_5는 N이다.

[0303] 다양한 구현예에서, 화학식 II 내지 III의 화합물의 X_6은 C이다. 다른 구현예에서, X_6은 N이다.

[0304] 다양한 구현예에서, 화학식 II 내지 V의 화합물의 X_7은 C이다. 다른 구현예에서, X_7은 N이다.

[0305] 다양한 구현예에서, 화학식 II 내지 IV의 화합물의 X_8은 C이다. 다른 구현예에서, X_8은 N이다.

[0306] 다양한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 X_9는 C이다. 다른 구현예에서, X_9는 N이다.

[0307] 다양한 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 X_{10}은 C이다. 다른 구현예에서, X_{10}은 N이다.

[0308] 본원에 사용된 "단일 또는 융합된 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템"은, 비제한적으로, 페닐, 나프틸, 피리디닐 (2-, 3- 및 4-피리디닐), 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸, 피라졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 티오펜-일, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로인데닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀, 벤조디옥솔릴, 벤조[d][1,3]디옥솔, 테트라히드로나프틸, 인돌릴, 1H-인돌, 이소인돌릴, 안트라세닐, 벤즈이미다졸릴, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 인다졸릴, 2H-인다졸, 트리아졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸, 3H-인돌-3-온, 퓨리닐, 벤족사졸릴, 1,3-벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 1,3-벤조티아졸, 4,5,6,7-테트라히드로-1,3-벤조티아졸, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린, 1-(피리딘-1(2H)-일)에타논, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 벤조푸라닐, 1-벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조티오페닐, 벤족사디아졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 벤조[*c*]티오페닐, 벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, [1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘, 옥사디아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 4H,5H,6H-시클로펜타[d][1,3]티아졸, 5H,6H,7H,8H-이미다조[1,2-a]피리딘, 7-옥소-6H,7H-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘, [1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘, 2H,3H-이미다조[2,1-b][1,3]티아졸, 티에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온, 4-옥소-4H-티에노[3,2-d][1,3]티아진, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 피리도[2,3-b]피라진, 피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온, 4H-티에노[3,2-b]피롤, 퀴녹살린-2(1H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘 등을 포함하는 임의의 이러한 고리일 수 있다.

[0309] 본원에 사용된 "알킬"이라는 용어는, 달리 명시되지 않는 한, 약 30개 이하의 탄소를 함유하는 임의의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다. 다양한 구현예에서, 알킬은 C_1-C_5 탄소를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C_1-C_6 탄소를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C_1-C_8 탄소를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C_1-C_{10} 탄소를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C_1-C_{12} 탄소이다. 일부 구현예에서, 알킬은 C_1-C_{20} 탄소이다. 일부 구현예에서, 분지형 알킬은 탄소수 1 내지 5의 알킬 측쇄로 치환된 알킬이다. 다양한 구현예에서, 알킬기는 미치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알킬기는 할로겐, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO_2H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환될 수 있다.

[0310] 알킬기는 단독 치환기일 수 있거나, 또는 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미도, 알킬우레아 등에서와 같이 더 큰 치환기의 구성요소일 수 있다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸 및 프로필, 및 따라서 할로메틸, 디할로메틸, 트리아할로메틸, 할로에틸, 디할로에틸, 트리아할로에틸, 할로프로필, 디할로프로필, 트리아할로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아릴메틸, 아릴에틸, 아릴프로필, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미도, 아세트아미도, 프로필아미도,

할로메틸아미도, 할로에틸아미도, 할로프로필아미도, 메틸-우레아, 에틸-우레아, 프로필-우레아, 2, 3 또는 4-CH_2-C_6H_4-Cl, C(OH)(CH_3)(Ph) 등이다.

[0311] 본원에 사용된 "아릴"이라는 용어는, 또 다른 기에 직접 결합되고 치환 또는 미치환될 수 있는 임의의 방향족 고리를 나타낸다. 아릴기는 단독 치환기일 수 있거나, 또는 아릴기는 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴아미도 등에서와 같이 더 큰 치환기의 구성요소일 수 있다. 예시적인 아릴기에는, 비제한적으로, 페닐, 톨릴, 자일릴, 푸라닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오펜-일, 피롤릴, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐아미노, 페닐아미도 등이 포함된다. 치환기에는, 비제한적으로, F, Cl, Br, I, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 알콕시, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알콕시, CF_3, CN, NO_2, -CH_2CN, NH_2, NH-알킬, N(알킬)$_2$, 히드록실, -OC(O)CF_3, -OCH_2Ph, -NHCO-알킬, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-알킬, C(O)H 또는 -C(O)NH_2가 포함된다.

[0312] 본원에 사용된 "알콕시"라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 알킬기로 치환된 에테르기를 나타낸다. 알콕시는 선형 및 분지형 알콕시기 모두를 나타낸다. 알콕시기의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, *tert*-부톡시이다.

[0313] 본원에 사용된 "아미노알킬"이라는 용어는, 상기 정의된 바와 같은 알킬기로 치환된 아민기를 나타낸다. 아미노알킬은 모노알킬아민, 디알킬아민 또는 트리아알킬아민을 나타낸다. 아미노알킬기의 비제한적인 예는 -N(Me)$_2$, -NHMe, -NH_3이다.

[0314] "할로알킬" 기는, 일부 구현예에서, 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어 F, Cl, Br 또는 I로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타낸다. "할로알킬"이라는 용어는, 비제한적으로, 플루오로알킬, 즉 적어도 하나의 플루오린 원자를 갖는 알킬기를 포함한다. 할로알킬기의 비제한적인 예는 CF_3, CF_2CF_3, CF_2CH_3, CH_2CF_3이다.

[0315] "알콕시알킬" 기는, 일부 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, i-프로폭시, t-부톡시 등으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 알콕시알킬기의 비제한적인 예는 -CH_2-O-CH_3, -CH_2-O-CH(CH_3)$_2$, -CH_2-O-C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-O-CH(CH_3)$_2$, -CH_2-CH_2-O-C(CH_3)$_3$이다.

[0316] "시클로알킬" 또는 "카르보시클릭" 기는, 다양한 구현예에서, 고리 원자로서 탄소 원자를 포함하며, 포화 또는 불포화, 치환 또는 미치환, 단일 또는 융합될 수 있는 고리 구조를 나타낸다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3 내지 10-원 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3 내지 12-원 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 6-원 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 5 내지 7-원 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3 내지 8-원 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬기는 미치환되거나, 또는 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO_2H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 고리는 또 다른 포화 또는 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 3 내지 8-원 고리에 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 고리는 포화된 고리이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 고리는 불포화된 고리이다. 시클로알킬기의 비제한적인 예는, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로프로필, 시클로프로페닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로옥틸, 시클로옥타디에닐 (COD), 시클로옥텐 (COE) 등을 포함한다.

[0317] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭" 기는, 다양한 구현예에서, 고리의 일부로서, 탄소 원자 이외에, 황, 산소, 질소 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 고리 구조를 나타낸다. "헤테로방향족 고리"는, 다양한 구현예에서, 고리의 일부로서, 탄소 원자 이외에, 황, 산소, 질소 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방향족 고리 구조를 나타낸다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 10-원 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 12-원 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 6-원 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 5 내지 7-원 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 또는 헤테로방향족 고리는 3 내지 8-원 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클기 또는 헤테로방향족 고리는 미치환되거나, 또는 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 카르보닐, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 시아노, 니트로, CO_2H, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카르복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클 고리 또는 헤테로방향족 고리는 또 다른 포화 또는 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 3 내지 8-원 고리에 융합될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릭 고리는 포화된 고리이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릭 고리는 불포화된 고리이다. 헤테로시클릭 고

리 또는 헤테로방향족 고리 시스템의 비제한적인 예는, 피리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 티오펜, 피롤, 벤조디옥솔, 벤조푸란-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디옥솔 또는 인돌을 포함한다.

[0318] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 조합을 제공한다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 이성질체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 대사산물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적 생성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 호변이성질체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 수화물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 *N*-산화물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체 (비제한적으로 중수소화 유사체를 포함함)를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 PROTAC (단백질가수분해 표적 키메라(Proteolysis targeting chimera))를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 다형체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 결정을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정의 조합을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0319] 다양한 구현예에서, "이성질체"라는 용어는, 비제한적으로, 광학 이성질체 및 유사체, 구조 이성질체 및 유사체, 형태 이성질체 및 유사체 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 이성질체는 광학 이성질체이다.

[0320] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 다양한 광학 이성질체를 포함한다. 당업자는 본 발명의 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 함유할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재하며, 이러한 형태로 단리될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 광학 활성 이성질체 (비제한적으로, (*R*), (*S*), *(R)(R), (R)(S), (S)(S), (S)(R), (R)(R)(R), (R)(R)(S), (R)(S)(R), (S)(R)(R), (R)(S)(S), (S)(R)(S), (S)(S)(R)* 또는 *(S)(S)(S)* 이성질체를 포함하는 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체), 라세미 혼합물, 또는 거울상 이성질체적으로 강화된 혼합물로서 존재할 수 있다. 일부 화합물은 또한 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 임의의 라세미, 광학 활성, 다형체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 이러한 형태는 본원에 기재된 다양한 조건의 처리에 유용한 특성을 보유한다는 것을 이해해야 한다.

[0321] 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 재결정 기법에 의한 라세미 형태의 분리, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리).

[0322] 본 발명의 화합물은 또한 실질적으로 동등한 양의 입체이성질체를 함유하는 라세미 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 이의 상응하는 입체이성질체가 실질적으로 없는 (즉, 실질적으로 순수한) 입체이성질체를 수득하기 위해, 공지된 절차를 사용하여, 제조되거나 다르게는 단리될 수 있다. 실질적으로 순수하다는 것은, 입체이성질체가 적어도 약 95% 순도, 더욱 바람직하게는 적어도 약 98% 순도, 가장 바람직하게는 적어도 약 99% 순도를 갖는 것이다.

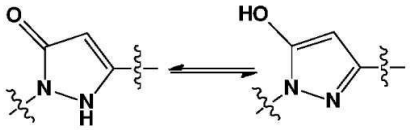
[0323] 본 발명의 화합물은 또한 수화물 형태로 존재할 수 있으며, 이는 화합물이 비(非)공유결합적 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비(非)화학량론적 양의 물을 추가로 포함한다는 것을 의미한다.

[0324] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 가능한 호변이성질체의 형태로 존재할 수 있으며, 특정 조건에 따라, 호변이성질체 중 일부 또는 전부를 개별 및 별개의 엔티티로 분리할 수 있다. 모든 추가의 에놀 및 케토 호변이성질체 및/또는 이성질체를 포함하는 모든 가능한 호변이성질체가 본원에 포함된다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 비제한적으로, 하기 호변이성질체가 포함된다:

이미다졸 고리의 호변이성질화



피라졸론 고리의 호변이성질화:



[0325]

[0326] 본 발명은 본 발명의 화합물과 산 또는 염기의 반응에 의해 제조될 수 있는, 본 발명의 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"을 포함한다. 특정 화합물, 특히 산 또는 염기성 기를 갖는 화합물은, 또한 염, 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는, 생물학적으로 또는 달리 비(非)바람직하지 않은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 나타낸다. 상기 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 살리실산, *N*-아세틸시스테인 등과 같은 유기 산을 이용하여 형성된다. 다른 염은 당업자에게 공지되어 있으며, 이는 본 발명에 따른 사용을 위해 용이하게 조정될 수 있다.

[0327] 본 발명의 화합물의 아민의 적합한 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 다양한 구현예에서, 아민의 무기 염의 예는, 바이술페이트, 보레이트, 브로마이드, 클로라이드, 헤미술페이트, 히드로브로메이트, 히드로클로레이트, 2-히드록시에틸술포네이트 (히드록시에탄술포네이트), 요오데이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 니트레이트, 퍼술페이트, 포스페이트, 술페이트, 술파메이트, 술파닐레이트, 술폰산 (알킬술포네이트, 아릴술포네이트, 할로겐 치환된 알킬술포네이트, 할로겐 치환된 아릴술포네이트), 술포네이트 및 티오시아네이트이다.

[0328] 다양한 구현예에서, 아민의 유기 염의 예는, 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 부류로부터 선택될 수 있으며, 이의 예는 아세테이트, 아르기닌, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 안트라닐레이트, 알게네이트, 알칸 카르복실레이트, 치환된 알칸 카르복실레이트, 알기네이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 부티레이트, 바이카르보네이트, 바이카르트레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시클로헥실술파메이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 신나메이트, 디카르복실레이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 디히드로클로라이드, 데카노에이트, 에난투에이트, 에탄술포네이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 포르메이트, 플루오라이드, 갈락투로네이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글루코레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루셉테이트, 글리콜릴아르사닐레이트 (glycollylarsanilate), 글루타레이트, 글루타메이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드록시말레에이트, 히드록시카르복실산, 헥실레조르시네이트, 히드록시벤조에이트, 히드록시나프토에이트, 히드로플루오레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 메틸렌비스(베타-옥시나프토에이트), 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메탄술포네이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸술포네이트, 모노포타슘 말레에이트, 무케이트, 모노카르복실레이트, 나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 납실레에트, *N*-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 피크레이트, 페닐벤조에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 퀙티네이트, 페닐프로피오네이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 폴리갈락투레이트, 피루베이트, 퀴네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 스테아레이트, 술파닐레이트, 서브아세테이트, 타르트레이트, 테오필린아세테이트, *p*-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 트리플루오로아세테이트, 테레프탈레이트, 탄네이트, 테오클레이트, 트리할로아세테이트, 트리에티오다이드, 트리아카르복실레이트, 운데카노에이트 및 발레레이트이다.

[0329] 다양한 구현예에서, 카르복실산 또는 히드록실의 무기 염의 예는, 암모늄, 리튬, 소듐, 포타슘, 세슘을 포함하는 알칼리 금속, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄을 포함하는 알칼리 토금속, 아연, 바륨, 콜린, 4차 암모늄으로부터 선택될 수 있다.

[0330] 일부 구현예에서, 카르복실산 또는 히드록실의 유기 염의 예는, 아르기닌, 지방족 유기 아민, 지환족 유기 아민, 방향족 유기 아민을 포함하는 유기 아민, 벤자틴, *t*-부틸아민, 베네타민 (*N*-벤질페네틸아민), 디시클로헥

실아민, 디메틸아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 히드라바민, 이미다졸, 리신, 메틸아민, 메글라민, *N*-메틸-*D*-글루카민, *N*,*N*′-디벤질에틸렌디아민, 니코틴아미드, 유기 아민, 오르니틴, 피리딘, 피콜린, 피페라진, 프로카인, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메틸아민, 트로메타민 및 우레아로부터 선택될 수 있다.

[0331] 다양한 구현예에서, 상기 염은 생성물의 유리 염기 또는 유리 산 형태를 용매 또는 매질 중에서 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응시키는 것과 같은 통상적인 수단에 의해 형성될 수 있고, 불용성이거나, 물과 같은 용매 중에 존재하며, 여기서 물은 진공에서, 또는 동결 건조, 또는 존재하는 염의 이온을 또 다른 이온 또는 적합한 이온 교환 수지로 교환함으로써 제거된다.

[0332] ***약학적 조성물***

[0333] 본 발명의 또 다른 양태는 약학적으로 허용 가능한 담체와 본 발명의 양태에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 상기 약학적 조성물은 상기 언급된 본 발명의 화합물을 하나 이상 함유할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐 아니라, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 것이다. "약학적으로 허용 가능한 담체"라는 용어는, 임의의 적합한 아쥬반트, 담체, 부형제 또는 안정화제를 나타내며, 이는 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액 또는 에멀젼과 같은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다.

[0334] 전형적으로, 상기 조성물은 아쥬반트, 담체 및/또는 부형제와 함께, 활성 화합물(들)을 약 0.01 내지 99%, 바람직하게는 약 20 내지 75% 함유할 것이다. 개별 필요량은 가변적일 수 있으며, 각각의 성분의 유효량의 최적 범위의 결정은 당업계의 기술에 속한다. 전형적인 투여량은 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg을 포함한다. 바람직한 투여량은 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 100 mg을 포함한다. 가장 바람직한 투여량은 체중 1 kg 당 약 1 내지 약 100 mg을 포함한다. 본 발명의 화합물의 투여를 위한 치료 요법은 또한 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 즉, 투여 빈도 및 용량의 크기는, 바람직하게는 임의의 부작용을 최소화하면서, 통상의 최적화에 의해 확립될 수 있다.

