



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월06일
(11) 등록번호 10-2703602
(24) 등록일자 2024년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 7/00 (2006.01) C07J 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 7/002 (2013.01)
C07J 9/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7003210
(22) 출원일자(국제) 2016년07월06일
심사청구일자 2021년07월01일
(85) 번역문제출일자 2018년02월01일
(65) 공개번호 10-2018-0026743
(43) 공개일자 2018년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/041168
(87) 국제공개번호 WO 2017/007836
국제공개일자 2017년01월12일
(30) 우선권주장
62/189,048 2015년07월06일 미국(US)
62/280,394 2016년01월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02014160441 A1*
JP2014526469 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
세이지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
살리투로, 프란체스코 지.
미국 01752 매사추세츠주 말보로 베이커 드라이브 25
로비쇼, 알베르 장
미국 02141 매사추세츠주 캠프리지 이어하트 스트리트 2 915
마르티네즈 보텔라, 가브리엘
미국 01778 매사추세츠주 메이랜드 파멘터 로드 17
(74) 대리인
양영준, 김영

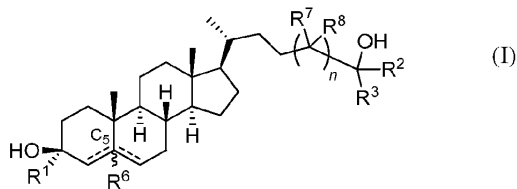
전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 김정현

(54) 발명의 명칭 옥시스테롤 및 그의 사용 방법

(57) 요약

화학식 (I)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제약 조성물이 제공된다.



여기서

R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 n 은 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 다양한 상태의 예방 및 치료에 유용한 것으로 예상된다.

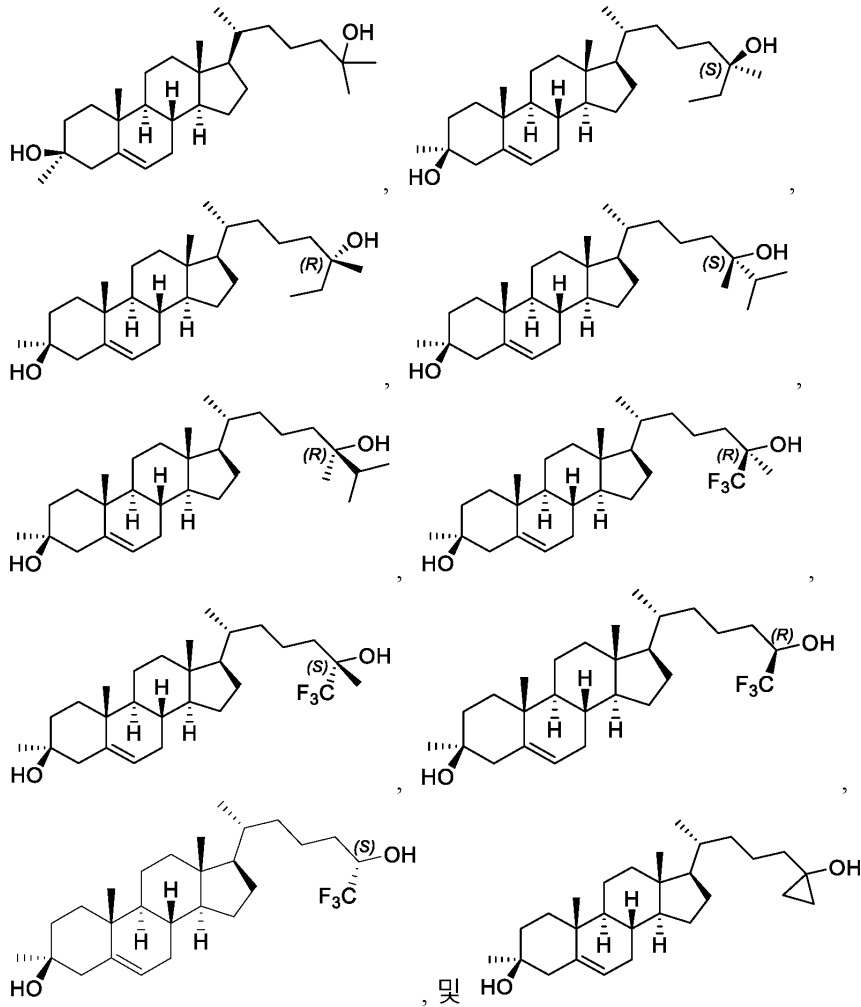
(52) CPC특허분류
C07J 9/005 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음으로 이루어진 군, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 것인 화합물.



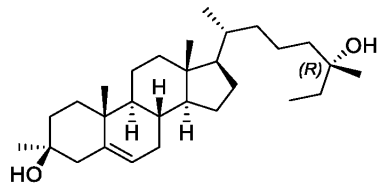
청구항 2

제1항에 있어서,  인 화합물.

청구항 3

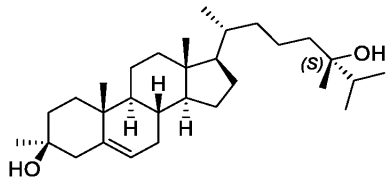
제1항에 있어서,  인 화합물.

청구항 4



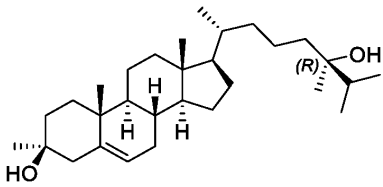
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 5



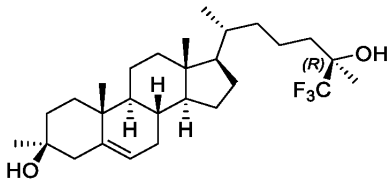
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 6



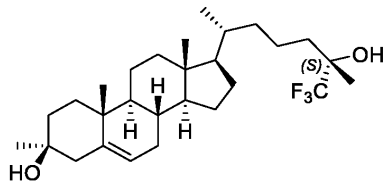
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 7



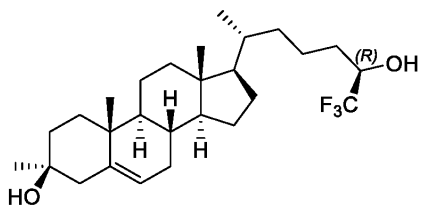
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 8



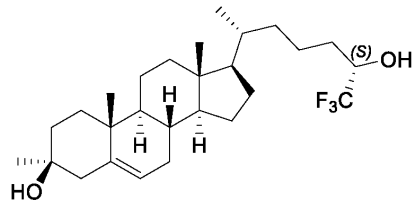
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 9



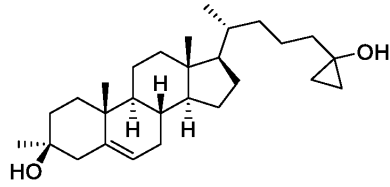
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 10



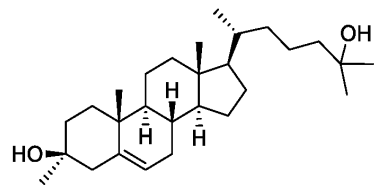
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 11



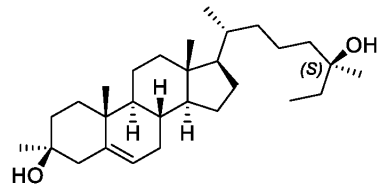
제1항에 있어서, 인 화합물.

청구항 12



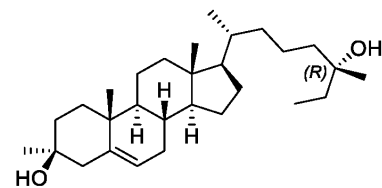
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 13



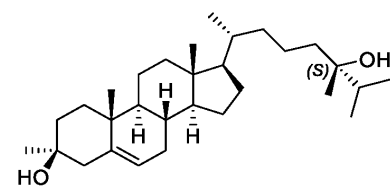
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 14



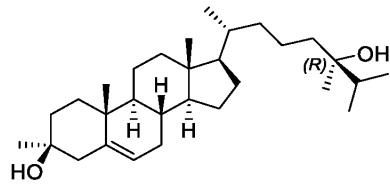
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 15



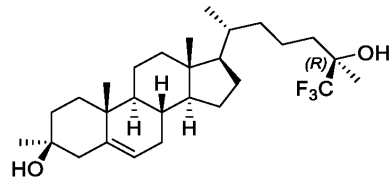
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 16



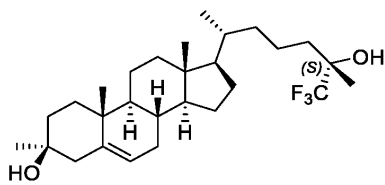
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 17



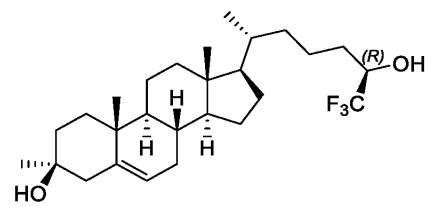
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 18



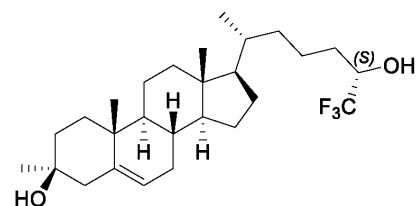
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 19



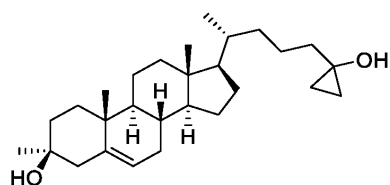
제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 20



제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 21



제1항에 있어서, 의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2015년 7월 6일 및 2016년 1월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/189,048 및 62/280,394에 대한 우선권을 청구하며, 이들의 각각의 내용은 그의 전문이 참조로 포함된다.

배경 기술

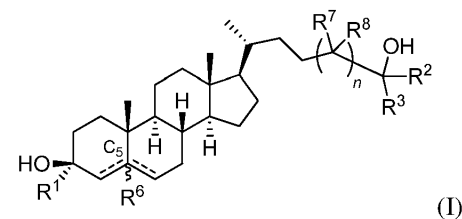
[0003] NMDA 수용체는 NR1, NR2 및/또는 NR3 서브유닛으로 이루어진 헤테로머 복합체이며, 외인성 및 내인성 리간드에 대한 별개의 인식 부위를 갖는다. 이들 인식 부위는 글리신, 및 글루타메이트 효능제 및 조절제에 대한 결합 부위를 포함한다. NMDA 수용체는 말초 조직 및 CNS에서 발현되며, 여기서 이들은 흥분성 시냅스 전달에 관여한다. 이들 수용체의 활성화는 일부 상황에서 시냅스 가소성에 기여하며, 기타의 상황에서는 흥분독성에 기여한다. 이들 수용체는 글루타메이트 및 글리신의 결합 후 Ca^{2+} 를 허용하는 리간드-게이트 이온 채널이며, 흥분성 신경전달 및 정상의 CNS 기능에 필수적이다. 양성 조절제는 인식 인핸서로서 및 글루타메이트성 전달이 감소되거나 또는 결손성인 정신병 장애의 치료에서 잠재적 임상적 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다 (예를 들면 문헌 [Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325] 참조). 대조적으로, 음성 조절제는 글루타메이트성 전달이 병리학적으로 증가된 정신병 장애 (예, 치료 저항성 우울증)의 치료에서 잠재적 임상적 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다.

[0004] 옥시스테롤은 콜레스테롤에서 유래되고, 유력하게 및 선택적으로 NMDA 수용체 기능을 조정하는 것으로 제시된 바 있다. NMDA 발현 및 기능과 연관된 상태의 예방 및 치료를 위한, NMDA 수용체를 조정하는 신규 및 개선된 옥시스테롤이 필요하다. 본원에 기재된 화합물, 조성물, 및 방법도 이러한 목적에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한 장애를 예방 및/또는 치료하는데 유용한 치환된 옥시스테롤이 본원에 제공된다. 이들 화합물은 다른 옥시스테롤과 비교하여 개선된 생체내 효력, 약동학 (PK) 특성, 경구 생체이용률, 제제화 가능성, 안정성, 및/또는 안전성을 나타내는 것으로 기대된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 및 치료 방법이 추가로 제공된다.

[0006] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 이 본원에 제공된다.



[0007] 여기서

[0008]

[0009] R^1 은 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나; 또는 R^2 및 R^3 은,

이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나; 또는 각각의 R^7 및 R^8 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하거나; 또는 R^2 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; n 은 1, 2, 또는 3이고; --- 은 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 1개의 --- 이 이중 결합인 경우에, 다른 --- 은 단일 결합이고; --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, R^6 은 부재한다.

[0010] 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 3-8원 고리는 카르보시클릴 고리 (예를 들어, 시클로프로필)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0012] 일부 실시양태에서, R^2 는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0013] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다.

[0014] 일부 실시양태에서, R^3 은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0015] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0016] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이고, R^3 은 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸, 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬이고, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^3 은 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^3 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^3 은 이소프로필이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 각각의 --- 은 단일 결합이다.

[0018] 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 알파 위치에 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 베타 위치에 있다.

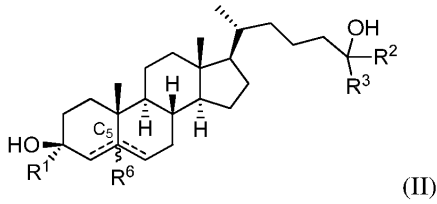
[0019] 일부 실시양태에서, R^6 은 부재한다.

[0020] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 수소이다.

[0021] 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이고, R^7 및 R^8 은 수소이다.

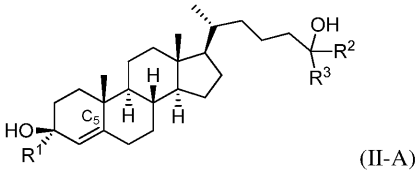
[0022] 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

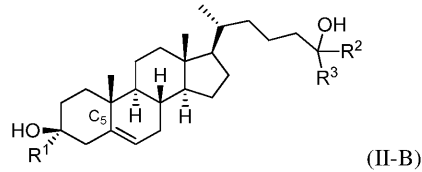


[0024]

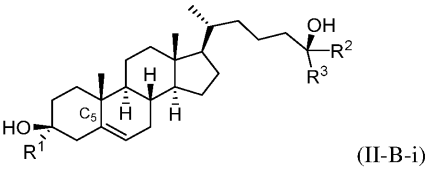
[0025] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 화학식 (II-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



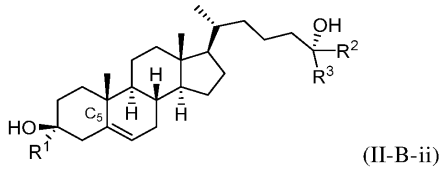
[0026]



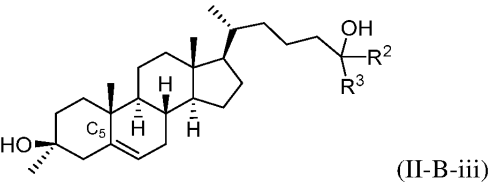
[0027] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-B-i) 또는 화학식 (II-B-ii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0028]

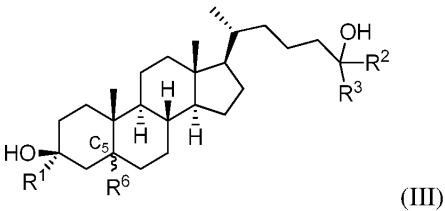


[0029] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-B-iii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



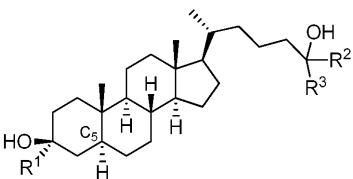
[0030]

[0031] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

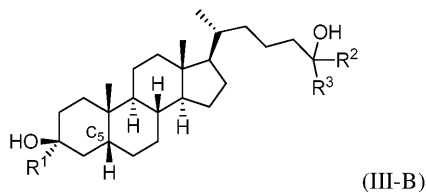


[0032]

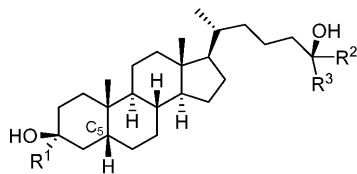
[0033] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-A) 또는 화학식 (III-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



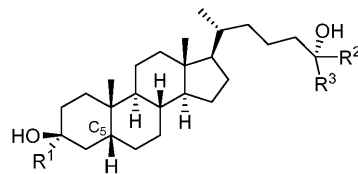
[0034]



[0035] 일부 실시양태에서, 화학식 (III-B)의 화합물은 화학식 (III-C) 또는 화학식 (III-D)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



(III-C) 또는

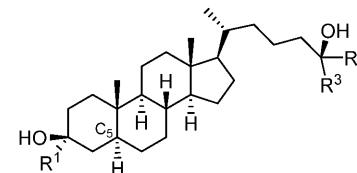


(III-D)

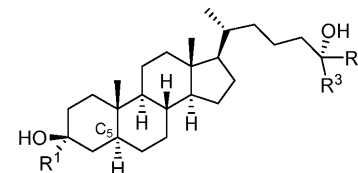
[0036]

[0037]

일부 실시양태에서, 화학식 (III-A)의 화합물은 화학식 (III-E) 또는 화학식 (III-F)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



(III-E) 또는

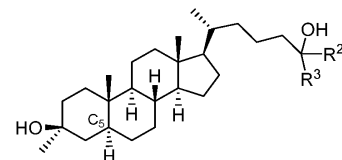


(III-F)

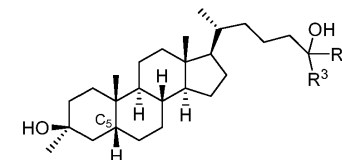
[0038]

[0039]

일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-A-i-a) 또는 화학식 (III-B-i-a)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



(III-A-i-a) 또는



(III-B-i-a)

[0040]

[0041]

일부 실시양태에서, R¹은 메틸 (예를 들어, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, 또는 -CH₂OCH₂CH₃), 에틸, 또는 이소프로필이다.

[0042]

일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R² 및 R³은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0043]

일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0044]

일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 에틸 (예를 들어, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0045]

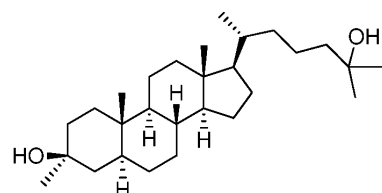
일부 실시양태에서, R²는 수소, 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 또는 에틸이다.

[0046]

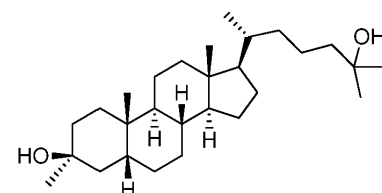
일부 실시양태에서, R³은 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 에틸 (예를 들어, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0047]

일부 실시양태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

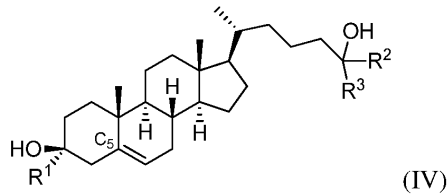


및



[0048]

[0049] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0050]

[0051] 일부 실시양태에서, R¹은 메틸 (예를 들어, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, 또는 -CH₂OCH₂CH₃), 에틸, 또는 이소프로필이다.

