(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0155326
(43) 공개일자 2024년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032756
(22) 출원일자(국제) 2023년02월24일
심사청구일자 2024년09월30일
(85) 번역문제출일자 2024년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063283
(87) 국제공개번호 WO 2023/168194
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
63/316,273 2022년03월03일 미국(US)

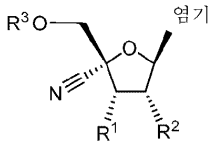
(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
천병권
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
클라크, 마이클 오.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 165 항

(54) 발명의 명칭 **항바이러스 화합물 및 이의 제조와 사용 방법**

(57) 요 약

화학식 I의 항바이러스 화합물 및 이를 단독으로 또는 추가적인 제제와 병용하여 사용하는 방법, 및 바이러스 감염의 치료를 위한 상기 화합물의 약학적 조성물이 개시된다.



화학식 I

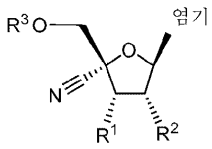
(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
(72) 발명자
엔산, 디바
캐나다 엠4에이 1지8 온타리오 토론토 크랜본 애비뉴 58
맥먼, 리처드 엘.
미국 94030 캘리포니아 밀브레 애쉬튼 애비뉴 360
나두탐비, 데반
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
지젤, 더스틴 에스.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



화학식 I

상기 식에서,

R^1은 OH 또는 $OC(O)R^4$이고;

R^2는 OH 또는 $OC(O)R^5$이거나;

R^1 및 R^2는 함께 취해져 -OC(O)O-를 형성하고;

R^3은 H 또는 $C(O)R^7$이거나,

R^1 및 R^3은 함께 취해져 -OC(O)-를 형성하고;

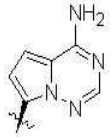
R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고;

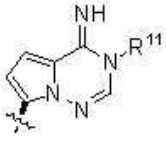
R^4, R^5, 및 R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴, 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

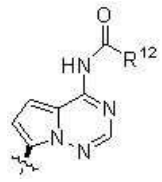
각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

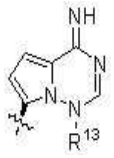
각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

염기는 

, 

, 

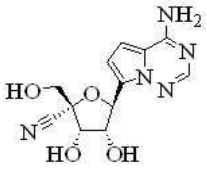
, 또는 

이고;

R^{11}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 C_1-C_8 알킬이고;

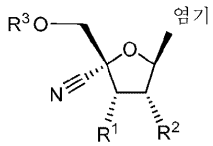
R^{13}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이되;



단, 상기 화합물은 이 아닌, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,



화학식 I

상기 식에서,

R^1은 OH 또는 $OC(O)R^4$이고;

R^2는 OH 또는 $OC(O)R^5$이고;

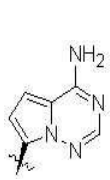
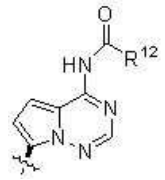
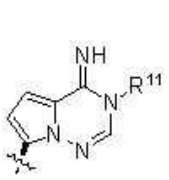
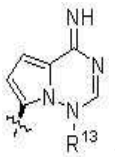
R^3은 H 또는 $C(O)R^7$이고;

R^4는 C_1-C_8 알킬이고;

R^5는 C_1-C_8 알킬이고;

R^7은 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고;

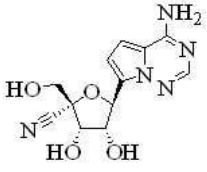
R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 및 헤테로사이클릴은 할로, 옥소, C_1-C_8 알킬, NH_2, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

염기는 , , , 또는  이고;

R^{11}은 $OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 C_1-C_8 알킬이고;

R^{13}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이되;



단, 상기 화합물은 이 아닌, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

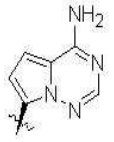
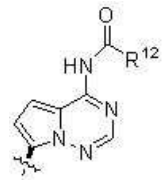
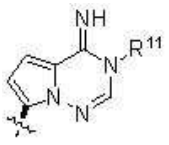
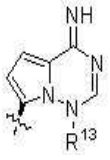
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1은 OH, $OCOCH_3$, 또는 $OCOCH(CH_3)_2$이고,

R^2는 OH, $OCOCH_3$, 또는 $OCOCH(CH_3)_2$이고,

R^3은 H 또는 $C(O)R^7$이고, R^7은 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2CH_3)_2$, CH_2-페닐, 스피로[3,3]헵틸, 사이클로프로필, 메틸로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 1개 또는 2개의 메틸로 치환된 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 또는 CH_2-사이클로부틸이고;

염기는 , , , 또는  이고;

R^{11}은 $CH_2OCOCH(CH_3)_2$이고;

R^{12}는 $CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_3$, 또는 $CH(CH_2CH_3)_2$이고;

R^{13}은 $CH_2OCOCH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $OC(O)R^4$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $OC(O)R^5$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2는 함께 취해져 -OC(O)O-를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

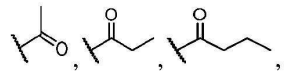
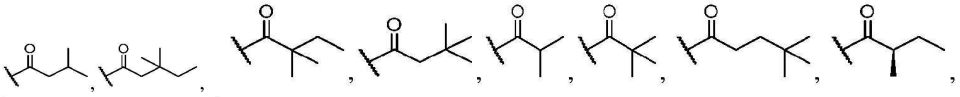
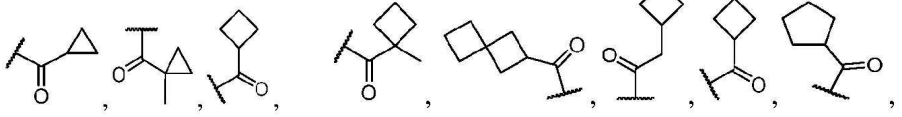
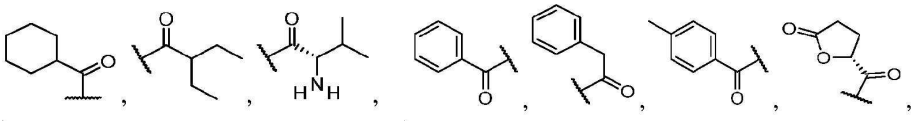
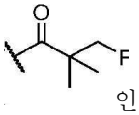
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 $C(O)R^7$인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H, , , , , 또는 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_3-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인. 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 3개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, 및 N_3으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 OR^8로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_1-C_8 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 NR^9R^{10}으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_3-C_8 카르보사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^4의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_3-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인. 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 3개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, 및 N_3으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_1-C_8 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 $-NR^9R^{10}$으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_3-C_8 카르보사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학

적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 1개 또는 2개의 페닐로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^5의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_3-C_6 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 모노사이클릭 C_3-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 바이사이클릭 C_4-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 1개 또는 2개의 메틸로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 3개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환기들로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 플루오로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 옥소, 및 플루오로로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로, 플루오로, 및 페닐로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의

치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 1개의 옥소로 치환된 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 옥소로 치환된 테트라하이드로푸란인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 시아노 및 N_3으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_1-C_8 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 NR^9R^{10}으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 하나의 NH_2로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 C_3-C_8 카르보사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 1개 또는 2개의 페닐로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

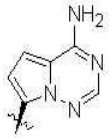
청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 91

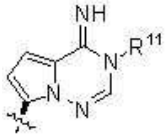
제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는 

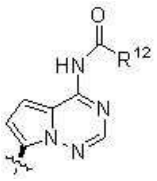
인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는 

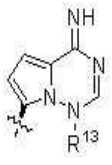
인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는 

인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

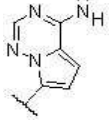
청구항 95

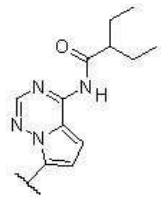
제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는 

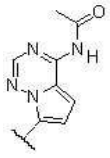
인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

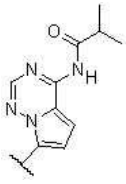
청구항 96

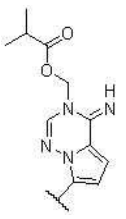
제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는

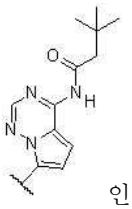


, 

, 

, 

, 

, 또는 

인, 화합물 또는 이의 약학

적으로 허용가능한 염.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 $-OP(O)(OH)_2$로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

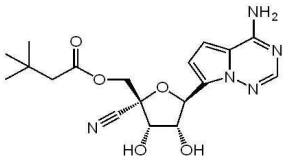
청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 100

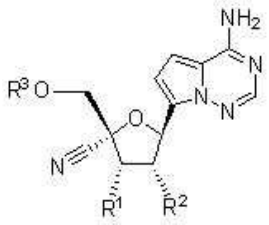
제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 11A의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은  인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



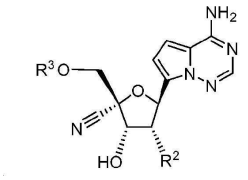
화학식 II.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 2의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



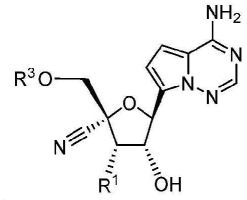
화학식 III.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 3의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



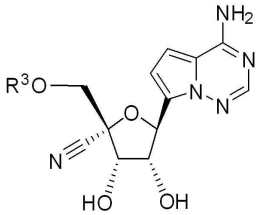
화학식 IV.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 4의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 V의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



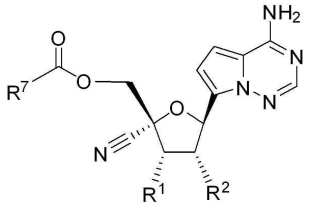
화학식 V.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 5의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VI의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



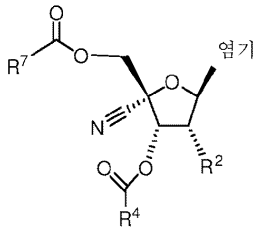
화학식 VI.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 6의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 112

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



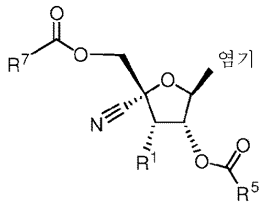
화학식 VII.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 7의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VIII의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



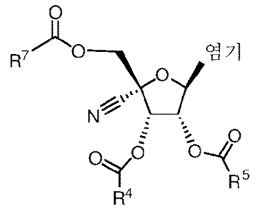
화학식 VIII.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 8의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IX의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



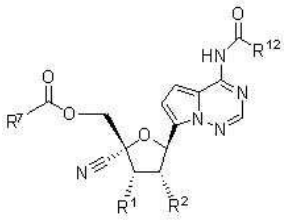
화학식 IX.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 9의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 X의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



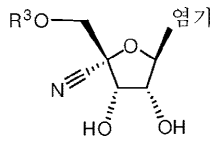
화학식 X.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 10의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XI의 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 XI.

청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 11의 화합물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 122

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 피하 투여용인, 약학적 조성물.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 정맥내 투여용인, 약학적 조성물.

청구항 125

제122항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여용인, 약학적 조성물.

청구항 126

제122항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 흡입 투여용인, 약학적 조성물.

청구항 127

대상체에게 제122항 내지 제126항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구, 정맥내, 피하, 또는 흡입 투여를 통해 상기 대상체에게 투여되는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 129

제127항 또는 제128항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 130

인간에게 제122항 내지 제126항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구, 정맥내, 피하, 또는 흡입 투여를 통해 상기 인간에게 투여되는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 132

제130항 또는 제131항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간에게 적어도 하나의 추가적인 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 133

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 A형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 134

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 B형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 135

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 오셀타미비르 인산염을 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 136

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 코로나바이러스 치료제를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 137

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 COVID-19 치료제를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 138

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 뉴모바이러스과(*pneumoviridae*) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 139

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 140

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 141

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 피코르나바이러스과(*picornaviridae*) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 142

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 라이노바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 143

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 플라비바이러스과(*flaviviridae*) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 144

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염, 황열병 바이러스 감염, 웨스트 나일 바이러스 감염(West Nile virus infection), 진드기 매개 뇌염, 쿤진 일본 뇌염(Kunjin Japanese encephalitis), 세인트 루이스 뇌염(St. Louis encephalitis), 머레이 밸리 뇌염(Murray valley encephalitis), 옴스크 출혈열(Omsk hemorrhagic fever), 소 바이러스성 설사, 지카 바이러스 감염, 또는 HCV 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 145

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 필로바이러스과(*filoviridae*) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 146

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염 또는 마르부르크(Marburg) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 147

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 파라믹소바이러스과(*paramyxoviridae*) 바이러스 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 148

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스, 니파(Nipah) 바이

러스, 헨드라(Hendra) 바이러스, 홍역, 또는 볼거리 감염인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 149

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량, 코로나바이러스 치료제의 치료적 유효량, 인플루엔자 치료제의 치료적 유효량, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 코로나바이러스, 인플루엔자, 및/또는 RSV에 의한 감염 증상들을 나타내는, 대상체의 치료 방법.

청구항 150

제149항에 있어서, 코로나바이러스, 인플루엔자, 및/또는 RSV의 증상들은 발열, 오한, 기침, 재채기, 코막힘, 콧물, 피로, 두통, 몸살, 인후염, 구토, 설사, 결막염, 미각 상실, 후각 상실, 피부 발진, 손가락 변색, 발가락 변색, 호흡 곤란, 숨가쁨, 흉통, 흉부 압박감, 천명음, 빠른 호흡, 언어 장애, 운동 상실, 또는 이들의 조합을 포함하는, 대상체의 치료 방법.

청구항 151

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 코로나바이러스 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 코로나바이러스 및 RSV에 걸린 환자의 치료 방법.

청구항 152

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 COVID-19 치료제의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, COVID-19 및 RSV에 걸린 환자의 치료 방법.

청구항 153

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 154

바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 155

제154항에 있어서, 상기 약제는 적어도 하나의 추가적인 치료제와 함께 사용되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 156

제154항 또는 제155항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 A형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 157

제154항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 B형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 158

제154항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 코로나바이러스 치료제를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 159

제154항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 COVID-19 치료제를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 160

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 161

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 적어도 하나의 추가적인 치료제와 함께 사용하기 위한, 화합물.

청구항 162

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 A형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 화합물.

청구항 163

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 B형 인플루엔자 치료제를 포함하는, 화합물.

청구항 164

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 코로나바이러스 치료제를 포함하는, 화합물.

청구항 165

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 치료제는 COVID-19 치료제를 포함하는, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 3일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/316,273호의 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 본원에 포함된다.

[0003] **서열목록**

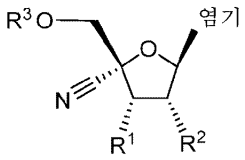
[0004] 본 출원은 XML 파일 형식으로 전자문서로 제출된 서열목록을 포함하며, 이러한 서열목록은 그 전체가 본원에 인용되어 포함된다. 2023년 2월 10일자로 생성된 상기 XML 사본의 명칭은 1394-WO-PCT.xml이고, 크기는 3,489 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 바이러스 감염, 예를 들어 파라믹소바이러스과(*Paramyxoviridae*), 뉴모바이러스과(*Pneumoviridae*), 피코르나바이러스과(*Picornaviridae*), 플라비바이러스과(*Flaviviridae*), 필로바이러스과(*Filoviridae*), 및 오르토믹소바이러스(*Orthomyxovirus*) 감염을 치료하기 위한 화합물, 약학적 조성물, 및 방법에 대한 요구가 존재한다. 본 발명의 실시형태는 이들 및 기타 요구 사항을 해결할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시된다:



[0007]

[0008] **화학식 I**

[0009] 상기 식에서,

[0010] R^1은 OH 또는 $OC(O)R^4$이고,

[0011] R^2는 OH 또는 $OC(O)R^5$이거나,

[0012] R^1 및 R^2는 함께 취해져 $-OC(O)O-$를 형성하고;

[0013] R^3은 H 또는 $C(O)R^7$이거나,

[0014] R^1 및 R^3은 함께 취해져 $-OC(O)-$를 형성하고;

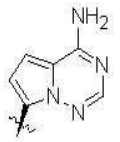
[0015] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고;

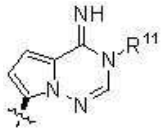
[0016] R^4, R^5, 및 R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

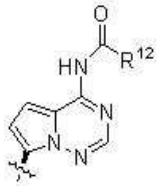
[0017] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

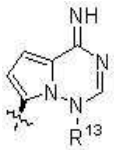
[0018] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0019] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0020] 염기는 

, 

, 

, 또는 

이고;

[0021] R^{11}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0022] R^{12}는 C_1-C_8 알킬이고;

[0023] R^{13}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0024] 또한, 화학식 I의 하위 화학식, 예컨대 화학식 II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, 및 XI의 화합물이 본원에 개시된다.

[0025] 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체 또

는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0026] 또한, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법이 본원에 개시되며, 방법은 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 또한, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법이 본원에 개시되며, 방법은 인간에게 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법을 제공한다.

[0029] 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조 방법을 제공한다.

[0030] 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0031] 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] **I. 총론**

[0033] 본 개시내용은 일반적으로 바이러스 감염, 예를 들어 파라믹소바이러스과, 뉴모바이러스과, 피코르나바이러스과, 플라비바이러스과, 필로바이러스과, 및 오르토믹소바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법 및 화합물에 관한 것이다. 다음 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시내용의 범주를 제한하려는 것이 아니라, 예시적인 실시형태의 설명으로 제공된다는 점을 인식해야 한다.

[0034] **II. 정의**

[0035] 본 명세서에 사용된 다음 단어, 문구, 및 기호는 일반적으로 이들이 사용되는 문맥이 달리 명시하는 것을 제외하고는 하기 제시된 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0036] 2개의 문자 또는 기호들 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학기의 앞 또는 뒤에 있는 대시는 편의상 제공되며; 화학기는 이들의 통상의 의미를 상실하지 않으면서 1개 이상의 대시와 함께 또는 대시 없이 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착 지점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 화학기가 기재되거나 명명된 순서에 의해 방향성이 지시되거나 암시되지는 않는다.

[0037] 하기 나타낸 화학기 상에서의 구불구불한 선, 예를 들어  은 부착 지점을 나타내며, 즉, 이는 기가 다른 기재된 기에 연결되는 끊어진 결합을 나타낸다.

[0038] 본원에 사용된 "본 개시내용의 화합물"은 임의의 화학식 I 내지 XI의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의미할 수 있다. 유사하게, 문구 "화학식 (번호)의 화합물"은 해당 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0039] 접두사 "C_u-C_v"는 뒤따르는 기가 u개 내지 v개의 탄소 원자를 가짐을 나타낸다. 예를 들어, "C_1-C_8 알킬"은 알킬기가 1개 내지 8개의 탄소 원자를 가짐을 나타낸다.

[0040] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 예를 들어, 알킬기는 1개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{20} 알킬), 1개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_1-C_8 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_1-C_6 알킬), 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 알킬)를 가질 수 있다. 적절한 알킬기의 예는 메틸(Me, $-CH_3$), 에틸

(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(*n*-Pr, *n*-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필(*i*-Pr, *i*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(*n*-Bu, *n*-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(*i*-Bu, *i*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(*s*-Bu, *s*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(*t*-Bu, *t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸(*n*-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$) 및 3,3-디메틸-2-부틸($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 다른 알킬기는 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 및 옥타데실을 포함되지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0041] "아릴"은 모체 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴기는 6개 내지 20개의 탄소 원자, 6개 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 아릴기는 벤젠(예를 들어, 페닐), 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0042] "카르보사이클릴" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 3 내지 20개의 탄소 원자, 특정한 실시형태에서, 3 내지 15개의 탄소 원자, 특정한 실시형태에서, 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 7개의 탄소 원자, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 탄소 및 수소 원자로 구성되고, 포화되거나 부분적으로 불포화되고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 비방향족 탄화수소 고리를 지칭한다. 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함한다.

[0043] "사이클로알킬"은 단일 고리 또는 융합, 브릿지, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 다수 고리를 갖는 포화 또는 부분 포화 사이클릭 알킬기를 지칭한다. 본원에 사용된 사이클로알킬은 3개 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 3개 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 사이클로알킬), 3개 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-10} 사이클로알킬), 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 사이클로알킬), 또는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 사이클로알킬)를 갖는다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 사이클로알킬기는 또한 하나의 방향족 고리 및 하나의 비방향족 고리를 갖는 융합 고리 시스템은 포함하지만, 완전한 방향족 고리 시스템은 포함하지 않는, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 부분 불포화 고리 시스템을 포함한다.