[0335] 고체 단위 투여량 형태가 통상적인 유형일 수 있다. 고체 형태는 본 발명의 화합물 및 담체, 예를 들어 윤활제, 및 락토오스, 수크로오스 또는 옥수수 전분과 같은 불활성 충전제를 함유하는 통상의 젤라틴 유형과 같은 캡슐 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 화합물은 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 및 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 조합으로, 락토오스, 수크로오스 또는 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 베이스를 이용하여 타정된다.

[0336] 정제, 캡슐 등은 또한 트래거캔스 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다. 투여량 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.

[0337] 코팅으로서 또는 투여량 단위의 물리적 형태를 변경시키기 위해 다양한 기타 물질이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 쉘락, 당 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽은 활성 성분 이외에, 감미제로서 수크로오스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료, 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.

[0338] 경구 치료적 투여의 경우, 이러한 활성 화합물은 부형제와 통합되어, 정제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 함유해야 한다. 이러한 조성물 중 상기 화합물%는 물론 가변적일 수 있으며, 통상적으로 단위 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은, 적합한 투여량이 얻어지도록 하는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물은, 경구 투여량 단위가 약 1 mg 내지 800 mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조된다.

[0339] 본 발명의 활성 화합물은, 예를 들어 불활성 희석제, 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있거나, 경질 또는 연질 쉘 캡슐에 동봉될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 식품에 직접 혼입될 수 있다.

[0340] 주사용으로 적합한 약학적 형태에는, 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우, 상기 형태는 멸균되어야 하고, 용이한 주사 가능성이 존재할 정도로 유동성이 있어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수

있다.

[0341] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 또한 약학적 아쥬반트, 담체 또는 부형제를 포함하는 생리학적으로 허용 가능한 희석제 중의 이러한 물질의 용액 또는 현탁액에 의해 주사 가능한 투여량으로 투여될 수 있다. 이러한 아쥬반트, 담체 및/또는 부형제에는, 비제한적으로, 계면활성제와 다른 약학적 및 생리학적으로 허용 가능한 성분의 존재 또는 부재 하의 물 및 오일과 같은 멸균 액체가 포함된다. 예시적인 오일은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 미네랄 오일이다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 덱스트로오스 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이, 특히 주사용 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다.

[0342] 이러한 활성 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 오일 중의 이들의 혼합물에서 제조될 수 있다. 예시적인 오일은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유 또는 미네랄 오일이다. 일반적으로, 물, 식염수, 수성 덱스트로오스 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이, 특히 주사용 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다. 저장 및 사용을 위한 통상의 조건 하에서, 이러한 제제는 미생물의 성장을 막기 위한 보존제를 함유한다.

[0343] 에어로졸로서 사용하기 위해, 용액 또는 현탁액 중의 본 발명의 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 추진제가 통상적인 아쥬반트와 함께 가압된 에어로졸 용기에 패키징될 수 있다. 본 발명의 물질은 또한 네블라이저(nebulizer) 또는 아토마이저(atomizer)에서와 같이 비(非)가압된 형태로 투여될 수 있다.

[0344] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 항암제와 병용 투여된다. 다양한 구현예에서, 항암제는 단일클론 항체이다. 일부 구현예에서, 단일클론 항체는 암의 진단, 모니터링 또는 치료에 사용된다. 다양한 구현예에서, 단일클론 항체는 암 세포에서 특정 항원에 대해 반응한다. 다양한 구현예에서, 단일클론 항체는 암 세포 수용체 길항제로서 작용한다. 다양한 구현예에서, 단일클론 항체는 환자의 면역 반응을 증강시킨다. 다양한 구현예에서, 단일클론 항체는 세포 성장 인자에 대하여 작용하여, 암 세포 성장을 차단한다. 다양한 구현예에서, 항암 단일클론 항체는 항암 약물, 방사성동위원소, 다른 생물학적 반응 개질제, 다른 독소 또는 이들의 조합에 접합 또는 연결된다. 다양한 구현예에서, 항암 단일클론 항체는 상기 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물에 접합 또는 연결된다.

[0345] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병의 치료를 위한 작용제와 병용 투여된다.

[0346] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 항바이러스제와 병용 투여된다.

[0347] 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학요법, 분자 표적 요법, DNA 손상제, 저산소증 유도제 또는 면역요법 중 적어도 하나와 병용 투여되며, 이들 각각의 가능성은 본 발명의 별도의 구현예를 나타낸다.

[0348] 본 발명의 또 다른 양태는 암의 치료를 필요로 하는 대상을 선택하는 것, 및 상기 대상에게 본 발명의 제1 양태에 따른 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 암을 치료하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0349] 본 발명의 화합물이 투여될 때, 이는 전신적으로 투여될 수 있거나, 또는 대안적으로 암 세포 또는 전암성 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여될 수 있다. 따라서, 투여는 암 세포 또는 전암성 세포에 상기 화합물 또는 약학적 조성물을 전달하는데 효과적인 임의의 방식으로 달성될 수 있다. 예시적인 투여 방식은, 비제한적으로, 상기 화합물 또는 조성물을 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내 점적주입, 강내 또는 방광내 점적주입, 안구내, 동맥내, 병변내, 또는 코, 목구멍 및 기관지와 같은 점막에의 적용에 의해 투여하는 것을 포함한다.

[0350] ***생물학적 활성***

[0351] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 구현예를 포함하는 화합물 및 조성물을 제공한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물의 사용은, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 대상에서 목적하는 반응을 저해, 억제, 증강 또는 자극하는데 유용할 것이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 적용에 유용한 활성을 갖는 추가의 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0352] 아세테이트는 저산소 상태에서 아세틸-CoA의 중요한 공급원이다. 아세테이트 대사의 저해는 종양 성장을 방해할 수 있다. 핵세포질 아세틸-CoA 합성효소인 ACSS2는, 탄소 공급원으로서 아세테이트를 포획함으로써 종양에 대한 아세틸-CoA의 핵심 공급원을 공급한다. 성장 또는 발달에서 심한 결손을 나타내지 않음에도 불구하고, ACSS2가 결여된 성체 마우스는 간세포암종의 2가지 상이한 모델에서 종양 부담의 유의한 감소를 나타낸다. ACSS2는 대다수의 인간 종양에서 발현되며, 이의 활성은 지질 및 히스톤 둘 모두로의 대부분의 세포 아세테이트 흡수를 담당한다. 나아가, ACSS2는 비편향된 기능성 게놈 스크리닝에서, 저산소 및 저혈청에서 배양된 유방암 및 전립선암 세포의 성장 및 생존에 결정적인 효소로서 식별되었다. 사실, ACSS2의 높은 발현은 유방의 침습성 도관암종, 삼중음성 유방암, 교모세포종, 난소암, 췌장암 및 폐암에서 흔히 발견되며, 종종 낮은 ACSS2 발현을 갖는 종양과 비교하여, 더 높은 등급의 종양 및 불량한 생존율과 직접적인 상관관계가 있다. 이러한 관찰은 광범위한 종양의 표적화 가능한 대사 취약성으로서 ACSS2를 한정할 수 있다.

[0353] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 암을 앓고 있는 대상에게, 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 조기암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 진행암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 침습암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전이암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 약물 내성 암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 하기 제시되는 목록으로부터 선택된다:

암, 방광 (요로상피세포암종)
골수이형성증
암, 유방 (염증성)
암, 자궁경부
암, 자궁내막
암, 식도
암, 두경부 (편평세포암종)
암, 신장 (신장세포암종)
암, 신장 (신장세포암종, 투명세포)
암, 간 (간세포암종)
암, 폐 (비(非)소세포) (NSCLC)
암, 전이성 (뇌로)
암, 비인두
암, 고형종양
암, 위
암종, 부신피질
다형성교모세포종
백혈병, 급성 골수성
백혈병, 만성 림프구성
림프종, 호지킨 (전형적)
림프종, 미만성 거대 B 세포
림프종, 원발성 중추신경계
흑색종, 악성
흑색종, 포도막

[0354]

뇌수막종
다발성골수종
암, 유방
암
암, 항문
암, 항문 (편평세포)
암, 담즙성
암, 방광, 근육 침습성 요로상피세포암종
암, 유방 전이성
암, 결장직장
암, 결장직장 전이성
암, 나팔관
암, 위식도접합부
암, 위식도접합부 (선암종)
암, 후두 (편평세포)
암, 폐 (비소세포) (NSCLC) (편평세포암종)
암, 폐 (비소세포) (NSCLC) 전이성
암, 폐 (소세포) (SCLC)
암, 폐 (소세포) (SCLC) (확산성)
암, 메르켈세포(merkel cell)
암, 구강
암, 난소
암, 난소 (상피성)
암, 췌장
암, 췌장 (선암종)

[0355]

암, 췌장 전이성
암, 음경
암, 음경 (편평세포암종)
암, 복막
암, 전립선 (거세 저항성)
암, 전립선 (거세 저항성), 전이성
암, 직장
암, 피부 (기저세포암종)
암, 피부 (편평세포암종)
암, 소장 (선암종)
암, 고환
암, 흉선
암, 갑상선, 역형성
담관암종
척색종
피부 T 세포 림프종
소화기-위장관암
가족성 크롬친화세포종-부신경절종
신경교종
HTLV-1 관련 성인 T 세포 백혈병-림프종
혈액학적 혈액암
간염 C (HCV)
감염, 유도종바이러스성 호흡기
평활근육종, 자궁내막
백혈병, 급성 림프구성
백혈병, 만성 골수성
림프종, T 세포
림프종, 소포성

[0356]

림프종, 원발성 종격동 거대 B 세포
림프종, 고환, 미만성 거대 B 세포
흑색종
중피종, 악성
중피종, 흉막
균상식육종
신경내분비암
구강상피 이형성증
육종
패혈증, 중증
세자리증후군
무증상 골수종
연조직육종
T 세포 림프종, 비강 자연 살해 (NK) 세포
T 세포 림프종, 말초

[0357]

[0358] 일부 구현예에서, 상기 암은 간세포암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암, 전립선암, 간암, 뇌암, 루이스폐암종 (LLC), 결장암종, 췌장암, 신장세포암종, 및 유선암종의 목록으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종, 비소세포폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨림프종, 메르켈세포 피부암 (메르켈세포암종), 식도암; 위식도접합부암; 간암, (간세포암종); 폐암 (소세포) (SCLC); 위암; 상부요로암 (요로상피세포암종); 다형성교모세포종; 다발성골수종; 항문암 (편평세포); 자궁경부암; 자궁내막암; 비인두암; 난소암; 전이성 췌장암; 고형종양암; 부신피질암종; HTLV-1 관련 성인 T 세포 백혈병-림프종; 자궁내막평활근육종; 급성 골수성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병; 미만성 거대 B 세포 림프종; 소포성 림프종; 포도막흑색종; 뇌수막종; 흉막중피종; 골수이형성증; 연조직육종; 유방암; 결장암종; 피부 T 세포 림프종 및 말초 T 세포 림프종의 목록으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 교모세포종, 흑색종, 림프종, 유방암, 난소암, 신경교종, 소화기계암, 중추신경계암, 간세포암종, 혈액암, 결장암종 또는 이들의 임의의 조합의 목록으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0359] 글루코오스 비(非)의존적 아세테이트 대사가 흑색종 세포 생존 및 종양 성장을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 글루코오스가 고갈된 흑색종 세포는 ATP 수준, 세포 생존능 및 증식을 유지하기 위해 아세테이트에 고도로 의존적이다. 반대로, ACSS1 또는 ACSS2의 결핍은 마우스에서 흑색종 종양 성장을 감소시켰다. 종합적으로, 이러한 데이터는 흑색종에 대한 책임으로서의 아세테이트 대사를 입증한다.

[0360] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 흑색종을 앓고 있는 대상에게, 흑색종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 초기 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 진행성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 침습성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 약물 내성 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 흑색종은 BRAF 돌연변이 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0361] 아세테이트의 아세틸-CoA로의 전환을 촉진시키는 아세틸-CoA 합성효소는 간세포암종, 교모세포종, 유방암 및 전립선암의 성장과 관련이 있다.

[0362] 간세포암종 (HCC)은 간암의 치명적인 형태이며, 이는 현재 전세계적으로 암관련 사망의 두 번째 주요 원인이다 (European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012). 다수의 이용 가능한 치료 전략에도 불구하고, HCC 환자에 대한 생존율은 낮다. 이의 유병률 증가를 고려할 때, HCC에 대한 보다 표적화되고 효과적인 치료 전략이 매우 바람직하다.

[0363] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 간세포암종 (HCC)을 앓고 있는 대상에게, 간세포암종 (HCC)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 간세포암종 (HCC)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 간세포암종 (HCC)은 초기 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구현예에서, 상기 간세포암종 (HCC)은 진행성 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구현예에서, 상기 간세포암종 (HCC)은 침습성 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구현예에서, 상기 간세포암종 (HCC)은 전이성 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구현예에서, 상기 간세포암종 (HCC)은 약물 내성 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0364] ACSS2 매개 아세테이트 대사는 교모세포종 및 유방암에서 지질 합성 및 공격적 성장에 기여한다.

[0365] 핵 ACSS2는 아세틸화에 의해 HIF-2알파를 활성화시켜, 특정 신장세포암종 및 교모세포종과 같은 HIF2알파 유래 암의 성장 및 전이를 촉진시키는 것으로 밝혀졌다 ([Chen, R. et al. Coordinate regulation of stress signaling and epigenetic events by Acss2 and HIF-2 in cancer cells, Plos One,12 (12) 1-31, 2017]).

[0366] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 교모세포종을 앓고 있는 대상에게, 교모세포종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 교모세포종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 교모세포종은 초기 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 교모세포종은 진행성 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 교모세포종은 침습성 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 교모세포종은 전이성 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 교모세포종은 약물 내성 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0367] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 신장세포암종을 앓고 있는 대상에게, 신장세포암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 신장세포암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 신장세포암종은 초기 신장세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 신장세포암종은 진행성 신장세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 신장세포암종은 침습성 신장세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 신장세포암종은 전이성 신장세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 신장세포암종은 약물 내성 신장세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0368] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 유방암을 앓고 있는 대상에게, 유방암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 유방암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 유방암은 조기 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 유방암은 진행성 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 유방암은 침습성 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 유방암은 약물 내성 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0369] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 전립선암을 앓고 있는 대상에게, 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 전립선암은 조기 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 전립선암은 진행성 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 전립선암은 침습성 전

립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 전립선암은 전이성 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 전립선암은 약물 내성 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0370] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 간암을 앓고 있는 대상에게, 간암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 간암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 간암은 조기 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 간암은 진행성 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 간암은 침습성 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 간암은 전이성 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 간암은 약물 내성 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0371] 핵 ACSS2는 또한 리소좀 생합성, 자가포식을 촉진시키고, 히스톤 H3 아세틸화에 영향을 미침으로써 뇌 종양생성을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다 ([Li, X *et al.*: Nucleus-Translocated ACSS2 Promotes Gene Transcription for Lysosomal Biogenesis and Autophagy, *Molecular Cell* 66, 1-14, **2017**]).