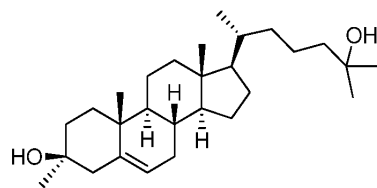
[0052] 일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R² 및 R³은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 에틸 (예를 들어, -CH₂CH₃, CH₂CF₃), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

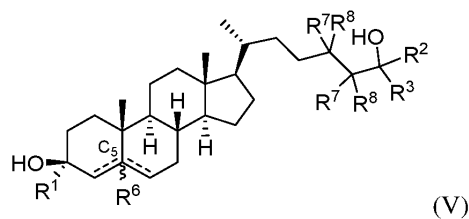
[0055] 일부 실시양태에서, R²는 수소, 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 또는 에틸이다.

[0056] 일부 실시양태에서, R³은 메틸 (예를 들어, -CH₃, -CF₃), 에틸 (예를 들어, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸이다.



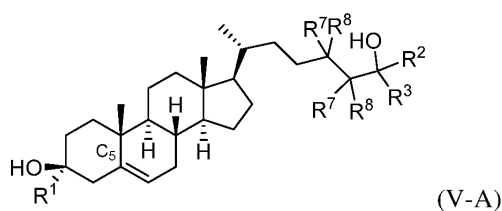
[0057] 일부 실시양태에서, 화합물은 , 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 화합물 화학식 (I)는 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



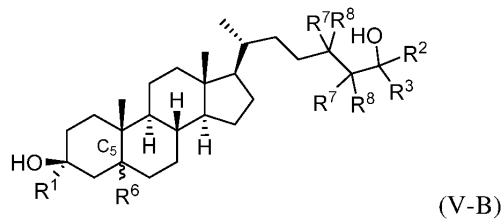
[0059]

[0060] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-A)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



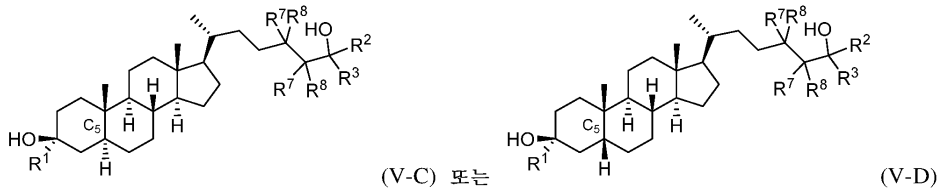
[0061]

[0062] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



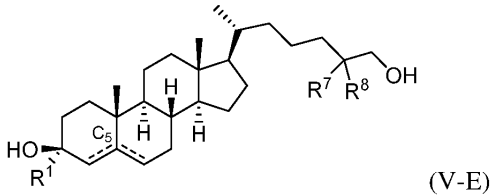
[0063]

[0064] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (V-C) 또는 화학식 (V-D)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



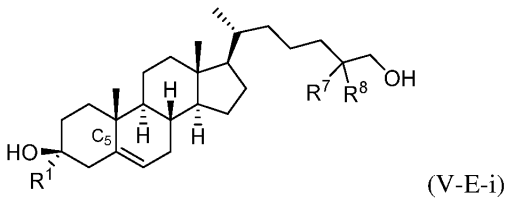
[0065]

[0066] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-E)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



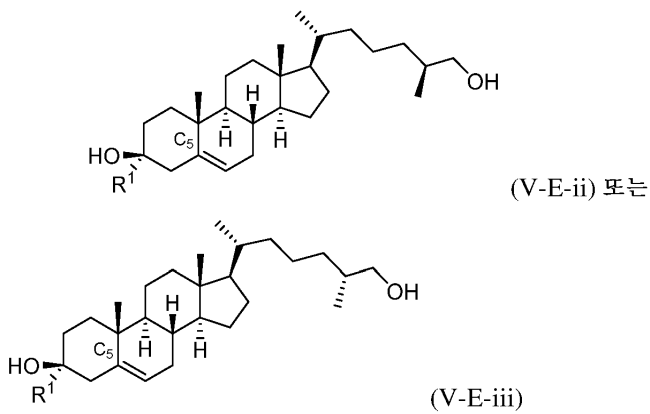
[0067]

[0068] 일부 실시양태에서, 화학식 (V-E)의 화합물은 화학식 (V-E-i)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



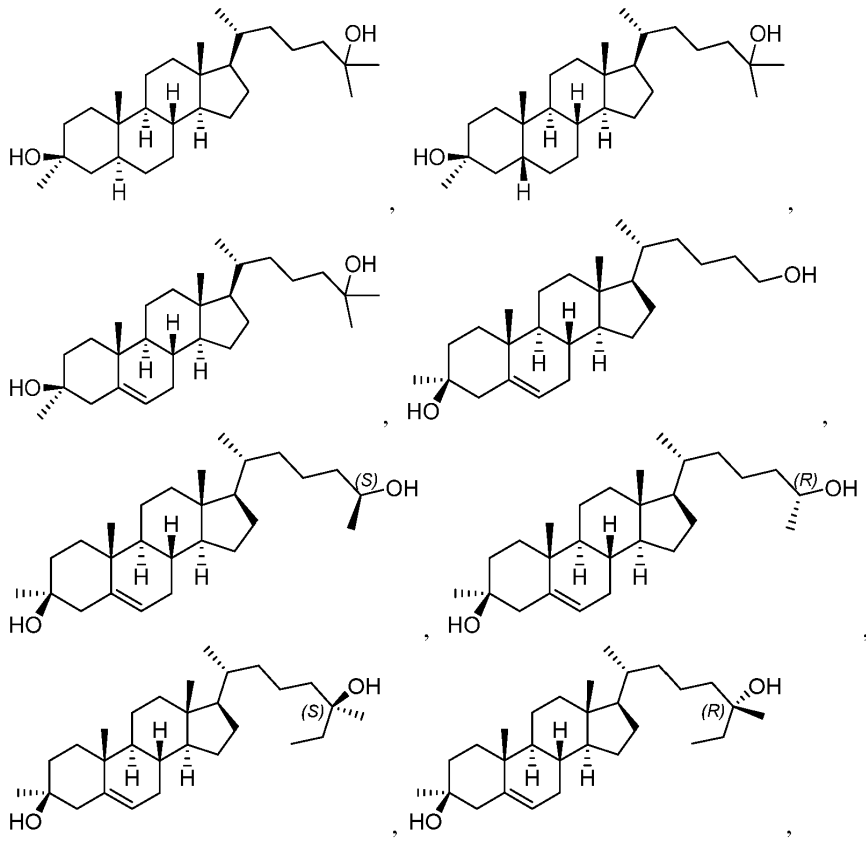
[0069]

[0070] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-E-ii) 또는 (V-E-iii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

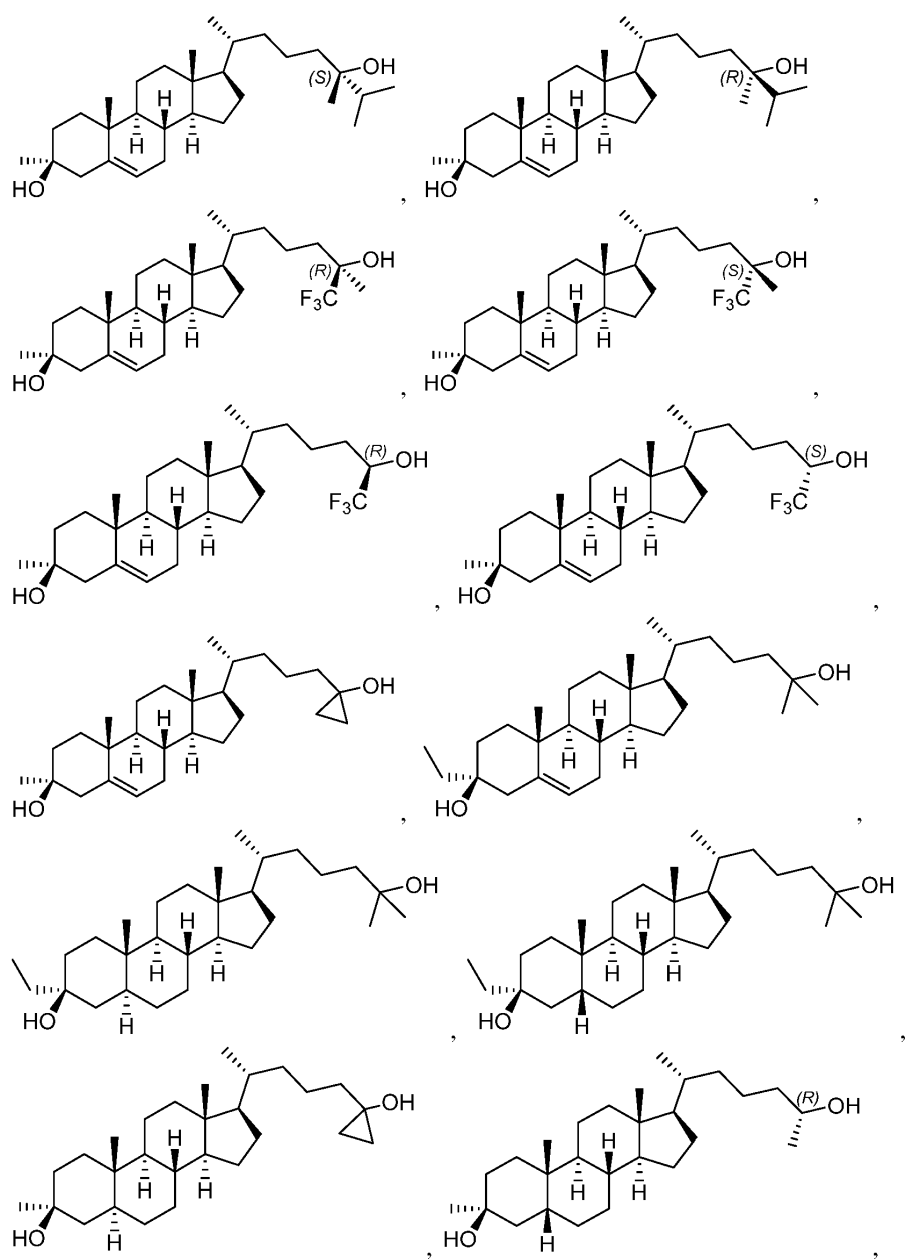


[0071]

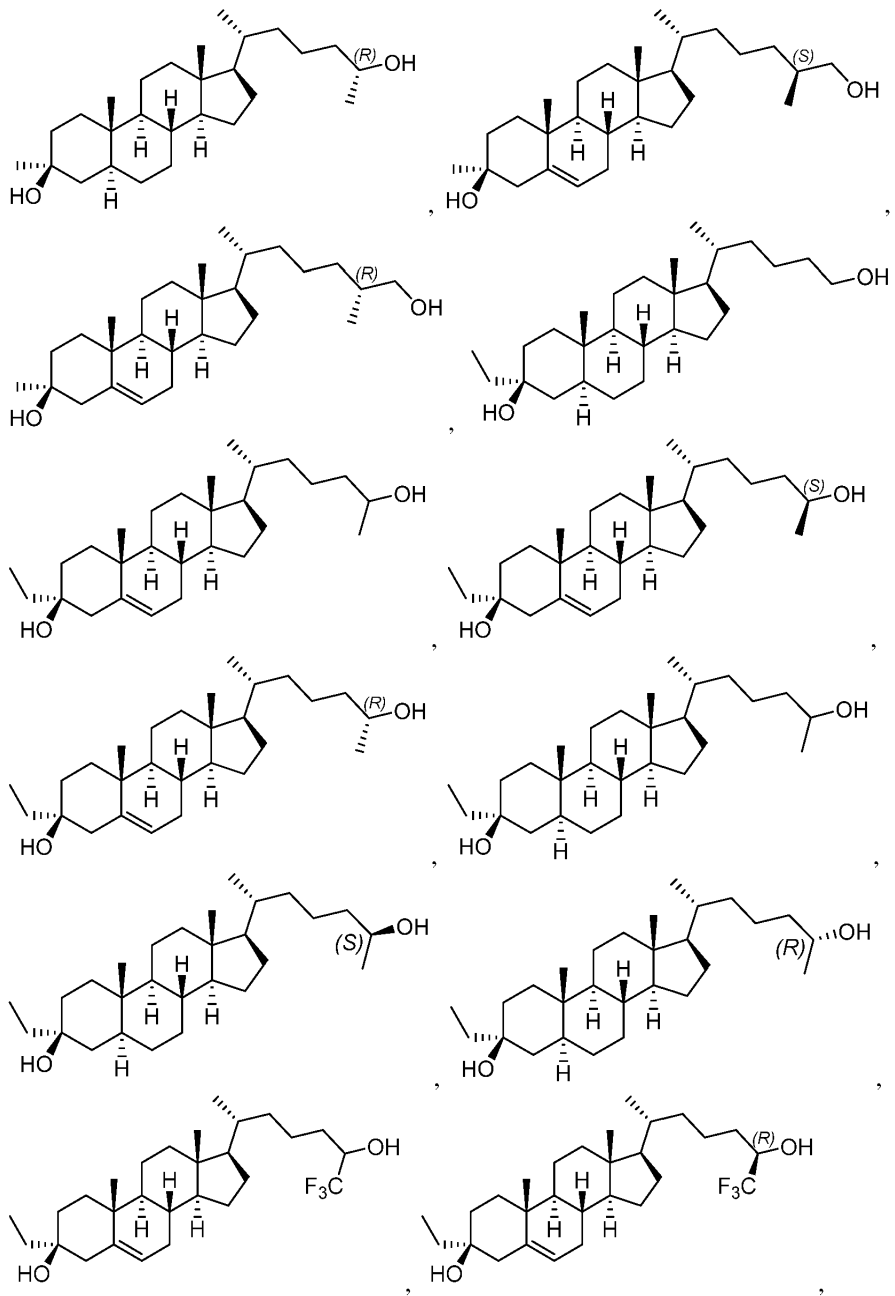
[0072] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.



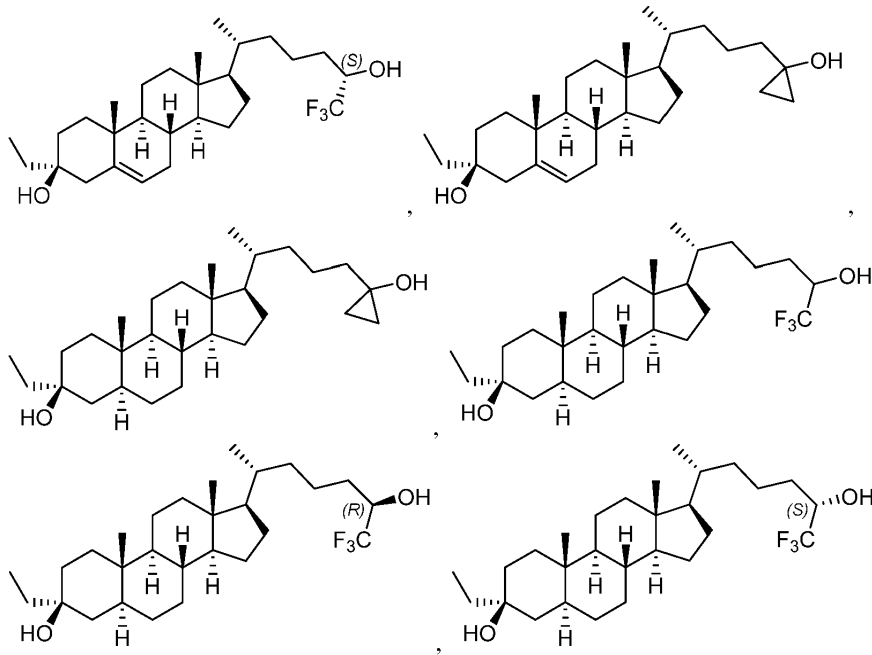
[0073]



[0074]



[0075]



[0076]

[0077] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0078] 한 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 진정 또는 마취를 유도하는 방법이 본원에 제공된다.

[0079] 한 측면에서, 본원에 기재된 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 장애는 대사 장애이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 당뇨병, 또는 스테롤 합성 장애이다.

[0084] 한 측면에서, CNS-관련 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CNS-관련 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, CNS-관련 상태는 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 사회 공포증 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 (예를 들어, 전두측두엽 치매) 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 (Shank) 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군, 결절성 경화증 복합증 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 통증 (급성 및 만성 통증; 두통, 예를 들어 편두통 포함), 의학적 상태에 속발성인 뇌병증 (간성 뇌병증 및 항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베 질환 포함), 졸증, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅톤병 및 파킨슨병 포함), 시각 장애, 청각 상실, 및 이명이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 장애는 헌팅턴병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 파킨슨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 질환 (예를 들면, 루푸스)이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 장애는 스테롤 합성 장애다.

- [0087] 일부 실시양태에서, 장애는 스미스-렘리-오피츠 증후군 (SLOS)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 데스모스테롤로시스이다. 일부 실시양태에서, 장애는 시토스테롤혈증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 뇌건성 황색종증 (CTX)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 SC4MOL 유전자 돌연변이 (SMO 결핍)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 니만-픽 질환이다. 일부 실시양태에서, 장애는 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 페닐케톤뇨증과 연관된다.
- [0088] 다른 목적 및 이점은 하기의 상세한 설명, 실시예 및 청구범위를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다.
- [0089] 정의
- [0090] 화학적 정의
- [0091] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 안쪽 표지의 원소 주기율표, CAS 버전에 따라 식별되며, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.
- [0092] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 이에 따라 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체가 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.
- [0093] 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^1H , ^2H (D 또는 중수소), 및 ^3H (T 또는 삼중수소)를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고, 기타일 수 있다.
- [0094] 값의 범위가 열거되는 경우에, 이는 해당 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0095] 하기 용어는 하기에 제시된 의미를 갖도록 의도되며, 상세한 설명 및 본 발명의 의도하는 범주를 이해하는데 있어서 유용하다. 화합물, 그러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 그러한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명의 기재시, 하기 용어는 존재할 경우 다른 의미로 나타내지 않는다면 하기 의미를 갖는다. 또한, 본원에서 기재시 하기에서 정의된 임의의 모이어티는 각종 치환기로 치환될 수 있으며, 각각의 정의는 하기 명시된 바와 같은 그의 범주 내에서 상기 치환된 모이어티를 포함하고자 한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 용어 "치환된"은 하기 명시된 바와 같이 정의하고자 한다. 추가로, 용어 "기" 및 "라디칼"은 본원에서 사용시 상호교환 가능한 것으로 간주될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 단수 표현은 그 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과 (즉 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 하나의 유사체 또는 하나 초과 유사체를 의미한다.
- [0096] "지방족"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 카르보시클릴 기를 지칭한다.

[0097]

"알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₂₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬", 또한 본원에서 "저급 알킬"로 지칭됨). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), 이소프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), 이소-부틸 (C₄), n-펜틸 (C₅), 3-펜타닐 (C₅), 아밀 (C₅), 네오펜틸 (C₅), 3-메틸-2-부타닐 (C₅), 3급 아밀 (C₅), 및 n-헥실 (C₆)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 하나 이상의 치환기; 예를 들어, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, -CH₃)이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다. 통상의 알킬 약어는 Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 또는 i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)를 포함한다.