[0044] "시아노" 또는 "카르보니트릴"은 CN 기를 지칭한다.

[0045] "할로알킬"은 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 치환된 상기 정의된 알킬기이다. 할로알킬기의 알킬 부분은 1개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{20} 할로알킬), 1개 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_1-C_{12} 할로알킬), 1개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_1-C_8 할로알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_1-C_6 할로알킬), 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 할로알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0046] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br), 및 아이오도(-I)를 지칭한다.

[0047] "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0048] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.

[0049] "헤테로아릴"은 고리에 적어도 하나의 헤테로원자, 즉, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 가지며, 이때, 질소 또는 황은 산화될 수 있는, 단일 고리, 다중 고리, 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족 호변 이성질체 또는 공명 구조를 갖는 기를 포함하는 방향족 기를 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 하나 이상의 환형 O, N, S, S(O), $S(O)_2$, 및 N-옥사이드기를 갖는 고리를 포함한다. 상기 용어는 하나 이상의 환형 C(O) 기를 갖는 고리를 포함한다. 본원에 사용된 헤테로아릴은 5개 내지 20개의 고리 원자

(즉, 5원 내지 20원 헤테로아릴), 5개 내지 12개의 고리 원자(즉, 5원 내지 12원 헤테로아릴), 또는 5개 내지 10개의 고리 원자(즉, 5원 내지 10원 헤테로아릴) 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자 및 헤테로원자의 산화 형태를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘-2(1H)-온, 피리다진-3(2H)-온, 피리미딘-4(3H)-온, 퀴놀린-2(1H)-온, 피리미디닐, 푸리닐, 피리딜, 피리다지닐, 벤조티아졸릴, 및 피라졸릴을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 헤테로아릴은 상기 정의된 아릴을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다.

[0050] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 사이클릭 알킬기를 지칭한다. 헤테로사이클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 이때, 다중 고리는 융합, 브릿지, 또는 스피로일 수 있다. 본원에 사용된 헤테로사이클릴은 3개 내지 20개의 고리 원자(즉, 3원 내지 20원 헤테로사이클릴), 3개 내지 12개의 고리 원자(즉, 3원 내지 12원 헤테로사이클릴), 3개 내지 10개의 고리 원자(즉, 3원 내지 10원 헤테로사이클릴), 3개 내지 8개의 고리 원자(즉, 3원 내지 8원 헤테로사이클릴), 4개 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴), 4개 내지 8개의 고리 원자(즉, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴), 또는 4개 내지 6개의 고리 원자(즉, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴)를 갖는다. 헤테로사이클릴기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 아제티디닐, 및 모르폴리닐을 포함한다.

[0051] 본원에 개시된 화합물의 특정 모이어티와 관련하여, 용어 "선택적으로 치환된"(예를 들어, 선택적으로 치환된 아릴기)은 모든 치환기가 수소인 모이어티 또는 모이어티의 하나 이상의 수소가 열거된 치환기로 치환될 수 있는 모이어티를 지칭한다.

[0052] "옥소"는 (=O) 또는 (O) 기를 지칭한다.

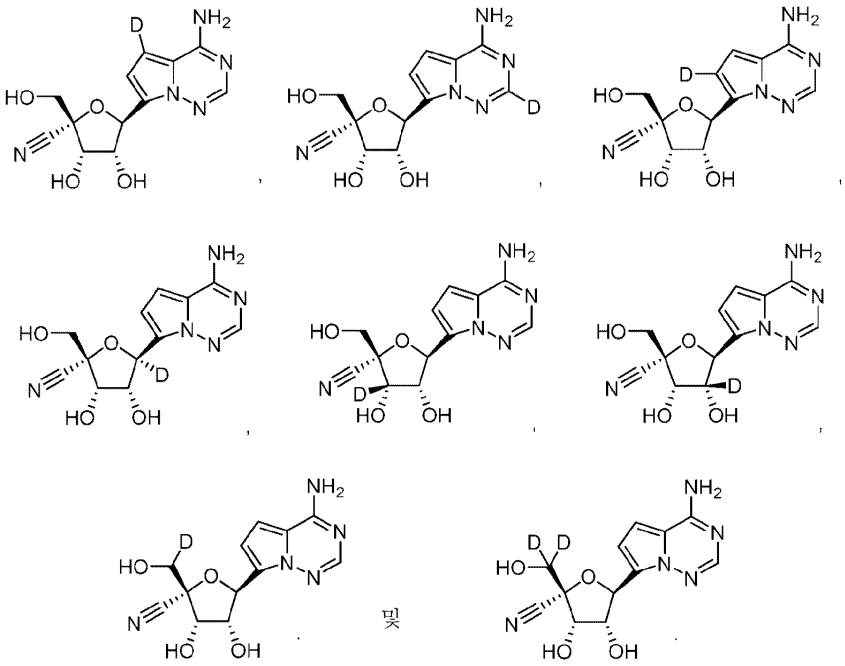
[0053] 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체, 및 전구약물이 또한 제공된다. "약학적으로 허용가능한" 또는 "생리학적으로 허용가능한"은 수의학적 또는 인간 약학적 용도에 적합한 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 제형, 투약 형태, 및 기타 물질을 지칭한다.

[0054] 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 또는 적절한 때 유리 염기로서 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 유리 염기의 소기의 약리학적 활성을 갖는 화합물의 유리 염기 형태의 비독성 염이다. 이들 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다. 예를 들어, 염기성 질소를 함유하는 화합물은 화합물을 무기산 또는 유기산과 접촉시킴으로써 약학적으로 허용가능한 염으로서 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 비제한적 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐-포스페이트, 디하이드로겐-포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 및 만델레이트를 포함한다. 다른 적절한 약학적으로 허용가능한 염의 목록은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006]에서 발견된다.

[0055] 본원에 개시된 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"의 예는 또한 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, 및 NX_4^+(이때, X는 C_1-C_4 알킬임)로부터 유도되는 염을 포함한다. 염기 부가염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염이 또한 포함된다.

[0056] 탄소 원자에 부착된 1개 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D로 대체될 수 있는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 또는 혼합물이 또한 제공되며, 이때, n은 분자 내의 수소 원자의 수이다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비-방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사 저항성을 증가시킬 수 있으며, 따라서 포유류에게 투여될 때 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 또는 혼합물의 반감기를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 당업계에 잘 알려진 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의

수소 원자가 중수소에 의해 대체되었던 출발 물질을 이용함으로써 합성된다. 본원에 개시된 화합물은 다음 위치를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 다양한 위치에서 중수소화될 수 있다:



및

[0057]

[0058] 개시된 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 또한 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I를 포함한다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, 및 ^{13}N으로의 치환은 기질 수용체 점유를 시험하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 I 내지 XI의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의해 또는 이전에 이용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 하기 제시되는 실시예에 기재된 것들과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0059] 본원에 개시된 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서 또는 아미노산의 경우에 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 다른 입체이성질체를 생성할 수 있다. 본 개시내용은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐 아니라, 이들의 라세미체와 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 여겨진다. 광학 활성 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유할 때, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 기하 이성질체와 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 화합물이 이들의 키랄 형태로 나타나는 경우, 실시형태는 비제한적으로 특정 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 키랄성이 명시되지 않았지만 존재하는 경우, 실시형태는 특정 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체가 풍부한 형태; 또는 이러한 화합물(들)의 라세미 또는 스칼레미(scalemic) 혼합물에 관한 것임이 이해된다. 본원에 사용된 "스칼레미 혼합물"은 1:1 이외의 비율로의 입체이성질체의 혼합물이다.

[0060] 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상적 증상이 발생하지 않은 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 용어 "예방" 또는 "예방하는"은 또한 질환의 증상 발현을 예방하고/하거나 바이러스가 혈액 중에서 검출가능한 수준에 도달하는 것을 예방하기 위해 대상체가 바이러스에 노출된 후이지만 질환의 증상 발현 전 및/또는 혈액에서 바이러스가 검출되기 전에 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여 및 출산 전 산모와 생후 수일 이내의 아이에게 투여하여 산모에서 아기로의 바이러스 감염의 주산기 감염을 예방하기 위해 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다.

[0061] "라세미체"는 거울상 이성질체의 혼합물을 지칭한다. 혼합물은 동일하거나 동일하지 않은 양의 각각의 거울상

이성질체를 포함할 수 있다.

[0062] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 하나 이상의 입체중심의 키랄성이 상이한 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다. 화합물은 이들이 하나 이상의 비대칭 중심을 보유하거나 비대칭 치환을 갖는 이중 결합을 보유한다면, 입체이성질체로 존재할 수 있으며, 따라서 개별 입체이성질체 또는 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 이러한 설명은 개별 입체이성질체뿐 아니라 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley & Sons, New York, 1992] 참조).

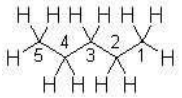
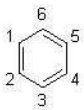
[0063] "대상체" 또는 "환자"는 인간 또는 개, 고양이, 포켓 애완동물, 마모셋, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 코끼리, 기린, 닭, 사자, 원숭이, 올빼미, 래트, 다람쥐, 홀쭉이 로리스, 및 마우스를 포함하는 척추동물을 설명하고자 한다. "포켓 애완동물"은 예를 들어 햄스터, 친칠라, 페럿, 래트, 기니피그, 게르빌루스쥐, 토끼, 및 슈가 글라이더와 같은 넉넉한 코트 포켓에 들어갈 수 있는 척추동물 그룹을 지칭한다.

[0064] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 화학기의 앞 또는 뒤에 있는 대시는 편의상 제공되며; 화학기는 이들의 통상의 의미를 상실하지 않으면서 1개 이상의 대시와 함께 또는 대시 없이 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착 지점을 나타낸다. 파선은 선택적인 결합을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 어떠한 방향성도 화학기가 기재된 순서 또는 이것이 분자의 나머지에 부착되는 지점으로 지시되거나 암시되지 않는다. 예를 들어, 기 "$-SO_2CH_2-$"는 "$-CH_2SO_2-$"와 동등하고, 둘 모두는 어느 방향으로도 연결될 수 있다. 유사하게, 예를 들어 "아릴알킬"기는 기의 아릴 또는 알킬 부분 중 어느 하나에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. "C_{u-v}" 또는 (C_u-C_v)와 같은 접두사는 뒤따르는 기가 u개 내지 v개의 탄소 원자를 가짐을 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬" 및 "C_1-C_6 알킬"은 둘 모두 알킬기가 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가짐을 나타낸다.

[0065] 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I 내지 XI의 화합물의 탄소 원자는 4의 원자가를 갖는 것으로 의도된다. 일부 화학 구조 표시에서, 탄소 원자에 4의 원자가를 생성하기에 충분한 수의 변수가 부착되지 않은 경우, 4의 원자가를 제공하는 데 필요한 나머지 탄소 치환기는 수소인 것으로 가정해야 한다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 바이러스 감염의 증상을 완화 또는 제거하고/하거나 대상체의 바이러스 부하를 감소시키기 위해 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 이러한 제형이 선택된 투여 경로에 의해 투여될 때 치료하려는 대상체의 기도 및 폐의 분비물 및 조직 또는 대안적으로 혈류 중에 소기의 약물 수준을 제공하여 예상된 생리학적 반응 또는 소기의 생물학적 효과를 제공하는 데 필요한 본원에 기재된 제형에 존재하는 본원에 개시된 화합물의 양이다. 정확한 양은 다수의 인자, 예를 들어 본원에 개시된 특정 화합물, 제형의 특이적 활성, 이용되는 전달 장치, 제형의 물리적 특징, 이의 의도된 용도뿐만 아니라 대상체의 고려사항, 예컨대 질병 상태의 중증도, 대상체의 협력 등에 좌우될 것이며, 본원에 제공된 정보에 기초하여 당업자가 용이하게 결정될 수 있다. 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 또한 대상체의 바이러스 부하 및/또는 바이러스 풀(viral reservoir)을 제거하거나 감소시키는 양을 의미한다.

[0068] 본원에 사용되는 용어 "인접 탄소"는 서로 직접 부착된 연속하는 탄소 원자를 지칭한다. 예를 들어,  에서, C_1 및 C_2는 인접 탄소이고, C_2 및 C_3은 인접 탄소이고, C_3 및 C_4는 인접 탄소이고, C_4 및 C_5는 인접 탄소이다. 유사하게,  에서, C_1 및 C_2는 인접 탄소이고, C_2 및 C_3은 인접 탄소이고, C_3 및 C_4는 인접 탄소이고, C_4 및 C_5는 인접 탄소이고, C_5 및 C_6은 인접 탄소이고, C_6 및 C_1은 인접 탄소이다.

[0069] 본원에 사용된 "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용의 결과를 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 염의 용매

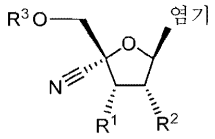
화물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.

[0070] 본원에 사용된 "전구약물"은 인체에 투여 시 일부 화학적 또는 효소적 경로에 따라 모체 약물로 전환되는 약물의 유도체를 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 약학적 활성 물질을 위한 약학적으로 허용가능한 담체 및 약학적으로 허용가능한 부형제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 유효 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 제형에서의 이의 사용이 고려된다. 보조 유효 성분이 또한 제형 내로 혼입될 수 있다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하고 이의 수용자에게 생리학적으로 무해하다는 의미에서 "허용가능한" 것이어야 한다.

[0072] **III. 화합물**

[0073] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:

[0074] 

[0075] **화학식 I**

[0076] 상기 식에서,

[0077] R^1은 OH 또는 OC(O)R^4이고;

[0078] R^2는 OH 또는 OC(O)R^5이거나;

[0079] R^1 및 R^2는 함께 취해져 -OC(O)O-를 형성하고;

[0080] R^3은 H 또는 C(O)R^7이거나,

[0081] R^1 및 R^3은 함께 취해져 -OC(O)-를 형성하고;

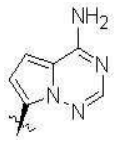
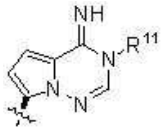
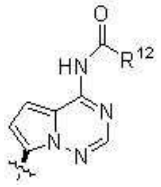
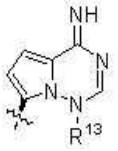
[0082] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고;

[0083] R^4, R^5, 및 R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴, 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0084] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0085] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0086] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0087] 염기는 , , , 또는  이고;

[0088] R^{11}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0089] R^{12}는 C_1-C_8 알킬이고;

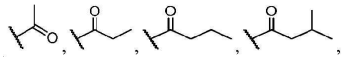
[0090] R^{13}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

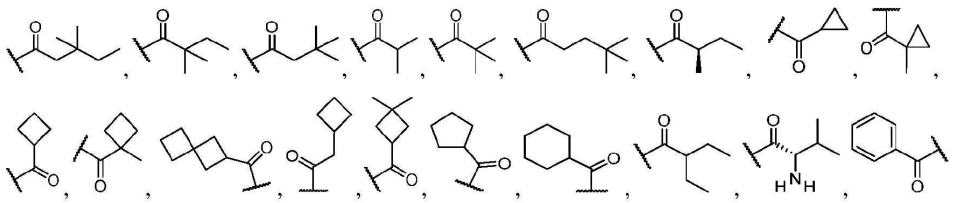
[0091] 일부 실시형태에서, R^4, R^5, 및 R^7의 알킬, 카르보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

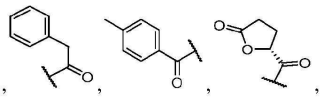
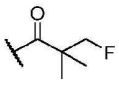
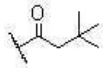
[0092] R^1은 OH 또는 $OC(O)R^4$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이다.

[0093] R^2는 OH 또는 $OC(O)R^5$일 수 있다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^5$이다.

[0094] 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 함께 취해져 $-OC(O)-$를 형성한다.

[0095] R^3은 H 또는 $C(O)OR^7$일 수 있다. 일부 실시형태에서, R^3은 H이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $C(O)OR^7$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 ,

[0096] 

[0097] , 또는  로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^7은 할로, C_3-C_6 카르보사이클릴, 페닐, 및 NH_2로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1-에틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 3,3-디메틸부틸, 1-메틸프로필, 2-플루오로-1,1-디메틸에틸, 벤질, , 또는  이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사

이클로헥실, , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이며, R^7의 헤테로사이클릴은 C_1-C_3 알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0098] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^3은 함께 취해져 -OC(O)-를 형성한다.

[0099] R^4는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있고; R^4는 할로, 옥소, 시아노, N_3, OR^8, C_1-C_8 알킬, NR^9R^{10}, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고; R^8은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^9는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^{10}은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다.

[0100] 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0101] 일부 실시형태에서, R^4는 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0102] 일부 실시형태에서, R^4는 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 나프틸이다.

[0103] 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원(예를 들어, 4-, 5-, 6-) 헤테로사이클릴

이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 치환된 4원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0104] 일부 실시형태에서, R^4는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리미디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0105] 일부 실시형태에서, R^4는 비치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 1개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 2개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 3개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 옥소이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 N_3이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 OR^8이다.

[0106] 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_1-C_8(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_4-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0107] 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NR^9R^{10}이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NH_2이다.

[0108] 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0109] 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 아이오도, 브로모)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 옥소로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 할로 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 N3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 옥소 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 시아노 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도

하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 N_3 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 OR^8 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 NR_9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^4는 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다.

[0110] R^5는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있고; R^5는 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고; R^8은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^9는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^{10}은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다.

[0111] 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0112] 일부 실시형태에서, R^5는 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0113] 일부 실시형태에서, R^5는 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 C_6 아릴(예를 들어, 페닐) 또는 C_{10} 아릴(예를 들어, 나프틸)이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 나프틸이다.

[0114] 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원(예를 들어, 4-, 5-, 6-) 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 치환된 4원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0115] 일부 실시형태에서, R^5는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리미디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0116] 일부 실시형태에서, R^5는 비치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 1개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 2개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 3개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 옥소이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 N_3이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어

도 하나의 치환기는 OR^8이다.

[0117] 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_1-C_8(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_4-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0118] 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NR^9R^{10}이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NH_2이다.

[0119] 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0120] 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 아이오도, 브로모)이다. 일부 실시형태에서, R^5는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 옥소로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 할로 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 N3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소

및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 옥소 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 시아노 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 N_3 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 OR^8 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 NR_9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^5는 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다.

[0121] R^7은 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴일 수 있고; R^7은 할로, 옥소, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, C_1-C_8 알킬, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐로 구성된 군으로부터

독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고; R^8은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^9는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있고; R^{10}은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다.

[0122] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0123] 일부 실시형태에서, R^7은 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0124] 일부 실시형태에서, R^7은 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 C_6 아릴(예를 들어, 페닐) 또는 C_{10} 아릴(예를 들어, 나프틸)이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 비치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, C_6-C_{10} 아릴은 나프틸이다.

[0125] 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 O를 함유하는 4원 내지 6원(예를 들어, 4-, 5-, 6-) 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 1개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 2개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 3개의 O를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 비치환된 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 치환된 4원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0126] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개

의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택되는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 피리미디닐이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 비치환된 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 5원 내지 6원 헤테로아릴은 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0127] 일부 실시형태에서, R^7은 비치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 1개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 2개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 3개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 옥소이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 N_3이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 OR^8이다.

[0128] 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_1-C_8(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_4-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0129] 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NR^9R^{10}이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 NH_2이다.

[0130] 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 C_3-C_8(예를 들어, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 부분적으로 불포화된다. 예시적인 C_3-C_8 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 및 사이클로옥탄을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 비분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_8 카르보사이클릴은 분지형 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

[0131] 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3

개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 아이오도, 브로모)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환되며, 적어도 하나의 치환기는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 페닐이고, 적어도 하나의 치환기는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 옥소로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 할로 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 시아노로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 옥소 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 N_3으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 시아노 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 N_3 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 NR^9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 OR^8 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 OR^8 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어

도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 NR_9R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_1-C_8 알킬 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 적어도 하나의 비치환된 페닐로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 적어도 하나의 C_3-C_8 카르보사이클릴 및 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환된 적어도 하나의 페닐로 치환된다.