[0372] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 뇌암을 앓고 있는 대상에게, 뇌암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 뇌암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 뇌암은 조기 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 뇌암은 진행성 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 뇌암은 침습성 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 뇌암은 전이성 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 뇌암은 약물 내성 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0373] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 췌장암을 앓고 있는 대상에게, 췌장암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 췌장암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 췌장암은 조기 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 췌장암은 진행성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 췌장암은 침습성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 췌장암은 전이성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 췌장암은 약물 내성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0374] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 루이스폐암종 (LLC)을 앓고 있는 대상에게, 루이스폐암종 (LLC)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 루이스폐암종 (LLC)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 루이스폐암종 (LLC)은 초기 루이스폐암종 (LLC)이다. 일부 구현예에서, 상기 루이스폐암종 (LLC)은 진행성 루이스폐암종 (LLC)이다. 일부 구현예에서, 상기 루이스폐암종 (LLC)은 침습성 루이스폐암종 (LLC)이다. 일부 구현예에서, 상기 루이스폐암종 (LLC)은 전이성 루이스폐암종 (LLC)이다. 일부 구현예에서, 상기 루이스폐암종 (LLC)은 약물 내성 루이스폐암종 (LLC)이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0375] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 결장암종을 앓고 있는 대상에게, 결장암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 결장암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암종은 초기 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암종은 진행성 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암종은 침습성 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암종은 전이성 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 결장암종은 약물 내성 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 '프로그램 세포 사멸 수용체 1' (PD-1) 조절제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느

하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0376] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 유선암종을 앓고 있는 대상에게, 유선암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 유선암종을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 유선암종은 초기 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 유선암종은 진행성 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 유선암종은 침습성 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 유선암종은 전이성 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 유선암종은 약물 내성 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0377] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 증식성 장애 (예를 들어, 암)를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 종양 성장을 억제, 감소 또는 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 종양 성장은 암 세포에 의한 아세테이트 흡수 증가에 의해 증강된다. 일부 구현예에서, 상기 아세테이트 흡수 증가는 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 암 세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도되는 지질 (예를 들어, 지방산) 합성의 억제로 인해 억제된다. 일부 구현예에서, 상기 종양 성장은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도되는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절의 억제로 인해 억제된다. 일부 구현예에서, 상기 합성은 저산소 상태 (저산소 스트레스) 하에서 억제된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0378] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 세포를, 상기 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 지질 합성 및/또는 히스톤 아세틸화 및 기능 조절을 억제, 감소 또는 저해하는 방법에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내에서 수행된다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 생체 내에서 수행된다. 다양한 구현예에서, 상기 지질 합성은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 구현예에서, 상기 히스톤 아세틸화 및 기능 조절은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 구현예에서, 상기 세포는 암 세포이다. 다양한 구현예에서, 상기 지질은 지방산이다. 다양한 구현예에서, 상기 아세틸-CoA로의 아세테이트 대사는 저산소 상태 (즉, 저산소 스트레스) 하에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0379] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게, 상기 대상의 간에서의 지방산 축적을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 간에서의 지방산 축적을 억제, 감소 또는 저해하는 방법에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 상기 지방산 축적은 아세틸-CoA로의 ACSS2 매개 아세테이트 대사에 의해 유도된다. 다양한 구현예에서, 상기 대상은 지방간 병태를 앓고 있다. 다양한 구현예에서, 상기 간에서의 아세틸-CoA로의 아세테이트 대사는 저산소 상태 (즉, 저산소 스트레스) 하에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0380] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 ACSS2 저해제 화합물을, ACSS2 효소에 상기 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는데 효과적인 양으로, ACSS2 효소와 접촉시키는 것을 포함하는, ACSS2 효소에 ACSS2 저해제 화합물을 결합시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내에서 수행된다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 생체 내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0381] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물과 세포를, 상기 세포에서 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 아세테이트로부터의 아세틸-CoA 합성을 억제, 감소 또는 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 암 세포이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 시험관 내에서 수행된다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 생체 내에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 합성은 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0382] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물과 암 세포를, 상기 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포에서 아세테이트 대사를 억제, 감소 또는 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 아세테이트 대사는 ACSS2에 의해 매개된다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암 세포는 저산소 스트레스 하에 있다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0383] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 전이암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 루이스폐암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다.

[0384] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 전이암을 앓고 있는 대상의 생존율을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 루이스폐암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다.

[0385] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 진행암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 루이스폐암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다.

[0386] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물의 이성질체, 대사산물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 생성물, 호변이성질체, 수화물, *N*-산화물, 전구약물, 동위원소 변이체 (예를 들어, 중수소화 유사체), PROTAC, 다형체 또는 결정, 또는 이들의 임의의 조합을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 진행암을 앓고 있는 대상의 생존율을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간세포암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전립선암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 간암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 뇌암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 루이스폐암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 결장암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 유선암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 췌장암이다.

[0387] 본 발명의 화합물은 암, 전이암, 진행암, 약물 내성 암 및 다양한 형태의 암의 치료, 중증도 감소, 위험 감소 또는 저해에 유용하다. 바람직한 구현예에서, 상기 암은 간세포암종, 흑색종 (예를 들어, BRAF 돌연변이 흑색종), 교모세포종, 유방암, 전립선암, 간암, 뇌암, 췌장암, 루이스폐암종 (LLC), 결장암종, 신장세포암종, 및/또는 유선암종이며; 상기 암들은 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다. 고려되는 작용 방식을 기반으로, 다른 형태의 암도 마찬가지로 본 발명의 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여할 때 치료 또는 예방될 수 있다고 여겨진다. 본 발명의 바람직한 화합물은 암 세포를 선택적으로 파괴하여, 바람직하게는 정상 세포가 아닌 암 세포의 절제를 유도한다. 중요하게는, 암 세포는 매우 낮은 농도의 본 발명의 화합물에서 붕괴되기 쉽

기 때문에, 정상 세포에 대한 피해는 최소화된다.

[0388] 다양한 구현예에서, 본 발명에 따른 ACSS2 저해제로 치료될 수 있는 다른 유형의 암에는, 부신피질암종, 항문암, 방광암, 뇌종양, 뇌간종양, 유방암, 신경교종, 소뇌별아교세포종, 대뇌별아교세포종, 뇌실막세포종, 수모세포종, 천막상부 원시신경외배엽종, 송과체종양, 시상하부 신경교종, 카르시노이드종양 (암종), 자궁경부암, 결장암, 중추신경계 (CNS) 암, 자궁내막암, 식도암, 간외담관암, 유잉(Ewing) 계열 종양 (Pnet), 두개외 생식세포종양, 안암, 안구내 흑색종, 쓸개암, 위암, 성선외 생식세포종양, 임신성 융모성 종양, 두경부암, 하인두암, 섬세포암종, 후두암, 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 구강암, 간암, 폐암, 비소세포폐암, 소세포 림프종, AIDS 관련 림프종, 중추신경계 (원발성) 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨병, 비호지킨병, 악성중피종 (흑색종), 메르켈세포암종, 전이성 편평세포암종, 다발성골수종, 형질세포종양, 균상식육종, 골수이형성증후군, 골수증식성장애, 비인두암, 신경모세포종, 구강인두암, 골육종, 난소암, 난소상피암, 난소생식세포종양, 난소저악성 잠재종양, 췌장암, 외분비췌장암, 섬세포암종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화세포종암, 뇌하수체암, 형질세포종양, 전립선암, 횡문근육종, 직장암, 신장암, 신장세포암, 침샘암, 세자리 증후군, 피부암 (피부 T 세포 림프종), 피부암 (카포시(Kaposi)육종), 피부암 (흑색종), 소장암, 연조직육종, 연조직육종 (고환암), 악성흉선종, 갑상선암, 요도암, 자궁내막암 (육종), 소아희귀암, 질암, 외음부암, 윌름(Wilms)종양, 간세포암종, 혈액암 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 침습성이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 전이암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 진행암이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 약물 내성 암이다.

[0389] 다양한 구현예에서, "전이암"은 이의 본래 부위에서 신체의 또 다른 영역으로 퍼지는 (전이되는) 암을 나타낸다. 사실상, 모든 암은 확산될 가능성이 있다. 전이가 발생하는지 여부는 암의 유형, 종양세포의 성숙 (분화) 정도, 암이 존재하는 위치 및 기간을 포함하는 다수의 종양세포 인자뿐 아니라, 다른 불완전하게 이해된 인자의 복잡한 상호작용에 따라 달라진다. 전이는 3가지 방식으로, 즉 종양에서 주변 조직으로의 국소적 확장에 의해, 혈류를 통해 먼 부위로, 또는 림프계를 통해 이웃하거나 먼 림프절로 확산된다. 각 종류의 암은 전형적인 확산 경로를 가질 수 있다. 종양은 원발 부위로 칭해진다 (예를 들어, 뇌로 확산되는 유방암은 뇌전이 유방암으로 불림).

[0390] 다양한 구현예에서, "약물 내성 암"은 화학요법에 대한 내성을 획득한 암 세포를 나타낸다. 암 세포는 약물 표적의 돌연변이 또는 과발현, 약물의 불활성화 또는 세포로부터의 약물의 제거를 포함하는 다양한 메커니즘에 의해 화학요법에 대한 내성을 획득할 수 있다. 화학요법에 대한 초기 반응 후 재발한 종양은 다수의 약물에 대한 내성이 있을 수 있다 (다중약물 내성). 약물 내성의 통상적인 관점에서, 종양 집단에서 하나 또는 몇몇 세포는 약물 내성을 부여하는 유전학적 변화를 획득한다. 따라서, 약물 내성에 대한 이유는, 특히, a) 화학요법 돌연변이 (변화)에 의해 사멸되지 않고 약물에 대한 내성이 생긴 일부 세포이다. 이들이 증식하면, 화학요법에 민감한 세포보다 내성이 있는 세포가 더 많아질 것이다; b) 유전자 증폭. 암 세포는 특정 유전자의 수백 개의 카피를 생산할 수 있다. 이러한 유전자는 항암 약물을 비효과적으로 만드는 단백질의 과잉생산을 유도하며; c) 암 세포는 p-당단백질로 불리는 분자를 사용하여 약물을 세포에서 신속하게 펌핑할 수 있고; d) 암 세포는 세포벽을 가로질러 약물을 수송하는 단백질이 작동을 멈추기 때문에 약물 흡수를 중단할 수 있고; e) 암 세포는 일부 항암 약물에 의해 야기된 DNA 파괴를 복구하는 방법을 배울 수 있으며; f) 암 세포는 약물을 불활성시키는 메커니즘을 발달시킬 수 있다. 다중약물 내성에 대한 주요 기여인자 중 하나는 P-당단백질 (P-gp)의 과발현이다. 이러한 단백질은 세포막 수송체의 ATP-결합 카세트 패밀리에 속하는 임상적으로 중요한 수송체 단백질이다. ATP-의존 메커니즘을 통해 종양세포에서 항암 약물을 포함하는 기질을 펌핑할 수 있으며; g) RAS 돌연변이를 활성화시키는 세포 및 종양은 대부분의 항암제에 대하여 비교적 내성이 있다. 따라서, 화학요법에 사용되는 항암제에 대한 내성은 종양이 내성을 갖도록 유도하는 악성 장애에서 치료 실패의 주요 원인이다. 약물 내성은 암 화학요법 실패의 주요 원인이다.

[0391] 다양한 구현예에서, "내성 암"은 상기 본원에 기재된 바와 같은 약물 내성 암을 나타낸다. 일부 구현예에서, "내성 암"은 화학요법, 방사선요법 또는 생물학적 요법과 같은 임의의 치료에 대한 내성을 획득한 암 세포를 나타낸다.

[0392] 다양한 구현예에서, 본 발명은 대상에서 암을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법으로서, 여기서 상기 대상이 이전에 화학요법, 방사선요법 또는 생물학적 요법으로 치료를 받은 적이 있는 방법에 관한 것이다.

[0393] 다양한 구현예에서, "화학요법"은 암 세포를 직접 사멸시키는 약물과 같은 암에 대한 화학적 치료를 나타낸다.

이러한 약물은 "항암" 약물 또는 "항암제"로 지칭된다. 오늘날 치료법은 암을 치료하기 위해 100가지가 넘는 약물을 사용한다. 특정 암을 치유하기 위해. 화학요법은 치유가 불가능한 경우 종양 성장을 제어하기 위해, 수술 또는 방사선요법 전 종양을 수축시키기 위해; 증상 (예컨대 통증)을 완화시키기 위해; 및 알려진 종양이 수술에 의해 제거된 후 존재할 수 있는 미세한 암 세포를 파괴하기 위해 (아쥬반트 요법으로 불림) 사용된다. 아쥬반트 요법은 가능한 암 재발을 방지하기 위해 제공된다.

[0394] 다양한 구현예에서, "방사선요법" (또한 본원에서 "방사선 요법"으로도 지칭됨)은 질환을 치료하기 위한 고에너지 x-선 및 유사한 광선 (예컨대 전자)을 나타낸다. 암을 앓고 있는 많은 사람들은 치료의 일부로서 방사선요법을 받을 것이다. 이는 외부 방사선요법으로서 x-선을 사용하여 신체의 외부로부터, 또는 내부 방사선요법으로서 신체 내에 제공될 수 있다. 방사선요법은 치료 영역에서 암 세포를 파괴시킴으로써 작용한다. 정상 세포 또한 방사선요법에 의해 파괴될 수 있지만, 이는 통상적으로 자체적으로 복구될 수 있다. 방사선요법 치료는 일부 암을 치유할 수 있으며, 또한 수술 후 재발할 가능성을 감소시킬 수도 있다. 이는 암 증상을 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0395] 다양한 구현예에서, "생물학적 요법"은 암 세포를 파괴하기 위해 신체에서 자연적으로 발생하는 물질을 나타낸다. 단일클론 항체, 암 성장 저해제, 백신 및 유전자 요법을 포함하는 몇몇 유형의 치료가 존재한다. 생물학적 요법은 또한 면역요법으로 공지되어 있다.

[0396] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물이 암성 상태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하기 위해 사용되는 경우, 상기 약학적 조성물은 또한 다양한 유형의 암의 치료를 위해 현재 공지된 또는 이후 개발되는 다른 치료제 또는 치료 요법을 함유할 수 있거나, 이와 함께 투여될 수 있다. 다른 치료제 또는 치료 요법의 예에는, 비제한적으로, 방사선 요법, 면역요법, 화학요법, 수술적 개입 및 이들의 조합이 포함된다.

[0397] 이러한 유형의 대사 가소성 - 다양한 영양 공급원을 이용하여 생존할 수 있는 능력 - 은, 단일요법으로서 현재의 다수의 암 대사 약물에 대한 내성을 부여한다. 흥미롭게도, ACSS2는 다수의 암 조직에서 고도로 발현되며, 저산소 상태 및 낮은 영양소 이용률에 의한 이의 상향조절은, 이것이 종양 미세환경 내 전형적인 스트레스, 및 예컨대 잠재적인 아킬레스건에 대처하기 위한 중요한 효소임을 나타낸다. 나아가, 고도로 스트레스 받은 종양 영역은 세포자멸사에 대한 내성을 선택하며, 공격적 거동, 치료 내성 및 재발을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 방식으로, ACSS2 저해제와 종양의 잘 산화된 영역을 특이적으로 표적으로 하는 요법 (예를 들어, 방사선요법)의 조합은 효과적인 치료법으로 입증될 수 있다.

[0398] 따라서, 및 다양한 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 항암 요법과 병용 투여된다. 이러한 요법의 예에는, 비제한적으로, 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 생물학적 요법, 수술적 개입 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 종양의 잘 산화된 영역을 특이적으로 표적으로 하는 요법과 병용 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 방사선요법과 병용 투여된다.

[0399] 다양한 구현예에서, 상기 화합물은, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 단독으로 또는 다른 작용제와 조합으로 투여함으로써, 항암제와 병용 투여된다.

[0400] 다양한 구현예에서, 본 발명의 암 치료를 위한 조성물은 기존 화학요법 약물과 함께 사용되거나, 이와의 혼합물로 제조될 수 있다. 이러한 화학요법 약물에는, 예를 들어 알킬화제, 니트로소우레아 작용제, 항대사산물, 항종양 항생제, 식물 유래 알칼로이드, 국소이성화효소(topoisomerase) 저해제, 호르몬 요법 약물, 호르몬 길항제, 방향화효소(aromatase) 저해제, P-당단백질 저해제, 백금 착물 유도체, 다른 면역요법약물 및 다른 항암제가 포함된다. 나아가, 이는 암 치료 아쥬반트인 백혈구증가증 (호중구) 약물, 혈소판감소증 약물, 구토방지약물 및 환자의 QOL 회복을 위한 암 통증 약물과 함께 사용되거나, 또는 이들과의 혼합물로 제조될 수 있다.