[0098]

"알킬렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하며, 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 알킬 기를 지칭한다. 비치환된 알킬렌 기는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 펜틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 헥실렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면 하나 이상의 알킬 (메틸) 기로 치환된 예시의 치환된 알킬렌 기는 치환된 메틸렌 (-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂-), 치환된 에틸렌 -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), 치환된 프로필렌 (-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 탄소의 범위 또는 개수가 특정한 알킬렌 기에 대해 제공되는 경우에, 범위 또는 개수는 선형 탄소 2가 쇠에서 탄소의 범위 또는 개수를 지칭하는 것으로 이해된다. 알킬렌 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0099]

"알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합) 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 ("C₂₋₂₀ 알케닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 임의의 삼중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐에서와 같음) 또는 말단 (예컨대 1-부테닐에서와 같음)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C₂₋₄ 알케닐 기 뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥

테닐 (C_8), 옥타트리엔 (C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기 예를 들어, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C_{2-10} 알케닐이다.

[0100]

"알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합) 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 (" C_{2-20} 알킬닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알킬닐은 임의의 이중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐에서와 같음) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐에서와 같음)일 수 있다. C_{2-4} 알킬닐 기의 예는, 비제한적으로, 에틸닐 (C_2), 1-프로피닐 (C_3), 2-프로피닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알킬닐 기 뿐만 아니라 펜티닐 (C_5), 헥시닐 (C_6) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵타닐 (C_7), 옥티닐 (C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 하나 이상의 치환기; 예를 들어, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

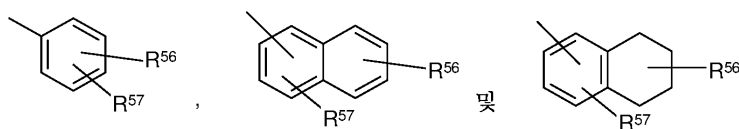
[0101]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 모 쇠 내에서 1개 이상 (예, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자 (예, 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 인)를 더 포함하며, 여기서 하나 이상의 헤테로원자가 모 탄소쇄 내에서 이웃하는 탄소 원자 사이에 삽입되며 및/또는 하나 이상의 헤테로원자가 탄소 원자 및 모 분자 사이에, 즉 결합점 사이에 삽입되는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-10} 헤테로알킬")를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-9} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-8} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-7} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기 (" C_{1-6} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-5} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-4} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-3} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{1-2} 헤테로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 (" C_1 헤테로알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 (" C_{2-6} 헤테로알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로 C_{1-10} 알킬이다.

[0102] "아릴"은 방향족 고리계 ("C₆₋₁₄ 아릴")에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들면, 비시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6, 10 또는 14 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자 ("C₆ 아릴"; 예를 들면, 페닐)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들면, 나프틸 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들면, 안트라실)를 갖는다. "아릴"은 또한, 상기에 정의된 바와 같이, 아릴 고리가 라디칼 또는 부착 지점이 아릴 고리 상에 있는 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계에서의 탄소 원자의 수로 계속해서 지정한다. 전형적인 아릴 기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌으로부터 유도된 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되는데, 즉, 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0103] 특정 실시양태에서, 아릴 기는 할로, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 할로알킬, 시아노, 히드록시, C₁-C₈ 알콕시, 및 아미노로부터 선택된 기 중 하나 이상으로 치환된다.

[0104] 대표적인 치환된 아릴의 예는 하기를 포함한다:



[0105]

[0106] 여기서 R⁵⁶ 및 R⁵⁷ 중 1개는 수소일 수 있으며, R⁵⁶ 및 R⁵⁷ 중 1개 이상은 각각 독립적으로 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 할로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, 알카노일, C₁-C₈ 알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COO알킬, COO아릴, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-알킬, SO알킬, SO₂알킬, S아릴, SO아릴, SO₂아릴로부터 선택되거나; 또는 R⁵⁶ 및 R⁵⁷은 연결되어 N, O 또는 S의 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 8개의 원자의 시클릭 고리 (포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다. R⁶⁰ 및 R⁶¹은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 또는 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

[0107] "융합된 아릴"은 그의 고리 탄소 중 2개를 제2의 아릴 또는 헤테로아릴 고리 또는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리와 공동으로 갖는 아릴을 지칭한다.

[0108] "아르알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 및 아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 아릴 기에 의하여 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0109] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하고, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다 ("5-10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 고리계 (여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테

로아릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 고리 중 어느 하나, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0110]

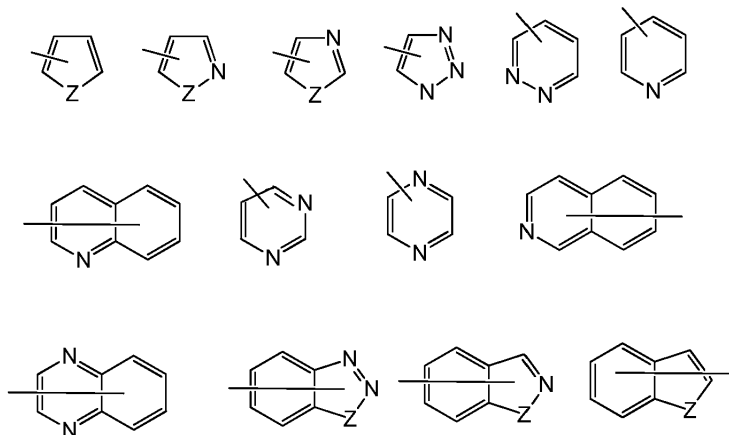
일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0111]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 이소벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함한다.

[0112]

대표적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:



[0113]

[0114]

여기서 각각의 Z는 카르보닐, N, NR⁶⁵, O, 및 S로부터 선택되고; R⁶⁵은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴이다.

[0115]

"헤테로아르알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 및 헤테로아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 헤테로아릴

기에 의하여 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0116]

"카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기를 갖는 라디칼을 지칭한다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C₃₋₆ 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 비제한적으로 상기 언급된 C₃₋₈ 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인테닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 포함한다. 상기 예로서, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭이거나 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계를 함유하고 ("비시클릭 카르보시클릴"), 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하며, 이러한 경우에, 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다.

[0117]

일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₅₋₆ 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다.

[0118]

"헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계, 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를

포함하며, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릴이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0120] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아지리디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C₆ 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0121] "질소-함유 헤테로시클릴" 기는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 비-방향족 시클릭 기, 예를 들어 비제한적으로, 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸린, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라진을 의미한다. 특정한 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0122] 화합물 상에 존재하는 기 또는 화합물을 기재하는데 사용시 "헤테로"는 화합물 또는 기에서의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의하여 대체되었다는 것을 의미한다. 헤테로는 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 상기 기재된 임의의 히드로카르빌 기, 예컨대 알킬, 예를 들면 헤테로알킬, 시클로알킬, 예를 들면 헤테로시클릴, 아릴, 예를 들면 헤테로아릴, 시클로알케닐, 예를 들면 시클로헤테로알케닐 등에도 적용될 수 있다.

[0123] "아실"은 라디칼 -C(O)R²⁰을 지칭하고, 여기서 R²⁰은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 (본원에 정의된 바와 같음)이다. "알카노일"은 R²⁰이 수소가 아닌 기인 아실 기이다. 대표적인 아실 기는 포르밀 (-CHO), 아세틸 (-C(=O)CH₃), 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일 (-C(=O)Ph), 벤질카르보닐 (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-C₁-C₈ 알킬,

$-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 아릴})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10} \text{ 시클로알킬})$, 및 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{원 헤테로시클릴})$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t 는 0 내지 4의 정수이다. 특정 실시양태에서, R^{21} 은 할로 또는 히드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 또는 각각 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬, 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 아릴알킬, 5-10원 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 알킬이다.

[0124] "알콕시"는 기 $-\text{OR}^{29}$ 을 지칭하고, 여기서 R^{29} 은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정한 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, tert -부톡시, sec -부톡시, n -펜톡시, n -헥소시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 특정한 알콕시 기는 저급 알콕시, 즉 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 추가의 특정한 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0125] 특정 실시양태에서, R^{29} 는 아미노, 치환된 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 아릴옥시, 카르복실, 시아노, C_3-C_{10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, 할로젠, 5-10원 헤테로아릴, 히드록실, 니트로, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티올, 알킬-S(O)-, 아릴-S(O)-, 알킬-S(O)₂- 및 아릴-S(O)₂-로 이루어진 군으로부터 선택된, 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 특히 1 내지 3개의 치환기, 특히 1개의 치환기를 갖는 기이다. 예시적인 '치환된 알콕시' 기는 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 아릴})$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10} \text{ 시클로알킬})$, 및 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{원 헤테로시클릴})$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t 는 0 내지 4의 정수이고, 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기는 그 자체가 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시에 의해 치환될 수 있다. 특히 예시적인 '치환된 알콕시' 기는 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{OCH}_2$ -시클로프로필, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 이다.

[0126] "아미노"는 라디칼 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0127] "치환된 아미노"는 화학식 $-\text{N}(\text{R}^{38})_2$ 의 아미노 기를 지칭하고, 여기서 R^{38} 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 아미노 보호기이고, R^{38} 중 적어도 1개는 수소가 아니다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{38} 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 알케닐, C_3-C_8 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클릴, 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬; 또는 할로 또는 히드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 할로 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_8 알케닐; 할로 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_8 알키닐; 또는 각각 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬, 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시에 의해 치환된 $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10} \text{ 시클로알킬})$, 또는 $-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{원 헤테로시클릴})$ (여기서, t 는 0 내지 8의 정수임)으로부터 선택되거나; 또는 R^{38} 기 둘 다가 연결되어 알킬렌 기를 형성한다.

[0128] 예시의 "치환된 아미노" 기는 $-\text{NR}^{39}-\text{C}_1-\text{C}_8$ 알킬, $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ 아릴})$, $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_t(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10} \text{ 시클로알킬})$ 및 $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_t(4-10\text{원 헤테로시클릴})$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t 는 0 내지 4의 정수, 예를 들면 1 또는 2이며, 각각의 R^{39} 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬을 나타내며; 존재하는 임의의 알킬 기는 그 자체가 할로, 치환된 또는 비치환된 아미노 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있으며; 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기는 그 자체가 비치환된 C_1-C_4 알킬,

할로, 비치환된 C₁-C₄ 알콕시, 비치환된 C₁-C₄ 할로알킬, 비치환된 C₁-C₄ 히드록시알킬 또는 비치환된 C₁-C₄ 할로알콕시 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있다. 의심을 피하기 위해 용어 '치환된 아미노'는 하기 정의되는 바와 같은 기 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬아릴아미노, 치환된 알킬아릴아미노, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 디알킬아미노, 및 치환된 디알킬아미노를 포함한다. 치환된 아미노는 일치환된 아미노 및 이치환된 아미노 기를 둘 다 포함한다.

- [0129] "카르복시"는 라디칼 -C(O)OH를 지칭한다.
- [0130] "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.
- [0131] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 할로 기는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0132] "히드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.
- [0133] "니트로"는 라디칼 -NO₂를 지칭한다.
- [0134] "시클로알킬알킬"은 알킬 기가 시클로알킬 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 통상의 시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 시클로옥틸메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸에틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실에틸, 시클로헵틸에틸 및 시클로옥틸에틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0135] "헤테로시클릴알킬"은 알킬 기가 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 통상의 헤테로시클릴알킬 기는 피롤리딘메틸, 피페리딘메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피롤리디닐에틸, 피페리디닐에틸, 피페라지닐에틸, 모르폴리닐에틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0136] "티오케토"는 기 =S를 지칭한다.
- [0137] 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 앞에 있든지 아니든지, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의해서와 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 의 위치가 치환되는 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 가져오는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로원자 예컨대 질소는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 생성하는 수소 치환기 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.
- [0138] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃,

$-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0139] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0140] 각 경우의 R^{aa} 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0141] 각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0142] 각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0143] 각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고;

[0144] 각 경우의 R^{ee} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

- [0145] 각 경우의 R^{ff} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;
- [0146] 각 경우의 R^{gg} 는, 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) X^- , $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬), $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 결합하여 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대이온이다.
- [0147] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양이온성 4급 아미노 기와 연관된 음으로 하전된 기이다. 예시적 반대이온으로는 할라이드 이온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등) 및 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 들 수 있다.
- [0148] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1급, 2급, 3급 또는 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0149] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에서 더 상세하게 기재된다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한하도록 의도된 것은 아니다.
- [0150] 다른 정의
- [0151] 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베르게르 (Berge) 등은 제약상 허용되

는 염을 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에서 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술포에이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0152] 투여를 고려하는 "대상체"는 인간 (즉 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0153] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0154] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 증증도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연 또는 느리게 하는, 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있으면서 발생하는 조치를 고려하며 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 이전에 발생하는 조치를 고려한다 ("예방적 치료").

[0155] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 규명하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종말점, 화합물의 약리역학, 처치되는 질환, 투여의 방식 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 인자에 의존하여 변경될 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

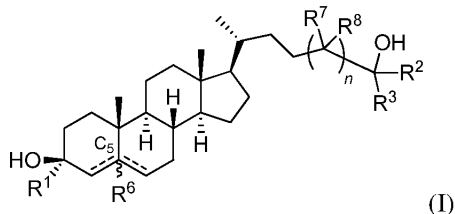
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0158] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한

장애를 예방 및/또는 치료하기에 유용한 옥시스테롤을 제공한다. 이들 화합물은 다른 옥시스테롤과 비교하여 개선된 생체내 효력, 약동학적 (PK) 특성, 경구 생체이용률, 제제화 가능성, 안정성 및/또는 안전성을 나타내는 것으로 기대된다.

[0159] 화합물

[0160] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특징으로 한다.



[0161]

[0162] 여기서

[0163] R^1 은 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나; 또는 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나; 또는 각각의 R^7 및 R^8 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하거나; 또는 R^2 및 R^7 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; n 은 1, 2, 또는 3이고; \equiv 은 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 1개의 \equiv 이 이중 결합인 경우에, 다른 \equiv 은 단일 결합이고; \equiv 중 1개가 이중 결합인 경우에, R^6 은 부재한다.

[0164] 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 에틸이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 3-8원 고리는 카르보시클릴 고리 (예를 들어, 시클로프로필)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0166] 일부 실시양태에서, R^2 는 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0167] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다.

[0168] 일부 실시양태에서, R^3 은 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0169] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0170] 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이고, R^3 은 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸, 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬이고, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이고, R^3 은 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시양태에

서, R^2 는 $-CH_3$ 이고, R^3 은 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CH_3$ 이고, R^3 은 이소프로필이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 각각의 \equiv 은 단일 결합이다.

[0172] 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 알파 위치에 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 베타 위치에 있다.

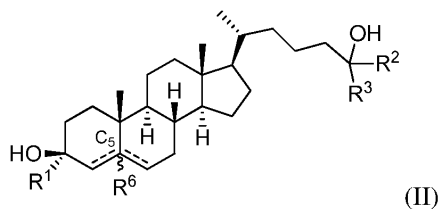
[0173] 일부 실시양태에서, R^6 은 부재한다.

[0174] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 수소이다.

[0175] 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이고 R^7 및 R^8 은 수소이다.

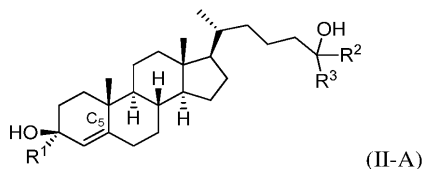
[0176] 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이고 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 화합물 화학식 (I)는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

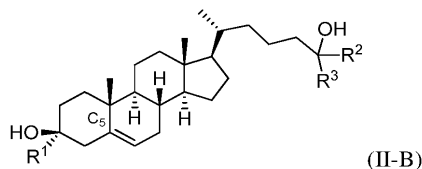


[0178]

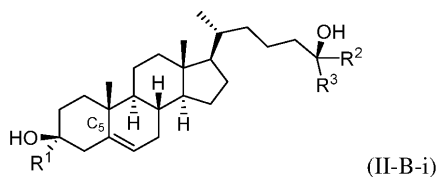
[0179] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 화학식 (II-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



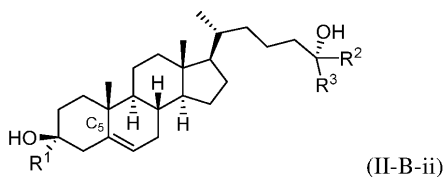
[0180]



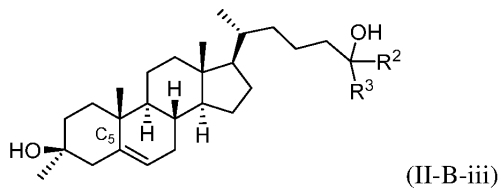
[0181] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-B-i) 또는 화학식 (II-B-ii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0182]

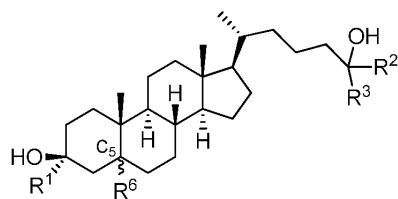


[0183] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-B-iii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0184]

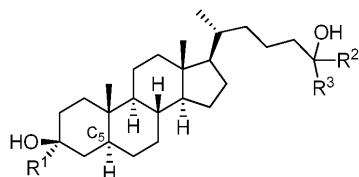
[0185] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



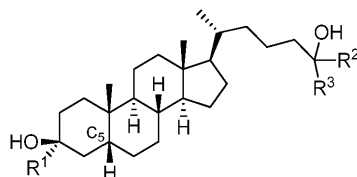
(III)

[0186]

[0187] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-A) 또는 화학식 (III-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



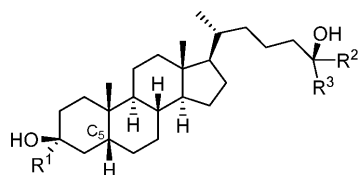
(III-A) 또는



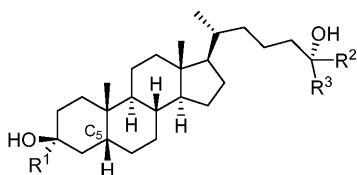
(III-B)

[0188]

[0189] 일부 실시양태에서, 화학식 (III-B)의 화합물은 화학식 (III-C) 또는 화학식 (III-D)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



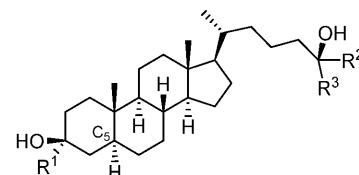
(III-C) 또는



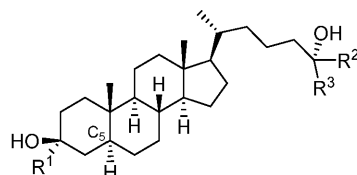
(III-D)

[0190]

[0191] 일부 실시양태에서, 화학식 (III-A)의 화합물은 화학식 (III-E) 또는 화학식 (III-F)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



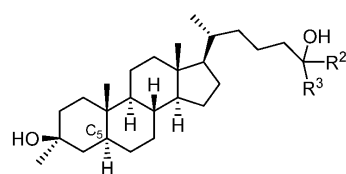
(III-E) 또는



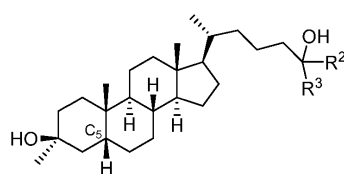
(III-F)

[0192]

[0193] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (III-A-i-a) 또는 화학식 (III-B-i-a)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



(III-A-i-a) 또는



(III-B-i-a)

[0194]

[0195] 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다.