[0132] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 H이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6) 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^8은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0133] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 할로알킬이며, C_1-C_6 알킬은 적어도 하나의 할로(예를 들어, 플루오로, 아이오도, 클로로, 또는 브로모)로 치환된다. 예시적인 C_1-C_6 할로알킬은 할로메틸, 할로에틸, 할로-*n*-프로필, 할로이소프로필, 할로-*n*-부틸, 할로-이소부틸, 할로-*s*-부틸, 할로-*t*-부틸, 할로-*n*-펜틸, 할로-2-펜틸, 할로-3-펜틸, 할로-2-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-1-부틸, 할로-2-메틸-1-부틸, 할로-1-헥실, 할로-2-헥실, 할로-3-헥실, 할로-2-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-2-펜틸, 할로-4-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-3-펜틸, 할로-2-메틸-3-펜틸, 할로-2,3-디메틸-2-부틸, 또는 할로-3,3-디메틸-2-부틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 할로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 적절한 C_1-C_6 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0134] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^8은 C_3-C_6(예를 들어, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 사이클로알킬이다. 일부 실시형

태에서, R^8은 C_3 사이클로알킬, C_4 사이클로알킬, C_5 사이클로알킬, 또는 C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_{10} 사이클로알킬은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 부분적으로 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개)의 이중 결합을 함유하는 부분 불포화 고리 시스템을 포함한다. 일부 실시형태에서, R^8은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0135] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 H이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6) 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^9는 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 할로알킬이며, C_1-C_6 알킬은 적어도 하나의 할로(예를 들어, 플루오로, 아이오도, 클로로, 또는 브로모)로 치환된다. 예시적인 C_1-C_6 할로알킬은 할로메틸, 할로에틸, 할로-*n*-프로필, 할로이소프로필, 할로-*n*-부틸, 할로-이소부틸, 할로-*s*-부틸, 할로-*t*-부틸, 할로-*n*-펜틸, 할로-2-펜틸, 할로-3-펜틸, 할로-2-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-1-부틸, 할로-2-메틸-1-부틸, 할로-1-헥실, 할로-2-헥실, 할로-3-헥실, 할로-2-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-2-펜틸, 할로-4-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-3-펜틸, 할로-2-메틸-3-펜틸, 할로-2,3-디메틸-2-부틸, 또는 할로-3,3-디메틸-2-부틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 할로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 적절한 C_1-C_6 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

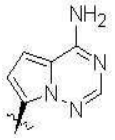
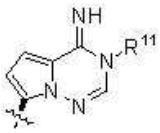
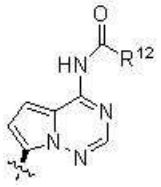
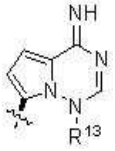
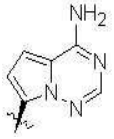
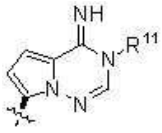
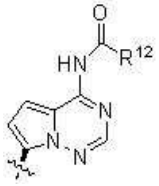
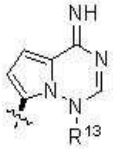
[0137] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^9는 C_3-C_6(예를 들어, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^9는 C_3 사이클로알킬, C_4 사이클로알킬, C_5 사이클로알킬, 또는 C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_{10} 사이클로알킬은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 부분적으로 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개)의 이중 결합을 함유하는 부분 불포화 고리 시스템을 포함한다. 일부 실시형태에서, R^9는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실

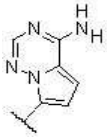
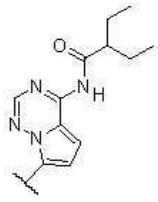
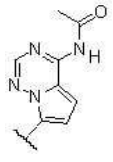
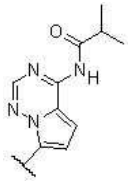
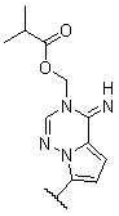
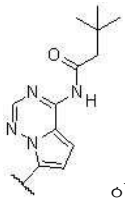
이다.

[0138] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 H이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6) 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 비분지형, 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 할로알킬이며, C_1-C_6 알킬은 적어도 하나의 할로(예를 들어, 플루오로, 아이오도, 클로로, 또는 브로모)로 치환된다. 예시적인 C_1-C_6 할로알킬은 할로메틸, 할로에틸, 할로-*n*-프로필, 할로이소프로필, 할로-*n*-부틸, 할로-이소부틸, 할로-*s*-부틸, 할로-*t*-부틸, 할로-*n*-펜틸, 할로-2-펜틸, 할로-3-펜틸, 할로-2-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-2-부틸, 할로-3-메틸-1-부틸, 할로-2-메틸-1-부틸, 할로-1-헥실, 할로-2-헥실, 할로-3-헥실, 할로-2-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-2-펜틸, 할로-4-메틸-2-펜틸, 할로-3-메틸-3-펜틸, 할로-2-메틸-3-펜틸, 할로-2,3-디메틸-2-부틸, 또는 할로-3,3-디메틸-2-부틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 할로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 클로로를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 플루오로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 아이오도를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 클로로 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 할로알킬은 적어도 하나의 아이오도 및 적어도 하나의 브로모를 함유한다. 적절한 C_1-C_6 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$, 플루오로클로로메틸, 디플루오로클로로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0140] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 R^{10}은 C_3-C_6(예를 들어, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 C_3 사이클로알킬, C_4 사이클로알킬, C_5 사이클로알킬, 또는 C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, C_3-C_{10} 사이클로알킬은 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 부분적으로 포화된다. 일부 실시형태에서, C_3-C_6 사이클로알킬은 적어도 하나(예를 들어, 1개, 2개)의 이중 결합을 함유하는 부분 불포화 고리 시스템을 포함한다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0141] 염기는 , , , 또는  일 수 있다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 염기는

[0142] , , , ,  또는  이다.

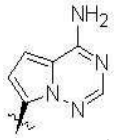
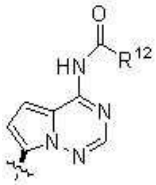
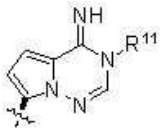
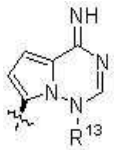
[0143] R^{11}은 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 $-OP(O)(OH)_2$로 치환된다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 $-OC(O)R^{12}$로 치환된다.

[0144] R^{12}는 C_1-C_8알킬 또는 C_1-C_8 알콕시일 수 있다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 C_1-C_8(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 C_4-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_8 알킬은 비분지형, 비치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0145] 일부 실시형태에서, R^{12}는 C_1-C_8(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8) 알콕시이다. 알콕시기의 알킬

부분은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자(즉, C_1-C_6 알콕시) 또는 1, 2, 또는 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는 메톡시(-O-CH_3 또는 -OMe), 에톡시(-OCH_2CH_3 또는 -OEt), 이소프로폭시(-O-$CH(CH_3)_2$), t-부톡시(-O-$C(CH_3)_3$ 또는 -OtBu) 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 적합한 알콕시기의 다른 예는 sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 및 헥속시를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0146] R^{13}은 -OP(O)$(OH)_2$ 또는 -OC(O)R^{12}로 치환된 C_1-C_6(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, 또는 C_6) 알킬일 수 있다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, -*n*-프로필, 이소프로필, -*n*-부틸, 이소부틸, -*s*-부틸, -*t*-부틸, -*n*-펜틸, -2-펜틸, -3-펜틸, -2-메틸-2-부틸, -3-메틸-2-부틸, -3-메틸-1-부틸, -2-메틸-1-부틸, -1-헥실, -2-헥실, -3-헥실, -2-메틸-2-펜틸, -3-메틸-2-펜틸, -4-메틸-2-펜틸, -3-메틸-3-펜틸, -2-메틸-3-펜틸, -2,3-디메틸-2-부틸, 또는 -3,3-디메틸-2-부틸이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_2-C_5 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 비분지형, 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 -OP(O)$(OH)_2$로 치환된다. 일부 실시형태에서, C_1-C_6 알킬은 -OC(O)R^{12}로 치환된다.

[0147] 일부 실시형태에서, R^1은 OH 또는 OC(O)R^4이고, R^2는 OH 또는 OC(O)R^5이고, R^3은 H 또는 C(O)R^7이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이고, R^7은 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, R^7은 할로, 옥소, C_1-C_8 알킬, NH_2, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 염기는 , , , 또는 이고; 이때, R^{11}은 OC(O)R^{12}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{12}는 C_1-C_8 알킬이고; R^{13}은 -OP(O)$(OH)_2$ 또는 -OC(O)R^{12}로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0148] 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OC(O)R^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^1은 OC(O)R^4이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^1은 OC(O)R^4이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이고, R^2는 OC(O)R^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^1은 OC(O)R^4이고, R^4는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이고, R^2는 OC(O)R^5이고, R^4는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OC(O)R^4이

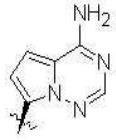
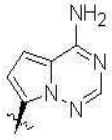
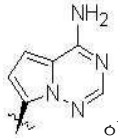
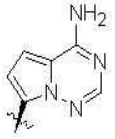
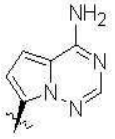
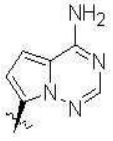
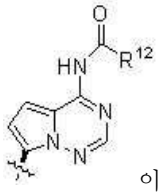
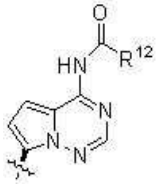
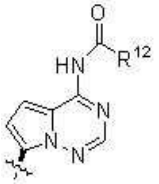
고, R^2는 $OC(O)R^5$이고, R^5는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^2는 $OC(O)R^5$이고, R^4는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이고, R^5는 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸, 이소프로필)이다.

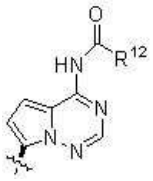
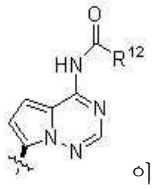
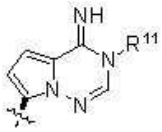
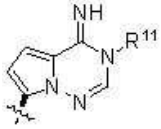
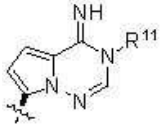
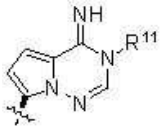
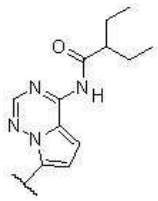
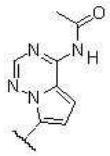
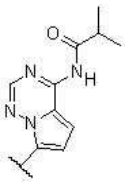
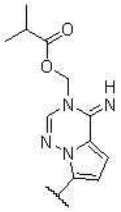
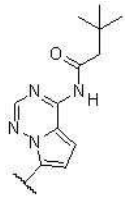
[0149] 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 H이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH_2로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH_2로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH_2로 치환된 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 할로로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 플루오로로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 플루오로로 치환된 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 스피로[3,3]헵틸로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로부틸로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 메틸로 치환된 사이클로부틸로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_6 알킬이고, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_3 알킬이고, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 메틸로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로헵틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개 또는 2개의 C_1-C_8 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_8 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서,

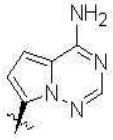
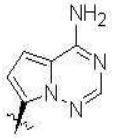
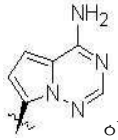
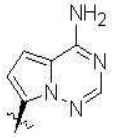
R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_6 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_3 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 메틸로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, R^7은 옥소로 치환된다.

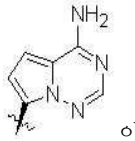
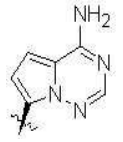
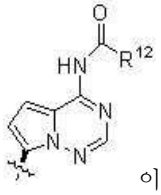
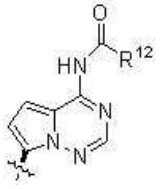
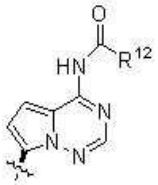
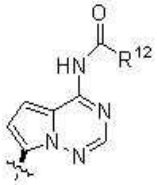
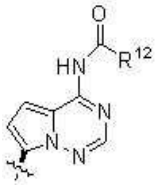
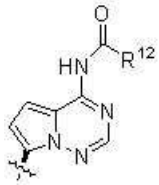
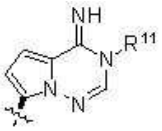
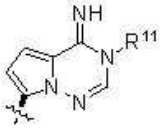
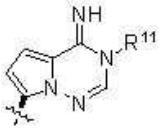
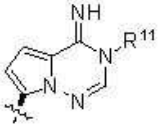
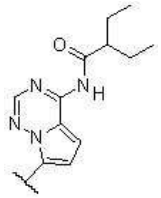
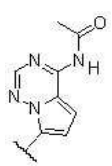
[0150] 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 H이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH_2로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH2로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 NH2로 치환된 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 할로로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 플루오로로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 플루오로로 치환된 C_4-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 스피로[3,3]헵틸로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로부틸로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 메틸로 치환된 사이클로부틸로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_6 알킬이고, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^4$이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, R^4는 C_1-C_3 알킬이고, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 하나의 C_1-C_8 알킬로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 메틸로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이

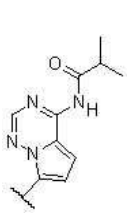
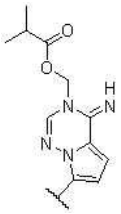
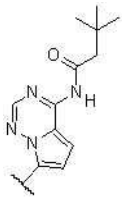
때, R^7은 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로헵틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개 또는 2개의 C_1-C_8 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_8 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_6 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 C_1-C_3 알킬로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 2개의 메틸로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^3은 $C(O)R^7$이고, 이때, R^7은 1개의 O를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, R^7은 옥소로 치환된다.

[0151] 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_6 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_3 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 이소프로필 또는 메틸이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R4$이고, R^4는 C_1-C_6 알킬이고, 염기는

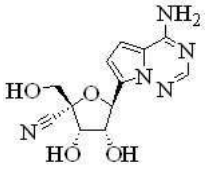

이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_3 알킬이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는 
이고, 이때, R^{11}은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는 
이고, 이때, R^{11}은 $OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, 염기는 
이고, 이때, R^{11}은 $OC(O)R^{12}$로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^{12}는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH 또는 $OC(O)R^4$이고, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는 
, 
, 
, 
, 
또는 이다.

[0152] 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^5$이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^5$이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^5$이고, R^5는 C_1-C_6 알킬이고, 염기는 
이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $OC(O)R^5$

이고, R^5는 C_1-C_3 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 이소프로필 또는 메틸이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OC(O)R^5이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_6 알킬이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_3 알킬이고, 염기는   이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는  이고, 이때, R^{11}은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는  이고, 이때, R^{11}은 OC(O)R^{12}로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH이고, 염기는  이고, 이때, R^{11}은 OC(O)R^{12}로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^{12}는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 OH 또는 OC(O)R^5이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이고, 염기는  ,  ,

, , 또는 이다.

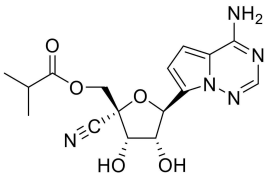
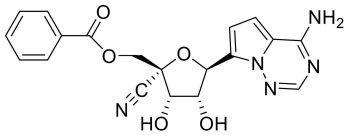
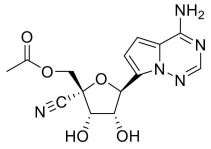
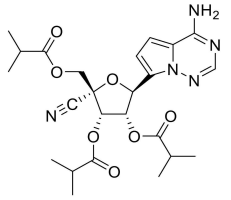
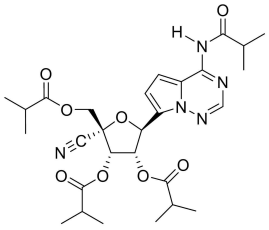
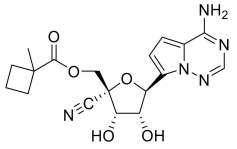
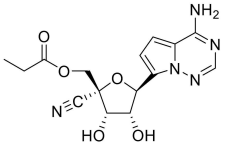
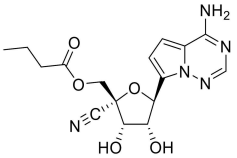
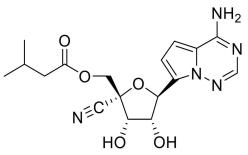
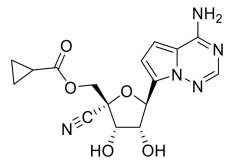
[0153] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은  이 아니다.

[0154] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

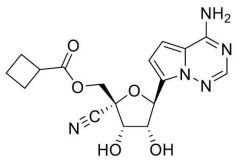
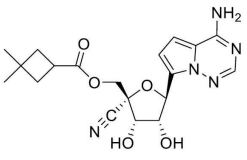
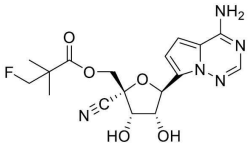
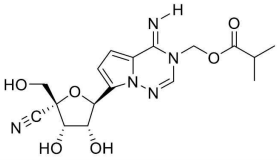
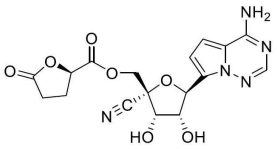
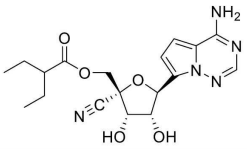
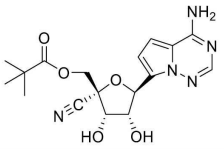
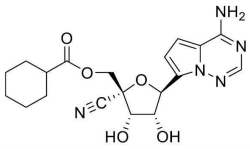
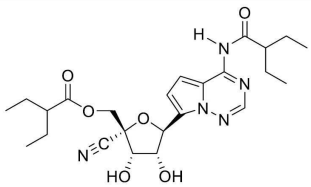
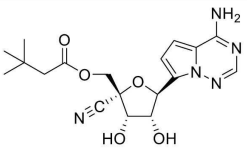
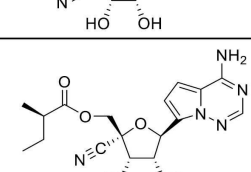
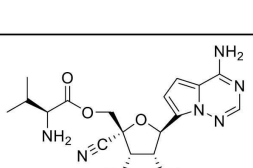
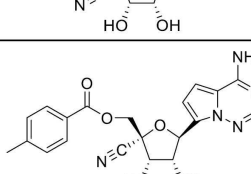
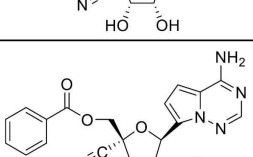
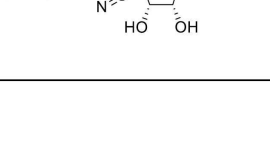
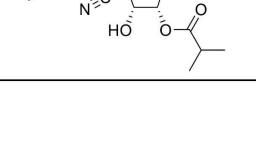
[0155] [표 1]

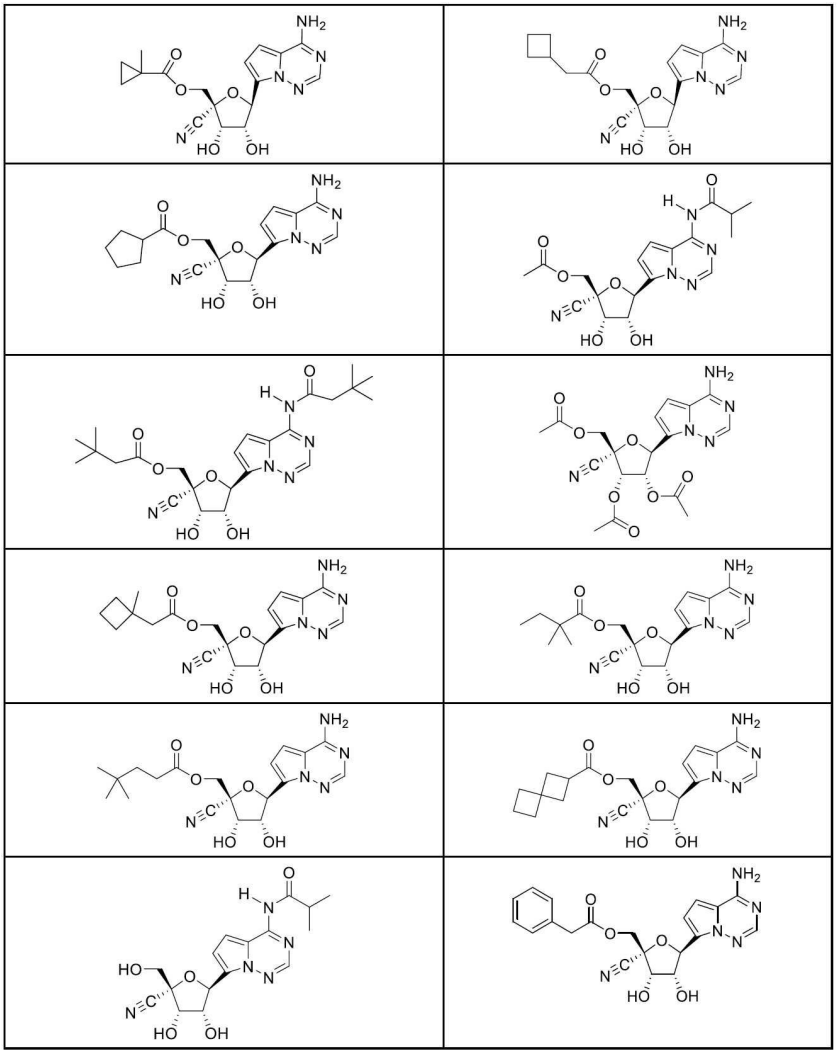
화학식 I 의 일부 화합물

[0156]