[0401] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제공하는 것, 및 암성 세포와 상기 화합물을, 접촉된 암성 세포를 파괴하는데 효과적인 조건 하에서 접촉시키는 것을 포함하는, 암성 세포를 파괴하는 방법에 관한 것이다. 암성 세포를 파괴하는 다양한 구현예에 있어서, 파괴하고자 하는 세포는 생체내 또는 생체외에 (즉, 배양물에) 위치할 수 있다.

[0402] 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종, 비소세포폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨림프종, 교모세포종, 신장세포암종, 메르켈세포 피부암 (메르켈세포암종) 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 흑색종, 비소세포폐암, 신장암, 방광암, 두경부암, 호지킨림프종, 교모세포종, 메르켈세포 피부암 (메르켈세포암종), 식도암; 위식도접합부암; 간암 (간세포암종); 폐암 (소세포) (SCLC); 위암; 상부

요로암, (요로상피세포암종); 다형성교모세포종; 다발성골수종; 항문암 (편평세포); 자궁경부암; 자궁내막암; 비인두암; 난소암; 전이성 췌장암; 고형종양암; 부신피질암종; HTLV-1 관련 성인 T 세포 백혈병-림프종; 자궁내막 평활근육종; 급성 골수성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병; 미만성 거대 B 세포 림프종; 소포성 림프종; 포도막흑색종; 뇌수막종; 흉막중피종; 골수이형성증; 연조직육종; 유방암; 결장암종; 췌장암, 피부 T 세포 림프종; 말초 T 세포 림프종 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0403] 본 발명의 또 다른 추가의 양태는, 본 발명의 화합물을 제공하는 것, 이어서 상기 화합물의 유효량을 암성 상태를 치료 또는 예방하는데 효과적인 방식으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암성 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0404] 하나의 구현예에 따르면, 치료하고자 하는 환자는 전암성 상태의 존재를 특징으로 하며, 상기 화합물의 투여는 전암성 상태의 암성 상태로의 발달을 방지하는데 효과적이다. 이는, 암성 상태로의 추가 발달 전 또는 이와 동시에 전암성 세포를 파괴함으로써 일어날 수 있다.

[0405] 다른 구현예에 따르면, 치료하고자 하는 환자는 암성 상태의 존재를 특징으로 하며, 상기 화합물의 투여는 암성 상태의 퇴행을 야기하거나 암성 상태의 성장을 저해하는데, 즉 이의 성장을 완전히 정지시키거나 이의 성장 속도를 감소시키는데 효과적이다. 이는 바람직하게는 환자 신체에서의 위치에 관계없이 암 세포를 파괴함으로써 일어난다. 즉, 암 세포가 원발 종양 부위에 위치하는지, 암 세포가 환자 신체 내에서 전이되어 속발성 종양을 생성하였는지 여부에 관계없이 암 세포를 파괴함으로써 일어난다.

[0406] ACSS2 유전자는 최근 인간 알코올 중독 및 에탄올 섭취와 관련이 있는 것으로 시사되었다. 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 알코올 중독을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 인간 알코올 중독을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0407] 비알콜올성 지방간염 (NASH) 및 알코올성 지방간염 (ASH)은 유사한 발병기전 및 조직병리학을 갖지만, 상이한 병인론 및 역학을 갖는다. NASH 및 ASH는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및 알코올성 지방간 질환 (AFLD)의 진행된 단계이다. NAFLD는 만성 간 질환의 임의의 다른 명백한 원인 (바이러스, 자가면역, 유전자 등) 없이, 1일 20 내지 30g 이하의 알코올 소비의 존재 하에서, 간에서의 과도한 지방 축적 (지방증)을 특징으로 한다. 대조적으로, AFLD는 지방증 및 1일 20 내지 30g 초과의 알코올 소비의 존재로서 정의된다.

[0408] 아세테이트로부터 대사적으로 이용 가능한 아세틸-coA의 합성은 에탄올-노출된 마크로파지에서 전염증성 유전자 히스톤의 증가된 아세틸화 및 결과적인 염증 반응의 증강에 결정적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 메커니즘은 급성 알코올성 간염에서 잠재적인 치료 목표이다.

[0409] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 알코올성 지방간염 (ASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 알코올성 지방간염 (ASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0410] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 비알콜올성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0411] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비알콜올성 지방간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 비알콜올성 지방

간염 (NASH)을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0412] 아세테이트로부터의 ACSS2매개 아세틸-CoA 합성은 또한 인간 거대세포 바이러스 감염에 필요한 것으로 밝혀졌다. 글루코오스 탄소는 아세테이트로 전환될 수 있고, HCMV-유도 지방생성 및 바이러스 성장에 중요한 지질 합성을 위해, 아세틸-CoA 합성효소 단쇄 패밀리 구성원 2 (ACSS2)에 의해 세포질 아세틸-CoA를 제조하는데 사용될 수 있다는 것으로 밝혀졌다. 따라서, ACSS2 저해제는 항바이러스 요법으로서, 및 HCMV 감염의 치료에서 유용한 것으로 예상된다.

[0413] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 바이러스 감염으로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 바이러스 감염을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 바이러스 감염은 HCMV이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0414] ACSS2가 결여된 마우스가 식이 유도 비만 모델에서 체중 감소 및 간 지방증을 나타낸 것으로 밝혀졌다 ([Z. Huang et al., "ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism" *PNAS* 115, (40), E9499-E9506, 2018]).

[0415] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대사 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 대사 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 대사 장애는 비만이다. 다른 구현예에서, 상기 대사 장애는 체중 증가이다. 다른 구현예에서, 상기 대사 장애는 간 지방증이다. 다른 구현예에서, 상기 대사 장애는 지방간 질환이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0416] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 비만으로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상에서 비만을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 비만을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0417] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 체중 증가로 고통받고 있는 대상에게, 상기 대상에서 체중 증가를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 체중 증가를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발생 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0418] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 간 지방증을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 간 지방증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 간 지방증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0419] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 지방간 질환을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 지방간 질환을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 지방간 질환을 치료하거나, 억제하거나, 이의

중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0420] ACSS2는 또한 특정 조건 (저산소, 고지방 등) 하에서 핵에 진입하여, 아세틸-CoA 및 크로토닐-CoA를 이용 가능하게 함으로써 아세틸화 및 크로토닐화에 영향을 미치고, 유전자 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, ACSS2 감소는 다수의 뉴런 유전자의 발현에 영향을 미치는 뉴런에서의 핵 아세틸-CoA 및 히스톤 아세틸화의 수준을 낮추는 것으로 밝혀졌다. 해마에서, 이러한 ACSS2에서의 작용은 기억 및 신경 가소성에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 ([Mews P, et al., Nature, Vol 546, 381, 2017]). 이러한 후생적 변형은 불안증, PTSD, 우울증 등과 같은 신경정신과적 질환과 관련이 있다 ([Graff, J et al. Histone acetylation: molecular mnemonics on chromatin. Nat Rev. Neurosci. 14, 97-111 (2013)]). 따라서, ACSS2의 저해제는 이러한 조건 하에서 유용한 적용을 발견할 수 있다.

[0421] 따라서, 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 신경정신과적 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 신경정신과적 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 신경정신과적 질환 또는 장애는 불안증, 우울증, 조현병, 자폐증 및/또는 외상 후 스트레스 장애로부터 선택되며, 이러한 질환 또한 장애는 각각 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0422] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 불안증을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 불안증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 불안증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0423] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 우울증을 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 우울증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 우울증을 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0424] 다양한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 외상 후 스트레스 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 외상 후 스트레스 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 외상 후 스트레스 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0425] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 염증성 병태를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 염증성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0426] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 자가면역 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상에게, 상기 대상에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하는데 효과적인 조건 하에서 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 자가면역 질환 또는 장애를 치료하거나, 억제하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 발병 위험을 감소시키거나 또는 이를 저해하

는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 ACSS2 저해제이다. 일부 구현예에서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 중 어느 하나이며; 각각의 화합물은 본 발명에 따른 별도의 구현예를 나타낸다.

[0427] 본원에 사용된 바, 대상 또는 환자는, 비제한적으로 인간 및 다른 영장류를 포함하는 임의의 포유류 환자, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 래트, 및 다른 설치류를 나타낸다. 다양한 구현예에서, 상기 대상은 남성(수컷)이다. 일부 구현예에서, 상기 대상은 여성(암컷)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 남성(수컷) 또는 여성(암컷)을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0428] 본 발명의 화합물이 투여될 때, 이는 전신적으로 투여될 수 있거나, 또는 대안적으로 암 세포 또는 전암성 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여될 수 있다. 따라서, 투여는 암 세포 또는 전암성 세포에 상기 화합물 또는 약학적 조성물을 전달하는데 효과적인 임의의 방식으로 달성될 수 있다. 예시적인 투여 방식은, 비제한적으로, 상기 화합물 또는 조성물을 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내 점적주입, 강내 또는 방광내 점적주입, 안구내, 동맥내, 병변내, 또는 코, 목구멍 및 기관지와 같은 점막에의 적용에 의해 투여하는 것을 포함한다.

[0429] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 보다 완전히 설명하기 위해 제시된다. 그러나, 이는 결코 본 발명의 넓은 범위를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안된다.

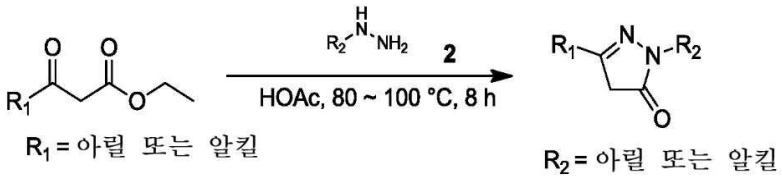
[0430] **실시예**

[0431] **실시예 1**

[0432] **본 발명의 화합물의 합성 세부사항 (도 1 내지 3)**

[0433] *실험 절차:*

[0434] **화합물 3의 일반적인 합성**

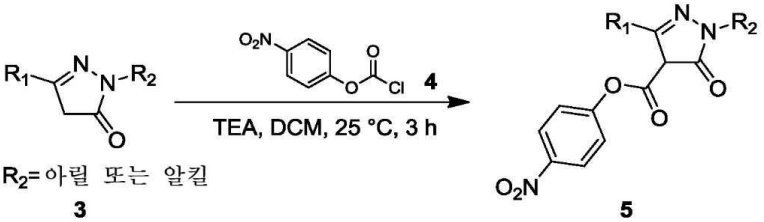


1 3

[0435]

[0436] AcOH (0.5 내지 10 mL) 중의 화합물 **1** (1.00 당량), 화합물 **2** (1.0 당량)의 용액을 N_2 하 90℃에서 3 내지 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 (에틸 아세테이트 또는 EtOH 중에서) 분쇄함으로써 정제하여, 화합물 **3**을 수득하였다.

[0437] **화합물 5의 일반적인 제조**



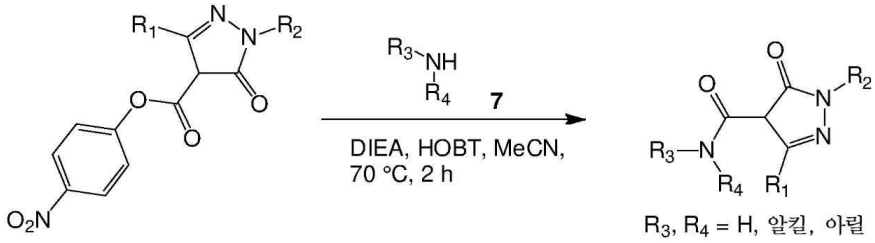
3 5

[0438]

[0439] DCM (5 내지 10 mL) 중의 화합물 **3** (1.00 당량)의 용액에, Et_3N (2.00 당량)을 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 화합물 **4** (1.00 당량)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 N_2 하 25℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시켜 미정제 화합물 **5**를 수득하고, 이를 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0440] **최종 화합물 100 내지 277의 일반적인 제조**

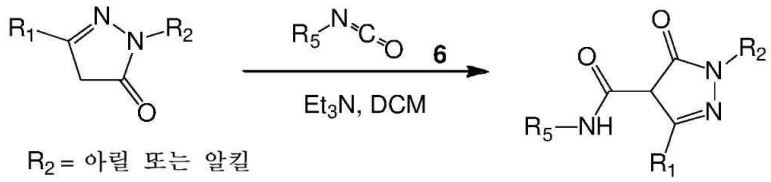
[0441] *방법 1*



[0442] **5** **100-277**

[0443] MeCN (10 mL) 중의 화합물 **5** (1.50 당량)의 용액에, HOBT (2.00 당량), 화합물 **7** (1.00 당량) 및 DIEA (3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여, 최종 화합물 **100** 내지 **277**을 수득하였다.

[0444] *방법 2*



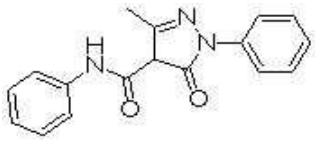
[0445] **3** **100-277**

[0446] DCM (1 내지 10 mL) 중의 화합물 **3** (1.00 당량)의 용액에, Et_3N (2.00 당량)을 첨가하였다. 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 화합물 **6** (1.00 당량)을 그 안에 첨가하고, 이어서 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여, 화합물 **100** 내지 **277**을 수득하였다.

[0447] *분석 데이터*

[0448] **3-메틸-5-옥소-*N*,1-디페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0449] **화합물 ID: 182**

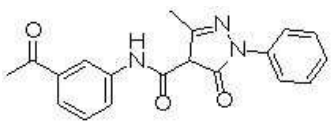
[0450] 

[0451] **LCMS:** *m/z* 294.2 $[M+H]^+$;

[0452] **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 - 7.29 (m, 3 H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H).

[0453] ***N*-(3-아세틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸4-카르복사미드**

[0454] **화합물 ID: 183 배치2**

[0455] 

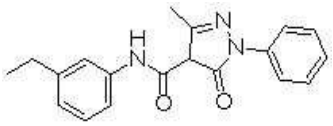
[0456] **LCMS:** *m/z* 336.2 $[M+H]^+$;

[0457] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6

Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H).

[0458] ***N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0459] **화합물 ID: 184**

[0460] 

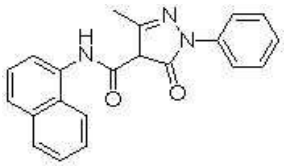
[0461] **LCMS:** *m/z* 322.2 $[M+H]^+$;

[0462] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 1.0, 8.4 Hz, 2 H), 7.57 - 7.50 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.62 - 2.57 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0463] **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

[0464] **3-메틸-*N*-(나프탈렌-1-일)-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0465] **화합물 ID: 185**

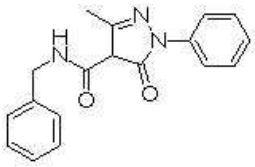
[0466] 

[0467] **LCMS:** *m/z* 344.2 $[M+H]^+$;

[0468] **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOH) δ 8.28 - 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.63 - 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 5 H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.31 (s, 1 H).

[0469] ***N*-벤질-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0470] **화합물 ID: 186**

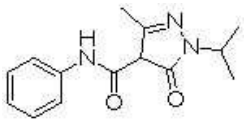
[0471] 

[0472] **LCMS:** *m/z* 308.0 $[M+H]^+$;

[0473] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.8 (s, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 2 H), 7.49 (t, *J* = 8.8 ,2 H), 7.23 - 7.32 (m ,6 H), 4.54 (s, 2 H), 2.54 - 2.56 (m, 3 H).

[0474] **1-이소프로필-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0475] **화합물 ID: 187**

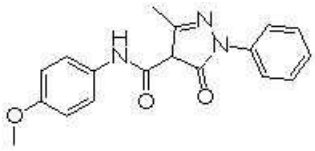
[0476] 

[0477] LCMS: *m/z* 260.1 $[M+H]^+$;

[0478] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 7.6, 2 H), 7.29 (t, *J* = 8.0, 2 H), 7.00 (t, *J* = 7.2, 1 H), 4.50 - 4.57 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

[0479] ***N*-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0480] **화합물 ID: 188**

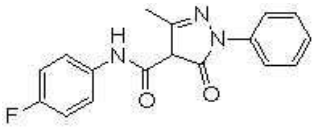
[0481] 

[0482] LCMS: *m/z* 324.1 $[M+H]^+$;

[0483] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.55 - 7.50 (m, 4 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H).