[0196] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

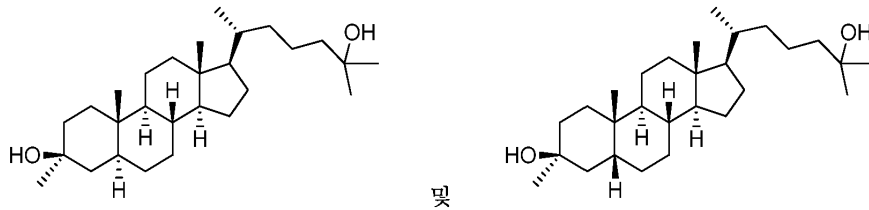
[0197] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0199] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 또는 에틸이다.

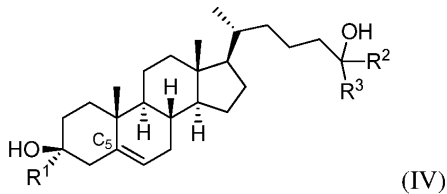
[0200] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.



[0202]

[0203] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0204]

[0205] 일부 실시양태에서, R^1 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 에틸, 또는 이소프로필이다.

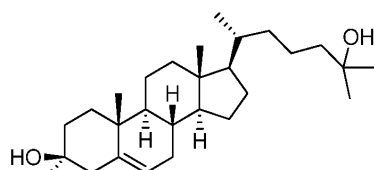
[0206] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이거나, 또는 여기서 R^2 및 R^3 은, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 카르보시클릴이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 또는 부틸이다.

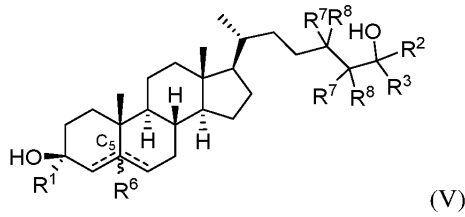
[0209] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 또는 에틸이다.

[0210] 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸 (예를 들어, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), 에틸 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸이다.



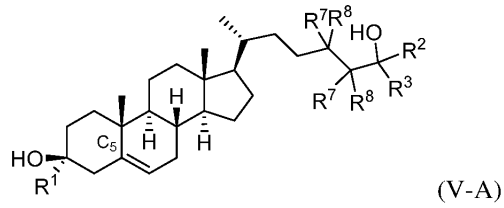
[0211] 일부 실시양태에서, 화합물은 , 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화합물 화학식 (I)는 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



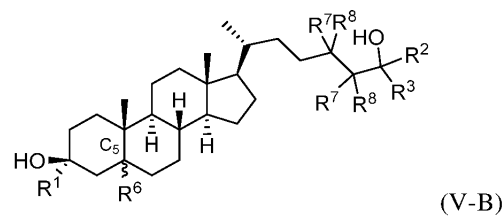
[0213]

[0214] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-A)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



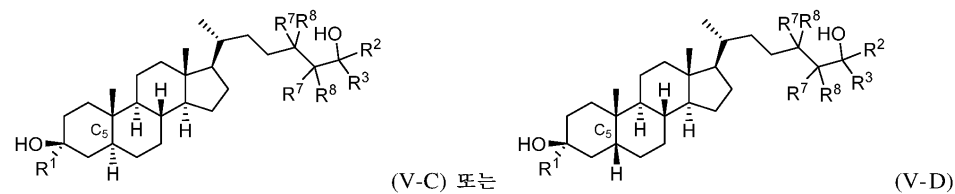
[0215]

[0216] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-B)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



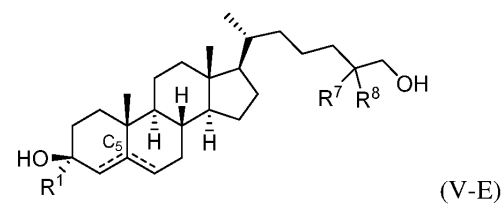
[0217]

[0218] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (V-C) 또는 화학식 (V-D)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



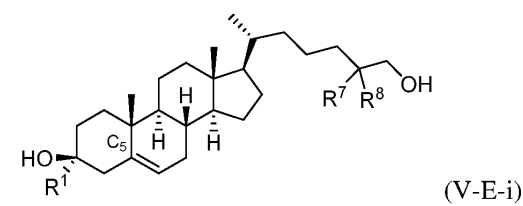
[0219]

[0220] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-E)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



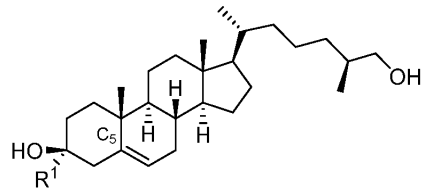
[0221]

[0222] 일부 실시양태에서, 화학식 (V-E)의 화합물은 화학식 (V-E-i)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

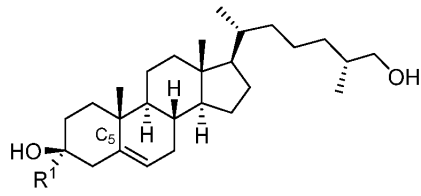


[0223]

[0224] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-E-ii) 또는 (V-E-iii)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



(V-E-ii) 또는

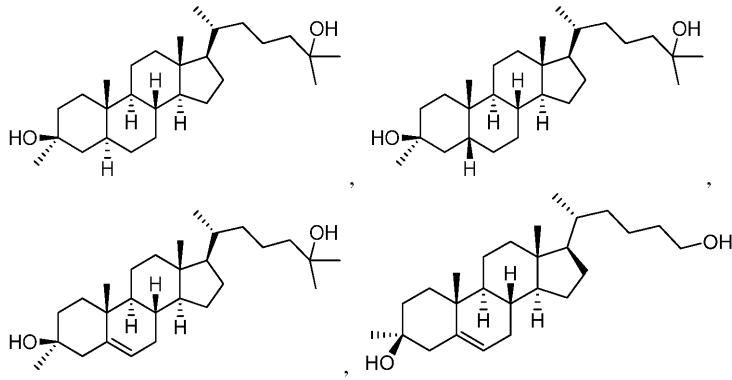


(V-E-iii)

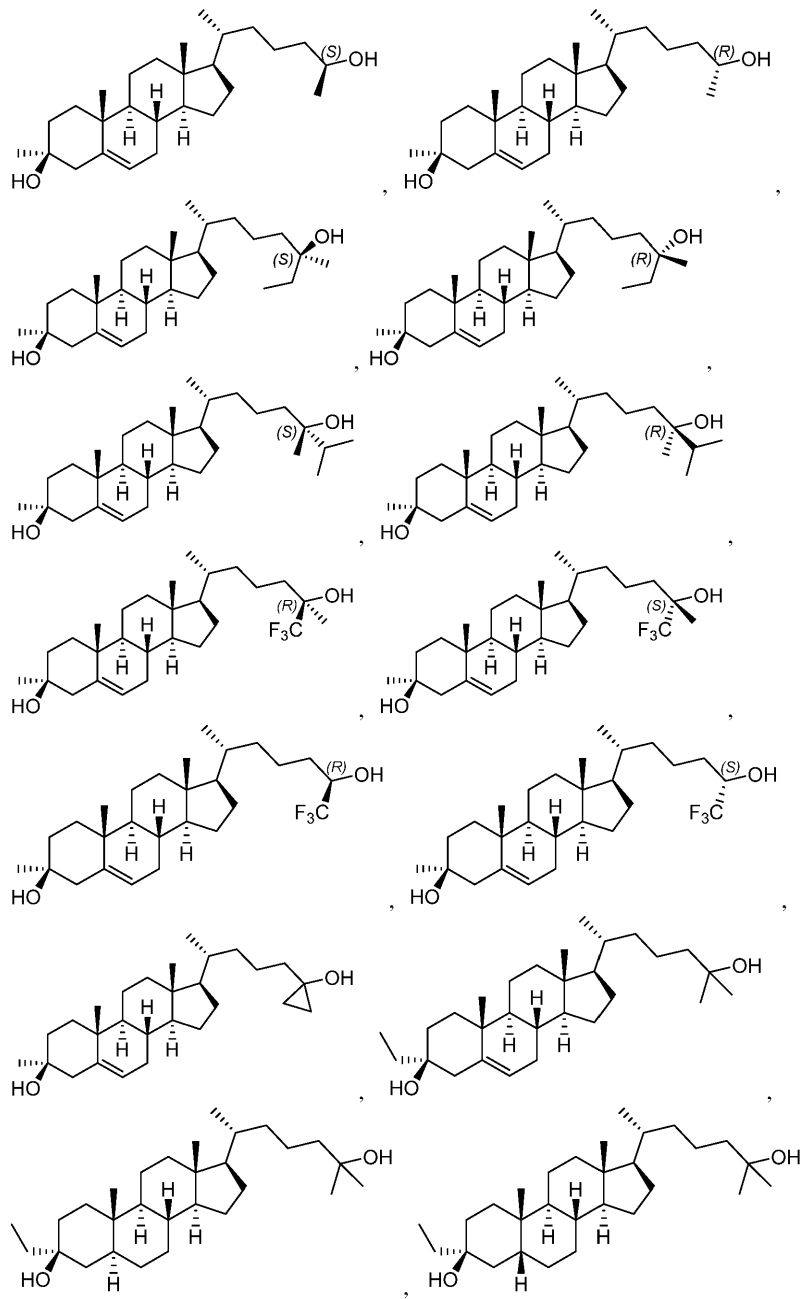
[0225]

[0226]

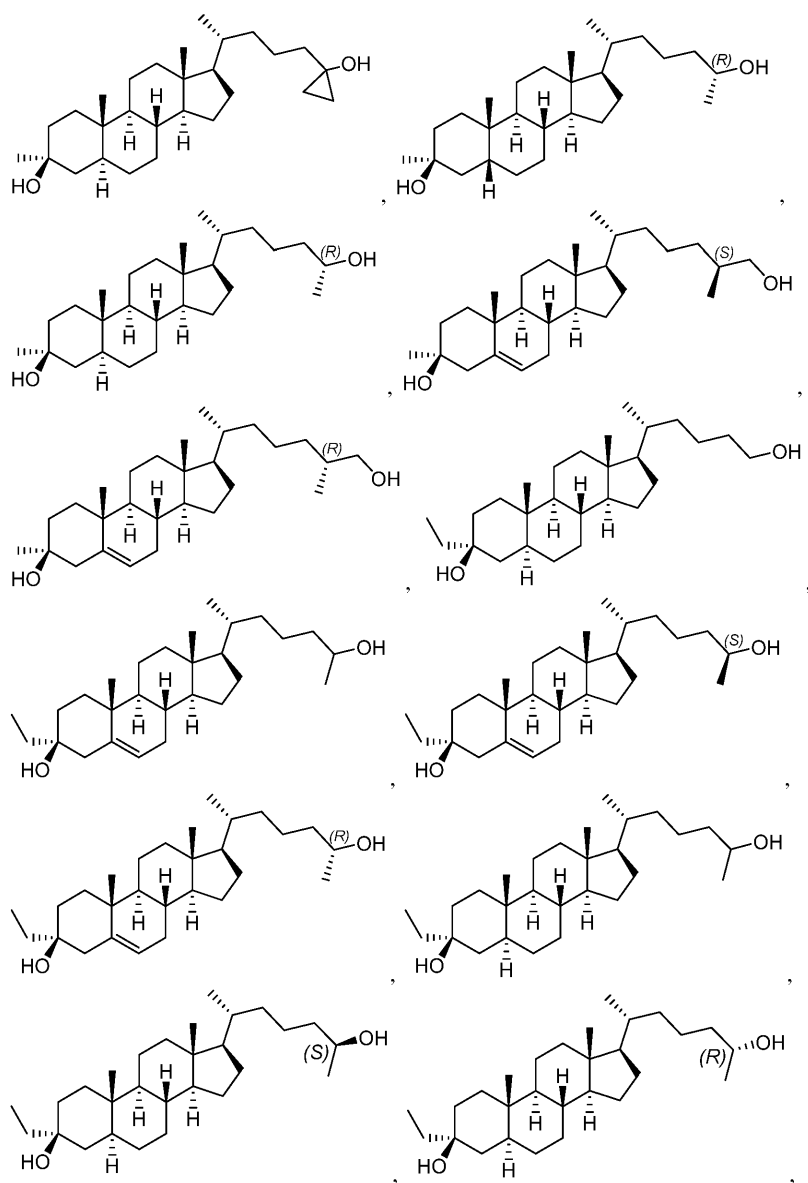
일부 실시양태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.



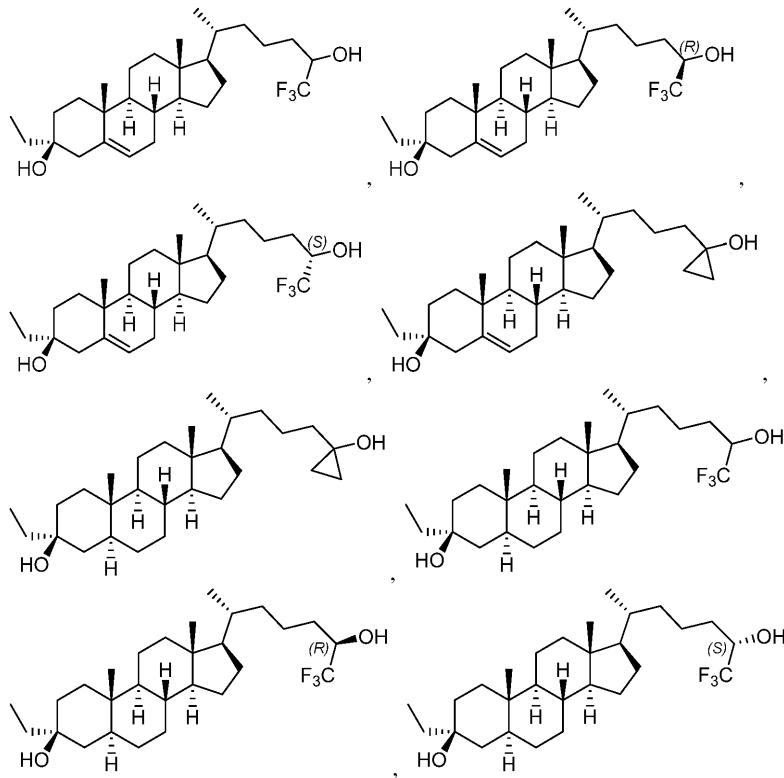
[0227]



[0228]



[0229]



[0230]

[0231]

[0232]

[0233]

[0234]

[0235]

[0236]

[0237]

[0238]

[0239]

제약 조성물

또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

약제로서 사용될 경우, 본원에 제공된 화합물은 통상적으로 제약 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 익히 공지된 방법으로 제조되고 적어도 1종의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

한 실시양태에서, 제약 조성물과 관련하여 담체는 비경구 담체, 경구 또는 국소 담체이다.

본 발명은 또한 제약 또는 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약 조성물에 관한 것이다.

일반적으로, 본원에서 제공된 화합물은 치료 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 및 비강내를 포함한 다양한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 전달의 의도한 경로에 의존하여, 본원에서 제공된 화합물은 바람직하게는 주사제 또는 경구 조성물로서 또는 경피 투여를 위한 살브로서, 로션으로서 또는 패치로서 제제화된다.

경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로는 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위하여 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전충전된, 사전계측된 앰플 또는 시린지 또는, 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 일반적으로 소수의 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 각종 비히클 또는 담체 및 원하는 투여 형태를 형성하는 것을 돕는 가공 조제이다.

경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁화 및 분산제, 착색제, 향미제 등과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스,

붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지색 향미제.

- [0240] 주사제 조성물은 통상적으로 관련 기술분야에 공지된 주사제 무균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 기타 주사제 담체에 기초한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로 종종 약 0.05 내지 10 중량%인 소수의 성분이며, 나머지는 주사용 담체 등이다.
- [0241] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위 내의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제제화된다. 연고로서 제제화될 때, 활성 성분은 전형적으로 과라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안으로, 활성 성분은 예를 들어 수중유 크림 베이스와 함께 크림 중에 제제화될 수 있다. 상기 경피 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 피부 침투 안정성을 향상시키는 추가의 성분을 포함한다. 모든 상기 공지의 경피 제제 및 성분은 본원에 제공된 범주내에 포함된다.
- [0242] 본원에 제공된 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 다양체의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0243] 경구로 투여가능한, 주사가능한 또는 국소 투여가능한 조성물을 위한 상기-기재된 성분은 단지 예시일 뿐이다. 다른 물질뿐 아니라, 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 열거되어 있다.
- [0244] 경구 투여가능한, 주사 가능한 또는 국소 투여가능한 조성물에 대한 상기 기재된 성분은 단지 예시일 뿐이다. 다른 물질뿐 아니라, 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins]의 파트 8에 열거되어 있다.
- [0245] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달계로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.
- [0246] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 제제에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 제제는 물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 시클로텍스트린 유도체를 포함한다. 가장 흔한 시클로텍스트린은 결합된 당 모이어티에서 1개 이상의 치환기를 임의로 포함하는 6, 7 및 8 α -1,4-연결 글루코스 단위로 이루어진 α -, β - 및 γ -시클로텍스트린이며, 이는 메틸화, 히드록시알킬화, 아실화, 및 술포알킬에테르 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 술포알킬 에테르 β -시클로텍스트린, 예컨대, 예를 들어, 또한 캡티솔(Captisol)[®]로 공지된 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이다. 예를 들어, US 5,376,645를 참조한다. 특정 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- β -시클로텍스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- β -시클로텍스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다.
- [0247] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염과 관련된다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔술포네이트 등을 형성하는 것이다.
- [0248] 하기 제제에는 본 발명에 의해 생성될 수 있는 대표적인 제약 조성물을 예시한다. 그러나, 본 발명은 하기 제약 조성물로 한정되지는 않는다.
- [0249] 예시적인 제제 1 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 240-270 mg 정제 (정제당 80-90 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0250] 예시적인 제제 2 - 캡슐: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:1 중량 비로 전분 희석제와 혼합할 수 있다. 혼합물을 250 mg 캡슐 (캡슐당 125 mg의 활성 화합물)에 충전하였다.
- [0251] 예시적인 제제 3 - 액제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 (125 mg)은, 수크로스 (1.75 g) 및 크산탄 겔 (4 mg)과 혼합할 수 있으며, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, No. 10 메쉬 U.S. 체에 통과시킨 후, 물 중의 미정질 셀룰로스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (11:89, 50 mg)로 미리 제조한 용액과 혼합할 수

있다. 벤조산나트륨 (10 mg), 풍미제, 및 색소를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가하였다. 그 후, 충분한 물을 첨가하여 총 부피 5 mL로 생성할 수 있다.