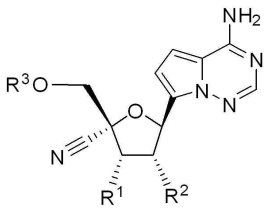
[0157]



[0158]

[0159] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II를 갖는다:



[0160]

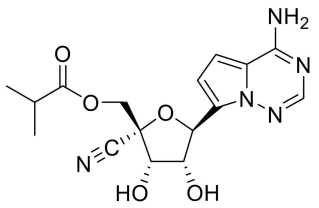
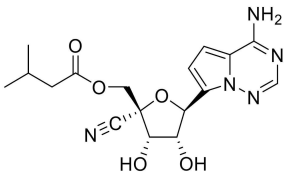
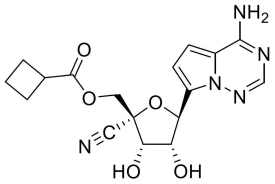
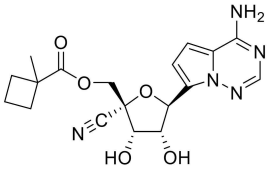
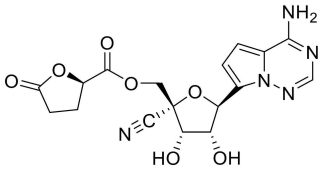
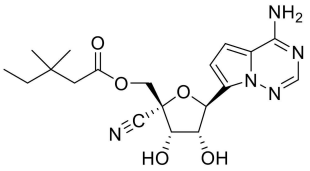
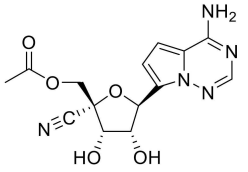
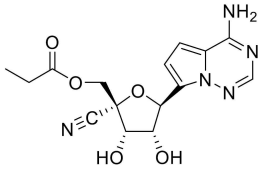
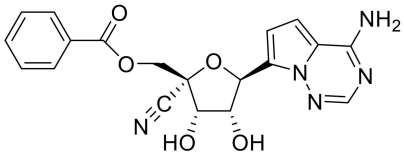
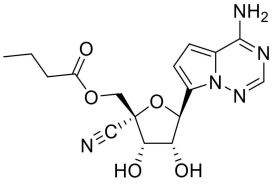
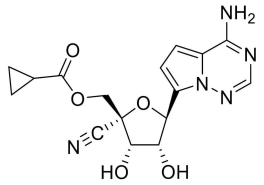
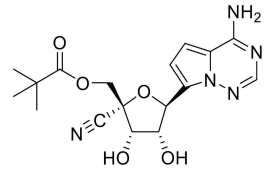
[0161] **화학식 II.**

[0162] 화학식 II의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 II에 적용된다.

[0163] 일부 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 2의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

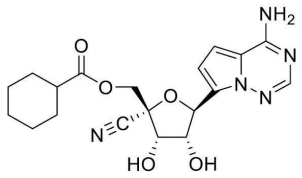
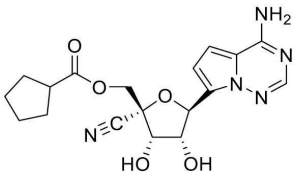
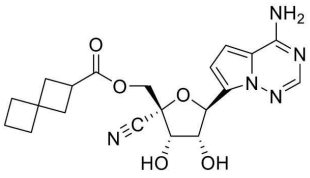
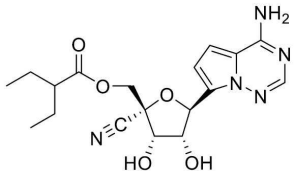
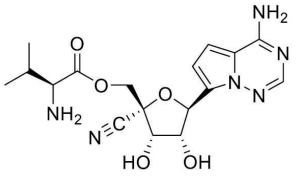
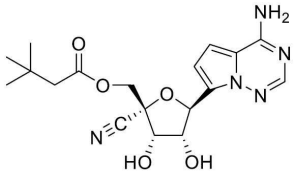
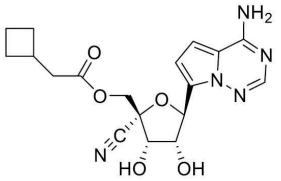
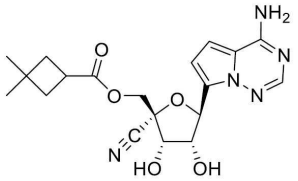
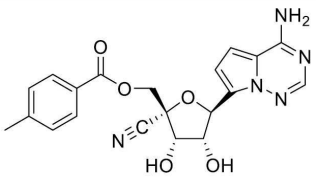
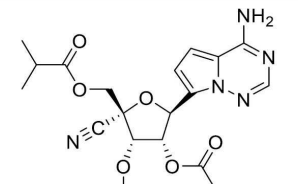
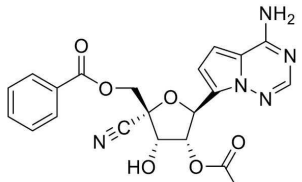
[0164] [표 2]

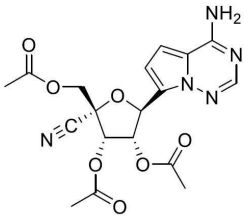
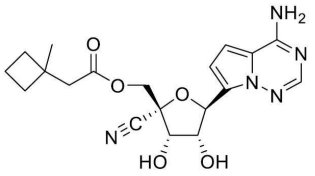
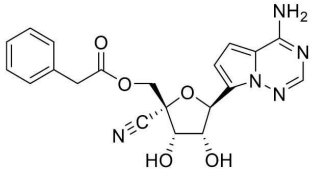
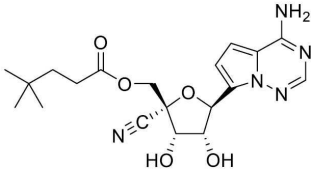
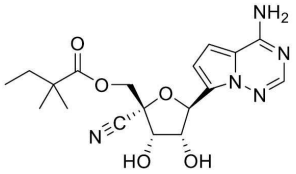
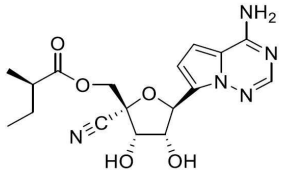
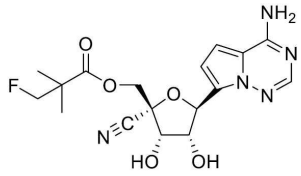
화학식 II 의 일부 화합물

[0165]

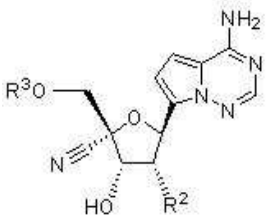
[0166]

[0167]

[0168] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 화학식 III을 갖는다:



[0169]

[0170] **화학식 III.**

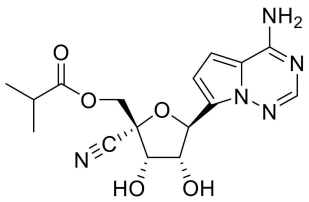
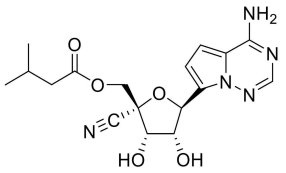
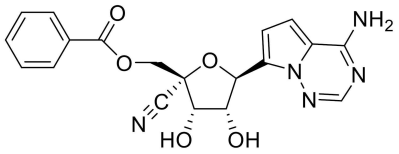
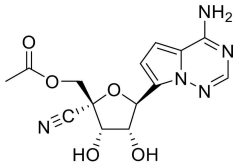
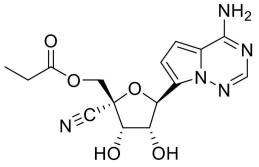
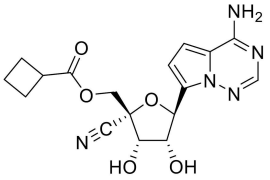
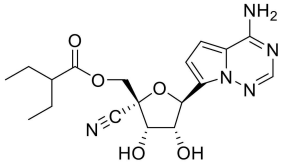
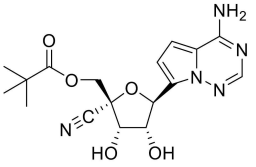
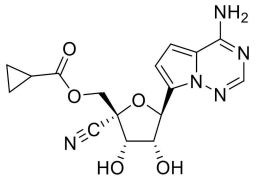
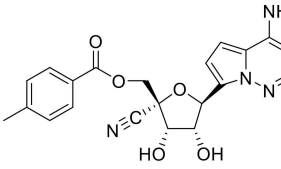
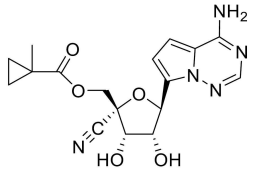
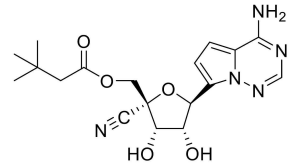
[0171] 화학식 III의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 III에 적용된다.

[0172] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 3의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

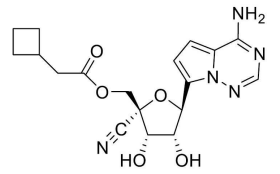
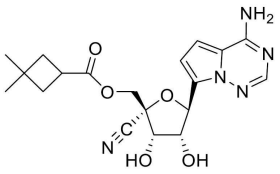
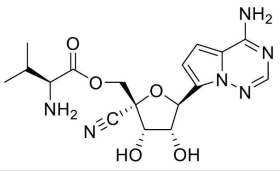
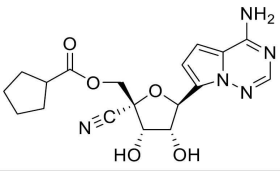
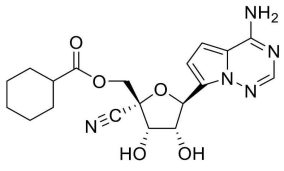
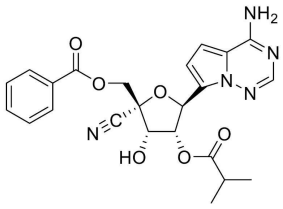
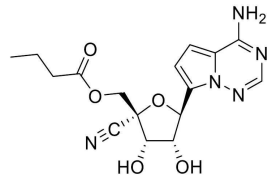
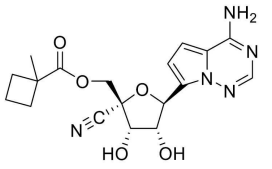
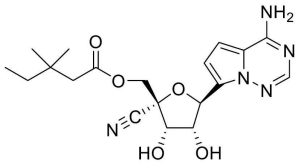
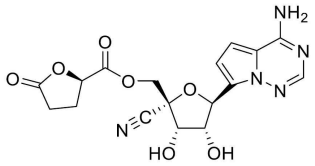
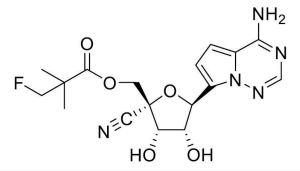
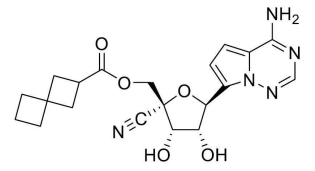
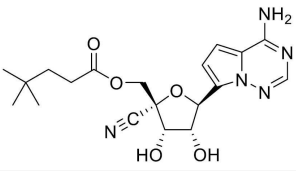
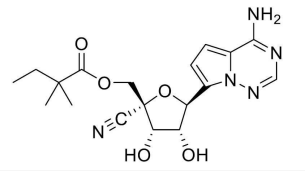
[0173] [표 3]

화학식 III 의 일부 화합물

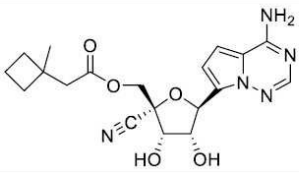
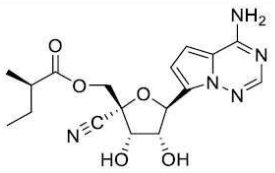
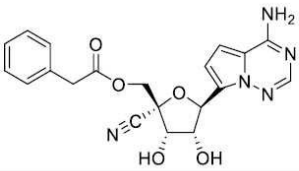
[0174]

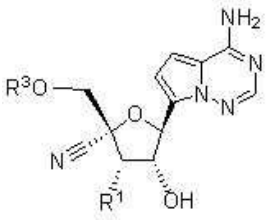
[0175]

[0176]

[0177] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 화학식 IV를 갖는다:



[0178]

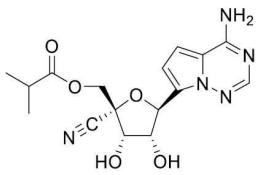
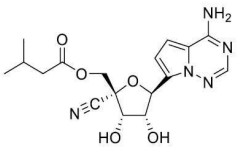
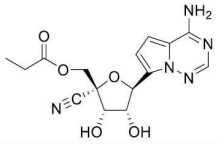
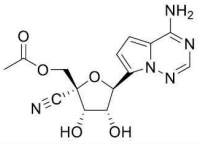
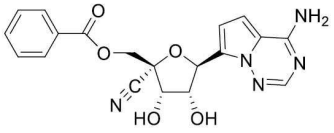
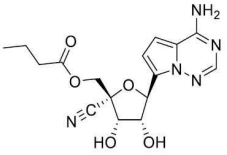
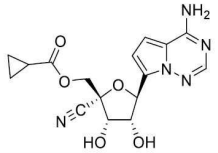
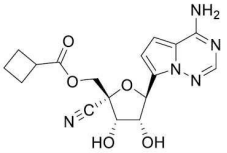
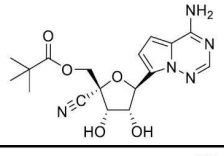
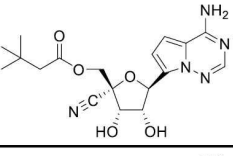
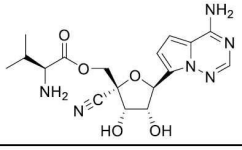
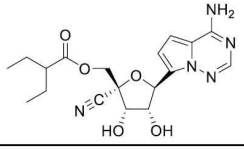
[0179] **화학식 IV.**

[0180] 화학식 IV의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 IV에 적용된다.

[0181] 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 4의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

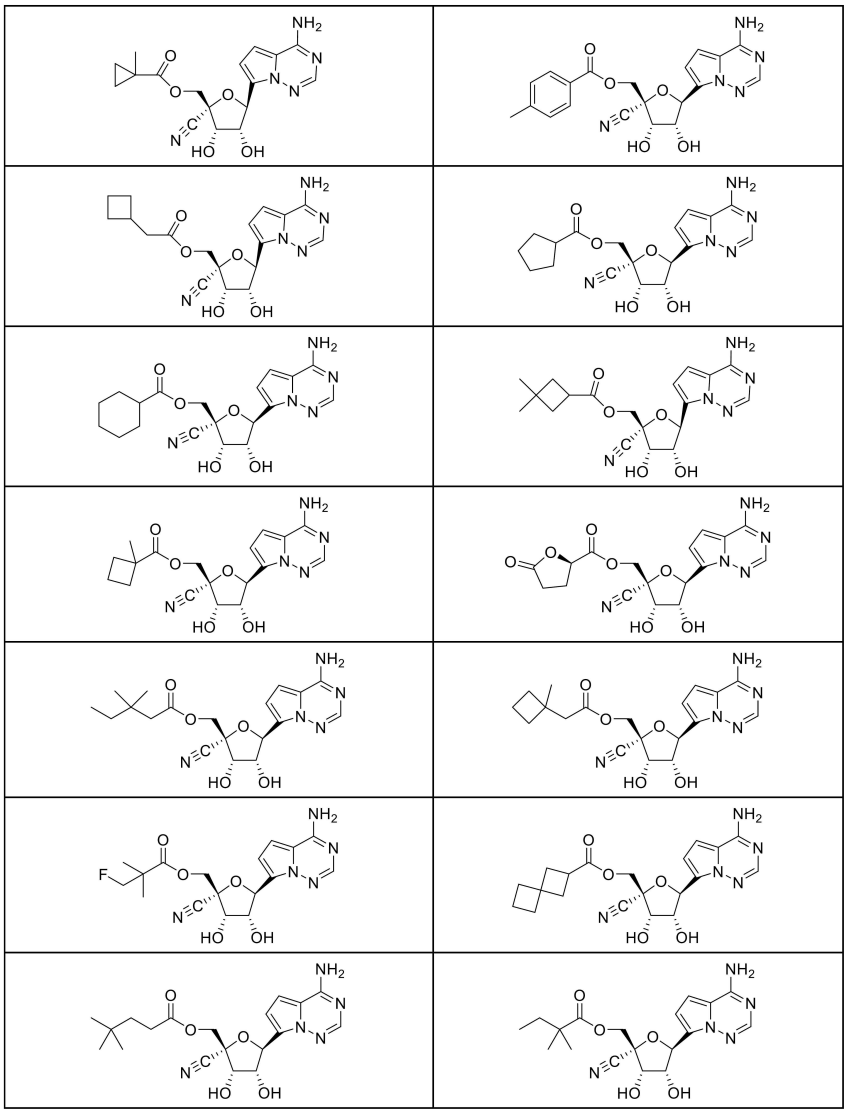
[0182] [표 4]

화학식 IV 의 일부 화합물

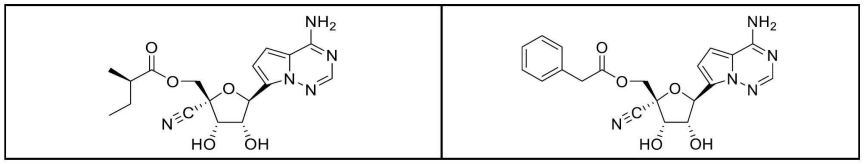
	
	
	
	
	
	

[0183]

[0184]

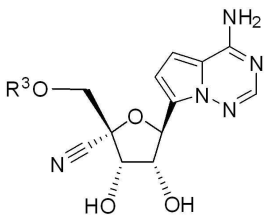


[0185]



[0186] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 IV의 화합물은 화학식 V를 갖는다:

[0187]



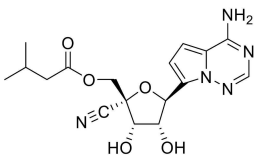
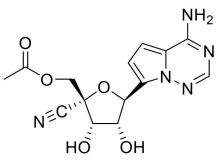
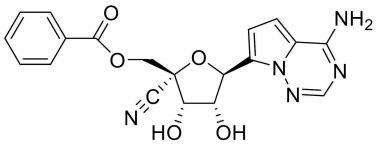
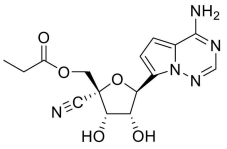
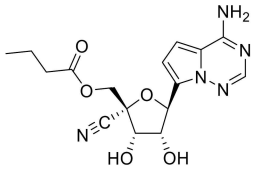
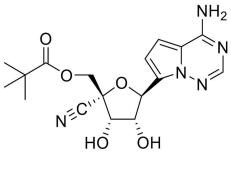
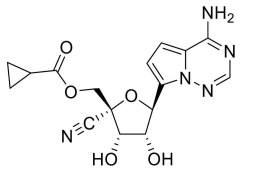
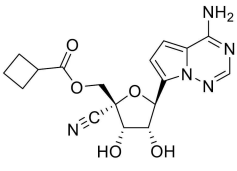
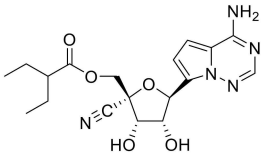
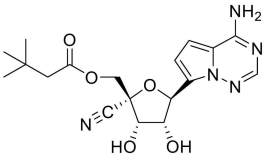
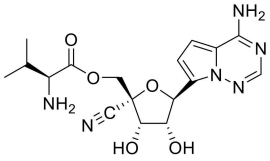
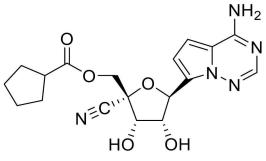
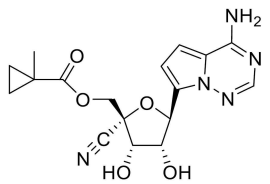
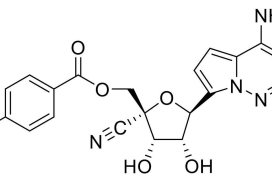
[0188] **화학식 V.**

[0189] 화학식 V의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 V에 적용된다.