[0484] ***N*-(4-플루오로페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0485] **화합물 ID: 189**

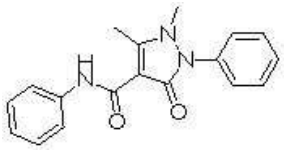
[0486] 

[0487] LCMS: *m/z* 312.0 $[M+H]^+$;

[0488] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.18 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 7.73 - 7.72 (m, 2 H), 7.71 - 7.64 (m, 2 H), 7.64 - 7.52 (m, 2 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H).

[0489] **1,5-디메틸-3-옥소-*N*,2-디페닐-2,3-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0490] **화합물 ID: 190**

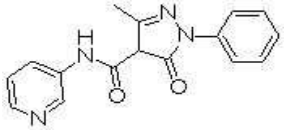
[0491] 

[0492] LCMS: *m/z* 308.3 $[M+H]^+$;

[0493] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.60 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H).

[0494] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0495] **화합물 ID: 191**

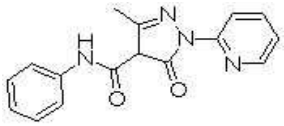
[0496] 

[0497] LCMS: *m/z* 295.2 $[M+H]^+$;

[0498] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.32 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.13 - 8.09 (m, 2 H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

[0499] 5-히드록시-3-메틸-*N*-페닐-1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0500] 화합물 ID: 192

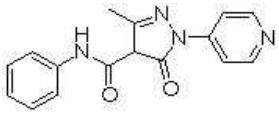
[0501] 

[0502] LCMS: *m/z* 295.0 $[M+H]^+$;

[0503] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.53 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.29-7.35 (m, 3 H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H).

[0504] 3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-1-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0505] 화합물 ID: 193

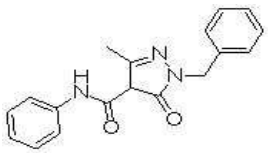
[0506] 

[0507] LCMS: *m/z* 295.2 $[M+H]^+$;

[0508] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.51 (s, 1 H), 8.65 - 8.41 (m, 4 H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H).

[0509] 1-벤질-5-히드록시-3-메틸-*N*-페닐-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0510] 화합물 ID: 194

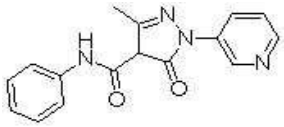
[0511] 

[0512] LCMS: *m/z* 308.1 $[M+H]^+$;

[0513] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H).

[0514] 3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-1-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0515] 화합물 ID: 195

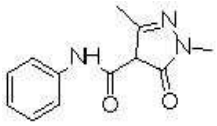
[0516] 

[0517] **LCMS:** *m/z* 295.1 $[M+H]^+$;

[0518] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1 H), 7.86 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.06 - 6.88 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H).

[0519] **1,3-디메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0520] **화합물 ID: 196**

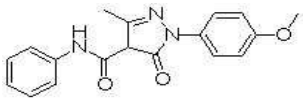
[0521] 

[0522] **LCMS:** *m/z* 232.2 $[M+H]^+$;

[0523] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

[0524] **1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0525] **화합물 ID: 197**

[0526] 

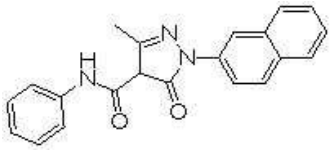
[0527] **LCMS:** *m/z* 324.1 $[M+H]^+$;

[0528] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1 H), 7.59 - 7.61 (m, 4 H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.06 - 7.07 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H).

[0529] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1 H), 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.34 (m, 1 H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.79 (s, 3 H), 4.29 (m, 1 H), 3.88 - 3.69 (m, 1 H), 2.45 - 2.36 (m, 1 H), 2.04 - 1.90 (m, 2 H), 1.84 - 1.69 (m, 1 H), 1.68 - 1.60 (m, 1 H), 1.59 - 1.47 (m, 1 H).

[0530] **5-히드록시-3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-*N*-페닐-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0531] **화합물 ID: 198**

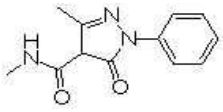
[0532] 

[0533] **LCMS:** *m/z* 366.0 $[M+H]^+$;

[0534] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.05 - 7.94 (m, 3 H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.63 - 7.49 (m, 2 H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H).

[0535] ***N*,3-디메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0536] 화합물 ID: 199

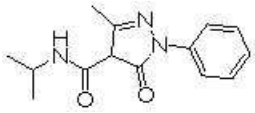
[0537] 

[0538] LCMS: *m/z* 232.1 $[M+H]^+$;

[0539] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.10 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H).

[0540] ***N*-이소프로필-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0541] 화합물 ID: 200

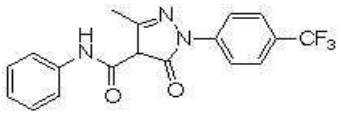
[0542] 

[0543] LCMS: *m/z* 260.2 $[M+H]^+$;

[0544] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.00 (dt, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

[0545] **3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0546] 화합물 ID: 201

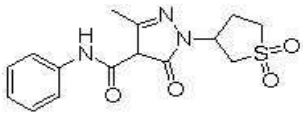
[0547] 

[0548] LCMS: *m/z* 362.1 $[M+H]^+$;

[0549] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2 H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H).

[0550] **1-(1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일)-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0551] 화합물 ID: 202

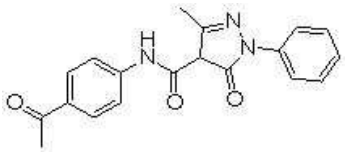
[0552] 

[0553] LCMS: *m/z* 336.0 $[M+H]^+$;

[0554] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 5.15 - 5.04 (m, 1 H), 3.58 - 3.52 (m, 1 H), 3.50 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.20 (m, 2 H), 2.49 - 2.46 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

[0555] ***N*-(4-아세틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0556] 화합물 ID: 203

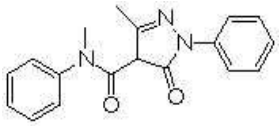
[0557] 

[0558] LCMS: *m/z* 336.2 $[M+H]^+$;

[0559] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1 H), 7.95 - 7.85 (m, 4 H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H).

[0560] *N*,3-디메틸-5-옥소-*N*,1-디페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0561] 화합물 ID: 204

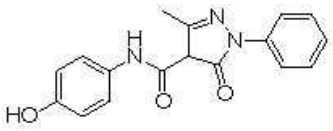
[0562] 

[0563] LCMS: *m/z* 308.1 $[M+H]^+$;

[0564] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 - 7.10 (m, 4 H), 3.31 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H).

[0565] *N*-(4-히드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0566] 화합물 ID: 205

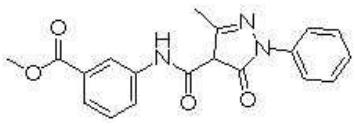
[0567] 

[0568] LCMS: *m/z* 310.2 $[M+H]^+$;

[0569] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 6.72 - 6.69 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H).

[0570] 3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미도)벤조에이트

[0571] 화합물 ID: 206

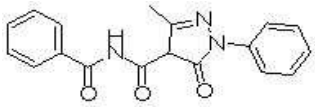
[0572] 

[0573] LCMS: *m/z* 352.2 $[M+H]^+$;

[0574] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 3 H), 7.25 -7.23 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H).

[0575] *N*-벤조일-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0576] 화합물 ID: 207

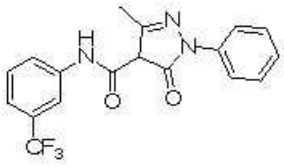
[0577] 

[0578] LCMS: *m/z* 322.1 $[M+H]^+$;

[0579] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1 H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.68 - 7.62 (m, 1 H), 7.61 - 7.55 (m, 2 H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.37 - 7.28 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H).

[0580] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0581] 화합물 ID: 208

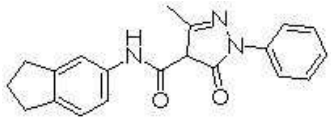
[0582] 

[0583] LCMS: *m/z* 362.0 $[M+H]^+$;

[0584] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.57 - 7.50 (m, 3 H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

[0585] *N*-(2,3-디히드로-1*H*-인덴-5-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0586] 화합물 ID: 209

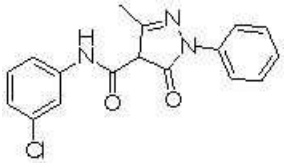
[0587] 

[0588] LCMS: *m/z* 334.1 $[M+H]^+$;

[0589] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.87 - 2.79 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.06 - 1.97 (m, 2 H).

[0590] *N*-(3-클로로페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0591] 화합물 ID: 210

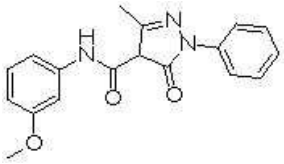
[0592] 

[0593] LCMS: *m/z* 350.2 $[M+Na]^+$;

[0594] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 8.05 - 7.91 (m, 1 H), 7.79 - 7.65 (m, 2 H), 7.56 - 7.47 (m, 2 H), 7.36 - 7.26 (m, 3 H), 7.14 - 7.00 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H).

[0595] *N*-(3-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0596] 화합물 ID: 211



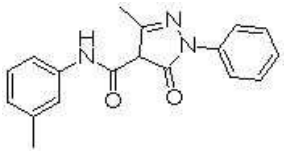
[0597]

[0598] LCMS: *m/z* 324.2 $[M+H]^+$;

[0599] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1 H), 7.75 - 7.66 (m, 2 H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 1 H), 7.08 - 7.04 (m, 1 H), 6.61 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H).

[0600] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(m-톨릴)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0601] 화합물 ID: 212



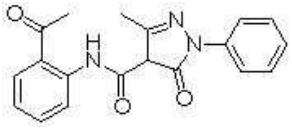
[0602]

[0603] LCMS: *m/z* 308.1 $[M+H]^+$;

[0604] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 - 7.44 (m, 3 H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

[0605] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0606] 화합물 ID: 213



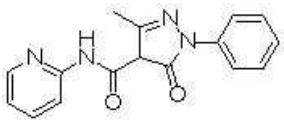
[0607]

[0608] LCMS: *m/z* 336.1 $[M+H]^+$;

[0609] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.51 - 2.55 (m, 3 H).

[0610] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0611] 화합물 ID: 214



[0612]

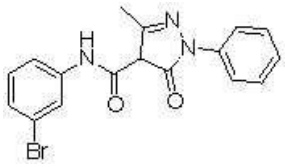
[0613] LCMS: *m/z* 295.0 $[M+H]^+$;

[0614] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.11 - 8.00 (m, 1 H), 7.95 - 7.76 (m, 3 H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 2.46

(s, 3 H).

[0615] ***N*-(3-브로모페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0616] **화합물 ID: 215**

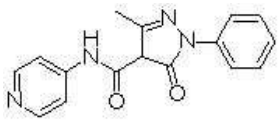
[0617] 

[0618] **LCMS:** *m/z* 371.9 $[M+H]^+$;

[0619] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.19 (m, 3 H), 2.54 (s, 3 H).

[0620] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0621] **화합물 ID: 216**

[0622] 

[0623] **LCMS:** *m/z* 295.0 $[M+H]^+$;

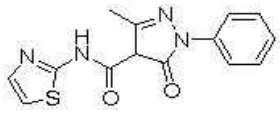
[0624] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 8.14 - 7.97 (m, 4 H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H).

[0625] ^{13}**C NMR** (101 MHz, DMSO-d_6) δ 165.63, 163.57, 154.18, 149.06, 142.29, 141.04, 128.79, 122.97, 118.23, 113.47, 93.82, 15.84.

[0626] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(티아졸-2-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르**

[0627] **복사미드**

[0628] **화합물 ID: 217**

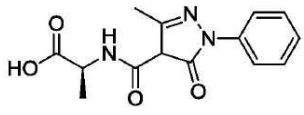
[0629] 

[0630] **LCMS:** *m/z* 301.2 $[M+H]^+$;

[0631] ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1 H), 7.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

[0632] **(2S)-2-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-카르복사미도)프로판산**

[0633] **화합물 ID: 218**

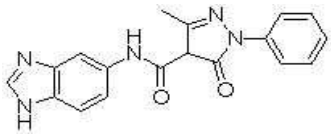
[0634] 

[0635] **LCMS:** *m/z* 290.4 $[M+H]^+$;

[0636] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1 H), 8.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0637] ***N*-(1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0638] **화합물 ID: 219**

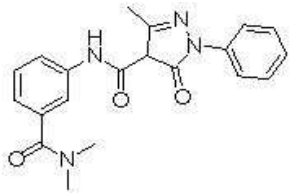
[0639] 

[0640] **LCMS:** m/z 334.2 $[M+H]^+$;

[0641] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.70 (m, 3 H), 7.59 - 7.44 (m, 3 H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.59 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

[0642] ***N*-(3-(디메틸카르바모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0643] **화합물 ID: 220**

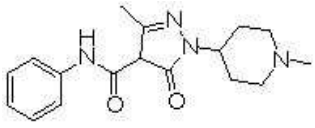
[0644] 

[0645] **LCMS:** m/z 365.3 $[M+H]^+$;

[0646] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1 H), 7.79 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.69 (m, 2 H), 7.56 - 7.47 (m, 3 H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.08 - 2.84 (m, 6 H), 2.54 (s, 3 H).

[0647] **3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0648] **화합물 ID: 221**

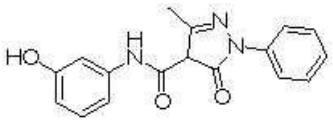
[0649] 

[0650] **LCMS:** m/z 315.2 $[M+H]^+$;

[0651] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 3.34 - 3.33 (m, 2 H), 2.93 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.14 - 2.03 (m, 2 H), 1.78 (d, J = 11.7 Hz, 2 H).

[0652] ***N*-(3-히드록시페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0653] 화합물 ID: 222

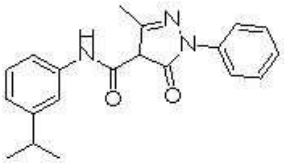
[0654] 

[0655] LCMS: *m/z* 310.2 $[M+H]^+$;

[0656] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.25 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.08 - 7.02 (m, 1 H), 6.92 - 6.87 (m, 1 H), 6.39 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H).

[0657] *N*-(3-이소프로필페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0658] 화합물 ID: 100

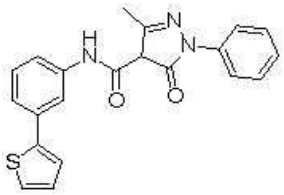
[0659] 

[0660] LCMS: *m/z* 336.1 $[M+H]^+$;

[0661] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.56 - 7.41 (m, 4 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.95 - 2.80 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

[0662] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(티오펜-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0663] 화합물 ID: 101

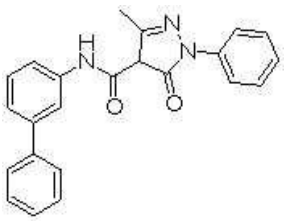
[0664] 

[0665] LCMS: *m/z* 376.2 $[M+H]^+$;

[0666] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 - 7.45 (m, 5 H), 7.37 - 7.29 (m, 3 H), 7.14 (dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H).

[0667] *N*-([1,1'-바이페닐]-3-일)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0668] 화합물 ID: 102

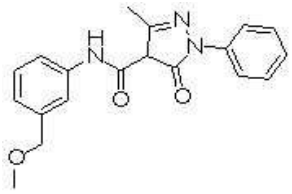
[0669] 

[0670] LCMS: *m/z* 370.1 $[M+H]^+$;

[0671] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 4 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.28 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H).

[0672] ***N*-(3-(메톡시메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0673] **화합물 ID: 103**

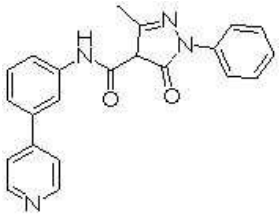
[0674] 

[0675] **LCMS:** m/z 338.2[M+H]$^+$;

[0676] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

[0677] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피리딘-4-일)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0678] **화합물 ID: 104**

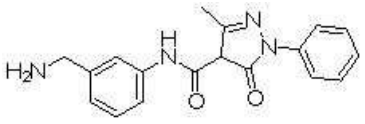
[0679] 

[0680] **LCMS:** m/z 371.3 [M+H]$^+$;

[0681] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 8.16 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.78 (m, 4 H), 7.77 - 7.65 (m, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 4 H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H).