- [0252] 예시적인 제제 4 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 450-900 mg 정제 (150-300 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0253] 예시적인 제제 5 - 주사제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 대략 5 mg/mL의 농도로 완충 멸균 염수 주사가능한 수성 매질에 용해 또는 현탁시킬 수 있다.
- [0254] 예시적인 제제 6 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 90-150 mg 정제 (정제당 30-50 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0255] 예시적인 제제 7 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 30-90 mg 정제 (정제당 10-30 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0256] 예시적인 제제 8 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 0.3-30 mg 정제 (정제당 0.1-10 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0257] 예시적인 제제 9 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 150-240 mg 정제 (정제당 50-80 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0258] 예시적인 제제 10 - 정제: 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 건조 분말로서 대략 1:2 중량 비로 건조 젤라틴 결합제와 혼합할 수 있다. 소량의 스테아르산마그네슘을 윤활제로서 첨가하였다. 혼합물을 정제 프레스내에서 270-450 mg 정제 (정제당 90-150 mg의 활성 화합물)로 형성하였다.
- [0259] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120시간, 특히 24 내지 96시간 동안 약 0.1 mg/kg/시 내지 적어도 10 mg/kg/시 범위 내이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과와 사전로딩 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 2 g/일을 초과하는 것으로 예상되지 않는다.
- [0260] 장기간 상태의 예방 및/또는 치료의 경우, 치료 요법은 일반적으로 수개월 또는 수년에 걸쳐 연장되므로 환자 편의성 및 용인성을 위하여 경구 투여가 바람직하게 된다. 경구 투여의 경우, 1일 1 내지 5회, 특히 2 내지 4회, 통상적으로 3회의 경구 투여가 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본원에서 제공된 화합물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg을 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.
- [0261] 경피 투여는 일반적으로 주사 투여를 사용하여 달성되는 것과 유사하거나 또는 그보다 적은 혈액 농도를 제공하도록 선택된다.
- [0262] CNS-장애의 개시를 방지하는데 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 감독하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 상태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 상태의 가족력이 있거나 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.
- [0263] 치료 방법 및 용도
- [0264] 본 발명의 화합물, 예를 들면 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은, 본원에 기재된 바와 같이, NMDA 기능을 조정하고, 따라서, 예를 들어, 대상체에서 CNS-관련 상태의 치료 및 예방에 대한 옥시스테롤로서 역할을 하도록 설계된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은, 본원에 기재된 바와 같이, 일반적으로 혈액 뇌 장벽을 침투하도록 설계된다 (예를 들어, 혈액 뇌 장벽을 가로질러 수송되도록 설계됨). 본원에 사용된 조성은, 예를 들어, NMDA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA의 음성 알로스테릭 조절제 (NAM)로서 역할을 하고, NMDA 수용체 기능을 억제할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명,

예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, NMDA의 양성 알로스테릭 조절제 (PAM)로서 역할을 하고, NMDA 수용체 기능을 강화할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA 기능을 조정하지만, NMDA의 음성 알로스테릭 조절제 (NAM) 또는 양성 알로스테릭 조절제 (PAM)로서 역할을 하지는 않는다.

[0265] 일부 실시양태에서, 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 장애는 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 스테롤 합성 장애이다. 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 장애는 스미스-렘리-오퍼츠 증후군 (SLOS)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 테스모스테롤 로시스이다. 일부 실시양태에서, 장애는 시토스테롤혈증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 뇌건성 황색종증 (CTX)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 SC4MOL 유전자 돌연변이 (SMO 결핍)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 니만-픽 질환이다. 일부 실시양태에서, 장애는 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 페닐케톤뇨증에 연관된다.

[0267] NMDA-조정과 관련된 예시적인 상태는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염, 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CNS 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0268] NMDA-조정과 관련된 예시적인 CNS 상태는 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 (예를 들면, 전두측두엽 치매) 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들면, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질 오용-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 통증 (급성 및 만성 통증; 두통, 예를 들어, 편두통성 두통 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베 질환 및 결절성 경화증 복합증 (TSC) 포함), 졸중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅턴병 및 파킨슨병 포함) 및 이명을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 진정 또는 마취를 유도하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 적응 장애, 불안 장애, 인지 장애, 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애, 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애, 수면 장애, 물질-관련 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 신경발달 장애, 스테롤 합성 장애, 통증, 발작 장애, 졸중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 및 시각 장애, 청각 상실, 및 이명의 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 실시양태에서, 장애는 헌팅턴병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 파킨슨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 질환 (예를 들면, 루푸스)이다.

[0269] 또 다른 측면에서, 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 뇌 흥분성과 연관된 상태에 걸리기 쉽거나 앓는 대상체에서 뇌 흥분성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0270] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 약리학적 활성제의 조합을 제공한다. 본원에 제공된 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나, 또는 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함하나 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0271] 질환 및 장애

[0272] 스테롤 합성 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 예시적인 장애는 본원에 기재된다. 방법은 대상체, 예를 들어, 스테롤 합성 장애 예컨대 SLOS를 앓는 대상체에게 NMDA 수용체 조절 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 화합물은 본원에 기재된다.

[0273] 스테롤 합성 장애

[0274] 한 측면에서, 본원에는 스테롤 합성 장애의 치료 방법이 기재되어 있다. 콜레스테롤은 성장 및 발달에서 필수

적인 규칙을 갖는다. 다수의 분자에 대한 막 지질 및 전구체는 세포 성장 및 분화, 단백질 글리코실화 및 신호 경로에서 중요한 역할을 한다. 콜레스테롤의 생합성은 다수의 효소 및 중간체를 수반한다. 콜레스테롤 생합성에 관련된 임의의 효소에서의 결핍으로부터 발생하는 장애는 중간체의 축적 및 생체분자에서의 불균형을 야기하여 선천적 골격 기형, 이형 안면 특징, 정신운동 지연 및 성장 장애를 포함한 장애를 초래한다. 한 실시양태에서, 스테롤 합성 장애 또는 스테롤 합성 장애의 증상은 스테롤 합성 장애를 앓고 있는 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 NMDA 수용체 조정 화합물을 투여하여 치료될 수 있다. 추가의 장애는 하기에 기재되어 있다.

[0275] 스미스-램리-오피츠 증후군

[0276] 한 측면에서, 스미스-램리-오피츠 증후군 (또는 SLOS 또는 7-데히드로콜레스테롤 리덕타제 결핍)의 치료 방법이 기재되어 있다. SLOS는 콜레스테롤 합성의 선천 이상이다. 소두증, 중등도 내지 중증 지적 장애, 감각 과민성, 상동 행동, 이형 안면 특징 및 두번째/세번째 발가락의 합지증 이외에, 질환의 특징은 감소된 세레브로스테롤 (24(S)-히드록시콜레스테롤) 수준이다. SLOS는 콜레스테롤 합성 경로의 최종 효소에서의 결핍으로부터 발생하는 보통염색체 열성 유전 병태이며, 낮은 또는 낮은-정상 혈장 콜레스테롤 수준 및 증가된 7- 및 8-데히드로콜레스테롤 (DHC; 7DHC 및 8DHC) 수준을 야기한다. 통상적으로 사용되는 통상의 요법은식이 콜레스테롤 보충, 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 리덕타제 억제제 (HMG CoA 리덕타제 억제제, 또한 스타틴으로서 공지됨)를 사용한 처치 및 콜레스테롤 생성 및/또는 부착을 향상시키는 약제를 사용한 처치를 포함하며, 콜레스테롤의 잠재적 독성 전구체인 7DHC 및 8DHC의 축적을 감소시킨다.

[0277] 테스모스테롤로시스

[0278] 테스모스테롤로시스는 테스모스테롤 리덕타제의 결핍이며, SLOS와 유사한 표현형을 갖는다. 한 측면에서, 테스모스테롤로시스를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0279] 시토스테롤혈증

[0280] 시토스테롤혈증은 2종의 ATP-결합 카세트 (ABC) 수송체 유전자 (ABCG5 및 ABCG8)에서 변이에 의하여 야기되는 드문 보통염색체 열성 장애이다. 시토스테롤혈증은 장으로부터 식물성 스테롤 및 콜레스테롤의 흡수를 향상시킨다. 환자는 통상적으로 건 및 결절 황색종 및 조기 관상 동맥 질환을 나타낸다. 한 측면에서, 시토스테롤혈증을 본원에 기재된 화합물로 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0281] 뇌건성 황색종증 (CTX)

[0282] 한 측면에서, 뇌건성 황색종증 (또한 뇌 콜레스테롤증 또는 반 보게르트-웨러-엡스라인 증후군으로서 지칭됨)을 본원에 기재된 화합물로 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다. CTX는 스테롤 27-히드록실라제 효소를 생성하는, CYP27A1 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. 스테롤 27-히드록실라제는 콜레스테롤을 장에서 지방의 흡수에 중요한 담즙산 (예, 케노데옥시콜산)으로 대사시킨다. 효소 기능 이상은 조직내에서 콜레스테롤 축적을 초래할 수 있다. CTX는 성인에서의 비정상적 움직임, 저하된 정신 능력, 건 황색종, 백내장 및 유아기 설사를 특징으로 한다.

[0283] 메발로네이트 키나제 결핍 증후군 (MKD)

[0284] 메발로네이트 키나제 결핍 (또한 메발론산뇨증 (MKD의 더욱 중증인 형태) 또는 주기성 발열 증후군 (MKD의 보다 양성인 형태)을 갖는 고 IgD 증후군 (HIDS 또는 고이뮤노글로불린혈증 D로도 지칭됨)은 메발로네이트 키나제의 불충분한 활성의 결과로서 소변 중의 메발론산의 축적을 유발한다. MKD는 발달 지체, 근육긴장저하, 빈혈, 간 비장비대, 이형 양상, 정신 지체 및 전반적 성장 장애를 초래할 수 있다. 메발론산뇨증은 지연된 신체적 및 정신 발달, 성장 장애, 구토 및 설사와 함께 열의 재발 에피소드, 비대 간, 비장 및 림프절, 소두증 (작은 머리 크기), 백내장, 근긴장 저하, 저 신장증, 뚜렷한 안면 양상, 실조 및 빈혈을 특징으로 한다. HIDS는 종대성 림프절, 관절 통증, 위장관 문제 및 피부 발진과 관련된 열의 재발 에피소드를 특징으로 한다. 한 측면에서, MKD를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0285] SC4MOL 유전자 변이 (SMO 결핍증)

[0286] SC4MOL 유전자 결핍은 콜레스테롤 생합성 경로에서의 유전 장애 (예, 신규한 스테롤 옥시다제를 코딩하는 SC4MOL 유전자에서의 변이)이다. SC4MOL 결핍은 혈액, 피부 박편 또는 원발성 피부 섬유모세포에서 검출될 수 있는 디메틸 및 모노메틸 스테롤의 축적을 특징으로 한다. 한 측면에서, SMO 결핍을 본원에 기재된 화합물로

치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0287] 니만-피크병

[0288] 니만-피크병은 대사에 영향을 미치는 유전적 변이로부터 발생하는 리소좀 축적병이다. 니만-피크병은 신체의 물질 수송 불능으로 인하여 콜레스테롤 및 기타 지방 물질 (지질)의 비정상적인 축적을 초래한다. 축적은 발병된 부위를 손상시킨다.

[0289] 자폐증

[0290] 한 측면에서, 본원에는 자폐 스펙트럼 장애 또는 자폐증의 치료 방법이 기재되어 있다. 자폐 스펙트럼 장애 (ASD) 및 자폐증은 뇌 발달의 복합 장애의 군을 지칭한다. 자폐증은 통상적으로 사회적 상호작용, 예를 들면 언어적 및 비언어적 소통의 어려움을 특징으로 한다. 반복적 행동 또한 자폐증을 갖는 개체에서 보여진다. 자폐증은 지능 장애, 운동 협응 및 주의력 및 신체적 건강 문제, 예를 들면 수면 및 위장관 장애에서의 어려움과 관련될 수 있다. 자폐증을 갖는 개체는 시각적 기술, 음악, 수학 및 미술에서 탁월할 수 있다. 자폐증은 자폐 장애, 아동기 붕괴성 장애, 상세불명의 전반적 발달 장애 (PDD-NOS) 및 아스퍼 증후군을 지칭할 수 있다. 자폐증은 또한 시냅스뇌질환, 예를 들면 레트(Rett) 증후군, 유약 X 증후군, 앙겔만 증후군과 같은 자폐증의 단생 원인을 지칭한다.

[0291] 페닐케톤뇨증과 관련된 장애

[0292] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물로 페닐케톤뇨증과 관련된 장애 (예, 인지 장애)를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 페닐케톤뇨증은 저콜레스테롤혈증 및 감소된 비타민 D 상태를 초래할 수 있다. 총 및 저-밀도의 콜레스테롤 및 25-히드록시 비타민 D는 페닐케톤뇨증을 앓지 않는 대상체와 비교하여 페닐케톤뇨증을 앓는 대상체에서 감소되는 것으로 확인되었다 (Clin. Chim. Acta 2013, 416: 54-59). 24S-히드록시콜레스테롤 및 27S-히드록시콜레스테롤 및 7 α -히드록시콜레스테롤 (예를 들어, 각각 말초 및 간 콜레스테롤 제거를 나타냄)은 페닐케톤뇨증을 앓는 대상체에서 현저하게 감소되고, 7 β -히드록시콜레스테롤 (예를 들어, 산화성 스트레스를 반영함)은 페닐케톤뇨증을 앓고 있는 대상체에서 현저하게 증가된 것으로 밝혀졌다. 24S-OHC 및 7 β -히드록시콜레스테롤의 수준의 변화는 페닐알라닌 수준과 상관관계를 가지며, 27S-히드록시콜레스테롤 수준은 페닐케톤뇨증을 앓고 있는 대상체에서 25-히드록시 비타민 D 수준과 상관관계를 가질 수 있다.

[0293] 약어

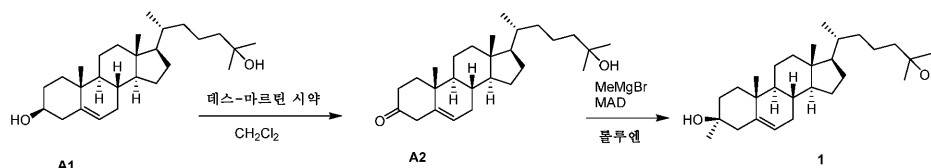
[0294] PCC: 피리디늄 클로로크로메이트; t-BuOK: 칼륨 tert-부톡시드; 9-BBN: 9-보라비시클로[3.3.1]노난; Pd(t-Bu₃P)₂: 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0); AcCl: 아세틸 클로라이드; i-PrMgCl: 이소프로필마그네슘 클로라이드; TBSCl: tert-부틸(클로로)디메틸실란; (i-PrO)₄Ti: 티타늄 테트라이소프로폭시드; BHT: 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페녹시드; Me: 메틸; Ph: 페닐; Et: 에틸; Bz: 벤조일; DCC: 디시클로헥실카르보다이미드; DCM: 디클로로메탄; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMP: 데스-마르틴 퍼아이오디난; EtOAc: 에틸 아세테이트; TEA: 트리에틸아민; AlaOH: 알라닌; Boc: t-부톡시카르보닐. Py: 피리딘; TBAF: 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드; THF: 테트라히드로푸란; TMS: 트리메틸실릴. MAD: 메틸 알루미늄 비스(2,6-디-tert-부틸-4-메틸페녹시드); Na₂SO₄: 황산나트륨; Na₂S₂O₃: 티오황산나트륨; PE: 석유 에테르; MeCN: 아세토니트릴; MeOH: 메탄올; Py: 피리딘, Boc: t-부톡시카르보닐; MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르.

[0295] 실시예

[0296] 본원에 기재된 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0297] 본원에 할당된 입체화학 (예를 들어, 스테로이드의 C25 또는 C27 위치의 "R" 또는 "S"의 할당)은 시험적으로 (예를 들어, 무작위로) 할당될 수 있다. 예를 들어, C25 위치는 절대 배위가 "S"인 경우에 "R" 배위로 그려질 수 있다. C25 위치는 절대 배위가 "R"인 경우 또한 "S" 배위로 그려질 수 있다.

[0298] 실시예 1. 화합물 1의 합성.



[0299]

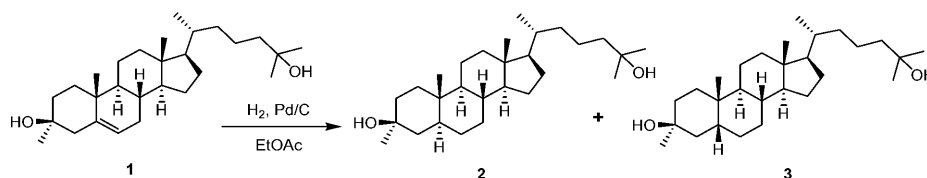
[0300] 단계 1. 건조 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 반응물 A1 (700 mg, 1.73 mmol)의 용액에 데스-마르틴 시약 (1.09 g, 2.59 mmol)을 0°C 에서 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:3, 15 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 A2를 조 잔류물 (700 mg)로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0301] 단계 2. 톨루엔 중 톨루엔 (10 mL) 중 BHT (2.29 g, 10.4 mmol)에 25°C 에서 2 M 중 AlMe_3 (2.61 mL, 5.22 mmol)의 용액의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 질소 하에 -78°C 에서 톨루엔 (5 mL) 중 A2 (700 mg, 1.74 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 추가의 30분 동안 교반한 후, MeMgBr (Et_2O , 1.74 mL 중 3.0 M, 5.22 mmol)을 -78°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, -78°C 의 포화 수성 NH_4Cl 용액 (30 mL)으로 킨칭하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 화합물 1 (120 mg, 17%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0302] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.99-1.98 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.46-1.17 (m, 28H), 1.11-0.92 (m, 8H), 0.67 (s, 3H).

[0303] LCMS R_t = 2분 크로마토그래피 중 1.503분, 10-80AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417, 실측치 $\text{C}_{28}\text{H}_{45} [\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 381.

[0304] 실시예 2. 화합물 2 및 3의 합성.



[0305]

[0306] 단계 1. EtOAc (10 mL) 중 화합물 1 (55 mg, 0.131 mmol)의 용액에 Pd/C (50 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 (50 psi) 하에 50°C 에서 12시간 동안 교반하고, 그 후 이를 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 화합물 2 (5 mg, 9%) 및 화합물 3 (47.8 mg, 87%) 둘 다를 각각 회백색 고체로서 수득하였다.

[0307] 화합물 2:

[0308] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 28H), 1.21-0.92 (m, 10H), 0.90 (s, 3H), 0.70-0.64 (m, 4H).