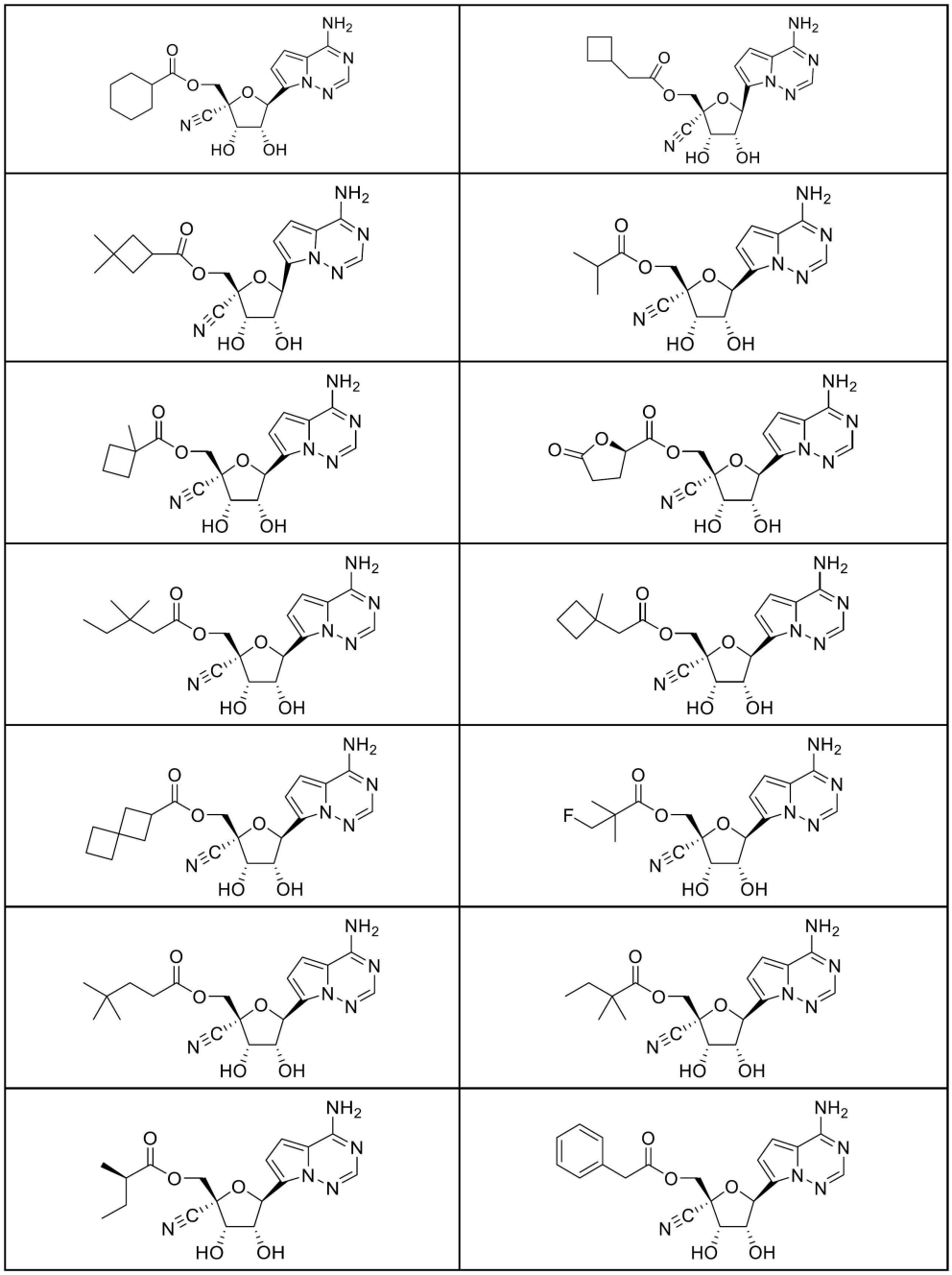
[0190] 일부 실시형태에서, 화학식 V의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 5의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0191] [표 5]

화학식 V 의 일부 화합물

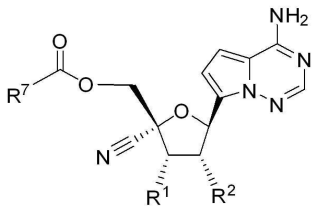
	
	
	
	
	
	
	

[0192]



[0193]

[0194] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 화학식 VI을 갖는다:



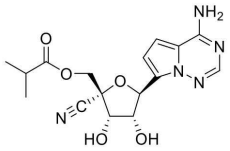
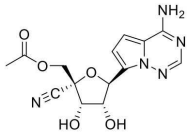
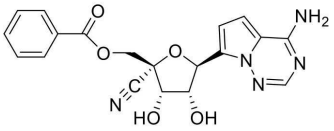
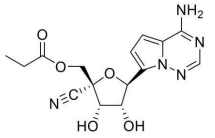
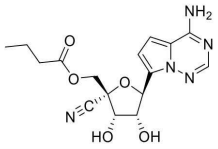
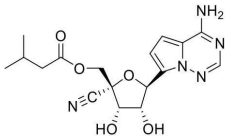
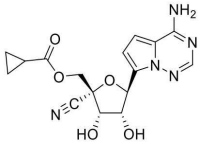
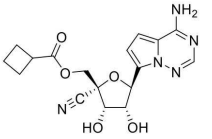
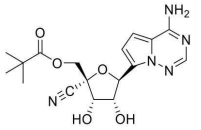
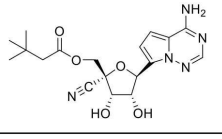
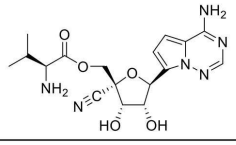
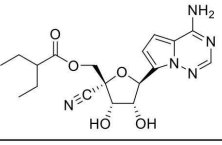
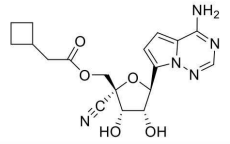
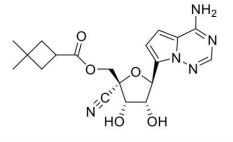
[0195]

[0196] **화학식 VI.**

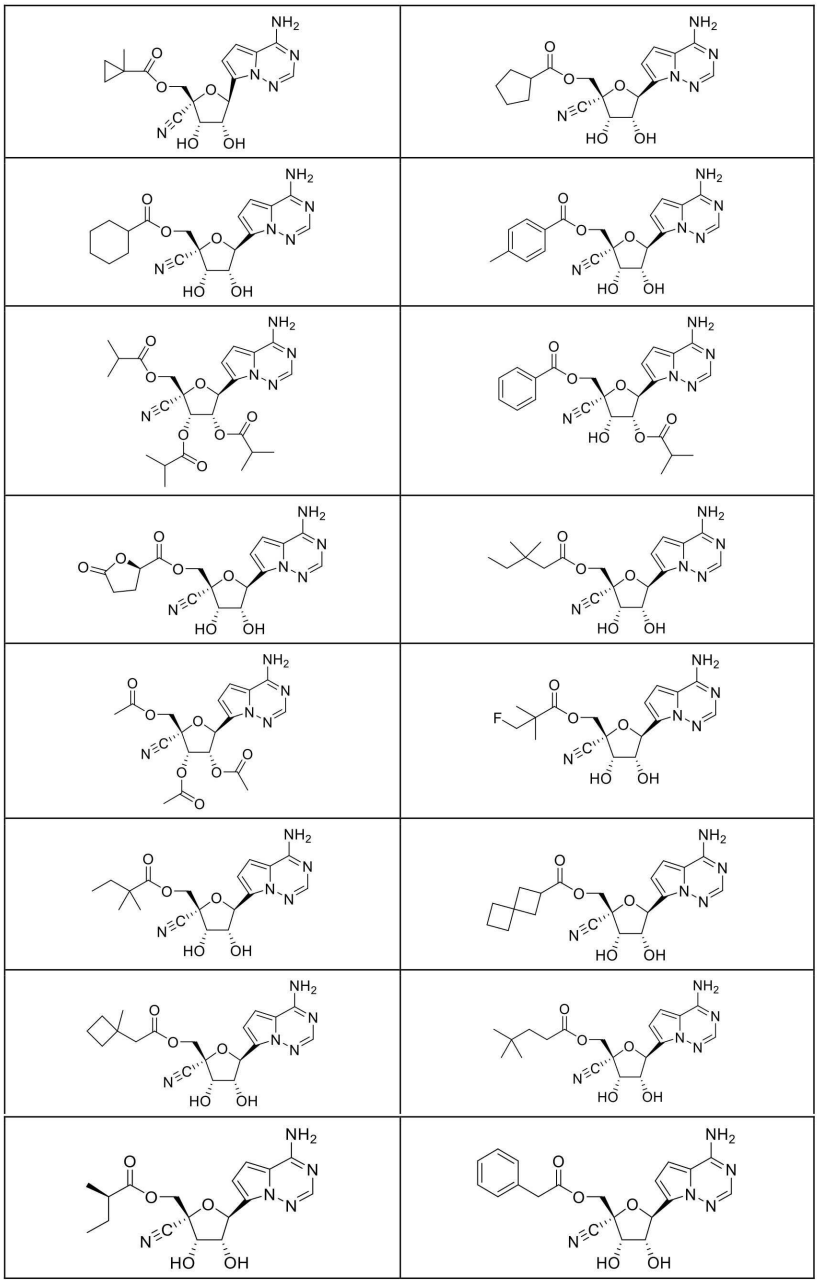
[0197] 화학식 VI의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 VI에 적용된다. 일부 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 6의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0198] [표 6]

화학식 VI의 일부 화합물

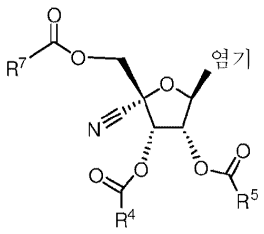
	
	
	
	
	
	
	

[0199]



[0200]

[0201] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII을 갖는다:



[0202]

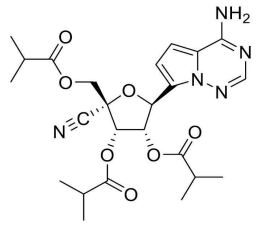
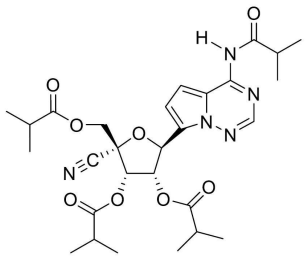
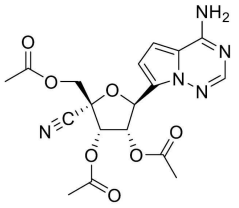
[0203] **화학식 VII.**

[0204] 화학식 VII의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 VII에 적용된다.

[0205] 일부 실시형태에서, 화학식 VII의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 7의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

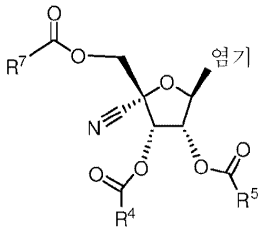
[0206] [표 7]

화학식 VII 의 일부 화합물

[0207]

[0208] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VIII을 갖는다:



[0209]

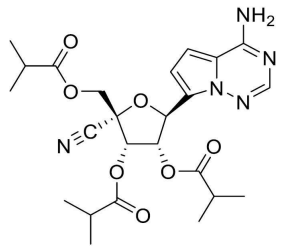
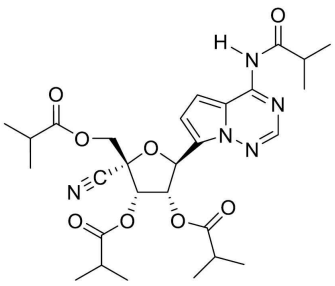
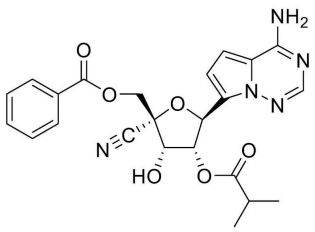
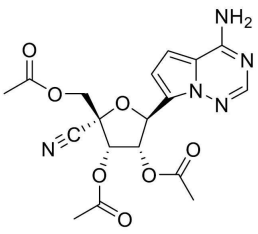
[0210] **화학식 VIII.**

[0211] 화학식 VIII의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 VIII에 적용된다.

[0212] 일부 실시형태에서, 화학식 VIII의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 8의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

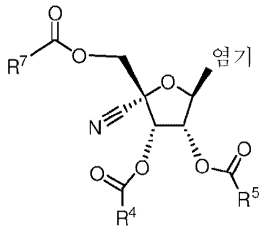
[0213] [표 8]

화학식 VIII 의 일부 화합물

[0214]

[0215] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 VII, 또는 화학식 VIII의 화합물은 화학식 IX를 갖는다:

[0216] 

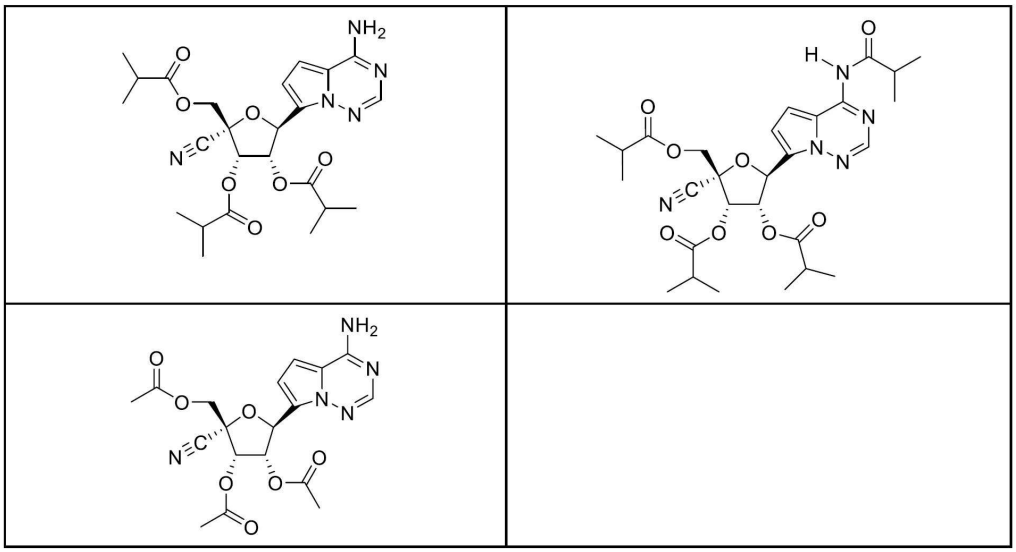
[0217] **화학식 IX.**

[0218] 화학식 IX의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 IX에 적용된다.

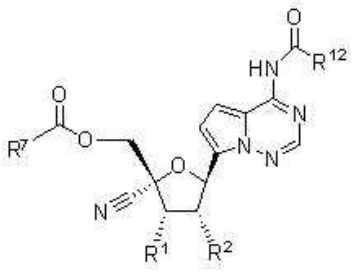
[0219] 일부 실시형태에서, 화학식 IX의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 9의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0220] [표 9]

화학식 IX 의 일부 화합물

[0221] 

[0222] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 X을 갖는다:

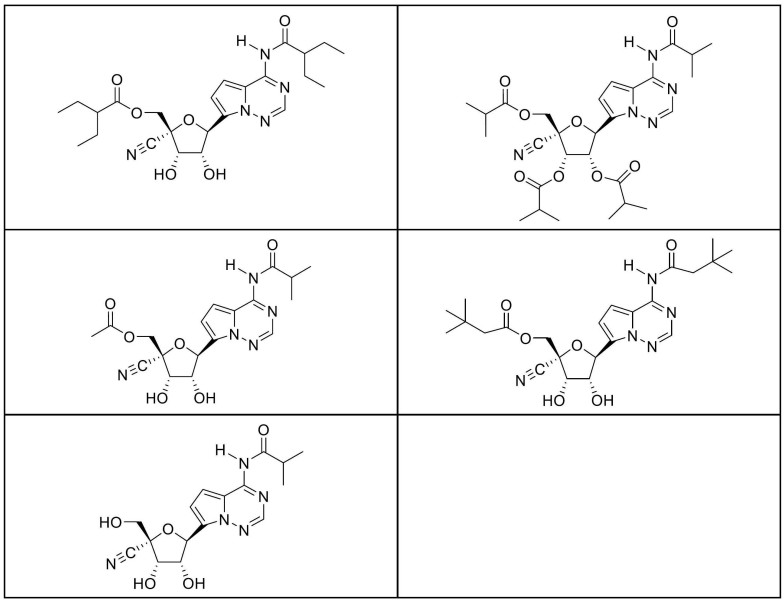
[0223] 

[0224] **화학식 X.**

[0225] 화학식 X의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 X에 적용된다. 일부 실시형태에서, 화학식 X의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 10의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

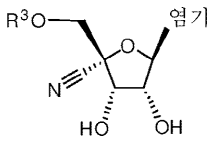
[0226] [표 10]

화학식 X 의 일부 화합물



[0227]

[0228] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XI을 갖는다:



[0229]

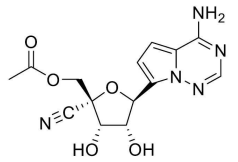
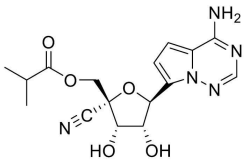
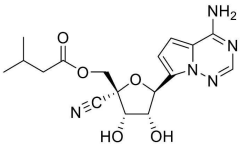
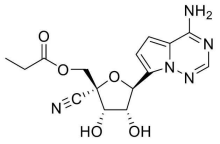
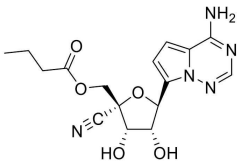
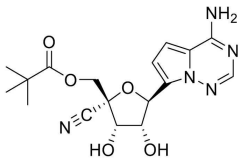
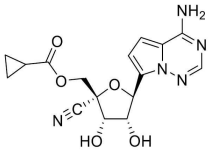
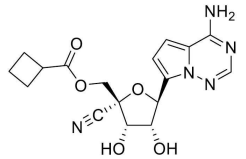
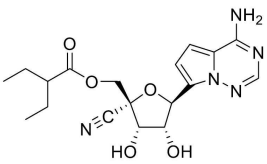
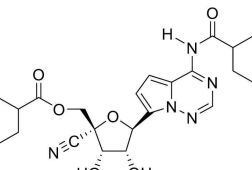
[0230] **화학식 XI.**

[0231] 화학식 XI의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시되고, 화학식 I의 치환기 및 화합물의 설명이 관련있는 화학식 XI에 적용된다.