[0682] ***N*-(3-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0683] **화합물 ID: 223**

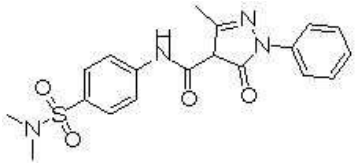
[0684] 

[0685] **LCMS:** m/z 323.2 [M+H]$^+$;

[0686] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1 H), 8.35 (br s, 2 H), 7.80 - 7.75 (m, 2 H), 7.75 - 7.69 (m, 2 H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.41 - 7.29 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H).

[0687] ***N*-(4-(*N*,*N*-디메틸술파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0688] 화합물 ID: 105

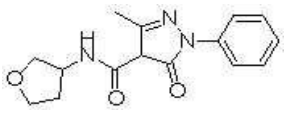
[0689] 

[0690] LCMS: *m/z* 401.2 $[M+H]^+$;

[0691] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.16 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 1 H), 2.68 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H).

[0692] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(테트라히드로푸란-3-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0693] 화합물 ID: 106

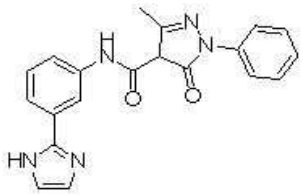
[0694] 

[0695] LCMS: *m/z* 288.1 $[M+H]^+$;

[0696] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br s, 1 H), 7.71 (d, *J* =7 .6 Hz, 2 H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 2 H), 3.76 - 3.69 (m, 1 H), 3.49 (dd, *J* = 3.6, 8.8 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.23 - 2.13 (m, 1 H), 1.78 - 1.68 (m, 1 H).

[0697] *N*-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0698] 화합물 ID: 107

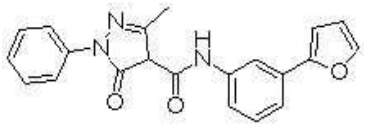
[0699] 

[0700] LCMS: *m/z* 360.1 $[M+H]^+$;

[0701] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 (s, 1 H), 7.83 - 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 3 H), 7.57 - 7.49 (m, 4 H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H).

[0702] *N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0703] 화합물 ID: 108

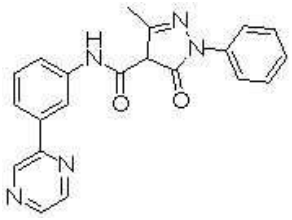
[0704] 

[0705] LCMS: *m/z* 360.2 $[M+H]^+$;

[0706] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1 H), 8.10 - 7.96 (m, 1 H), 7.86 - 7.67 (m, 3 H), 7.61 - 7.43 (m, 3 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 7.33 - 7.27 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H).

[0707] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0708] 화합물 ID: 109

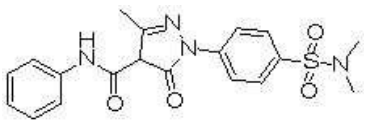
[0709] 

[0710] LCMS: *m/z* 372.1 $[M+H]^+$;

[0711] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1 H), 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.74 - 8.73 (m, 1 H), 8.63 (d, *J* =2.4 Hz, 1 H), 8.44 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.77 - 7.73 (m, 3 H), 7.56 - 7.47 (m, 3 H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3 H).

[0712] 1-(4-(*N*,*N*-디메틸술파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-*N*-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0713] 화합물 ID: 110

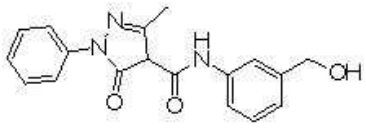
[0714] 

[0715] LCMS: *m/z* 401.2 $[M+H]^+$;

[0716] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.00 (s, 1 H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.58 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H).

[0717] *N*-(3-(히드록시메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

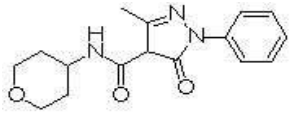
[0718] 화합물 ID: 111

[0719] 

[0720] LCMS: *m/z* 324.1 $[M+H]^+$;

[0721] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.52 - 7.50 (m, 3 H), 7.34 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H).

[0722] 3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0723] 

[0724] 화합물 ID: 112

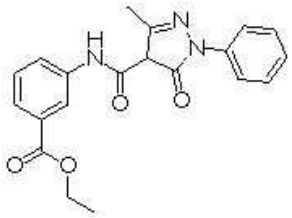
[0725] LCMS: *m/z* 302.2 $[M+H]^+$;

[0726] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.23

(t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.96 - 3.92 (m, 1 H), 3.83 - 3.80 (m, 2 H), 3.41 (t, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 1.45 - 1.37 (m, 2 H).

[0727] **에틸 3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미도)벤조에이트**

[0728] **화합물 ID: 113**

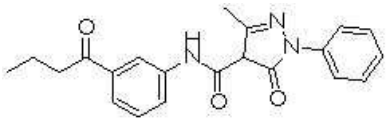
[0729] 

[0730] **LCMS:** *m/z* 366.2 $[M+H]^+$;

[0731] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1 H), 8.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.81 - 7.76 (m, 3 H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 3 H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[0732] ***N*-(3-부티릴페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0733] **화합물 ID: 114**

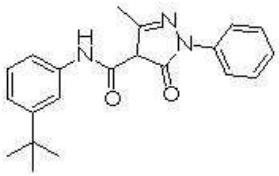
[0734] 

[0735] **LCMS:** *m/z* 364.1 $[M+H]^+$;

[0736] ^{1}**H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1 H), 8.25 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 3 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 3 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 2.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3 H), 1.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H).

[0737] ***N*-(3-(tert-부틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0738] **화합물 ID: 115**

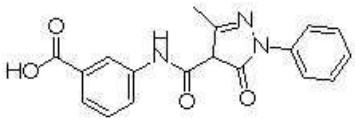
[0739] 

[0740] **LCMS:** *m/z* 350.3 $[M+H]^+$;

[0741] ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 - 7.45 (m, 3 H), 7.27 - 7.21 (m, 1 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 1.27 (s, 9 H).

[0742] **3-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미도)벤조산**

[0743] **화합물 ID: 116**

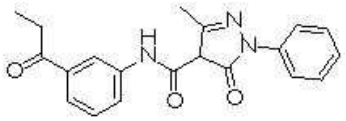
[0744] 

[0745] LCMS: *m/z* 338.2 $[M+H]^+$;

[0746] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.79 - 7.70 (m, 3 H), 7.64 - 7.59 (m, 1 H), 7.57 - 7.49 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 2.56 (s, 3 H).

[0747] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-프로피오닐페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0748] **화합물 ID: 117**

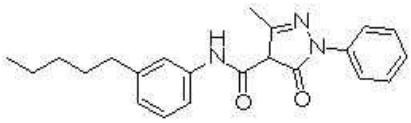
[0749] 

[0750] LCMS: *m/z* 350.2 $[M+H]^+$;

[0751] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.44 - 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[0752] **3-메틸-5-옥소-*N*-(3-펜틸페닐)-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0753] **화합물 ID: 118**

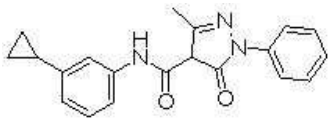
[0754] 

[0755] LCMS: *m/z* 364.3 $[M+H]^+$;

[0756] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.66 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.52 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.49 (m, 2 H), 7.45 - 7.43 (m, 1 H), 7.24 - 7.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.88 - 6.81 (*J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.57 - 2.52 (m, 5 H), 1.62 - 1.51 (m, 2 H), 1.35 - 1.23 (m, 4 H), 0.86 (s, 3 H).

[0757] ***N*-(3-시클로프로필페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0758] **화합물 ID: 119**

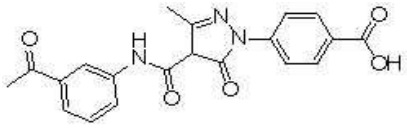
[0759] 

[0760] LCMS: *m/z* 334.2 $[M+H]^+$;

[0761] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.54 - 7.49 (m, 2 H), 7.36 - 7.32 (m, 3 H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 1.90 - 1.89 (m, 1 H), 0.95 - 0.92 (m, 2 H), 0.66 - 0.64 (m, 2 H).

[0762] **4-(4-((3-아세틸페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산**

[0763] **화합물 ID: 120**

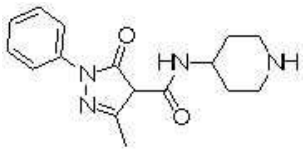
[0764] 

[0765] **LCMS:** *m/z* 380.2 $[M+H]^+$;

[0766] **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (s, 1 H), 8.09 - 8.01 (m, 4 H), 7.83 - 7.81 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.47 - 7.44 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H).

[0767] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(4-피페리딜)-4*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0768] **화합물 ID: 121**

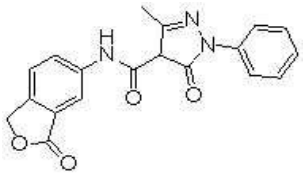
[0769] 

[0770] **LCMS:** *m/z* 301.2 $[M+H]^+$;

[0771] **^{1}H NMR** (400MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.36 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 - 7.05 (m, 1 H), 4.24 - 3.98 (m, 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 3.18 - 3.07 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.25 - 2.06 (m, 2 H), 1.87 - 1.64 (m, 2 H).

[0772] **3-메틸-5-옥소-*N*-(3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-5-일)-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0773] **화합물 ID: 122**

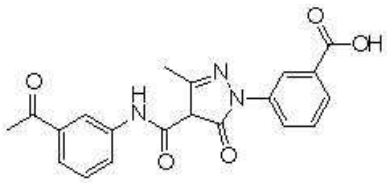
[0774] 

[0775] **LCMS:** *m/z* 350.0 $[M+H]^+$;

[0776] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ =10.99 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 - 7.77 (m, 3 H), 7.75 - 7.69 (m, 1 H), 7.54 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

[0777] **3-(4-((3-아세틸페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산**

[0778] **화합물 ID: 123**

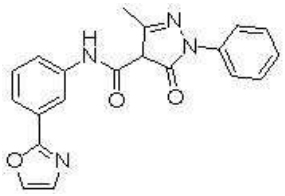
[0779] 

[0780] **LCMS:** *m/z* 380.0 $[M+H]^+$;

[0781] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 - 8.04 (m, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.64 - 7.62 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

[0782] **3-메틸-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0783] **화합물 ID: 124**



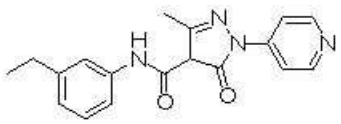
[0784]

[0785] **LCMS:** *m/z* 361.1 $[M+H]^+$;

[0786] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 18.4 Hz, 2 H), 7.53 - 7.44 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H).

[0787] ***N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0788] **화합물 ID: 125**



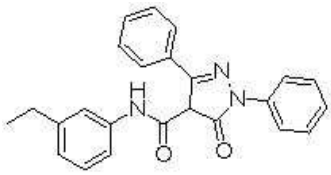
[0789]

[0790] **LCMS:** *m/z* 323.1 $[M+H]^+$;

[0791] **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.46 - 8.60 (m, 4 H), 7.47 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0792] ***N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1,3-디페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0793] **화합물 ID: 126**



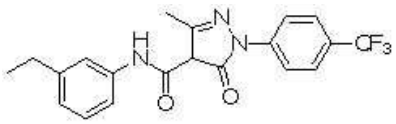
[0794]

[0795] **LCMS:** *m/z* 384.2 $[M+H]^+$;

[0796] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 - 10.73 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.59 - 7.46 (m, 6 H), 7.44 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 1 H), 7.25 - 7.15 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0797] ***N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0798] **화합물 ID: 127**



[0799]

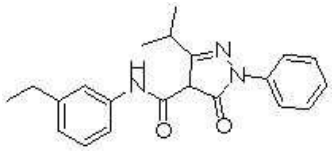
[0800] **LCMS:** *m/z* 390.2 $[M+H]^+$;

[0801] **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.83 (s, 2 H), 7.65 (s, 2 H), 7.39 - 7.29 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H),

6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0802] ***N*-(3-에틸페닐)-3-이소프로필-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0803] **화합물 ID: 128**

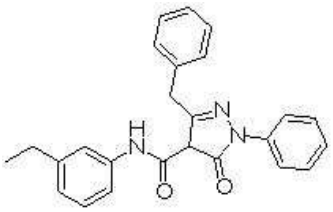
[0804] 

[0805] **LCMS:** *m/z* 350.3 $[M+H]^+$;

[0806] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 2 H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0807] **3-벤질-*N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0808] **화합물 ID: 129**

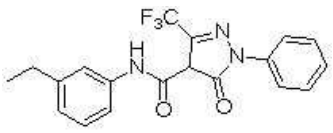
[0809] 

[0810] **LCMS:** *m/z* 398.3 $[M+H]^+$;

[0811] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.45 - 7.43 (m, 4 H), 7.43 - 7.41 (m, 3 H), 7.34 - 7.32 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

[0812] ***N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(트리플루오로메틸)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0813] **화합물 ID: 130**

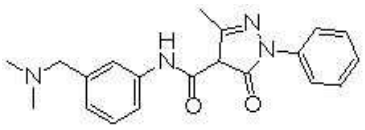
[0814] 

[0815] **LCMS:** *m/z* 376.2 $[M+H]^+$;

[0816] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 - 7.40 (m, 3 H), 7.24 - 7.13 (m, 2 H), 6.81 - 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0817] ***N*-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0818] **화합물 ID: 131**

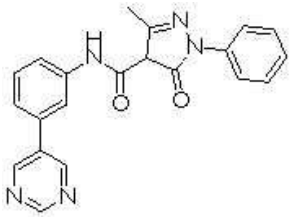
[0819] 

[0820] LCMS: *m/z* 351.2 $[M+H]^+$;

[0821] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.80 - 7.77 (m, 3 H), 7.65 - 7.58 (m, 1 H), 7.44 - 7.36 (m, 3 H), 7.23 - 7.20 (m, 1 H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 2.80 (s, 6 H), 2.45 (s, 3 H).

[0822] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(피리미딘-5-일)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0823] **화합물 ID: 132**

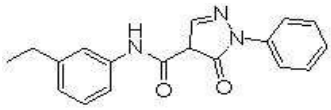
[0824] 

[0825] LCMS: *m/z* 372.2 $[M+H]^+$;

[0826] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.12 (s, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.74 - 7.72 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 - 7.47 (m, 2 H), 7.47 - 7.34 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H).

[0827] ***N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0828] **화합물 ID: 133**

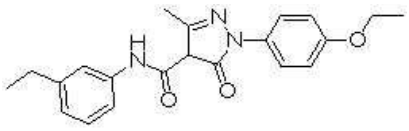
[0829] 

[0830] LCMS: *m/z* 308.0 $[M+H]^+$;

[0831] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 - 7.47 (m, 4 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0832] **1-(4-에톡시페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0833] **화합물 ID: 134**

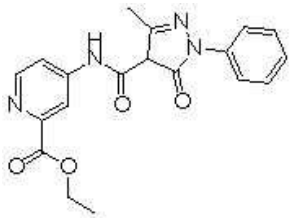
[0834] 

[0835] LCMS: *m/z* 285.1 [M-80];

[0836] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.97 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0837] **에틸 4-(3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미도)피콜리네이트**

[0838] 화합물 ID: 135



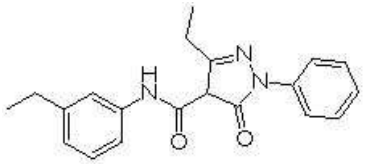
[0839]

[0840] LCMS: *m/z* 367.0 $[M+H]^+$;

[0841] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.39 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

[0842] 3-에틸-*N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-4-카르복사미드

[0843] 화합물 ID: 136



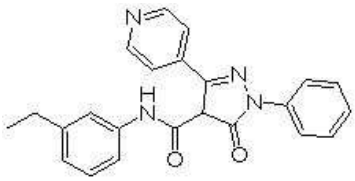
[0844]

[0845] LCMS: *m/z* 336.2 $[M+H]^+$;

[0846] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.30 (m, 1 H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0847] *N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-4-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0848] 화합물 ID: 137



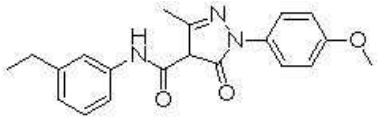
[0849]

[0850] LCMS: *m/z* 385.3 $[M+H]^+$;

[0851] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1 H), 8.81 (q, *J* = 6.4 Hz, 4 H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.49-7.40 (m, 4 H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0852] *N*-(3-에틸페닐)-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0853] 화합물 ID: 138



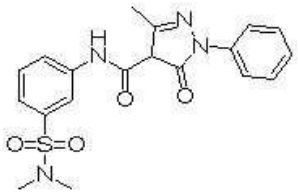
[0854]

[0855] LCMS: *m/z* 352.0 $[M+H]^+$;

[0856] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0857] ***N*-(3-(*N*,*N*-디메틸술파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0858] **화합물 ID: 139**

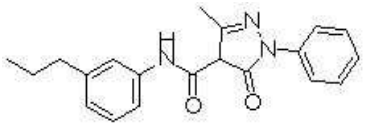
[0859] 

[0860] LCMS: *m/z* 401.0 $[M+H]^+$;

[0861] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1 H), 8.26 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H).