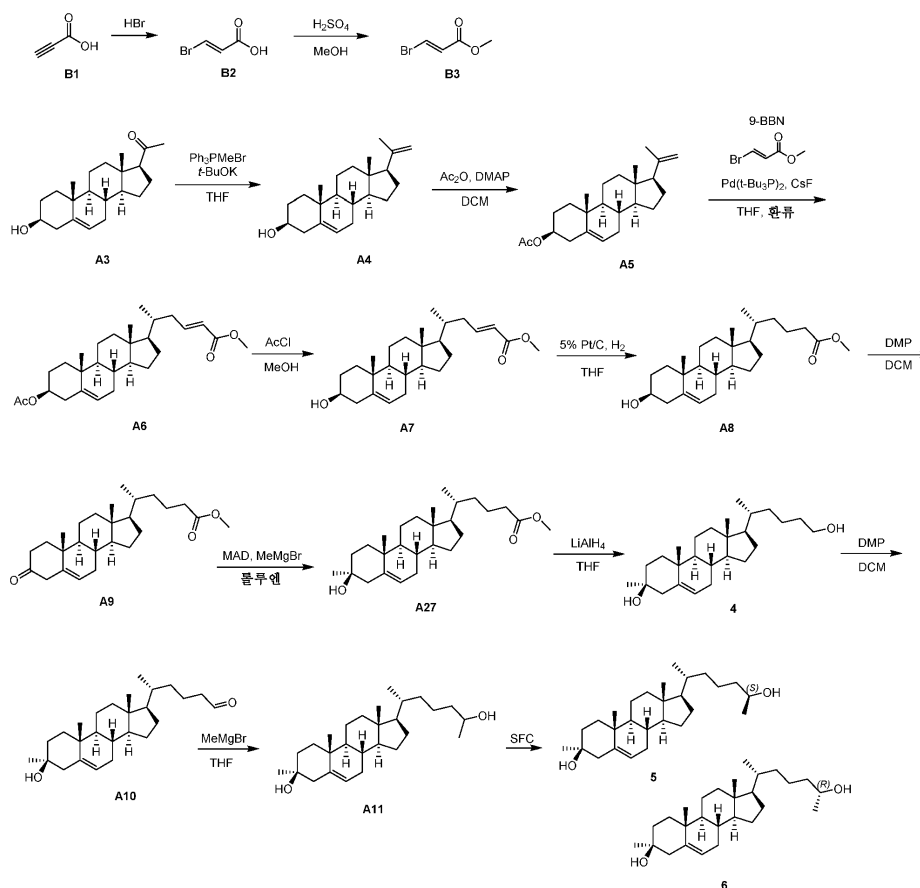
[0309] LCMS R_t = 2분 크로마토그래피 중 1.568분, 10-80AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419, 실측치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47} [\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383

[0310] 화합물 3:

[0311] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.98–1.79 (m, 5H), 1.75–1.57 (m, 2H), 1.55–0.98 (m, 34H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H).

[0312] LCMS R_t = 2분 크로마토그래피 중 1.590분, 10–80AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419, 실측치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47}[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383.

[0313] 실시예 3. 화합물 4, 5, 및 6의 합성.



[0314]

[0315] 단계 1. 40% HBr 중 프로피올산 B1 (20 g, 285 mmol)의 혼합물 (150 mL)을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에서 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 과량의 물로 세척하여 B2 (25 g, 58%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0316] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (br. s., 1H), 7.76 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H).

[0317] 단계 2. MeOH 중 B2 (8.5 g, 56.3 mmol)의 현탁액 (15 mL)에 98% H_2SO_4 (2.80 g, 28.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. 증류를 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켜 B3 (7 g, 75%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0318] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

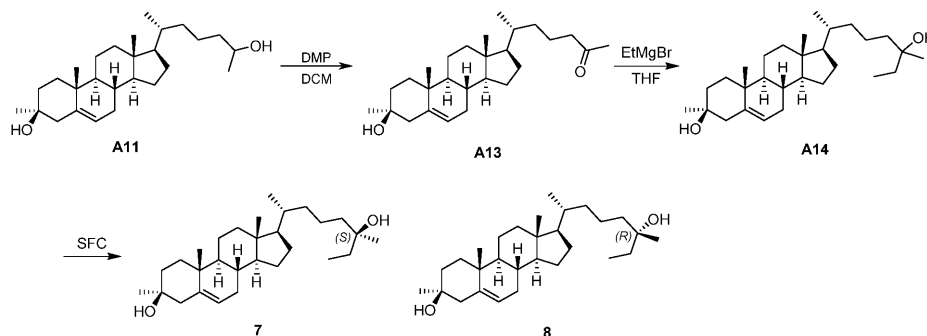
[0319] 단계 3. 무수 THF 중 Ph_3PMeBr (67.5 g, 189 mmol)의 현탁액 (300 mL)에 N_2 하에 $t\text{-BuOK}$ (21.2 g, 189 mmol)를 첨가하였다. 60°C에서 30분 동안 교반한 후, A3 (20 g, 63.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (500 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EtOAc = 15/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 A4 (18 g, 91%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

- [0320] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.39–5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.59–3.47 (m, 1H), 2.36–2.17 (m, 2H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.89–1.65 (m, 9H), 1.60–1.39 (m, 6H), 1.26–0.92 (m, 8H), 0.59 (s, 3H).
- [0321] 단계 4. 무수 DCM (150 mL) 중 A4 (18 g, 57.2 mmol)의 용액에 Ac_2O (8.75 g, 85.8 mmol) 및 DMAP (13.9 g, 114 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, DCM (3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 (150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 A5 (20 g, 99%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0322] 단계 5. 무수 THF (150 mL) 중 A5 (30 g, 84.1 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 30°C에서 9-BBN (THF 중 0.5 M, 185 mL, 92.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30°C로 냉각시키고, (E)-메틸 3-브로모아크릴레이트 (15.2 g, 92.5 mmol), CsF (25.5 g, 168 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (4.55 g, 8.40 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (300 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로부터 연화처리하여 A6 (20 g, 54%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0323] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00–6.90 (m, 1H), 5.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.66–4.53 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.36–2.24 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00–1.79 (m, 6H), 1.65–1.38 (m, 8H), 1.34–1.05 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H).
- [0324] 단계 6. 무수 MeOH (250 mL) 중 A6 (20 g, 45.1 mmol)의 현탁액에 AcCl (2.82 g, 36.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 MeOH을 제거하고, EtOAc (500 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 (500 mL), 염수 (300 mL 포함)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EtOAc/DCM = 8/1/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 A7 (12 g, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0325] 단계 7. THF (150 mL) 중 A7 (12 g, 29.9 mmol)의 용액에 5% Pt/C (2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기 및 H_2 로 여러 번 퍼징하고, H_2 풍선 하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 A8 (12 g, 100%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0326] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57–3.45 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 4H), 2.05–1.65 (m, 7H), 1.48–1.32 (m, 6H), 1.31–0.88 (m, 17H), 0.67 (s, 3H).
- [0327] 단계 8. DCM (300 mL) 중 A8 (27 g, 67.0 mmol)의 용액에 25°C에서 DMP (85.2 g, 201 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 (2 x 250 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A9 (27 g, 조 물질)을 오일로 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0328] 단계 9. 톨루엔 (250 mL) 중 BHT (88.8 g, 403 mmol)의 용액에 25°C 미만에서 AlMe_3 (100 mL, 201 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 적가하였다. 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (250 mL) 중 A9 (27 g, 67.3 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, MeMgBr (67.0 mL, 201 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -78°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C 내지 -50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78°C에서 포화 시트르산 용액 (400 mL)에 의해 켄칭하였다. 25°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 생성물 (18.5 g, 66%)을 수득하고, 생성물 70 mg을 재결정화 (PE/EtOAc = 10mL/2mL)하여 A27 (67 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0329] A27: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30–5.28 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.40–0.91 (m, 37H), 0.66 (s, 3H).

- [0330] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.562분, 10-80AB, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{43}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 399, 실측치 399.
- [0331] 단계 10. THF (135 mL) 중 $LiAlH_4$ (6.11 g, 161 mmol)의 용액에 THF (135 mL) 중 A27 (27 g, 64.8 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O (100 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF (2 x 100 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 EtOAc (100 mL)로 세척하여 화합물 4 (25 g, 100%)를 회백색 고체로서 수득하고, 생성물 30 mg을 재결정화 (EtOAc, 3 mL)하여 화합물 4 (27 mg)를 수득하였다.
- [0332] 화합물 4:
- [0333] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.20-0.90 (m, 37H), 0.67 (s, 3H).
- [0334] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.402분, 10-80AB, MS ESI 계산치 $C_{26}H_{45}O_2$ $[M+H]^+$ 389, 실측치 371 $C_{26}H_{43}O$ $[M+H-H_2O]^+$.
- [0335] 단계 11. DCM (180 mL) 중 화합물 4 (18 g, 46.3 mmol)의 용액에 0℃에서 DMP (58.5 g, 138 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ (2 x 150 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 A10 (13 g, 73%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0336] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.10-0.72 (m, 34H), 0.67 (s, 3H).
- [0337] 단계 12. THF (100 mL) 중 A10 (10 g, 25.8 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 MeMgBr (51 mL, 154 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (30 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 A11 (4.1 g, 40%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0338] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.99-0.76 (m, 40H), 0.67 (s, 3H).
- [0339] 단계 13. A11의 혼합물 (400 mg, 0.993 mmol)을 SFC 분리 (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5 μm ; 이동상: 초임계 CO_2 /MeOH/ $NH_3 \cdot H_2O$ = 55/45; 유량: 60ml/분; 파장: 220nm)에 의해 정제하여 화합물 5 (피크 1, 120 mg, 30%)를 회백색 고체로서, 그리고 화합물 6 (피크 2, 150 mg, 38%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0340] 화합물 5:
- [0341] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.27 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 12H), 1.32-0.87 (m, 22H), 0.68 (s, 3H).
- [0342] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.267분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{47}O_2$ $[M+H]^+$ 403, 실측치 $C_{27}H_{45}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 385.
- [0343] 화합물 6:
- [0344] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33-5.27 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.89-1.64 (m, 3H), 1.56-0.79 (m, 34H), 0.67 (s, 3H).

[0345] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.262분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{47}O_2$ $[M+H]^+$ 403, 실측치 $C_{27}H_{45}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 385.

[0346] 실시예 4. 화합물 7 및 8의 합성.



[0347]

[0348] 단계 1. DCM (40 mL) 중 A11 (3.6 g, 8.94 mmol)의 용액에 0℃에서 DMP (11.3 g, 26.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 $Na_2S_2O_3$ (60 ml)에 붓고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 15/1)에 의해 정제하여 A13 (1.4 g, 39%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0349] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33-5.31 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02-0.94 (m, 34H), 0.69 (s, 3H).

[0350] 단계 2. 무수 THF (10 mL) 중 A13 (288 mg, 0.718 mmol)의 용액에 N_2 하에 -10℃에서 EtMgBr (디에틸 에테르 중 3 M, 1.43 mL, 4.30 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM으로 용리시키면서 정제하여 A14 (105 mg, 34%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0351] 단계 3. A14 (105 mg, 0.244 mmol)를 SFC (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5 μm ; 이동상: 초임계 CO_2 /EtOH+ NH_3H_2O = 70/30; 유량: 60ml/분; 파장: 220nm)로 분리하여 화합물 7 (피크 1, 21.4 mg, 28%)을 회백색 고체로서, 그리고 화합물 8 (피크 2, 12.4 mg, 16%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0352] 화합물 7:

[0353] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.52-0.79 (m, 39H), 0.68 (s, 3H).

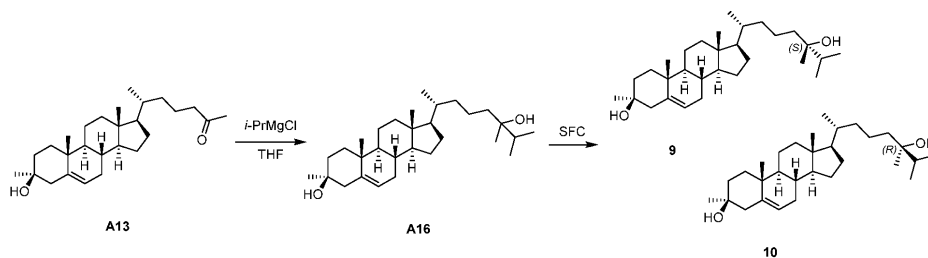
[0354] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.378분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{29}H_{51}O_2$ $[M+H]^+$ 431, 실측치 $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395.

[0355] 화합물 8:

[0356] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.52-0.83 (m, 38H), 0.68 (s, 3H).

[0357] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.374분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{29}H_{51}O_2$ $[M+H]^+$ 431, 실측치 $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395.

[0358] 실시예 5. 화합물 9 및 10의 합성.



[0359]

[0360] 단계 1. 무수 THF (5 mL) 중 A13 (500 mg, 1.24 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 i-PrMgCl (THF, 6.2 mL 중 2 M, 12.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 포화 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (DCM/아세톤 = 500/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 A16 (160 mg, 29%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0361] 단계 2. A16 (100 mg, 0.224 mmol)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5 μ m; 이동상: 초임계 CO_2 /EtOH+ NH_3H_2O = 65/35; 유량: 60ml/분; 파장: 220nm)로 분리하여 화합물 9 (피크 1, 26.2 mg, 26%)을 회백색 고체로서, 그리고 화합물 10 (피크 2, 18.8 mg, 19%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0362] 화합물 9:

[0363] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33-5.27 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.52-0.78 (m, 39H), 0.68 (s, 3H).

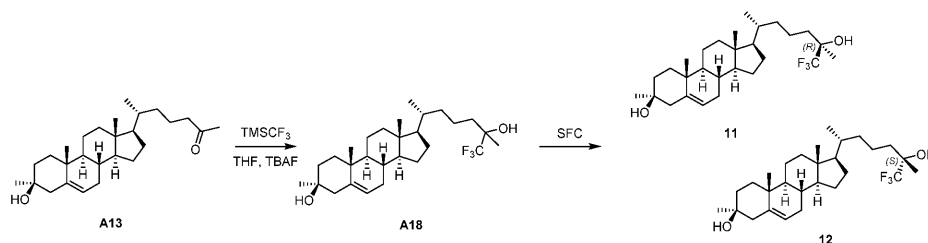
[0364] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.444분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{53}O_2$ $[M+H]^+$ 445, 실측치 $C_{30}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 409.

[0365] 화합물 10:

[0366] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 5H), 0.84-1.52 (m, 39H), 0.68 (s, 3H).

[0367] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.442분, 30-90AB, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{53}O_2$ $[M+H]^+$ 445, 실측치 $C_{30}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 409.

[0368] 실시예 6. 화합물 11 및 12의 합성.



[0369]

[0370] 단계 1. THF (5 mL) 중 A13 (300 mg, 0.748 mmol)의 용액에 $TMSCF_3$ (106 mg, 0.748 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. TBAF (271 mg, 1.04 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 물에 붓고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ (2 x 20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A18 (100 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0371] 단계 2. A18 (100 mg, 212 μ mol)을 SFC 분리 (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5 μ m; 이동상: 초임계 CO_2

/MeOH+NH₃H₂O = 70/30; 유량: 60ml/분; 파장:220nm)에 의해 정제하여 화합물 11 (피크 1, 25.6 mg, 26%) 및 화합물 12 (피크 2, 30 mg, 30%)를 희백색 고체로서 수득하였다.

화합물 11:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.32-0.82 (m, 19H), 0.68 (s, 3H).

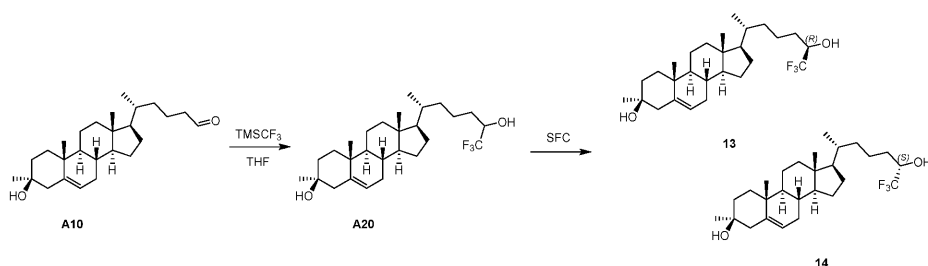
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.327분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, 실측치 453.

화합물 12:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 - 5.28 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 5H), 1.56 - 1.33 (m, 13H), 1.31 - 0.87 (m, 19H), 0.68 (s, 3H).

LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.320분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, 실측치 453.

실시예 7. 화합물 13 및 14의 합성.



단계 1. THF (5 mL) 중 용액 A10 (400 mg, 1.03 mmol)에 25℃에서 TMSCF₃ (365 mg, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TBAF (806 mg, 3.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시켜 A20 (190 mg, 40%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 8H), 1.31-1.05 (m, 11H), 1.01 (s, 9H), 0.68 (s, 3H).

LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.301분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₂F₃O [M -H₂O+H]⁺ 439, 실측치 439.

단계 2. A20 (190 mg, 0.416 mmol)을 25℃에서 SFC (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5μm; 이동상: 초임계 CO₂/MeOH+NH₃H₂O = 65/35; 유량: 60ml/분; 파장:220nm)에 의해 정제하여 화합물 13 (피크 1, 38.4 mg, 20%) 및 화합물 14 (피크 2, 47.6 mg, 25%)를 희백색 고체로서 수득하였다.

화합물 13:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.64 (m, 6H), 1.53 - 1.36 (m, 7H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 7H), 1.07 - 0.90 (m, 10H), 0.68 (s, 3H).

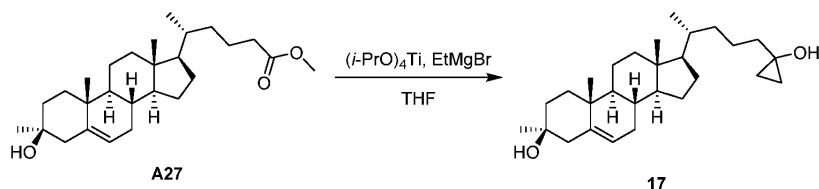
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.302분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₄F₃O₂ [M+H]⁺ 457, 실측치 C₂₇H₄₂F₃O [M+H-H₂O]⁺ 439.

화합물 14:

[0388] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34–5.28 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 4H), 1.89–1.59 (m, 7H), 1.54–1.34 (m, 8H), 1.32–1.21 (m, 2H), 1.20–1.05 (m, 8H), 1.04–0.90 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[0389] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.299분, 30–90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, 실측치 $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 439.

[0390] 실시예 8. 화합물 17의 합성.



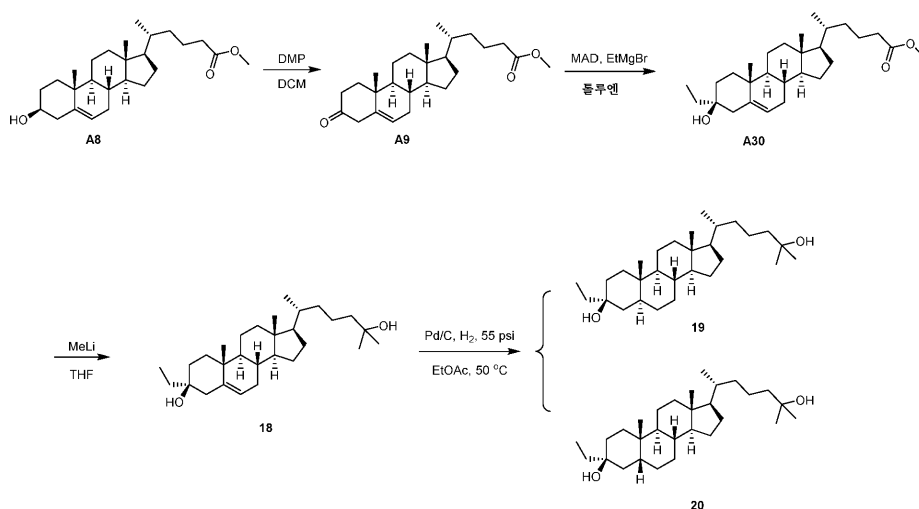
[0391]

[0392] 단계 1. 무수 THF (10 mL) 중 A27 (500 mg, 1.20 mmol) 및 $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (341 mg, 1.20 mmol)의 용액에 N_2 하에 25°C 에서 EtMgBr (디에틸 에테르, 1.39 mL 중 3 M, 4.19 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 셀라이트의 패드에 의해 여과하고, 여과물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EtOAc = 20/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 17 (220 mg, 44%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0393] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.27 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 3H), 1.88–1.63 (m, 5H), 1.54–1.34 (m, 10H), 1.29–0.90 (m, 19H), 0.76–0.65 (m, 5H), 0.47–0.40 (m, 2H).