[0232] 일부 실시형태에서, 화학식 XI의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 11의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

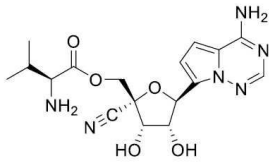
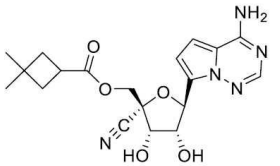
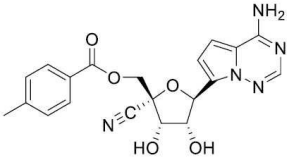
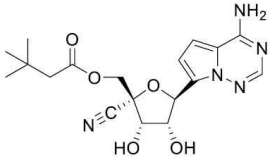
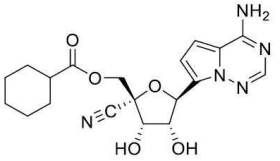
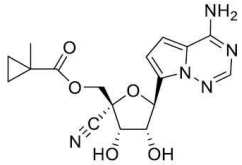
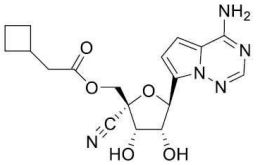
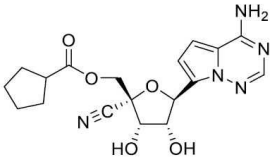
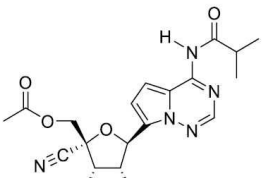
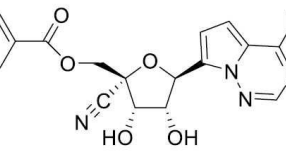
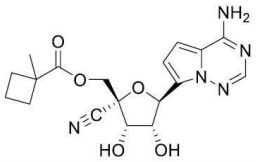
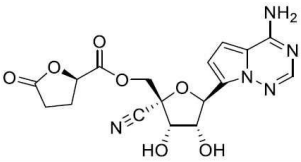
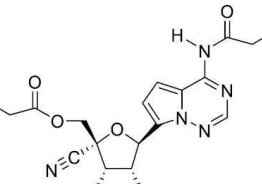
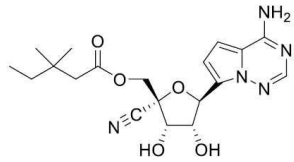
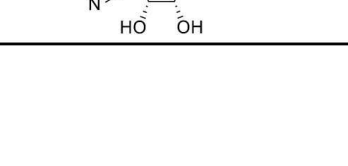
[0233] [표 11]

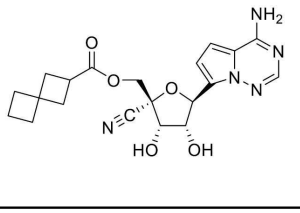
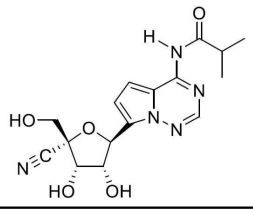
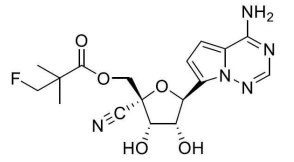
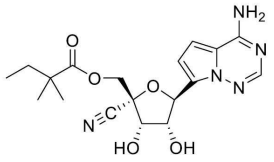
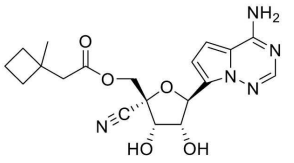
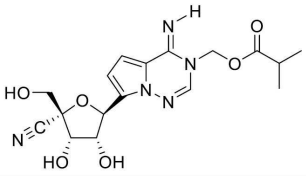
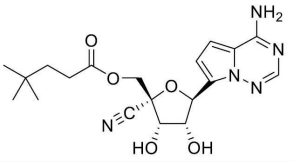
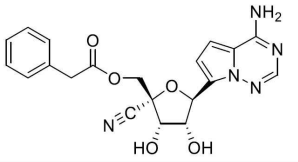
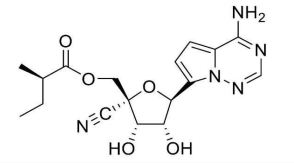
화학식 XI의 일부 화합물

[0234]

[0235]

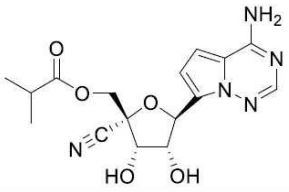
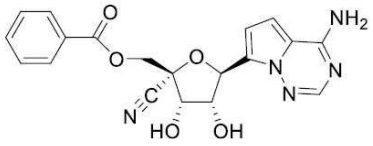
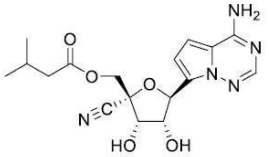
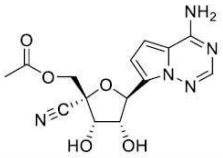
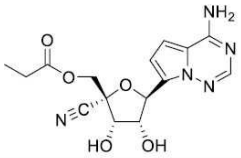
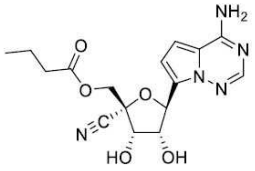
[0236]

[0237] 당업자는 본원에 개시된 기(예를 들어, R^1)의 각각의 모든 실시형태가 나머지 기(예를 들어, R^2, R^3 등) 각각의 임의의 다른 실시형태와 조합되어 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), 또는 (XI) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 완전한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 또는 호변이성질체를 생성할 수 있음을 인식하며, 이들 각각은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

[0238] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 표 11A의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

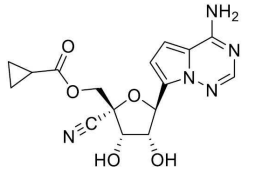
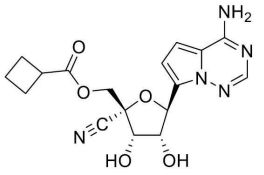
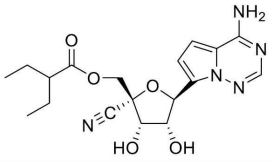
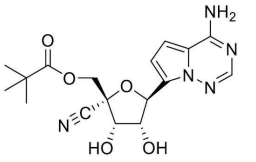
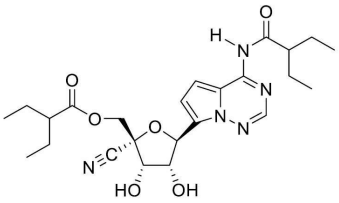
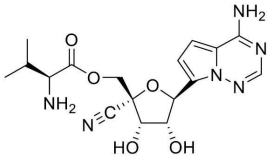
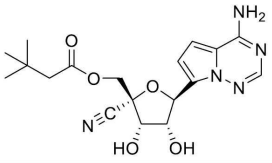
[0239] [표 11A]

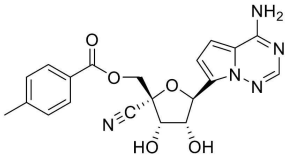
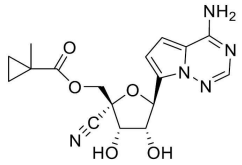
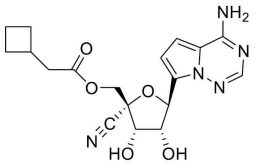
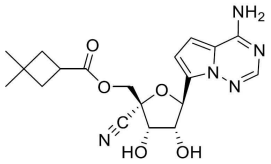
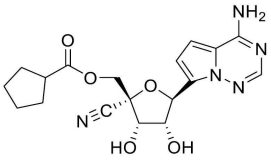
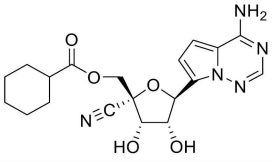
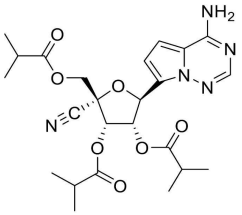
본원에 개시된 일부 화합물

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0240]

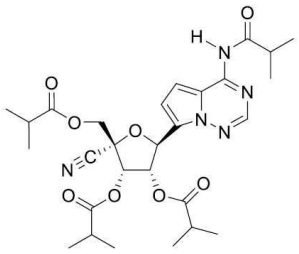
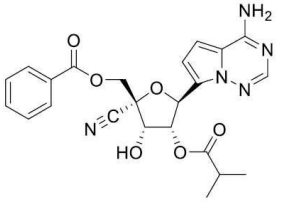
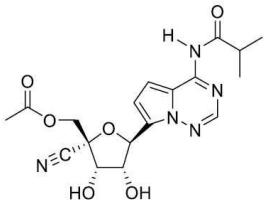
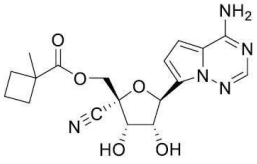
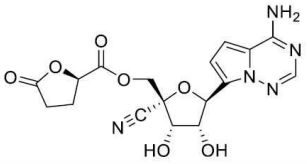
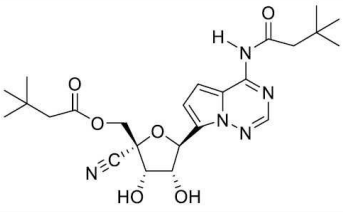
[0241]

화합물 번호	구조
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

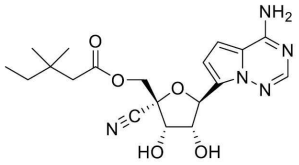
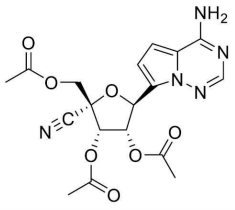
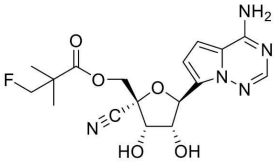
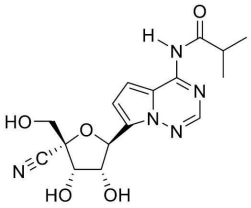
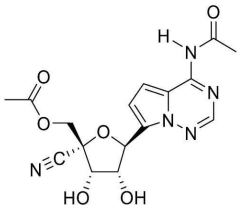
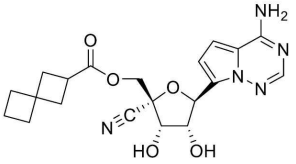
화합물 번호	구조
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

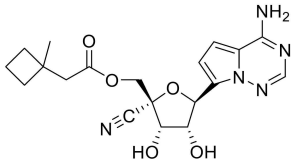
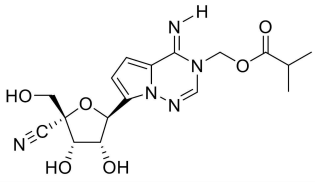
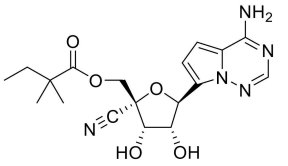
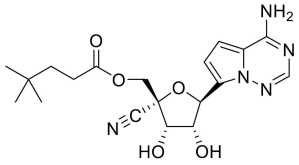
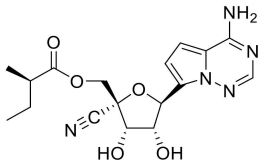
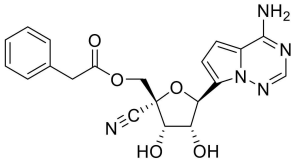
[0242]

[0243]

화합물 번호	구조
21	
22	
23	
24	
25	
26	

[0244]

화합물 번호	구조
27	
28	
29	
30	
31	
32	

화합물 번호	구조
33	
34	
35	
36	
37	
38	

[0245]

[0246] 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물이 또한 본원의 범주 내에 속한다. 이러한 산물은 예를 들어 주로 효소 과정으로 인해 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 화합물을 이의 대사 산물을 수득하기에 충분한 기간 동안 접촉시키는 단계를 포함하는 과정에 의해 생성되는 신규하고 자명하지 않은 화합물이 포함된다. 이러한 산물은 전형적으로 방사성 표지(예를 들어, ^{14}C 또는 ^{3}H) 화합물을 제조하고, 이를 검출가능한 용량(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이와 같은 동물 또는 사람에게 비경구적으로 투여하여, 대사가 일어나기에 충분한 시간(전형적으로 약 30초 내지 30시간)을 주고, 소변, 혈액, 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 산물을 단리함으로써 식별된다. 이들 산물은 표지되어 있기 때문에 용이하게 단리된다(다른 것들은 대사 산물에 생존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 단리된다). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방법으로 이루어진다. 전환 산물은 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 그 자체에 HSV 항바이러스 활성을 보유하지 않더라도 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.

[0247] 대용 위장 분비물(surrogate gastrointestinal secretion)에서 화합물의 안정성을 결정하기 위한 처방 및 방법은 알려져 있다. 화합물이 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션 시 대용 장액 또는 위액에서 약 50 몰% 미만의 보호된 기가 탈보호되는 경우, 위장관에서 안정한 것으로 정의된다. 단순히, 화합물이 위장관에 대해 안정하다는 것만으로는, 이들이 생체내에서 가수분해될 수 없음을 의미하지는 않는다. 전구약물은 전형적으로 소화계에서 안정할 것이지만, 소화관 내강, 간, 폐, 또는 다른 대사 기관 또는 일반적으로 세포 내에서 모체 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다. 본원에 사용된 전구약물은 경구 전달에 대한 생물학적 장벽을 극복한 후에 모체 약물(즉, 하기 화합물 0)을 효율적으로 유리시키도록 화학적으로 설계된 화합물인 것으로 이해된다.

[0248] **IV. 약학적 조성물**

[0249] 또한, 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 I 내지 화학식 XI의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 또한, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0250] 본원에 개시된 화합물은 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 정제는 예를 들어 부형제, 유동촉진제, 충전제, 결합제, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다. 수성 제형은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 것에 의해 전달되도록 의도될 때 일반적으로 등장성일 것이다. 예시적인 부형제는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 부형제는 예를 들어 아스코르브산 및 다른 산화방지제, 킬레이트제, 예컨대, EDTA, 탄수화물, 예컨대 덱스트란, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제형은 염기성이다. 일부 실시형태에서, 제형은 산성이다. 일부 실시형태에서, 제형은 중성 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 제형의 pH는 2 내지 11(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 8-9, 8-10, 8-11, 9-10, 또는 9-11)이다.

[0251] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 화합물의 경구 투여에 적합한 약동학적 특성(예를 들어, 경구 생체이용률)을 갖는다. 경구 투여에 적합한 제형은 예를 들어 소정량의 유효 성분을 각각 함유하는 캡슐, 카세제(cachet), 또는 정제와 같은 별개의 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 내 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로서 제시될 수 있다. 유효 성분은 또한 예를 들어 볼루스(bolus), 연약(electuary), 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0252] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 예를 들어 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제, 분산제, 또는 이들의 조합과 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 유효 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 유효 성분의 혼합물을 적절한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링(score)될 수 있으며, 선택적으로 이로부터 유효 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0253] 눈 또는 다른 외부 조직(예를 들어, 입 및 피부)의 감염의 경우, 제형은 예를 들어 0.075% 내지 20% w/w(0.6% w/w, 0.7% w/w 등과 같이 0.1% w/w의 증분으로 0.1% 내지 20% 범위의 유효 성분(들)을 포함함), 0.2% 내지 15% w/w, 또는 0.5% 내지 10% w/w의 양으로 유효 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용될 수 있다. 연고로 제형화될 때, 유효 성분은 일부 실시형태에서 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 이용될 수 있다. 대안적으로, 유효 성분은 수중유 크림 베이스를 사용하여 크림으로 제형화될 수 있다.

[0254] 일부 실시형태에서, 크림 베이스의 수성상은 예를 들어 30% 내지 90%(예를 들어, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%) w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 크림 베이스는 예를 들어 피부 또는 다른 환부를 통한 유효 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 향상제의 예는 디메틸 설폭사이드 및 관련 유사체를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 크림이나 에멀션은 물을 포함하지 않는다.

[0255] 에멀션의 유성상은 알려진 방식으로 알려진 성분으로 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 위의 상은 단지 유화제(달리 에멀전트(emulgent)로 알려져 있음)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 위의 상은 적어도 하나의 유화제와 지방, 오일, 또는 이들의 조합의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 종합하면, 안정화제(들)의 유무 하에 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성할 수 있고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 유성 분산상을 형성할 수 있는 소위 유화 연고 베이스를 구성할 수 있다.

[0256] 제형에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 유화 안정화제는 TWEEN® 60, TWEEN® 80, SPAN® 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 조합을

포함할 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0257] 제형에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 소기의 미용 특성을 달성하는 것에 기초할 수 있다. 일부 실시형태에서, 크림은 튜브나 기타 용기에서 누출되는 것을 방지하기 위해 적절한 점조도를 갖는 기름기가 없고 얼룩이 없으며 물로 세척가능한 제품일 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, CRODAMOL® CAP으로 알려진 분지쇄 에스테르의 배합물, 또는 이들의 조합과 같은 에스테르가 포함될 수 있다. 일부 실시형태에서, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 유동 파라핀 또는 다른 광유가 포함될 수 있다.

[0258] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 약학적 조성물로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 동물용이다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 인간용이다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 적어도 하나의 추가적인 치료제를 포함한다.

[0259] 본원에 개시된 약학적 조성물은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 단위 투약 형태로 제시될 수 있으며, 제약 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 기술 및 제형은 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 본원에 개시된 화합물을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함할 수 있다. 일반적으로, 제형은 유효 성분을 액체 담체, 미분 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 회합시킨 다음, 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0260] 경구용으로 사용될 때, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 용액, 시럽, 또는 엘릭시르(elixir)가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 제형은 약학적 조성물의 제조를 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 제형은 맛좋은 조제물을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제, 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 유효 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴, 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 미세캡슐화를 포함하는 알려진 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 함께 이용될 수 있다.

[0261] 경구용 제형은 또한 유효 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 또는 유효 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩유, 유동 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0262] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 유효 물질을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함할 수 있다. 수성 현탁액은 또한 예를 들어 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 하나 이상의 감미제(예컨대, 수크로스 또는 사카린), 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다. 현탁화제의 추가의 비제한적인 예는 사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 현탁화제는 설포부틸 에테르 베타-사이클로덱스트린(SEB-베타-CD), 예를 들어 CAPTISOL®이다.

[0263] 오일 현탁액은 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 올리브유, 참깨유, 코코넛유, 또는 이들의 조합), 광유, 예컨대 유동 파라핀, 또는 이들의 조합에 유효 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁액은 예를 들어 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀, 세틸 알코올, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들 및/또는 향미제가 첨가되어 맛좋은 경구 조제물을 제공할 수 있다. 일부 실시형

태에서, 본원에 개시된 제형은 산화방지제, 예컨대 아스코르브산을 첨가하여 보존된다.

[0264] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 보존제, 및 이들의 조합과 혼합된 유효 성분을 제공할 수 있다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 위에 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제, 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0265] 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예컨대 올리브유 또는 땅콩유, 광유, 예컨대 유동 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, 천연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀션은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 예를 들어 글리세롤, 소르비톨, 또는 수크로스와 같은 감미제와 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 예를 들어 완화제(demulcent), 보존제, 향미제, 착색제, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다.

[0266] 약학적 조성물은 무균 주사용 또는 정맥내 조제물, 예컨대 무균 주사용 수성 또는 유지성(oleaginous) 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 위에 언급된 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제에 적합한 것들을 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균 주사용 또는 정맥내 조제물은 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 무균 주사 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중 용액일 수 있거나, 동결건조 분말로서 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 이용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성(bland) 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 및 고장성 염화나트륨 용액을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0267] 단회 투약 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 유효 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간 경구 투여용 서방성 제형은 총 제형 중 5% 내지 95%(중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 컴파운딩(compound)되는 대략 1 mg 내지 약 2000 mg의 유효 물질을 함유할 수 있다. 예를 들어, 인간 경구 투여용 서방성 제형은 총 제형 중 5% 내지 95%(중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 컴파운딩되는 대략 1 mg 내지 약 1000 mg의 유효 물질을 함유할 수 있다. 약학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입용 수용액은 30 mL/hr의 속도로 적합한 용량의 주입이 일어날 수 있도록, 용액 1 밀리리터당 3 μg 내지 500 μg의 유효 성분을 함유할 수 있다.

[0268] 눈에 국소 투여하기에 적합한 제형은 또한 유효 성분에 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해되거나 현탁된 점안제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 약학적 조성물에 0.5% 내지 20%(예를 들어, 0.5% 내지 10%, 1.5% w/w)의 농도로 포함된다.

[0269] 입에 국소 투여하기에 적합한 제형은 착향 베이스, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중 유효 성분(즉, 본원에 개시된 화합물 및/또는 추가적인 치료제)을 포함할 수 있는 로젠지; 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중 유효 성분을 포함하는 향정; 및 적합한 액체 담체 중 유효 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0270] 직장 투여용 제형은 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스를 갖는 좌제로서 제시될 수 있다.

[0271] 질 투여에 적합한 제형은 유효 성분에 추가로 당업계에서 적절한 것으로 알려진 이러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼, 또는 스프레이 제형으로서 제시될 수 있다.