[0862] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-프로필페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0863] **화합물 ID: 140**

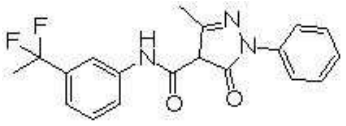
[0864] 

[0865] LCMS: *m/z* 336.1 $[M+H]^+$;

[0866] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.55 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 1.64 - 1.54 (m, 2 H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0867] ***N*-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0868] **화합물 ID: 141**

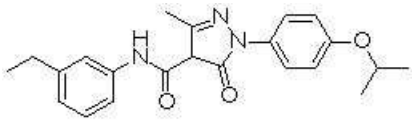
[0869] 

[0870] LCMS: *m/z* 358.1 $[M+H]^+$;

[0871] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.96 (t, *J* = 18.8 Hz, 3 H).

[0872] ***N*-(3-에틸페닐)-1-(4-이소프로폭시페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0873] 화합물 ID: 142

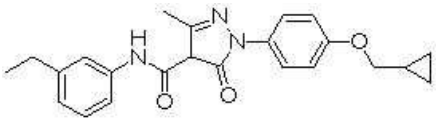
[0874] 

[0875] LCMS: *m/z* 380.3 $[M+H]^+$;

[0876] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.61 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1 H), 2.62 - 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0877] 1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0878] 화합물 ID: 143

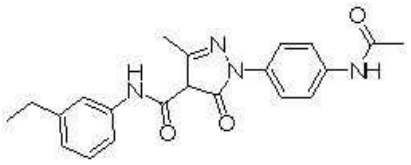
[0879] 

[0880] LCMS: *m/z* 392.2 $[M+H]^+$;

[0881] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.28-1.21 (m, 1 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 0.63 - 0.54 (m, 2 H), 0.38 - 0.30 (m, 2 H).

[0882] 1-(4-아세트아미도페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0883] 화합물 ID: 144

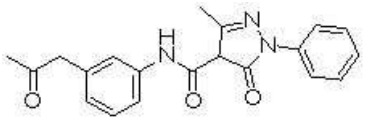
[0884] 

[0885] LCMS: *m/z* 379.2 $[M+H]^+$;

[0886] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 8.0 Hz,2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0887] 3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(2-옥소프로필)페닐)-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0888] 화합물 ID: 145

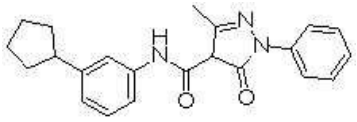
[0889] 

[0890] LCMS: *m/z* 350.2 $[M+H]^+$;

[0891] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.54 - 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H),

3.74 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H).

[0892] ***N*-(3-시클로펜틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0893] 

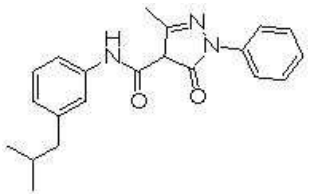
[0894] **화합물 ID: 146**

[0895] **LCMS:** *m/z* 362.2 $[M+H]^+$;

[0896] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1 H), 7.79 - 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 3 H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 2 H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H), 1.69 - 1.59 (m, 2 H), 1.58 - 1.48(m, 2 H).

[0897] ***N*-(3-이소부틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0898] **화합물 ID: 147**

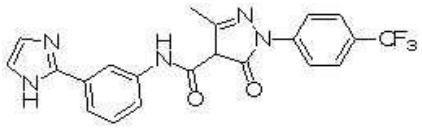
[0899] 

[0900] **LCMS:** *m/z* 350.1 $[M+H]^+$;

[0901] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.49 - 7.42 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 6.83 - 6.80 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.85 - 1.81 (m, 1 H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

[0902] ***N*-(3-(1H-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

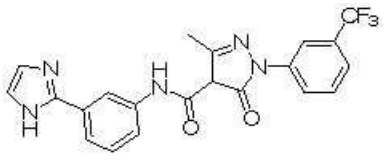
[0903] **화합물 ID: 148**

[0904] 

[0905] **LCMS:** *m/z* 428.2 $[M+H]^+$;

[0906] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 3 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H).

[0907] ***N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0908] 

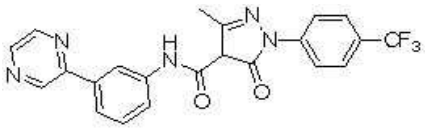
[0909] **화합물 ID: 149**

[0910] **LCMS:** *m/z* 428.0 $[M+H]^+$;

[0911] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 7.74 - 7.71 (m, 2 H), 7.60 - 7.56 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

[0912] **3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0913] **화합물 ID: 150**

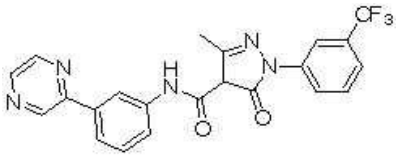
[0914] 

[0915] **LCMS:** *m/z* 440.0 $[M+H]^+$;

[0916] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1 H), 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.74 (dd, *J* = 1.6, 2.4 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.83 - 7.71 (m, 2 H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

[0917] **3-메틸-5-옥소-*N*-(3-(피라진-2-일)페닐)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0918] **화합물 ID: 166**

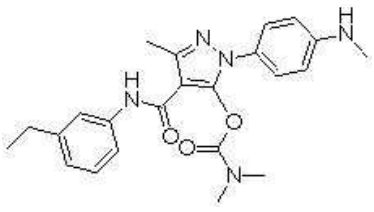
[0919] 

[0920] **LCMS:** *m/z* 440.2 $[M+H]^+$;

[0921] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1 H), 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.77 - 8.71 (m, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 2 H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

[0922] **4-((3-에틸페닐)카르바모일)-3-메틸-1-(4-(메틸아미노)페닐)-1*H*-피라졸-5-일 디메틸카르바메이트**

[0923] **화합물 ID: 224**

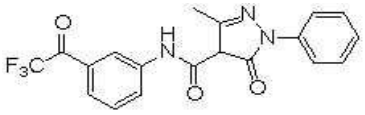
[0924] 

[0925] **LCMS:** *m/z* 422.1 $[M+H]^+$;

[0926] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.16 (m, 3 H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.04 - 5.97 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 3 H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0927] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0928] 화합물 ID: 152

[0929] 

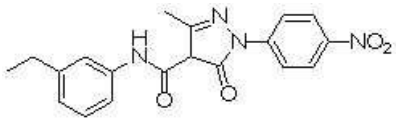
[0930] LCMS: *m/z* 408.3 $[M+H+H_2O]^+$;

[0931] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 - 7.71 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 3 H), 7.36 - 7.32 (m, 3 H), 2.56 (s, 3 H);

[0932] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: -82.71 (s, 3 F).

[0933] *N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-1-(4-니트로페닐)-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0934] 화합물 ID: 153

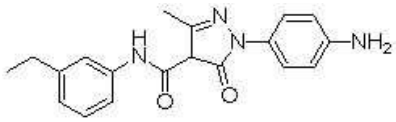
[0935] 

[0936] LCMS: *m/z* 367.2 $[M+H]^+$;

[0937] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0938] 1-(4-아미노페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0939] 화합물 ID: 154

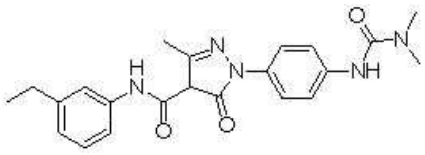
[0940] 

[0941] LCMS: *m/z* 337.2 $[M+H]^+$;

[0942] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0943] 1-(4-(3,3-디메틸우레이도)페닐)-*N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드

[0944] 화합물 ID: 155

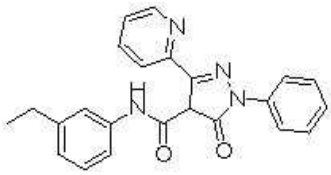
[0945] 

[0946] LCMS: *m/z* 408.3 $[M+H]^+$;

[0947] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.67 (s, 2 H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.93 (s, 6H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0948] ***N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-2-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0949] **화합물 ID: 156**

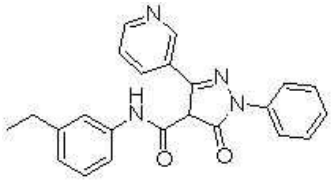
[0950] 

[0951] **LCMS:** *m/z* 385.1 $[M+H]^+$;

[0952] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.90 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H),7.50 - 7.46 (m, 3 H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.66 - 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0953] ***N*-(3-에틸페닐)-5-옥소-1-페닐-3-(피리딘-3-일)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0954] **화합물 ID: 157**

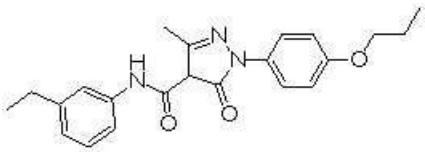
[0955] 

[0956] **LCMS:** *m/z* 385.2 $[M+H]^+$;

[0957] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 8.04 (dd, *J* = 5.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 3 H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 10.0 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0958] ***N*-(3-에틸페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-프로폭시페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0959] **화합물 ID: 158**

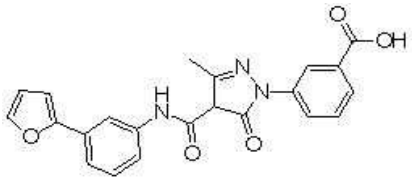
[0960] 

[0961] **LCMS:** *m/z* 380.1 $[M+H]^+$;

[0962] **^{1}H NMR** (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 7.47 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 - 7.41 (m, 1 H), 7.22 - 7.20 (m, 1 H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.61 - 2.58 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H).

[0963] **3-(4-((3-(푸란-2-일)페닐)카르바모일)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-1-일)벤조산**

[0964] **화합물 ID: 159**



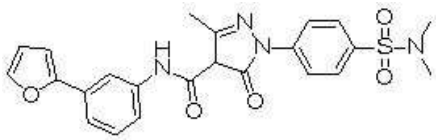
[0965]

[0966] **LCMS:** *m/z* 404.0 $[M+H]^+$;

[0967] **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.33 (s, 1 H), 7.89 - 8.10 (m, 3 H), 7.66 - 7.63 (m, 1 H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 2 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.52 - 6.50 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

[0968] **1-(4-(*N*,*N*-디메틸술파모일)페닐)-*N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0969] **화합물 ID: 160**



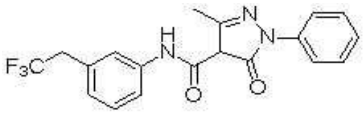
[0970]

[0971] **LCMS:** *m/z* 467.1 $[M+H]^+$;

[0972] **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 - 8.05 (m, 3 H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 6.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 1 H), 2.73 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H).

[0973] **3-메틸-5-옥소-1-페닐-*N*-(3-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0974] **화합물 ID: 161**

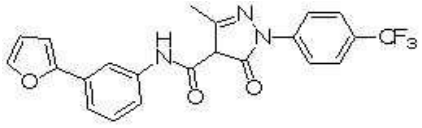


[0975]

[0976] **LCMS:** *m/z* 376.0 $[M+H]^+$;

[0977] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.34 - 7.25 (m, 2 H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.63 (q, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H).

[0978] ***N*-(3-(푸란-2-일)페닐)-3-메틸-5-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**



[0979]

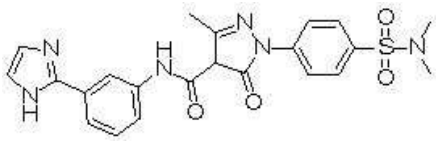
[0980] **화합물 ID: 162**

[0981] **LCMS:** *m/z* 428.0 $[M+H]^+$;

[0982] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 6.97 - 6.89 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 2.53 (s, 3 H).

[0983] ***N*-(3-(1*H*-이미다졸-2-일)페닐)-1-(4-(*N*,*N*-디메틸술파모일)페닐)-3-메틸-5-옥소-4,5-디히드로-1*H*-피라졸-4-카르복사미드**

[0984] **화합물 ID: 173**

[0985] 

[0986] **LCMS:** *m/z* 467.1 $[M+H]^+$;

[0987] **^{1}H NMR** (400MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (s, 1 H), 7.99 (q, *J* = 8.8 Hz, 4 H), 7.90 - 7.86 (m, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.66 - 7.61 (m, 2 H), 2.75 (s, 6 H), 2.72 (s, 3 H).

[0988] **실시예 2**

[0989] **본 발명의 화합물의 생물학적 활성**

[0990] ***ACSS2 무세포 활성 검정 (무세포 IC_{50})***

[0991] 검정은 피로포스파타아제(pyrophosphatase)와의 커플링 반응을 기반으로 한다: ACSS2는 ATP + CoA + 아세테이트를 AMP+ 피로포스페이트 + 아세틸-CoA (Ac-CoA)로 전환시킨다. 피로포스파타아제는 ACSS2 반응 생성물인 피로포스페이트를 포스페이트로 전환시키며, 포스페이트는 Biomol Green 시약 (Enzo life Science, BML-AK111)과 함께 인큐베이션 후 620 nm에서 흡광도를 측정함으로써 검출할 수 있다.

[0992] *무세포 IC_{50} 결정:*

[0993] 10nM의 인간 ACSS2 단백질 (OriGene Technologies, Inc)을 50 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM DTT, 90 mM KCl, 0.006 % Tween-20, 0.1 mg/ml BSA, 2 mM $MgCl_2$, 10 μM CoA, 5 mM NaAc, 300 μM ATP 및 0.5 U/ml 피로포스파타아제 (Sigma)를 함유하는 반응액 중의 다양한 화합물 농도와 함께 37℃에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 반응의 종결 시, Biomol Green을 실온에서 30분 동안 첨가하고, 620 nm에서의 흡광도를 판독함으로써 활성을 측정하였다. 0% 및 100% 제한을 갖는 비선형 회귀 곡선 피팅을 사용하여 IC_{50} 값을 계산하였다 (CDD Vault, Collaborative Drug Discovery, Inc.).

[0994] ***결과:***

[0995] 결과는 하기 표 2에 제시되어 있다:

표 2

표 2. ACSS2 무세포 활성 검정 결과 (무세포 IC_{50}).