[0394] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.294분, 30–90AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415, 실측치 $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 397.

[0395] 실시예 9. 화합물 18, 19, 및 20의 합성.

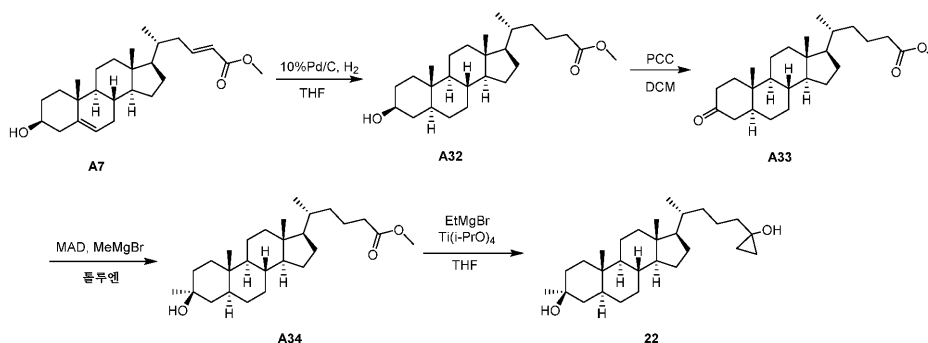


[0396]

[0397] 단계 1. DCM (20 mL) 중 A8 (1.4 g, 3.47 mmol)의 용액에 25°C 에서 DMP (2.94 g, 6.94 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C 에서 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO_3 (2 x 80 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 A9 (1.5 g, 조 물질)를 회백색 고체로서 수득하였다.

- [0398] 단계 2. 톨루엔 (20 mL) 중 BHT (4.93 g, 22.4 mmol)의 용액에 AlMe_3 (5.60 mL, 톨루엔 중 2 M, 11.2 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (20 mL) 중 A9 (1.5 g, 3.74 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. -70℃에서 EtMgBr (3.73 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl (100 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 $\text{PE/EtOAc} = 10/1$ 로 용리시키면서 정제하여 A30 (600 mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0399] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41-2.19 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.88-1.61 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.31-1.01 (m, 10H), 1.00-0.80 (m, 7H), 0.67 (s, 3H).
- [0400] 단계 3. THF (5 mL) 중 A30 (550 mg, 1.27 mmol)의 용액에 -70℃에서 MeLi (3.17 mL, 5.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 이 혼합물을 출발 물질 50 mg으로부터 합성된 또 다른 배치와 합하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 ($\text{PE/EtOAc} = 10/1$)에 의해 정제하여 화합물 18 (270 mg, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0401] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.30-1.17 (m, 11H), 1.15-1.01 (m, 8H), 0.99-0.81 (m, 9H), 0.68 (s, 3H).
- [0402] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.372분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431, 실측치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 395.
- [0403] 단계 4. EtOAc (10 mL) 중 화합물 18 (200 mg, 0.464 mmol)의 용액에 25℃에서 Pd/C (100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 H_2 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 EtOAc (2 x 40 mL)로 세척하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 $\text{PE/EtOAc} = 10/1$ 로 용리시키면서 정제하여 화합물 19 (6.6 mg) 및 화합물 20 (10.2 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0404] 화합물 19:
- [0405] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.02-1.95 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.52-1.31 (m, 14H), 1.27-1.16 (m, 14H), 1.14-0.99 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H), 0.65 (s, 3H).
- [0406] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.432분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, 실측치 $\text{C}_{29}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397.
- [0407] 화합물 20:
- [0408] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.49-1.29 (m, 10H), 1.21 (s, 13H), 1.13-0.95 (m, 8H), 0.94-0.84 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (s, 4H).
- [0409] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.431분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, 실측치 $\text{C}_{29}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397.

[0410] 실시예 10. 화합물 22의 합성.



[0411]

[0412] 단계 1. THF (30 mL) 중 A7 (3 g, 7.48 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 600 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, H₂로 3회 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 H₂ 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 A32 (3 g, 99%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0413] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 10H), 1.14-0.77 (m, 15H), 0.68-0.57 (m, 4H).

[0414] 단계 2. DCM (30 mL) 중 A32 (3 g, 7.41 mmol)의 용액에 25℃에서 PCC (3.19 g, 14.8 mmol) 및 실리카 겔 (4 g, 66.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 (PE/EtOAc = 50/1에서 10/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피 하에 정제하여 A33 (2.4 g)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0415] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 2.44-2.19 (m, 5H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.89-1.64 (m, 3H), 1.53-0.82 (m, 24H), 0.76-0.66 (m, 4H).

[0416] 단계 3. 톨루엔 (25 mL) 중 BHT (7.88 g, 35.7 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 AlMe₃ (8.9 mL, 17.8 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. -70℃에서 톨루엔 (5 mL) 중 A33 (2.4 g, 5.96 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeMgBr (5.93 mL, 17.8 mmol, 디에틸 에테르 중 3M)을 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 (100 mL)으로 토크하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 염수 (3 x 300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc = 30/1에서 10/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 A34 (2 g)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0417] A34:

[0418] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.40-1.21 (m, 13H), 1.18-0.99 (m, 7H), 0.95-0.86 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[0419] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.372분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₇O₂ [M+H]⁺ 418.3, 실측치 401 [M+H-H₂O]⁺.

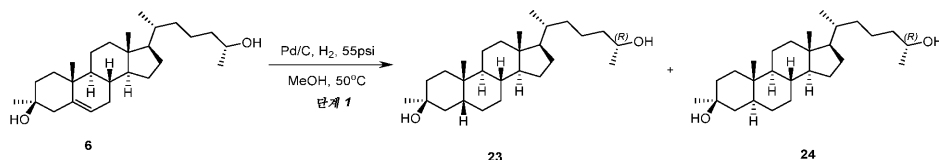
[0420] 단계 4. THF (10 mL) 중 A34 (300 mg, 0.716 mmol) 및 Ti(i-PrO)₄ (203 mg, 0.716 mmol)의 용액에 EtMgBr (디에틸 에테르 중 3 M, 713 μL, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (5 mL)로 토크하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EtOAc = 20/1-10/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 22 (77 mg, 26%)를 회백색 고

체로서 수득하였다.

[0421] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00–1.92 (m, 1H), 1.84–1.61 (m, 6H), 1.53–0.83 (m, 30H), 0.80 (s, 3H), 0.76–0.71 (m, 2H), 0.69–0.60 (m, 4H), 0.47–0.40 (m, 2H).

[0422] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.317분, 30–90AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ + 417$, 실측치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}] + 399$.

[0423] 실시예 11. 화합물 23 및 24의 합성.



[0424]

[0425] 단계 1. MeOH (10 mL) 중 화합물 6 (50 mg, 0.124 mmol)의 용액에 Pd/C (10wt%, 26.6 mg, 24.8 mmol)를 첨가하였다. H_2 에 의해 3회 탈기한 후, 반응 혼합물을 H_2 (55 Psi) 하에 50°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 15/1)에 의해 정제하여 화합물 23 (10 mg, 20%)을 백색 고체로서, 그리고 화합물 24 (10 mg, 20%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0426] 화합물 23:

[0427] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81–3.75 (m, 1H), 1.96–0.90 (m, 38H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H).

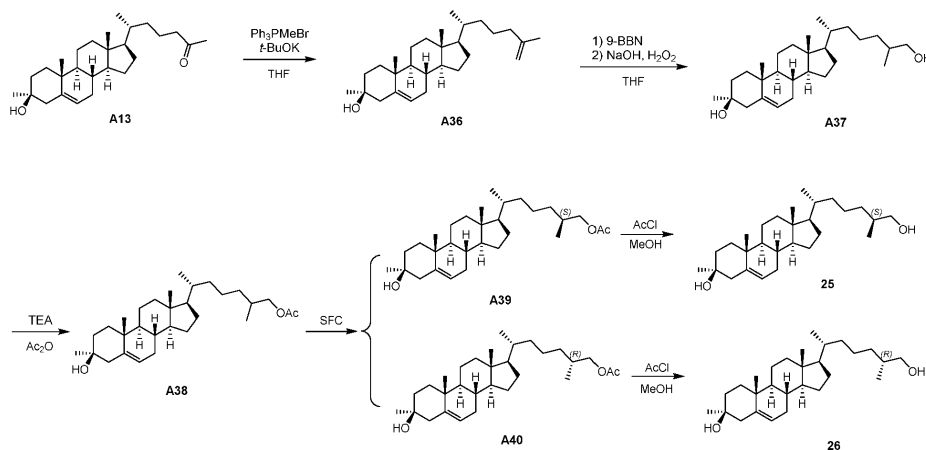
[0428] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.293분, 30–90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 405$, 실측치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ 369$.

[0429] 화합물 24:

[0430] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80–3.75 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 1H), 1.75–0.70 (m, 38H), 0.80 (s, 3H), 0.70–0.60 (m, 4H).

[0431] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.282분, 30–90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ 405$, 실측치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+ 369$.

[0432] 실시예 12. 화합물 25 및 26의 합성.



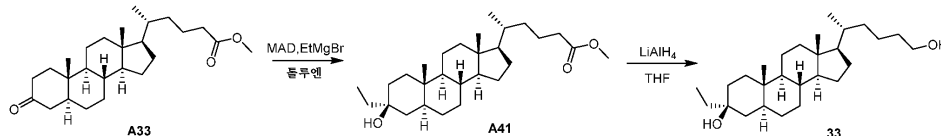
[0433]

- [0434] 단계 1. THF (10 mL) 중 t-BuOK (838 mg, 7.47 mmol)의 용액에 60℃에서 Ph₃PMeBr (2.66 g, 7.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. A13 (1 g, 2.49 mmol)을 60℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 물 (30 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 A36 (0.9 g, 90%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0435] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 5H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.56-1.20 (m, 11H), 1.19-1.06 (m, 6H), 1.06-0.99 (m, 5H), 0.99-0.78 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).
- [0436] 단계 2. THF (5 mL) 중 A36 (800 mg, 2 mmol)의 용액에 0℃에서 9-BBN (40 mL, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. NaOH (13.3 mL, 40 mmol, 3M) 및 H₂O₂ (1.2 mL, 40 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na₂S₂O₃ (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A37 (400 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0437] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.27 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 5H), 1.53-1.21 (m, 10H), 1.20-0.87 (m, 23H), 0.68 (s, 3H).
- [0438] 단계 3. DCM (10 mL) 중 A37 (500 mg, 1.19 mmol)의 용액에 25℃에서 TEA (240 mg, 2.38 mmol) 및 Ac₂O (181 mg, 1.78 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃ (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 x 10 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 A38 (450 mg, 82%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0439] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 5H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.32-1.09 (m, 10H), 1.09-0.97 (m, 7H), 0.97-0.87 (m, 7H), 0.68 (s, 3H).
- [0440] 단계 4. A38 (450 mg)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AD 250x30mm I.D., 5 μm; 이동상: 초임계 CO₂ /MeOH+NH₃H₂O = 60/40; 유량: 60ml/분; 파장:220nm)에 의해 정제하여 A39 (200 mg) 및 A40 (150 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0441] 단계 5. MeOH (10 mL) 중 A39 (200 mg, 0.435 mmol)의 용액에 25℃에서 AcCl (17.0 mg, 0.217 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, THF (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 25 (100 mg, 55%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0442] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.87-1.57 (m, 6H), 1.52-1.34 (m, 7H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.18-0.89 (m, 22H), 0.68 (s, 3H).
- [0443] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.328분, 30-90 AB_E, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₉O₂ [M+H]⁺ 417, 실측치 C₂₈H₄₇O [M+H-H₂O]⁺ 399.
- [0444] 단계 6. MeOH (10 mL) 중 A40 (150 mg, 0.326 mmol)의 용액에 25℃에서 AcCl (12.7 mg, 0.163 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, THF (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc = 20/1에서 8/1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 26 (90 mg, 66%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0445] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H),

1.87-1.58 (m, 5H), 1.51-0.89 (m, 33H), 0.68 (s, 3H).

[0446] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.320분, 30-90 AB_E, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{49}O_2$ $[M+H]^+$ 417, 실측치 $C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 399.

[0447] 실시예 13. 화합물 33의 합성.



[0448]

[0449] 단계 1. 톨루엔 (100 mL) 중 BHT (32.6 g, 148 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (37.2 mL, 톨루엔 중 2 M, 74.4 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (100 mL) 중 A33 (10 g, 24.8 mL)을 -70℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. EtMgBr (28.4 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M, 74.4 mmol)을 -70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산 (2 L)에 부었다. 수층을 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE:EtOAc = 10:1로 용리시키면서 정제하여 A41 (8 g, 75%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0450] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 15H), 1.14-0.80 (m, 18H), 0.69-0.55 (m, 4H).

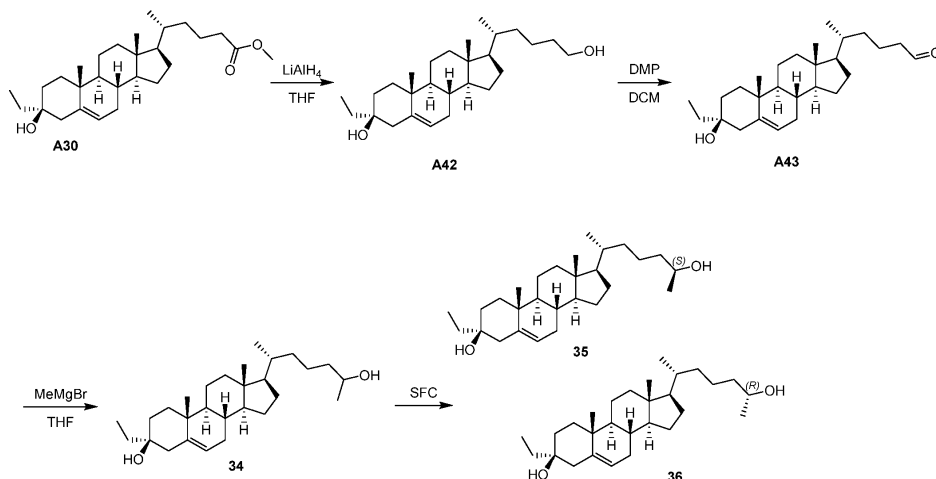
[0451] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.376분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 415, 실측치 415.

[0452] 단계 2. THF (50 mL) 중 A41 (2 g, 4.62 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $LiAlH_4$ (263 mg, 6.93 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 1 M HCl (30 mL)에 의해 킨칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물 33 (1.3 g, 70%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 화합물 33 100 mg을 MeCN/DCM (10 mL/10 mL)으로부터 재결정화하여 화합물 33 (30 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0453] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68-3.60 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 7H), 1.14-0.95 (m, 7H), 0.93-0.81 (m, 9H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.68-0.58 (m, 4H).

[0454] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.279분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 387, 실측치 387.

[0455] 실시예 14. 화합물 34, 35, 및 36의 합성.



[0456]

[0457] 단계 1. THF (30 mL) 중 A30 (2 g, 4.64 mmol)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄ (260 mg, 6.85 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 물/THF (20 mL, 1/1)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 A42 (1.7 g)를 회백색 고체로서 추출하고, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0458] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 7H), 1.60-1.35 (m, 10H), 1.25-1.15 (m, 5H), 1.10-0.80 (m, 17H), 0.67 (s, 3H).

[0459] 단계 2. DCM (150 mL) 중 A42 (1.7 g, 4.22 mmol)의 용액에 30℃에서 DMP (3.2 g, 7.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가한 후, 이어서 NaHCO₃ (4 g, 고체)를 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 Na₂S₂O₃ (2 x 200 mL), 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 A43 (2.1 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0460] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.85-0.90 (m, 28H), 0.85-0.75 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

[0461] 단계 3. THF (20 mL) 중 A43 (1 g, 조 물질)의 용액에 N₂ 하에 -70℃에서 메틸마그네슘 브로마이드 (2.5 mL, 7.5 mmol, 에테르 중 3M)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH₄Cl (20 mL), EtOAc (20 mL) 및 H₂O (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 포화 NaCl (2 x 60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE: EtOAc = 100: 1에서 12: 1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 34 (520 mg, 불순)을 회백색 고체로서 수득하였다. 화합물 34 (520 mg, 불순)를 80℃에서 CH₃CN (50 mL)에 의해 연화처리하여 순수한 화합물 34 27 mg을 회백색 고체로서 수득하였으며, 불순한 화합물 34 400 mg을 SFC에 사용하였다.

[0462] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.85-1.55 (m, 6H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.25-0.90 (m, 20H), 0.85-0.75 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

[0463] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.295분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₇O [M-H₂O+H]⁺ 399, 실측치 399.

[0464] 단계 3. 화합물 35 (400 mg, 불순)를 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5μm); 조건: 0.1% NH₃H₂O MeOH, 40% B; 유량 (ml/분): 60)에 의해 정제하여 화합물 35 (79 mg) 및 화합물 36 (59 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0465] 화합물 35:

[0466] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H),

1.90-1.60 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 11H), 1.25-0.90 (m, 17H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

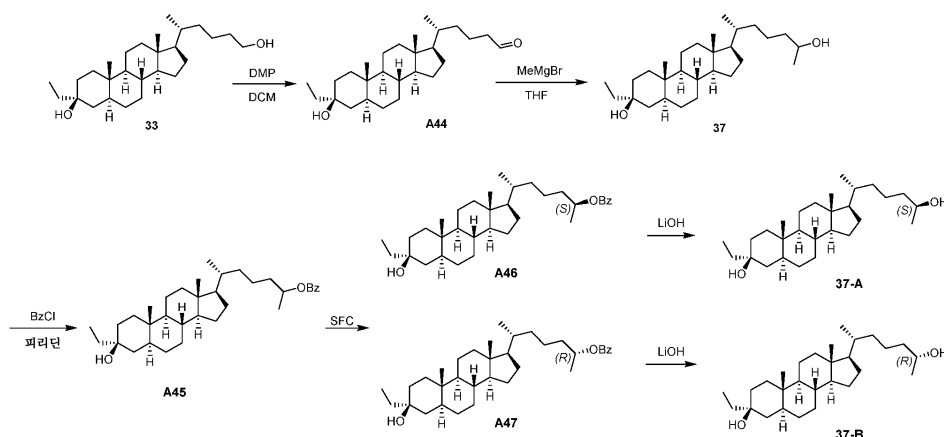
[0467] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.295분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 $[M-H_2O+H]^+$ 399, 실측치 399.

[0468] 화합물 36:

[0469] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.50-1.17 (m, 11H), 1.14-0.90 (m, 17H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

[0470] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.295분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 399, 실측치 399.

[0471] 실시예 16. 화합물 37, 37-A, 및 37-B의 합성.