[0272] 비경구 투여에 적합한 제형은 산화방지제, 완충제, 정세균제(bacteriostat), 및 제형을 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0273] 제형은 단위-용량 또는 다회-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알로 제시될 수 있으며, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 증류수의 첨가가 필요한 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투약 제형은 유효 성분의 본원에 상기 언급된 일일 용량 또는 단위 일일 하위용량, 또는 이의 적절한 분율을 함

유하는 것들이다.

[0274] 상기 특별히 언급된 성분 이외에, 제형은 해당 제형의 종류와 관련하여 당업계에 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0275] 본원에 개시된 화합물을 이의 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 제형이 추가로 제공된다.

[0276] 수의학적 담체는 제형을 투여하는 목적에 유용한 물질이며, 그렇지 않으면 수의학 분야에서 불활성이거나 허용가능하고, 유효 성분과 상용성인 고체, 액체, 또는 가스성 물질일 수 있다. 이들 수의학적 제형은 경구 투여되거나, 비경구 투여되거나, 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0277] 본원의 화합물은 유효 성분의 방출이 제어되고 조절되어 보다 적은 빈도의 투여를 가능하게 하거나, 소정의 유효 성분의 약물 동태 또는 독성 프로파일을 개선할 수 있는 하나 이상의 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 제어된 방출의 약학적 제형("제어된 방출 제형")을 제공하는 데 사용된다.

[0278] 유효 성분의 유효 용량은 적어도 치료되는 병태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로(더 낮은 용량) 또는 활동성 바이러스 감염에 대해 사용되고 있는지의 여부, 전달 방법, 및 약학적 조성물에 좌우되며, 통상적인 용량 점증 연구를 사용하여 임상의에 의해 결정될 것이다. 일부 실시형태에서, 유효 용량은 약 0.0001 내지 100 mg/(체중 kg)/일; 예를 들어, 10 내지 30 mg/(체중 kg)/일; 15 내지 25 mg/(체중 kg)/일; 10 내지 15 mg/(체중 kg)/일; 또는 20 내지 30 mg/(체중 kg)/일이다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 2000 mg(예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 2000 mg)의 범위일 수 있고, 단회 또는 다회 용량의 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg(예를 들어, 5 mg 내지 500 mg)의 범위일 수 있고, 단회 또는 다회 용량의 형태를 취할 수 있다.

[0279] **V. 키트**

[0280] 또한, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 키트는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 병태의 치료에 있어서의 화합물의 사용에 대한 설명서 및/또는 라벨을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 바이러스 감염이다.

[0281] 일부 실시형태에서, 키트는 또한 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 병태의 치료에서 본원에 개시된 화합물과 병용되는 하나 이상의 추가적인 치료제 및/또는 추가적인 치료제의 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있다.

[0282] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 다형체, 유사다형체, 비정질 형태, 수화물, 또는 용매화물의 개별 투여 단위를 포함한다. 개별 투약 단위의 예는 알약, 정제, 캡슐, 사전충전형 시린지 또는 시린지 카트리지, IV 백, 흡입기, 네뷸라이저 등을 포함할 수 있으며, 각각은 치료적 유효량의 해당 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 다형체, 유사다형체, 비정질 형태, 수화물, 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 단회 투약 단위를 함유할 수 있으며, 다른 것에서는, 다회 투약 단위, 예컨대 명시된 레지먼 또는 기간 동안에 필요한 다수의 투약 단위가 존재한다.

[0283] 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 또는 호변 이성질체; 및 용기를 포함하는 제조 물품이 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 제조 물품의 용기는 바이알, 자(jar), 앰플, 사전로딩된 시린지, 블리스터 패키지, 통(tin), 캔, 병, 상자, 정맥주사용 수액백(intravenous bag), 흡입기, 또는 네뷸라이저이다.

[0284] **VI. 투여**

[0285] 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 치료하려는 병태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적절한 경로는 경구, 직장, 흡입, 폐, 국소(협측 및 설하 포함), 질내, 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 수강내, 및 경막외 포함) 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 흡입에 의해 투여되거나 정맥내 투여된다. 경로는 예를 들어 수용자의 병태에 따라 달라질 수 있음을 인지할 것이다.

[0286] 바이러스 감염의 치료를 위한 본 개시내용의 방법에서, 본 개시내용의 화합물은 바이러스와 접촉할 수 있거나

이미 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체에게 임의의 시간에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체와 접촉하게 되거나 바이러스 감염을 앓고 있는 인간과 접촉할 위험이 있는 대상체, 예를 들어 의료 제공자에게 예방적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물의 투여는 바이러스 감염에 대해 양성이지만 바이러스 감염의 증상을 아직까지 나타내지 않는 것으로 검사된 대상체에게 이루어질 수 있다. 바이러스 감염의 치료를 위한 본 개시내용의 방법에서, 본 개시내용의 화합물은 바이러스와 접촉할 수 있거나 이미 바이러스 감염을 앓고 있는 인간에게 임의의 시간에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 바이러스 감염을 앓고 있는 인간과 접촉하게 되거나 바이러스 감염을 앓고 있는 인간과 접촉할 위험이 있는 인간, 예를 들어 의료 제공자에게 예방적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물의 투여는 바이러스 감염에 대해 양성이지만 바이러스 감염의 증상을 아직까지 나타내지 않는 것으로 검사된 인간에게 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물의 투여는 바이러스 감염의 증상의 개시 시 인간에게 이루어질 수 있다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에게의 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사건 유도 투여를 포함한다.

[0288] 본원에 사용된 용어 "사건 유도" 또는 "사건 유도 투여"는 (1) 대상체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 달리 대상체가 바이러스 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건 전(예를 들어, 사건 전 2시간째, 1일째, 2일째, 5일째, 또는 7일째, 또는 그 초과의 일수에서); 및/또는 (2) 대상체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 달리 대상체가 바이러스 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건(또는 2회 초과의 반복 사건) 동안; 및/또는 (3) 대상체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 달리 대상체가 바이러스 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건 후(또는 일련의 반복 사건에서 최종 사건 후)에 화학식 I 내지 XI의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 사건 유도 투여는 바이러스에 대한 대상체의 노출 전에 수행된다. 일부 실시형태에서, 사건 유도 투여는 바이러스에 대한 대상체의 노출 후에 수행된다. 일부 실시형태에서, 사건 유도 투여는 바이러스에 대한 대상체의 노출 전에 그리고 바이러스에 대한 대상체의 노출 후에 수행된다.

[0289] 특정한 실시형태에서, 본원에서 개시된 방법은 예를 들어 노출 전 예방법(PrEP)으로서 그리고/또는 노출 후 예방법(PEP)으로서, 대상체를 바이러스에 노출시키거나 달리 대상체가 바이러스성 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될 사건 전 및/또는 사건 후의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 노출 전 예방법(PrEP)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 노출 후 예방법(PEP)을 포함한다.

[0290] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 바이러스에 대한 대상체의 노출 전에 투여된다.

[0291] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 바이러스에 대한 대상체의 노출 전후에 투여된다.

[0292] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 바이러스에 대한 대상체의 노출 후에 투여된다.

[0293] 사건 유도 투여 레지먼의 일예는 바이러스 전 24 내지 2시간 이내에 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후, 노출 기간 동안 24시간마다 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후, 마지막 노출 후에 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 투여하고, 24시간 후에 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 마지막으로 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0294] 사건 유도 투여 레지먼의 추가의 예는 바이러스 노출 전 24시간 이내에 화학식 I 내지 XI 중 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하고, 이어서 노출 기간 동안 매일 투여한 후, 마지막 노출 후 대략 24시간 후에 마지막으로 투여하는 것(이는 증가된 용량, 예컨대 2배 용량일 수 있음)을 포함한다.

[0295] 유효 성분의 유효 용량은 적어도 치료되는 병태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 또는 활동성 바이러스 감염에 대해 사용되고 있는지의 여부, 전달 방법, 및 약학적 조성물에 좌우되며, 통상적인 용량 점증 연구를 사용하여 임상의에 의해 결정될 것이다. 이는 0.0001 mg/(체중 kg)/일 내지 100 mg/(체중 kg)/일(예를 들어, 0.01 mg/(체중 kg)/일 내지 10 mg/(체중 kg)/일; 0.01 mg/(체중 kg)/일 내지 5 mg/(체중 kg)/일; 0.05 mg/(체중 kg)/일 내지 0.5 mg/(체중 kg)/일)로 예상될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 4000 mg(예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 2000 mg, 2000 mg 내지 3000 mg, 3000 mg 내지 4000 mg)이며, 단회 또는 다회 용량(예를 들어, 1

일 2회 용량, 1일 3회 용량)의 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인에 대한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg(예를 들어, 5 mg 내지 500 mg)의 범위일 수 있고, 단회 또는 다회 용량의 형태를 취할 수 있다.

[0296] 본 개시내용의 화합물의 투여를 위한 임의의 적합한 기간이 고려된다. 예를 들어, 투여는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일을 포함하는 1일 내지 100일 동안 이루어질 수 있다. 투여는 또한 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주 또는 15주를 포함하는 1주 내지 15주 동안 이루어질 수 있다. 더 긴 투여 기간이 또한 고려된다.

[0297] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 격일로 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 주 2회 투여된다.

[0298] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 매일 1회 투여된다. 매일 1회 용량은 필요한 만큼의 기간 동안, 예를 들어 최대 5일, 최대 7일, 최대 10일, 최대 15일, 최대 20일, 최대 25일, 최대 한 달, 또는 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 매일 1회 용량은 최대 20일, 최대 15일, 최대 14일, 최대 13일, 최대 12일, 최대 10일, 최대 8일, 최대 6일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일 동안, 또는 1일 동안 투여된다.

[0299] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 6 내지 12일 동안, 예를 들어 8 내지 10일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물은 9일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물은 10일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 50 내지 150 mg의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 5 내지 12일 동안, 예를 들어 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 100 mg의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 5 내지 12일 동안, 예를 들어 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 500 내지 2000 mg(예를 들어, 500 내지 1000 mg, 1000 내지 1500 mg)의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 5 내지 12일 동안, 예를 들어 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 동안 1일 1회 투여된다.

[0300] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 1일 2회 투여된다. 1일 2회 용량은 필요한 만큼의 기간 동안, 예를 들어 최대 5일, 최대 7일, 최대 10일, 최대 15일, 최대 20일, 최대 25일, 최대 한 달, 또는 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 1일 2회 용량은 최대 20일, 최대 15일, 최대 14일, 최대 13일, 최대 12일, 최대 10일, 최대 8일, 최대 6일, 최대 4일, 최대 3일, 최대 2일 동안, 또는 1일 동안 투여된다.

[0301] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 6 내지 12일 동안, 예를 들어 8 내지 10일 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물은 9일 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 화합물은 10일 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 1 내지 2000 mg의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 5 내지 12일 동안, 예를 들어 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 500 내지 2000 mg(예를 들어, 500 내지 1000 mg, 1000 내지 1500 mg, 1500 내지 2000 mg)의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 5 내지 12일 동안, 예를 들어 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 동안 1일 2회 투여된다.

[0302] **VII. 사용 방법**

[0303] 본 개시내용은 또한 바이러스 감염 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0304] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0305] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료적 또는 예방적 제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0306] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0307] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서의 바이러스 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 바이러스에 감염된 세포를 본원에 개시된 화합물과 접촉시켜 바이러스 폴리머라제가 억제되는 단계를 포함한다.

[0308] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서의 바이러스 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 바이러스에 감염된 세포를 본원에 개시된 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 활성 치료제와 접촉시켜 바이러스 폴리머라제가 억제되는 단계를 포함한다.

[0309] 또한, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 본원에 제공된다. 예를 들어, 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 본원에 제공된다.

[0310] **A. 파라믹소바이러스과**

[0311] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 파라믹소바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 파라믹소바이러스과 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 파라믹소바이러스과 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 파라믹소바이러스과 바이러스는 BSL4 병원체를 포함한다. 파라믹소바이러스과 바이러스는 니파(Nipah) 바이러스, 헨드라(Hendra) 바이러스, 홍역, 볼거리, 및 파라인플루엔자 바이러스를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0312] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 파라믹소바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 파라믹소바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체(예를 들어, 인간)에서의 파라믹소바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0313] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 파라믹소바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 파라믹소바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0314] **B. 뉴모바이러스과**

[0315] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 뉴모바이러스과 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 인간에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 뉴모바이러스과 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스(RSV: respiratory syncytial virus) 및 인간 메타뉴모바이러스를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0316] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체(예를 들어, 인간)에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0317] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0318] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공

한다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0319] 특정한 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 호흡기 세포융합 바이러스로 감염된 대상체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, RSV 감염의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 인간은 만성 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 인간은 RSV에 급성 감염되어 있다.

[0320] 특정한 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, RSV 복제를 억제하는 방법이 제공된다.

[0321] 특정한 실시형태에서, 본 개시내용은 RSV 감염과 관련된 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 RSV로 감염된 대상체(예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 이때, 치료적 유효량은 대상체에서 RSV 바이러스 부하를 감소시키기에 충분하다.

[0322] 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 RSV로 감염된 대상체(예를 들어, 인간)에게 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 추가적인 치료제(들)는 본 개시내용의 화합물과 동시에 또는 본 개시내용의 화합물의 투여 전후에 감염된 대상체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다.

[0323] 특정한 실시형태에서, RSV 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 특정한 실시형태에서, RSV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 I 내지 화학식 XI의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0324] 일부 실시형태에서, RSV 복제를 억제하는 방법이 제공되며, 방법은 RSV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 투여는 흡입에 의해 이루어진다.

[0325] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 RSV 감염과 관련된 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 RSV에 감염된 인간에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0326] **C. 피코르나바이러스과**

[0327] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 피코르나바이러스과 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 대상체(예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 피코르나바이러스과 바이러스는 포진성 구협염, 무균성 수막염, 보통 감기-유사 증후군(인간 라이노바이러스 감염증), 비마비성 척수성 소아마비-유사 증후군, 유행성 흉막통(일반적으로 유행병으로 발생하는 급성, 열성, 감염성 질환), 수족구 증후군, 소아 및 성인 췌장염, 및 심각한 심근염을 포함하는 감염증들의 이질군(heterogeneous group)을 초래하는 엔테로바이러스이다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 라이노바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 엔테로바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 콕사키 A 바이러스 감염, 콕사키 A 바이러스 감염, 엔테로바이러스 D68 감염, 엔테로바이러스 B69 감염, 엔테로바이러스 D70 감염, 엔테로바이러스 A71 감염, 및 폴리오바이러스 감염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스는 구제역 바이러스(FMDV)이다.

[0328] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체(예를 들어, 인간)에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 라이노바이러스 감염이다.

[0329] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 라이노바이러스 감염이다.

[0330] **D. 플라비바이러스과**

[0331] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 플라비바이러스과 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 대상체(예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 플라비바이러스과 바이러스는 뎅기열, 황열병(Yellow fever), 웨스트 나일(West Nile), 지카(Zika), 일본 뇌염 바이러스, 진드기 매개 뇌염 바이러스(TBEV), 및 C형 간염(HCV)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 황열병 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 웨스트 나일 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 지카 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 일본 뇌염 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 진드기 매개 뇌염 바이러스(TBEV) 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 소바이러스성 설사(BVDV)이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 돼지 열병 바이러스(SFV)이다.

[0332] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체(예를 들어, 인간)에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 황열병 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 웨스트 나일 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 지카 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염이다.

[0333] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 황열병 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 웨스트 나일 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 지카 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염이다.

[0334] **E. 필로바이러스과**

[0335] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 필로바이러스과 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료 방법을 제공하며, 방법은 대상체(예를 들어, 인간)에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 필로바이러스과 바이러스는 에볼라(변종 자이르(Zaire), 분디부지오(Bundibugio), 수단(Sudan), 타이 포레스트(Tai forest) 또는 레스톤(Reston)) 및 마르부르크(marburg)를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 마르부르크 바이러스 감염이다.

[0336] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 사용되는 것을 특징으로 하는, 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염이다.

[0337] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 마르부르크 바이러스 감염이다.

[0338] **VIII. 병용 요법**

[0339] 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 예방제와 병용하여 사용될 수 있다. 이와 같이, 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 바이러스 감염의 치료 방법이 또한 본원에 제공되며, 방법은 대상체에게 본원에 개시된 화합물 및 치료적 유효량의 하나 이상의 추가적인 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 본원에 개시된 화합물 및 치료적 유효량의 하나 이상의 추가적 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 적어도 하나의 다른 활성 치료제와 조합되며, 이때, 복합제는 바이러스 감염 치료를 필요로 하는 대상체의 바이러스 감염을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 복합제는 하나의 대상체에서 다수의 별개의 바이러스 감염(예를 들어, RSV 및 HIV)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 적어도 하나의 다른 활성 치료제와 조합하여, 진단을 필요로 하지 않고 한 번의 치료로 광범위한 스펙트럼의 호흡기계 바이러스를 커버한다.

[0340] 일부 실시형태에서, 복합제는 하나의 대상체에서 동일한 바이러스(예를 들어, RSV)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 활성 치료제는 승인된 약물, 현재 임상 시험 중인 치료제, 동물 모델에서 효능을 나타낸 치료제, 시험관내 검정에서 효능을 나타낸 치료제, 또는 상기 중 임의의 것을 포함되지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0341] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항바이러스제이다. 임의의 적절한 항바이러스제가 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체, 뉴클레오시드 유사체, 피로포스페이트 유사체, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 프로테아제 억제제, 인테그라제 억제제, 침입 억제제, 비환상 구아노신 유사체, 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체, HCV NS5A/NS5B 억제제, 인플루엔자 바이러스 억제제, 인터페론, 면역자극제, 올리고뉴클레오티드, 항유사분열 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0342] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 이독수리딘, 트리플루리딘, 브리부딘[BVDU], 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0343] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비다라빈, 엔테카비르(ETV), 텔비부딘, 라미부딘, 아데포비르 디피복실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 파비피라비르, 리바비린, 갈리데시비르, β-D-N4-하이드록시시티딘, 또는 이들의 조합이다.

[0344] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 피로포스페이트 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 포스카르네트 또는 포스포노아세트산이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 포스카르네트이다.

[0345] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 아바카비르, 엠트리시타빈, 및 이들의 조합이다.

[0346] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 릴피비린, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0347] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 프로테아제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 프로테아제 억제제는 HIV 프로테아제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 프로테아제 억제제는 HCV NS3/4A 프로테아제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 복실라프레비르, 아수나프레비르, 보세프레비르, 파리타프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르, 바니프레비르, 그라조프레비르, 리바비린, 다노프레비르, 팔다프레비르, 베드로프레비르, 소바프레비르, 델데프레비르, 나를라프레비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 복실라프레비르, 아수나프레비르, 보세프레비르, 파리타프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르, 바니프레비르, 그라조프레비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0348] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인테그라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 랄테그라비르, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 아바카비르, 라미부딘, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 빅테그라비르, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, 카보테그라비르, 엘비테그라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 빅테그라비르, 돌루테그라비르, 및 카보테그라비르 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 빅테그라비르이다.

[0349] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 침입 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 도코사놀, 엔푸비르티드, 마라비록, 이발리주맙, 포스템사비르, 레론리맙, 이발리주맙, 포스템사비르, 레론리맙, 팔리비주맙, 호흡기 세포융합 바이러스 면역 글로불린, 정맥내[RSV-IGIV], 수두 대상 포진 면역 글로불린[VariZIG: varicella-zoster immunoglobulin], 수두 대상 포진 면역 글로불린[VZIG: varicella-zoster immune globulin], 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0350] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비환상 구아노신 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 아사이클로비르, 간시클로비르, 발라사이클로비르(발라시클로비르로도 알려짐), 발간시클로비르, 펜시클로비르, 팜시클로비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0351] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 시도포비르, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 테노포비르, TDF, 엠트리시타빈, 에파비렌즈, 릴피비린, 엘비테그라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 시도포비르, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 테노포비르, TDF, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 시도포비르, 아데포비르 디피복실, TDF, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0352] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HCV NS5A/NS5B 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 NS3/4A 프로테아제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 NS5A 단백질 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 뉴클레오시드/뉴클레오티드 유형의 NS5B 폴리머라제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비뉴클레오시드 유형의 NS5B 폴리머라제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 다클라타스비르, 레디파스비르, 벨파타스비르, 옴비타스비르, 엘바스비르, 소포스부비르, 다사부비르, 리바비린, 아수나프레비르, 시메프레비르, 파리타프레비르, 리토나비르, 엘바스비르, 그라조프레비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 다클라타스비르, 레디파스비르, 벨파타스비르, 옴비타스비르, 엘바스비르, 소포스부비르, 다사부비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0353] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인플루엔자 바이러스 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 매트릭스 2 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 아만타딘, 리만타딘, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 뉴라미니다아제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르 옥타노에이트, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 폴리머라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 리바비린, 파비피라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 아만타딘, 리만타딘, 아르비돌(우미페노비르), 발록사비르 마르복실, 오셀타미비르, 페라미비르, 인가비린, 라니나미비르 옥타노에이트, 자나미비르, 파비피라비르, 리바비린, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르 옥타노에이트, 리바비린, 파비피라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0354] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인터페론이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인터페론 알파콘 1, 인터페론 알파 1b, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페그인터페론 알파콘 1, 페그인터페론 알파 1b, 페그인터페론 알파 2a(PegIFNα-2a), 및 PegIFNα-2b로 구성된 군으로부터 선택된다. 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인터페론 알파콘 1, 인터페론 알파 1b, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페그인터페론 알파 2a(PegIFNα-2a), 및 PegIFNα-2b로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인터페론 알파콘 1, 페그인터페론 알파 2a(PegIFNα-2a), PegIFNα-2b, 및 리바비린으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 또는 이들의 조합이다.