ACSS2 PPase IC_{50} 검정: IC_{50} (uM)	1E-5 μM 내지 6E-3 μM	6E-3 μM 내지 0.1 μM	0.1 μM 내지 1 μM	1 μM 내지 100 uM	100 uM 초과
화합물 번호	226	159	233	111	180
	261	168	123	118	186
	271	237	146	131	187
	242	142	125	122	190
	228	259	173	105	192
	265	244	132	116	193
	269	255	100	179	194
	250	263	135	126	195
	247	149	174	121	196
	246	231	153	112	199
	141	251	144	104	200
	230	257	155	128	202
	236	107	154	129	204
	266	169	254	130	213
	253	138	147	134	214
	229	240	110	136	217
	264	124	270	137	221
	164	170	103	152	106
	275	274	260	156	
	165	235	133	157	
	252	184	139	176	
	166	171	120	239	
	108	277	115	268	
	227	245	209		
	258	158	102		
	241	272	283	182	
	249	143	284	185	
	220	215	285	188	
	117	114	288	189	
	243	238	290	191	
	248	162	302	197	
	145	127	329	198	
	119	232	339	201	
	234	113	340	203	
	167	256	341	205	
	276	150	345	207	
	109	267	346	212	
	206	172	347	216	
	280	273	349	218	
	281	262	350	222	
	282	148	358	223	
	286	101		224	
	287	160		278	

[0996]

	289	103			
	291	161			
	292	183			
	297	208			
	298	210			
	300	211			
	301	215			
	303	140			
	304	279			
	305	293			
	306	294			
	307	295			
	308	296			
	309	299			
	310	333			
	311	335			
	312	337			
	313	338			
	314	348			
	315	354			
	316	356			
	317				
	318				
	319				
	320				
	321				
	322				
	323				
	324				
	325				
	326				
	327				
	328				
	330				
	331				
	332				
	334				
	336				
	342				
	343				
	344				
	351				
	352				
	353				
	355				
	357				

[0997]

[0998] ***ACSS2 세포 활성 검정 (세포 IC50)***

[0999] ACSS2의 세포 활성은 ^{13}C-아세테이트에서 지방산으로의 탄소 혼입 추적을 기반으로 하였다.

[1000] *세포 처리:*

[1001] DMEM + 25 mM D-글루코오스 + 1 mM 소듐 피루베이트 + 10% FBS + 2 mM 글루타민에서 성장시킨 BT474/MDA-MB-468 세포를 웰 당 0.4x10^{6}개의 세포로 12-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이어서, 세포를 화합물로의 처리 전, 저산소 상태 (1% O_2)에서 24시간 동안 CO_2 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 2일차에, 배지를 15 mM 글루코오스, 1 mM 피루베이트, 0.65 mM 글루타민, 1% 투석된 혈청, 3.5 ug/ml 비오틴, 0.2 mM ^{13}C-아세테이트 및 다양한 농도의 화합물을 함유하는 DMEM 배지로 대체하였다. 세포를 저산소 조건 (1% O_2)에서 5시간 동안 CO_2 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 5시간의 인큐베이션 종결 시, 세포를 냉각된 PBS로 2회 세정하고, 1 ml PBS에 수확하고, V형 HPLC 유리 바이알에 옮기고, 600g으로 4℃에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 비누화를 위해 취할 때까지 세포의 펠릿을 -80℃에서 보관하였다.

[1002] *비누화 검정*

[1003] 세포 펠릿을 90% 메탄올, 10% H_2O, 0.3M NaOH 혼합물 0.5 ml로 재현탁시키고, 80℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 포름산 50 μl 및 헥산 0.4 ml를 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 볼텍싱하였다. 바이알을 상 분리를 위해 수 분동안 정치시킨 후, 상부 헥산 상 200 μl를 새로운 유리 바이알로 추출하였다. 헥산을 질소 하에서 건조시키고, 메탄올:아세토니트릴 5:3 혼합물 100 μl 중에 재구성하였다. 용액을 Eppendorf 튜브로 옮기고, 17000G에서 20분 동안 회전시킨 후, LC-MS 바이알로 옮겼다.

[1004] *LCMS 방법*

[1005] HESI 프로브 및 Dionex Ultimate 3000 UHPLC 시스템이 장착된 Thermo Q Exactive 질량 분석기를 이용하여 분석을 수행하였다. Phenomenex Kintex 2.6u XB-C18 100A 150x2.10mm 컬럼 상에 각각의 샘플 5 ul를 주입하여 분리를 수행하였다. 3.5분 동안 10 mM 암모늄 아세테이트 완충액 (pH 4.7)에 대하여 85% → 100%의 유기 용매 (메탄올:아세토니트릴 1:1)의 선형 구배를 이용하여 시작하고, 이어서 4.5분의 등용매 100% 유기 용매, 이어서 0.3 ul/분의 유량으로 3분의 등용매 초기 조건을 이용하여 크로마토그래피를 수행하였다. 하기 MS 공급원 조건을 사용하였다: 모세관 온도 325°C, 시스(sheath) 흐름 25, 보조(aux) 흐름 15, 분무 전압 3.8kV, 보조 온도 300 °C. 75 내지 1000m/z 범위의 전체 MS 모드에서 70000의 해상도로 음이온 모드에서 데이터를 수집하였다.

[1006] *LCMS 결과 분석*

[1007] 지방산 (팔미테이트, 미리스테이트 및 스테아레이트)으로의 ^{13}C 아세테이트 혼입을 TraceFinder 3.2.512.0 상에서 분석하였다. 샘플 영역에서 음성 대조군 영역과 ^{13}C 동위원소 이론적 자연 존재비를 뺐다. 각각의 지방산 (팔미테이트, 미리스테이트 및 스테아레이트)에 대한 총 ^{13}C 혼입을 계산하고, 총량의 백분율로 표시하였다. 0% 및 100% 제한을 갖는 비선형 회귀 곡선 피팅을 사용하여 세포 IC_{50} 값을 계산하였다 (CDD Vault, Collaborative Drug Discovery, Inc.).

[1008] ***결과:***

[1009] 결과는 하기 표 3 및 4에 제시되어 있다:

표 3

표 3. 지방산으로의 ^{13}C 아세테이트 혼입 (BT474 세포).

[1010]

IC_{50} (nM) BT474			
	미리스테이트	팔미테이트	스테아레이트
<100nM	141, 108	141, 108, 117	141, 117, 108
100nM<IC_{50}<1000nM	117, 138, 140, 142,	138, 140, 142, 119, 109, 220, 206, 124	138, 140, 142, 119, 109, 220, 206, 124, 107, 114, 208, 215, 184
≥1000nM		107, 114, 208, 215, 184, 183	183

표 4

표 4. 지방산으로의 ^{13}C 아세테이트 혼입 (BT474 세포).

IC_{50} (nM) MDA-468			
	미리스테이트	팔미테이트	스테아레이트
<100nM	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 167	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 220, 167, 166	141, 108, 165, 119, 117, 138, 145, 164, 109, 220, 167, 166, 140
100nM<IC_{50}<1000nM	220, 166, 140, 107, 142, 124, 168, 208	140, 107, 142, 124, 168, 208	107, 142, 124, 168, 208
≥1000nM	159, 169	159, 169	159, 169

[1011]

[1012] ***지방산 검정***

[1013] ACSS2의 세포 활성에 대한 화합물의 저해 효과 시험은 1% O_2의 저산소 상태 하 MDA-MB-468 세포에서의 ^{13}C-아세테이트에서 지방산으로의 ^{13}C 의 혼입을 추적함으로써 수행하였다. 5.5 mM 글루코오스, 1 mM 소듐 피루베이트, 0.65 mM 글루타민, 3.5 ug/ml 비오틴, 1% 투석된 혈청, 0.5mM ^{13}C-아세테이트 및 상이한 농도의 저해제를 함유하는 DMEM에서 5시간 동안 검정을 수행하였다. 인큐베이션의 종결 시, 세포를 냉각된 PBS로 세정하고, 유리 튜브에 수확하고, 비누화시켰다. 팔미테이트로의 ^{13}C 혼입 수준은 LC-MS 분석을 이용하여 계산하고, 저해 수준은 PRISM 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.

표 5

표 5. 지방산 검정: 본 발명의 화합물에 대한 ^{13}C-아세테이트의 혼입.

화합물	FA IC50 MDA468 (nM)
107	46.3
108	15.5
109	76.0
117	20.7
119	19.4
124	187.3
138	18.6
140	111.8
141	4.0
142	97.4
145	53.4
149	96.1
159	2414.0
164	62.2
165	9.5
166	78.7
167	78.1
168	17.1
169	3200.0
206	34.2
208	481.8
220	97.3
226	46.9
227	48.3
228	8.2
229	53.8
230	6.1
231	271.5
234	134.3

[1014]

[1015]

235	328.5
236	9.8
237	85.3
241	46.0
242	5.0
243	135
244	448.7
246	3.9
247	8.4
248	56.6
249	28.3
250	8.9
251	70.5
252	71.9
253	26.6
255	178.4
257	159.1
258	583.7
259	127.1
261	3.8
263	8.8
264	15.1
265	4.5
266	3.2
269	2.1
271	6.1
279	103.5
280	25.3
282	3.157
286	11.6
287	1.0
289	6.8
291	3.8
292	20.74
297	1496
298	2.66
300	3.9
301	1.1
303	2.9

304	8.1
305	48390
306	30.5
307	45110
308	19.68
309	11.2
310	0.33
311	2.80
312	5.63
313	2.53
314	6.6
315	2.35, 0.23, 0.0028, 0.082, 0.25
316	3.3
317	1.4
318	7.049
319	8.026
320	3.243
321	1.76
322	9.719
323	22.73
324	4.71
325	1.287
326	14.44
327	4.697 0.7642
328	5.092 0.9079
330	1.207 0.4626
331	5.4
332	9.092 3.042

[1016]

[1017] **실시예 3**

[1018] **MDA-MB-468 유방암 세포 이종이식편에서 화합물 265의 생체내 효능 연구**

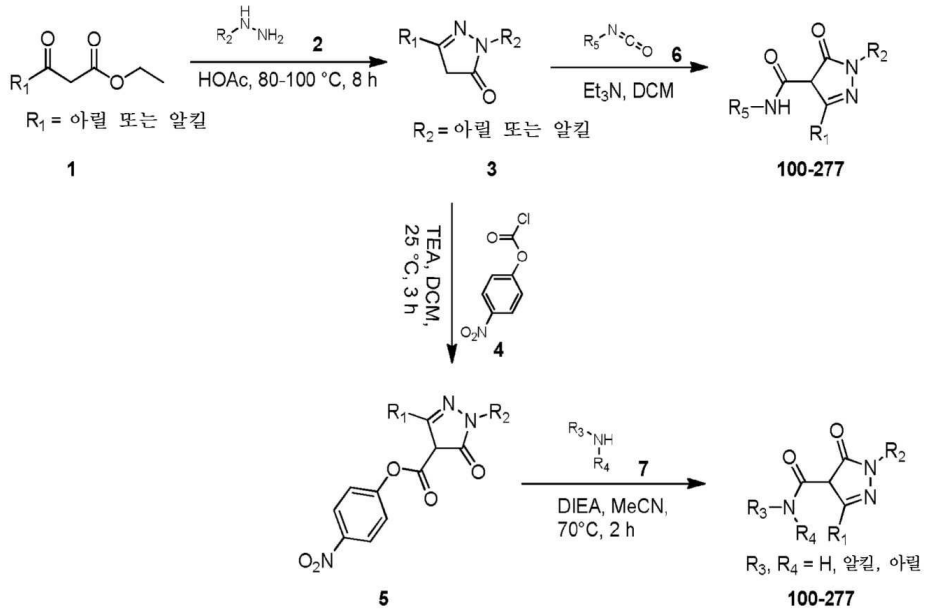
[1019] 생체내 효능 연구는 Charles-River 실험실 (Freiburg, Germany)에서 수행하였다.

[1020] 피하 이종이식편으로 계대된 유방암 세포주 MDA-MB-468로부터의 종양 조각을 암컷 NMRI 누드 마우스 (Crl:NMRI-Foxnlnu)에 피하 이식하였다. 종양 부피가 50 내지 250 mm^3에 도달했을 때, 동물을 무작위 배정하였다. 비히클 대조군 또는 화합물 **265**를 100 mg/kg으로 1일 1회 경구 투여하였다. 체중 및 종양 부피 [mm^3]를 캘리퍼를 이용하여 주 2회 측정하였다.

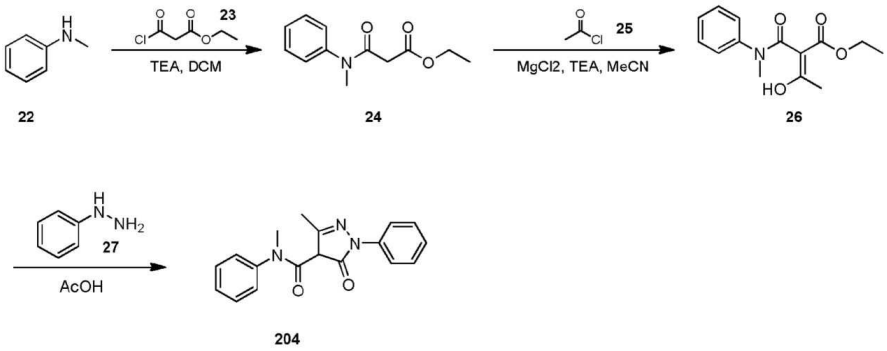
[1021] 결과는 100 mg/kg의 화합물-**265**로 처리한 군에서 유의한 종양 성장 지연을 나타냈다 (**도 4**).

도면

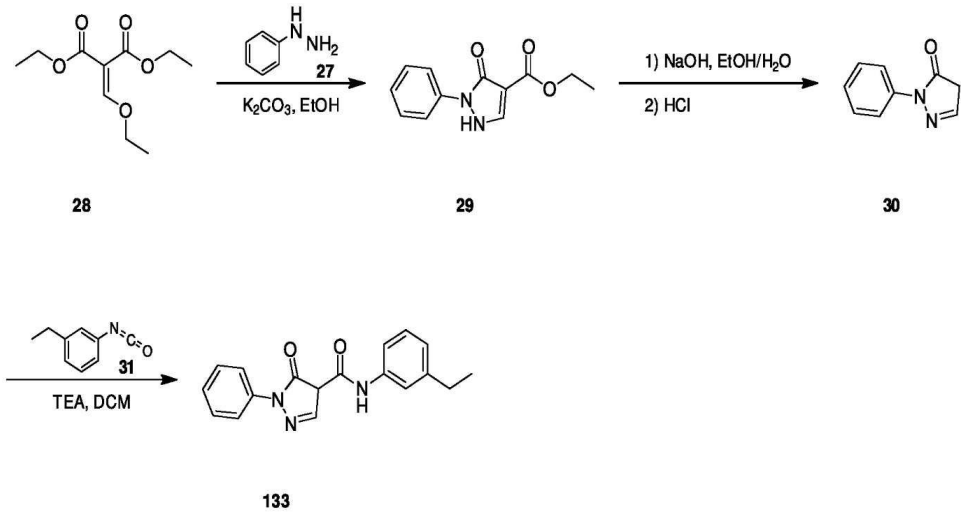
도면1



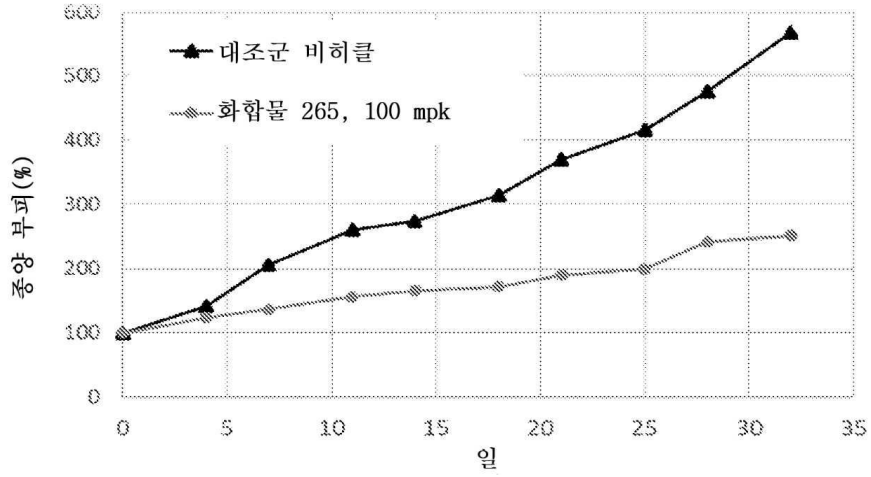
도면2



도면3



도면4


600
500
400
300
200
100
0
종양 부피(%)
대조군 비히클
화합물 265, 100 mpk
0
5
10
15
20
25
30
35
일