[0472]

[0473] 단계 1. DCM (20 mL) 중 화합물 33 (500 mg, 1.23 mmol)의 용액에 20℃에서 DMP (1.04 g, 2.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 포화 $NaHCO_3$ (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 분리하였다. 수성 상을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $Na_2S_2O_3$ (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 A44 (500 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0474] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 9H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 6H), 1.12-0.97 (m, 7H), 0.94-0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.66-0.62 (m, 4H).

[0475] 단계 2. THF (20 mL) 중 A44 (500 mg, 1.24 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 MeMgBr (2.06 mL, 3.0 M, 6.19 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 50 mL에 의해 켄칭하고, EtOAc 50 mL로 추출하였다. 분리된 유기 상을 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 0%~40%)에 의해 정제하여 화합물 37 (350 mg, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 27 mg을 전달하였다.

[0476] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85-3.72 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.50-1.27 (m, 11H), 1.26-1.16 (m, 8H), 1.14-0.95 (m, 7H), 0.93-0.79 (m, 11H), 0.67-0.59 (m, 4H).

[0477] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.297분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 383, 실측치 383.

[0478] 단계 3. 피리딘 (10 mL) 중 화합물 37 (300 mg, 0.716 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (501 mg, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x

20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1N HCl (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~15%)에 의해 정제하여 A45 (270 mg, 72%)를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0479] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.15 (m, 23H), 1.10-0.75 (m, 20H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[0480] 단계 4. A45 (270 mg, 0.516 mmol)를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5μm); 조건: 0.1% NH₃.H₂O EtOH; 구배 35%B; 구배 시간(분):30; 유량(ml/분):60)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 A46 (피크 1, 90 mg) 및 백색 고체로서의 A47 (피크 2, 100 mg)을 수득하였다.

[0481] A46:

[0482] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 14H), 1.20-1.10 (m, 7H), 1.10-0.75 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[0483] A47:

[0484] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 7H), 1.55-1.20 (m, 20H), 1.20-0.80 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[0485] 단계 5. THF (5 mL) 중 A46 (90 mg, 0.17 mmol)의 용액에 25°C에서 MeOH (2 mL) 및 LiOH.H₂O의 용액 (72 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 8 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬-칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%, 50분)에 의해 정제하여 화합물 37-A (28 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0486] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.70 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.35-1.20 (m, 17H), 1.20-0.80 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H).

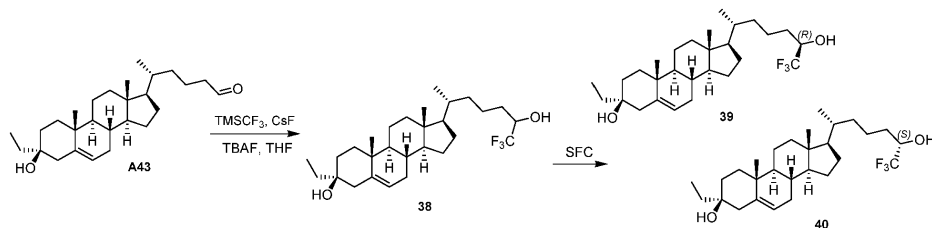
[0487] HPLC Rt = 8분 크로마토그래피 중 6.82분, 30-90_AB_1.2ml_E, MS MS ESI 계산치 C₂₈H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 383, 실측치 383.

[0488] 단계 6. THF (5 mL) 중 A47 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 25°C에서 MeOH (2 mL) 및 LiOH.H₂O의 용액 (80 mg, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 8 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬-칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%, 50분)에 의해 정제하여 화합물 37-B (57 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0489] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.70 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 7H), 1.55-1.30 (m, 11H), 1.25-1.15 (m, 9H), 1.10-0.75 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[0490] HPLC Rt = 8분 크로마토그래피 중 6.78분, 30-90_AB_1.2ml_E, MS MS ESI 계산치 C₂₈H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 383, 실측치 383.

[0491] 실시예 17. 화합물 38, 39 및 40의 합성.



[0492]

[0493] 단계 1. THF (15 mL) 중 A43 (1 g, 조 물질) 및 CsF (200 mg, 1.31 mmol)의 용액에 질소 하에 0℃에서 TMSCF₃ (1.76 g, 12.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TBAF (15 mL, THF 중 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 혼합물 10 mL로 농축시키고, DCM (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 물 (3 x 50 mL), 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-25%, 80 분)에 의해 정제하여 화합물 38 (400 mg, 조 물질)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0494] 화합물 38 (400 mg, 조 물질)을 80℃에서 CH₃CN (30 mL)로 연화처리하여 화합물 38 (310 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0495] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.30 (m, 9H), 1.25-0.90 (m, 17H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H).

[0496] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.308분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, 실측치 453.

[0497] 단계 2. 화합물 38 (300 mg)을 SFC (칼럼:AD (250mm*30mm,5um; 조건:0.1% NH₃H₂O IPA, 35% B; 유량(ml/분): 60;)에 의해 정제하여 화합물 39 (68 mg, 23%) 및 화합물 40 (39 mg, 13%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0498] 화합물 39:

[0499] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.25-0.90 (m, 16H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

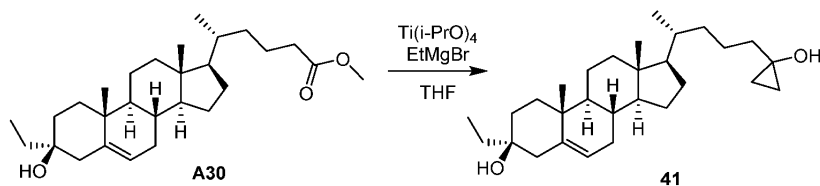
[0500] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.307분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, 실측치 453.

[0501] 화합물 40:

[0502] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.25 (m, 13H), 1.20-0.90 (m, 13H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

[0503] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.302분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, 실측치 453.

[0504] 실시예 18. 화합물 41의 합성.



[0505]

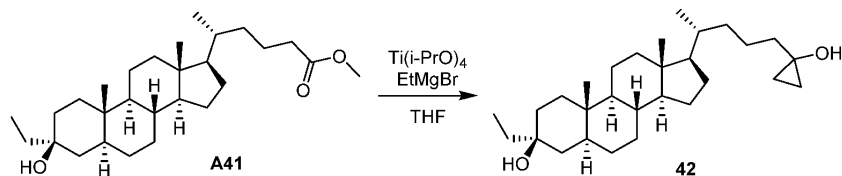
[0506] THF (10 mL) 중 A30 (100 mg, 0.232 mmol) 및 Ti(i-PrO)₄ (65.9 mg, 0.232 mmol)의 현탁액에 N₂ 하에 20℃에서 EtMgBr (0.27 mL, 0.812 mmol)을 적가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH₄Cl 0.4 mL에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 0%~30

%)에 의해 정제하여 화합물 41 (42 mg, 42%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0507] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.23 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 11H), 1.33-1.00 (m, 11H), 0.99-0.81 (m, 8H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.47-0.41 (m, 2H).

[0508] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.309분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[0509] 실시예 19. 화합물 42의 합성.



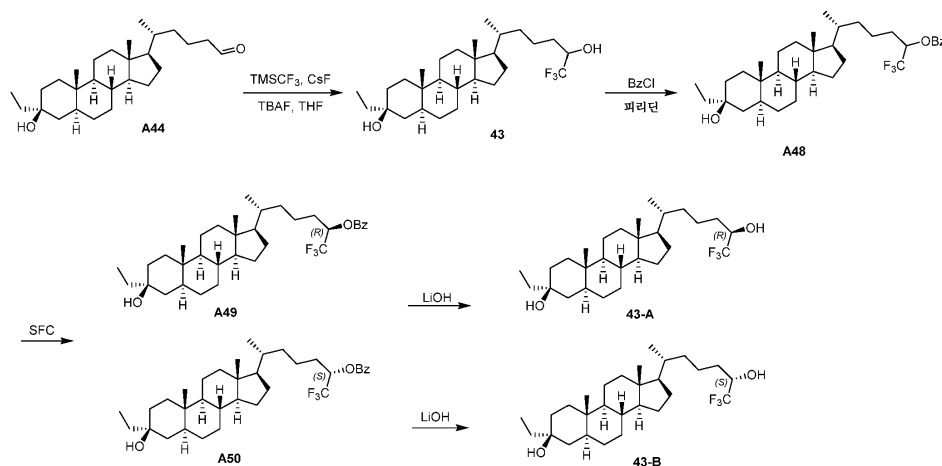
[0510]

[0511] THF (10 mL) 중 A41 (150 mg, 0.346 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (98.3 mg, 0.346 mmol)의 현탁액에 N_2 하에 20°C 에서 EtMgBr (0.4 mL, 1.21 mmol)을 적가하였다. 20°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl 0.4 mL에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 0%~30%)에 의해 정제하여 화합물 42 (78 mg, 52%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00-1.92 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 10H), 1.29-1.16 (m, 5H), 1.14-0.96 (m, 7H), 0.94-0.81 (m, 11H), 0.75-0.71 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 4H), 0.46-0.42 (m, 2H).

[0513] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.343분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 395, 실측치 395.

[0514] 실시예 20. 화합물 43, 43-A, 및 43-B의 합성.



[0515]

[0516] 단계 1. THF (20 mL) 중 A44 (800 mg, 1.98 mmol) 및 CsF (150 mg, 0.99 mmol)의 현탁액에 N_2 하에 0°C 에서 TMSCF_3 (843 mg, 5.93 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 20°C 에서 1시간 동안 교반한 후, TBAF (9.89 mL, 9.89 mmol, THF 중 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 50 mL에 의해 켄칭하고, EtOAc 50 mL로 추출하였다. 분리된 유기 상을 염수 100 mL로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 0%~40%)에 의해 정제하여 화합물 43 (400 mg, 42%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0517] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98-3.85 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 7H), 1.53-1.31 (m, 10H), 1.28-1.16 (m, 5H), 1.15-0.95 (m, 7H), 0.94-0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.60

(m, 4H).

- [0518] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.351분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, 실측치 455.
- [0519] 단계 2. 피리딘 (10 mL) 중 화합물 43 (350 mg, 0.740 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (416 mg, 2.96 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1N HCl (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~20%)에 의해 정제하여 A48 (200 mg, 47%)을 투명한 오일로서 수득하였다.
- [0520] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.05 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 12H), 1.35-1.15 (m, 9H), 1.10-0.90 (m, 8H), 0.90-0.75 (m, 9H), 0.70-0.50 (m, 4H).
- [0521] 단계 3. A48 (200 mg)을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5 μ m); 조건: 0.1% NH_3H_2O MeOH, 40% B; 유량(ml/분): 60)에 의해 정제하여 A49 (40 mg, 20%)를 오일로서, 그리고 A50 (70 mg, 35%)을 희백색 고체로서 수득하였다.
- [0522] 단계 4. THF (2 mL) 중 A49 (40 mg)에 25°C에서 MeOH (1 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 LiOH· H_2O (16.6 mg, 0.69 mmol)의 용액의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 43-A (20 mg, 불순)를 희백색 고체로서 수득하였으며, 이를 25°C에서 CH_3CN (2 mL)로 연화처리한 다음, 필터 케이크를 80°C에서 CH_3CN (20 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 진공 하에 농축시켜 43-A (6 mg, 31%)를 희백색 고체로서 수득하였다.
- [0523] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00-3.85 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.55-1.20 (m, 16H), 1.15-0.75 (m, 18H), 0.70-0.55 (m, 4H).
- [0524] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.319분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, 실측치 455.
- [0525] 단계 5. THF (3 mL) 중 A50 (70 mg)에 25°C에서 MeOH (2 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 LiOH· H_2O (50.7 mg, 1.2 mmol)의 용액의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (2 x 6 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%, 1 시간)에 의해 정제하여 43-B (40 mg, 불순)를 오일로서 수득하였으며, 이를 80°C에서 CH_3CN 4 mL로부터 재결정화하여 43-B (23 mg, 58%)를 희백색 고체로서 수득하였다.
- [0526] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00-3.85 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.55-1.20 (m, 16H), 1.15-0.75 (m, 18H), 0.70-0.55 (m, 4H).
- [0527] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.315분, 30-90AB_E, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, 실측치 455.
- [0528] 물질 및 방법
- [0529] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음이 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 변경될 수 있으나, 이러한 조건은 통상의 최적화에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0530] 추가적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 바와 같이, 통상적인 보호기는 특정한 관능기가 목적하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하는데 필요할 수 있다. 특정한 작용기에 적합한 보호기뿐 아니라, 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 수많은 보호기 및 그의 도입 및 제거는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition,

Wiley, New York, 1991] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

- [0531] 본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, HPLC 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 포함한다 (그러나 이에 제한되지는 않음). 하기 계획은 본원에 열거된 바 있는 대표적인 신경활성 스테로이드의 제조에 관해서 상세하게 제시된다. 본원에 제공된 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되거나 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다. 본원에 제공된 거울상 이성질체/부분입체 이성질체의 분리/정제에 사용하기 위해 이용가능한 예시적인 키랄 칼럼은 키랄팩® AD-10, 키랄셀(CHIRALCEL)® OB, 키랄셀® OB-H, 키랄셀® OD, 키랄셀® OD-H, 키랄셀® OF, 키랄셀® OG, 키랄셀® OJ 및 키랄셀® OK를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0532] 본원에 보고된 $^1\text{H-NMR}$ (예를 들어, 약 0.5 내지 약 4 ppm의 δ (ppm) 범위의 경우)은 화합물의 NMR 스펙트럼의 예시적인 해석 (예를 들어, 예시적인 최대 통합)이라고 이해될 것이다. 정제용 HPLC에 대한 예시적 일반적인 방법: 칼럼: 워터스 알브릿지(Waters RBridge) 프랩 10 μm C18, 19*250 mm. 이동상: 아세트ونی트릴, 물 (NH_4HCO_3) (30 L 물, 24 g NH_4HCO_3 , 30 mL $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). 유량: 25 ml/분
- [0533] 분석용 HPLC에 대한 예시적인 일반적 방법: 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세트ونی트릴 구배: 1.6 또는 2 분에서 5%-95% B 유량: 1.8 또는 2 mL/분; 칼럼: 45°C에서 엑스브리지 C18, 4.6*50mm, 3.5 μm .
- [0534] NMDA 강화
- [0535] NMDA 강화를 NMDA 수용체를 발현하는 포유동물 세포의 어느 전세포 패치 클램프를 사용하여 평가하였다.
- [0536] 포유동물 세포 (이온웍스 바라쿠다 (IWB))의 전-세포 패치 클램프
- [0537] 전-세포 패치-클램프를, 포유동물 세포에서 발현되는 GluN1/GluN2A 글루타메이트 수용체에 대한 화합물의 효과를 연구하는데 사용하였다. 결과는 표 1에 제시한다.
- [0538] HEK293 세포를 아데노바이러스 5 DNA에 의해 형질전환하고 인간 GRIN1/GRIN2A 유전자를 코딩하는 cDNA로 형질감염시켰다. 발현 플라스미드에 포함된 G418 및 제오신-저항 유전자 및 배지 중 G418 및 제오신으로 유지된 선택 압력을 사용하여 안정한 형질감염체를 선택하였다. 세포는 10% 태아 소 혈청, 100 $\mu\text{g/ml}$ 페니실린 G 나트륨, 100 $\mu\text{g/ml}$ 스트렙토마이신 술페이트, 100 $\mu\text{g/ml}$ 제오신, 5 $\mu\text{g/ml}$ 블라스티시딘 및 500 $\mu\text{g/ml}$ G418로 보충된 더블코 변형 이글 배지/영양소 혼합물 (D-MEM/F-12) 중에서 배양하였다.
- [0539] 시험 물질 효과는 8-점 집중-반응 포맷 (4개 반복 웰/농도)로 평가하였다. 모든 시험 및 대조 용액은 0.3% DMSO 및 0.01% 콜리포르(Kolliphor)® EL (C5135, 시그마(Sigma))을 함유하였다. 시험 물질 제제를 자동화 액체 취급 시스템 (사이클론(SciClone) ALH3000, 캘리퍼 라이프사이언스(Caliper LifeSciences))를 사용하여 384-웰 화합물 플레이트에 로딩하였다. 측정은 이 절차에 따라 이온 웍스 바라쿠다 플랫폼을 사용하여 수행하였다:
- [0540] 전기생리학적 절차:
- [0541] a) 세포내 용액 (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl_2 , 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. CsOH로 pH 7.2로 조정한다.
- [0542] b) 세포외 용액, HB-PS (mM 단위의 조성): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl_2 , 5; HEPES, 10; 글루코스, 10; pH는 NaOH로 7.4로 조정하였다 (사용할 때까지 냉장시킴).
- [0543] c) 유지 전위: -70 mV, 효능제/ PAM 적용 동안 전위: -40 mV.
- [0544] 기록 절차:
- [0545] a) 세포외 완충제를 PPC 플레이트 웰 (웰 당 11 μL) 내로 로딩할 것이다. 세포 현탁액을 PPC 평면 전극의 웰에 피펫팅 (웰 당 9 μL)할 것이다.
- [0546] b) 전-세포 기록 배위를, 내장 패치 클램프 증폭기에 의해 막 전류를 기록하면서 패치 천공을 통해 확립할 것이다.
- [0547] c) 2회 기록 (스캔)을 수행할 것이다. 첫째로, 시험 물질 단독의 사전-적용 동안 (사전-적용의 기간 - 5분) 및 둘째로, 양성 조정 효과를 검출하기 위한 시험 물질 및 효능제 (EC_{20} L-글루타메이트 및 30 μM 글리신) 공동-적

용 동안.

[0548] 시험 물질 투여: 제1 사전-적용은 20 μL의 2X 농축 시험 물질 용액의 첨가, 및 두번째로, 10 μL/s에서의 20 μL의 1X 농축 시험 물질 및 효능제의 첨가 (2초의 총 적용 시간)로 구성될 것이다.

[0549] 표 1.

구조	3 μM에서의 GluN2A PCA IWB Ephys %강화
화합물 1	B
화합물 2	A
화합물 4	A
화합물 5	A
화합물 6	B
화합물 7	A
화합물 8	A
화합물 9	A
화합물 10	B
화합물 11	A

[0550]

구조	3 μ M에서의 GluN2A PCA IWB Ephys %강화
화합물 12	A
화합물 13	A
화합물 14	B
화합물 15	A
화합물 17	A
화합물 18	B
화합물 19	B
화합물 22	B
화합물 23	A
화합물 24	B
화합물 25	A
화합물 26	A

[0551]

[0552]

표 1의 경우, "A"는 10 내지 100%를 지시하고, "B"는 >100%의 강화를 지시하고; "ND"은 결정할 수 없거나 결정되지 않음을 지시한다.

[0553]

다른 실시양태

[0554]

청구범위에서, 단수표현은, 달리 나타내거나 또는 다르게는 문맥으로부터 명백하게 나타내지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 1종 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 상세한 설명은, 달리 나타내거나 또는 다르게는 문맥으로부터 명백하게 나타내지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[0555]

추가로, 본 발명은 열거된 청구범위 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기반의 청구항에 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견된 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요

소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순성의 목적상, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 제공된 경우에, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥 및 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0556] 본원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 및 기타 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구범위 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 이들은 제외가 본원에서 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 관계 없이, 임의의 이유로, 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

[0557] 통상의 기술자는 상용을 초과하지 않는 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 상세한 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 통상의 기술자는 이러한 기재에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 취지 또는 범주를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.