[0355] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역자극제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항유사분열 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 포미비르센, 포도필록스, 이미퀴모드, 시네카테킨스, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0356] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 베시포비르, 니타족사니드, REGN2222, 도라비린, 소포스부비르, 벨파타스비르, 다클라타스비르, 아수나프레비르, 베클라부비르, FV100, 및 레테르모비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0357] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 RSV 치료제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 리바비린, ALS-8112, 또는 프레사토비르이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 ALS-8112 또는 프레사토비르이다.

[0358] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 피코르나바이러스 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 히단토인, 구아니딘 하이드로클로라이드, 1-부티오닌 설폭시민, Py-11, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 피코르나바이러스 폴리머라제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 루핀트리비르이다.

[0359] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 말라리아 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 클로로퀸이다.

[0360] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 하이드록시클로로퀸, 클로로퀸, 아르테메테르, 루메판트린, 아토바쿠온, 프로구아닐, 타페노퀸, 피로나리딘, 아르테수네이트, 아르테니몰, 피페라퀸, 아르테수네이트, 아모디아퀸, 피로나리딘, 아르테수네이트, 할로판트린, 퀴닌 설페이트, 메플로퀸, 솔리트로마이신, 피리메타민, MMV-390048, 페로퀸, 아르테페노멜 메실레이트, 가나플라시드, DSM-265, 시파르가민, 아르테미손, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0361] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 코로나바이러스 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 COVID-19(코로나바이러스 감염증 2019, SARS-CoV-2라 칭하는 바이러스에 의해 유발되는 질환) 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, 란피르나아제, 나파모스타트, LB-2, AM-1, 항-비로포린, 렘데시비르, VV116, GS-441524, GS-5245, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0362] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 에볼라 바이러스 치료제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV(RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장(ECP), TKM-100201, BCX4430((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올), 파비피라비르(T-705 또는 Avigan으로도 알려짐), T-705 모노포스페이트, T-705 디포스페이트, T-705 트리포스페이트, FGI-106(1-N,7-N-비스[3-(디메틸아미노)프로필]-3,9-디메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-디아민), JK-05, TKM-에볼라, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN Filo, 브린시도포비르, Vaxart 아데노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, Ad26-ZEBOV, FiloVax 백신, GOVX-E301, GOVX-E302, 에볼라 바이러스 침입 억제제(NPC1 억제제), rVSV-EBOV, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ZMapp, mAB114, REGEN-EB3, 및 이들의 조합이다.

[0363] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HCV 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HCV 폴리머라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 소포스부비르, GS-6620, PSI-938, 리바비린, 테고부비르, 라달부비르, MK-0608, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HCV 프로테아제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 예컨대 GS-9256, 베드로프레비르, 복실라프레비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0364] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 NS5A 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 레디파스비르, 벨파타스비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0365] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-HBV제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈, 또는 이들의 조합이다. 추가적인 항-HBV제의 예는 알파-하이드록시트로폴론, 암독소비르, 안트로퀴노놀, 베타-하이드록시사이토신 뉴클레오시드, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, 엘부시타빈, 에제티미브, 사이클로스포린 A, 겐티오피크린(겐티오피크로시드), HH-003, 헤팔라티드, JNJ-

56136379, 니타족사니드, 비리나판트, NJK14047, NOV-205(몰럭산, BAM-205), 올리고티드, 미보틸레이트, 페론, GST-HG-131, 레바미솔, 카 슈 닝(Ka Shu Ning), 알로페론, WS-007, Y-101(Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5(rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, 헵바르나, IBPB-006IA, 헤푸인펜(Hepuyinfen), 다스클로스터 0014-01, ISA-204, 지안간타이(Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, 다스클로스터-0039, 헤풀란타이(hepulantai), IMB-2613, TCM-800B, 환원된 글루타티온, RO-6864018, RG-7834, QL-007소포스부비르, 레디파스비르, UB-551, 및 ZH-2N, 및 미국 특허출원공개 제20150210682호(Roche), 미국 특허출원공개 제2016/0122344호(Roche), 국제공개 WO2015173164호(Roche), 국제공개 WO2016023877호(Roche), 미국 특허출원공개 제2015252057A호(Roche), 국제공개 WO16128335A1호(Roche), 국제공개 WO16120186A1호(Roche), 미국 특허출원공개 제2016237090A호(Roche), 국제공개 WO16107833A1호(Roche), 국제공개 WO16107832A1호(Roche), 미국 특허출원공개 제2016176899A호(Roche), 국제공개 WO16102438A1호(Roche), 국제공개 WO16012470A1호(Roche), 미국 특허출원공개 제2016220586A호(Roche), 및 미국 특허출원공개 제2015031687A호(Roche)에 개시된 화합물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HBV 폴리머라제 억제제이다. HBV DNA 폴리머라제 억제제의 예는 아데포비르(HEPSERA®), 엠트리시타빈(EMTRIVA®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(VIREAD®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디피복실, 테노포비르 디피복실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 테노포비르 엑살리덱스, 베시포비르, 엔테카비르(BARACLUDE®), 엔테카비르 말레에이트, 텔비부딘(TYZEKA®), 필로사이클로비르, 프라데포비르, 클레부딘, 리바비린, 라미부딘(EPIVIR-HBV®), 포스파지드, 팜사이클로비르, 푸솔린, 메타카비르, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비르 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 및 HS-10234를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HBV 캡시드 억제제이다.

[0366] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 침입 억제제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0367] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 억제제, HIV 침입 억제제, HIV 성숙 억제제, 면역조절제, 면역요법제, 항체-약물 복합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제(예컨대, CRISPR/Cas9, 징크 핑거 뉴클레아제, 호밍 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 및 세포 요법(예컨대, 키메라 항원 수용체 T-세포, CAR-T, 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T, 유사 T 세포 요법)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0368] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV용 병용 약물, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 억제제, HIV 역전사효소 억제제, HIV 인테그라아제 억제제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라아제 억제제, HIV 유입(융합) 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, 캡시드 억제제, 면역 기반 요법, PI3K 억제제, HIV 항체, 이중특이적 항체, 및 "항체 유사" 치료용 단백질 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된다.

[0369] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 복합약이다. HIV 복합약의 예는 ATRIPLA®(에파비렌즈(efavirenz), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); BIKTARVY®(빅테그라비르, 엠트리시타빈, 및 테노포비르 알라페나미드); COMPLERA®(EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); STRIBILD®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); TRUVADA®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르); SYMTUZA®(다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 및 코비시스타트); SYMFI™(에파비렌즈, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트); CIMDU™(라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트); 테노포비르 및 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 및 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르; COMBIVIR®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM®(LIVEXA®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); KALETRA®(ALUVIA®; 로피나비르 및 리토나비르); TRIUMEQ®(돌루테그라비르, 아바카

비르, 및 라미부딘); TRIZIVIR®(아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르 및 코비시스타트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 하이드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트, 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 랄테그라비르 및 라미부딘; 도라비린, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실; 다피비린 + 레보노르게스트렐, 돌루테그라비르 + 라미부딘, 돌루테그라비르 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 알라페나미드, 엘설파비린 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 디소프록실, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 하이드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘 및 라미부딘을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0370] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 캡시드 억제제(예를 들어, 레나카파비르)이다.

[0371] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 프로테아제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 암프레나비르, 아타자나비르, 브레카나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르, 인디나비르 설페이트, 로피나비르, 넬피나비르, 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르, DG-17, TMB-657(PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, TMC-310911, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0372] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 인테그라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 랄테그라비르, 엘비테그라비르, 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘, 빅테그라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 빅테그라비르이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 빅테그라비르, 엘비테그라비르, 커큐민, 커큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페산 페네틸 에스테르, 카페산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 퀘르세틴, 퀘르세틴의 유도체, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, BMS-986197, 카보테그라비르(장시간 작용형 주사용), 디케토 퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 억제제, 레진(ledgin), M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤디설폰산, T-169, VM-3500, 카보테그라비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0373] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 침입 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 엔푸비르티드, 마라비록, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. HIV 침입 억제제의 추가의 예는 세니크리비록, CCR5 억제제, gp41 억제제, CD4 부착 억제제, DS-003(BMS-599793), gp120 억제제, 및 CXCR4 억제제를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. CCR5 억제제의 예는 아플라비록, 비크리비록, 마라비록, 세니크리비록, 레론리맙(PRO-140), 아답타비르(RAP-101), 니페비록(TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680, 및 vMIP(하이미푸)를 포함한다. CXCR4 억제제의 예는 플레릭사포르, ALT-1188, N15 펩티드, 및 vMIP(하이미푸)를 포함한다.

[0374] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HIV 캡시드 억제제이다.

[0375] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 아즈부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC®(디다노신, ddI), 아바카비르, 아바카비르 설페이트, 알로부딘, 아프리시타빈, 센사부딘, 디다노신, 엘부시타빈, 페스티나비르, 포살부딘 티독실, CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르

디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실, 이슬라트라비르, 라미부딘, 포스파지드, 스타부딘, 잘시타빈, 지도부딘, 로바포비르 에탈라페나미드(GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500, KP-1461, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0376] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 억제제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 다피비린, 델라비르딘, 델라비르딘 메실레이트, 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, MK-8583, 네비라핀, 릴피비린, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, 엘설파비린 릴프(VM-1500), 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0377] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 ATRIPLA®(에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); COMPLERA®(EVIPLERA®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); STRIBILD®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); TRUVADA®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); ODEFSEY®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 및 릴피비린); GENVOYA®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르); 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; TRIUMEQ®(돌루테그라비르, 아바카비르, 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트, 및 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; ALUVIA®(KALETRA®; 로피나비르 및 리토나비르); COMBIVIR®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); EPZICOM®(LIVEXA®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); TRIZIVIR®(아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프로라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108(레셉톨); 라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀, 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 설페이트로부터 선택된다.

[0378] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 콜리스틴, 발루비신, 이카티반트, 베포타스틴, 에피루비신, 에포프로스테놀, 바프레오티드, 아프레피탄트, 카스포펀진, 퍼페나진, 아타자나비르, 에파비렌즈, 리토나비르, 아사이클로비르, 간시클로비르, 펜시클로비르, 프룰리플록사신, 빅테그라비르, 넬피나비르, 테고부비르, 넬피나비르, 프라지콴텔, 피타바스타틴, 페람파넬, 에스조피클론, 및 조피클론으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0379] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 브루톤 티로신 키나제(BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI 유전자 번호 695)의 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, 이브루티닙(Imbruvica), M-2951(에보브루티닙), M7583, 티라브루티닙(ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙(CC-292), TAK-020, 베카브루티닙, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, 칼퀀스(calquence), 단바티르센, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 티라브루티닙, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 티라브루티닙, 이브루티닙, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 티르포스틴 A9(A9)이다.

[0380] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 KRAS 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620(G12C), SML-8-73-1(G12C), 화합물 3144(G12D), Kobe0065/2602(Ras GTP), 실온11, MRTX-849(G12C), 및 KRpep-2, KRpep-2d를 포함하는 KRAS(G12D)-선택적 억제성 펩티드, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0381] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 프로테아좀 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 익사조밉, 카르필조밉, 마리조밉, 보르테조밉, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실

시형태에서, 추가적인 치료제는 카르필조밉이다.

[0382] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 백신이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 DNA 백신, RNA 백신, 약독화 생백신, 치료용 백신, 예방용 백신, 단백질 기반 백신, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 mRNA-1273이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 INO-4800 또는 INO-4700이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 약독화 RSV 생백신 MEDI-559, RSV에 대한 인간 단일클론 항체 REGN2222, 팔리비주맙, 호흡기 세포융합 바이러스 면역 글로불린, 정맥내[RSV-IGIV], 및 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HBV 백신, 예를 들어 페디아릭스, 엔게릭스-B, 및 레콤비박스 HB이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 VZV 백신, 예를 들어 조스타박스 및 바리박스이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 HPV 백신, 예를 들어 서바릭스, 가다실 9, 및 가다실이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인플루엔자 바이러스 백신이다. 예를 들어, (i) 인플루엔자 A에 대한 1가 백신(예를 들어, 인플루엔자 A [H5N1] 바이러스 1가 백신 및 인플루엔자 A [H1N1] 2009 바이러스 1가 백신), (ii) 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 3가 백신(예를 들어, 아플루리아, 아그리플루, 플루아드, 플루아릭스, 플루블록, 플루셀박스, 플루라발, 플루비린, 및 플루존), 및 (iii) 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 4가 백신(플루미스트, 플루아릭스, 플루존, 및 플루라발). 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인간 아데노바이러스 백신(예를 들어, 아데노바이러스 4형 및 7형 백신, 생백신, 경구용)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 로타바이러스 백신(예를 들어, 로타바이러스 혈청형 G1, G3, G4, 또는 G9에 대한 Rotarix, 및 로타바이러스 혈청형 G1, G2, G3, 또는 G4에 대한 RotaTeq)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 A형 간염 바이러스 백신(예를 들어, 하브릭스 및 바크타)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 폴리오바이러스 백신(예를 들어, 킨릭스, 콰드라셀, 및 이폴)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 황열 바이러스 백신(예를 들어, YF-백스)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 일본 뇌염 바이러스 백신(예를 들어, 이시아로 및 JE-백스)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 홍역 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 볼거리 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 풍진 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 수두 백신(예를 들어, ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 광견병 백신(예를 들어, 이모백스 및 라브에버트)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 천연두 바이러스(두창) 백신(ACAM2000)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 E형 간염 바이러스(HEV) 백신(예를 들어, HEV239)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 SARS-COV-2 백신이다.

[0383] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항체, 예를 들어 단일클론 항체이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 Regeneron 항체, Wuxi 항체, Vir Biotechnology 항체, SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 표적화하는 항체, SARS-CoV-2를 중화시킬 수 있는 항체(SARS-CoV-2 중화 항체), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 SARS-COV-2에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-SARS CoV 항체 CR-3022이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 PD-1 항체이다.

[0384] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 재조합 사이토카인 유전자-유래 단백질 주사제이다.

[0385] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 폴리머라제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 DNA 폴리머라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 시도포비르이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 RNA 폴리머라제 억제제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 리바비린, 파비피라비르, 라미부딘, 피모디비르, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0386] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 로피나비르, 리토나비르, 인터페론-알파-2b, 리토나비르, 아르비돌, 하이드록시클로로퀸, 다루나비르 및 코비시스타트, 아르비돌 하이드로클로라이드, 오셀타미비르, 리토나비르(litonavir), 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 발록사비르 마르복실, 룩솔리티닙, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0387] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 6'-플루오르화 아리스테로마이신 유사체, 아사이클로비르 플렉시머 유사체, 디설피람, 티오퓨린 유사체, ASC09F, GC376, GC813, 페닐이소세린 유도체, 뉴로이미니다제 억제제 유사체, 피리티오박 유도체, 바나닌 및 5-하이드록시크로몬 유도체, SSYA10-001, 그리피트신, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, 디하이드로탄시논 E-64-C 및 E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, 레스베라트롤, 1-티아-4-아자스피로[4.5] 데칸-3-온 유도체, 젬시타빈 하이드로클로라이드, 로페라미드, 재조합 인터페론, 사이클로스포린 A, 알리스포리비르, 이마티닙 메실레이트, 다사티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 라파마이신, 사라카티닙, 클로르프로마진, 트리플루프로마진, 플루페나진, 티에틸페라진, 프로메타진, 사이클로필린 억제제,

K11777, 카모스타트, k22, 테이코플라닌 유도체, 벤조-헤테로사이클릭 아민 유도체 N30, 마이코페놀산, 실베스트롤, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0388] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 코로나바이러스에 결합하는 항체, 예를 들어 SARS 또는 MERS에 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 SARS-COV-2 바이러스 항체이다.

[0389] 본 개시내용의 제형은 또한 다른 유효 성분과 병용하여 사용된다. SARS-COV-2 바이러스 감염의 치료의 경우, 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 코로나바이러스 감염, 예를 들어 SARS-COV-2 바이러스 감염에 대해 활성이다. 본 개시내용의 화합물 및 제형 또한 SARS-COV-2 바이러스 감염을 갖는 대상에게 제공되는 일반적 케어와 함께 사용하도록 의도된 것으로, 이러한 일반적 케어는 비경구 유체(덱스트로스 식염수 및 링거의 락테이트를 포함함) 및 영양제, 항생제(메트로니다졸 및 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손 및 세푸록심을 포함함) 및/또는 항진균 예방제, 열 및 통증 투약제, 항구토제(예컨대, 메토클로프라미드) 및/또는 항설사제, 비타민 및 미네랄 보충제(비타민 K 및 황산아연을 포함함), 항염증제(예컨대, 이부프로펜 또는 스테로이드), 코르티코스테로이드, 예컨대 메틸프레드니솔론, 면역조절 투약제(예를 들어, 인터페론), SARS-COV-2를 표적화하는 다른 소분자 또는 생물학적 항바이러스제(예를 들어, 로피나비르/리토나비르, EIDD-1931, 파비피라비르, 리바비린, 중화 항체 등이지만, 이로 제한되지는 않음), 백신, 통증 투약제, 및 대상체 집단에서의 다른 일반적인 질환을 위한 투약제, 예컨대 항말라리아제(아르테메테르 및 아르테수네이트-루메판트린 병용 요법을 포함함), 티포이드(퀴놀론 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 마크로라이드 항생제, 예컨대 아지트로마이신, 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손, 또는 아미노페니실린, 예컨대 암피실린을 포함함), 또는 시겔라증 항생제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 디히드로아르테미시닌/피페라퀸이다.

[0390] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 면역조절제이다. 면역 기반 치료제의 예는 톨-유사 수용체 조절제, 예컨대 tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 및 tlr13; 세포예정사 단백질 1(Pd-1) 조절제; 세포예정사-리간드 1(Pd-L1) 조절제; IL-15 조절제; 데르마비르; 인터류킨-7; 플라퀘닐(하이드록시클로로퀸); 프로류킨(알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n3; 페그인터페론 알파; 인터페론 감마; 하이드록시우레아; 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 이의 에스테르 유도체 마이코페놀레이트 모페틸(MMF); 리바비린; 중합체 폴리에틸렌이민(PEI); 게폰(gepon); IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, 노름페론, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터류킨-15, Xmab-24306, RPI-MN, STING 조절제, RIG-I 조절제, NOD2 조절제, SB-9200, 및 IR-103을 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 핑골리모드, 레플루노미드, 또는 이의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 탈리도미드이다.

[0391] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 IL-6 억제제, 예를 들어 토실리주맙, 사릴루맙, 또는 이들의 조합이다.

[0392] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-TNF 억제제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 아달리무맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 또는 이의 조합이다.

[0393] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 JAK 억제제이며, 예를 들어 추가적인 치료제는 바리시티닙, 필고티닙, 올루미안트, 또는 이들의 조합이다.

[0394] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 염증 억제제, 예를 들어 피르페니돈이다.

[0395] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 이차적 세균성 폐렴에 대한 항생제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 마크로라이드 항생제(예를 들어, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 및 미코플라스마 뉴모니아이(*mycoplasma pneumoniae*)), 플루오로퀴놀론(예를 들어, 시프로플록사신 및 레보플록사신), 테트라사이클린(예를 들어, 독시사이클린 및 테트라사이클린), 또는 이들의 조합이다.

[0396] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 폐렴 표준 치료와 병용하여 사용된다(예를 들어, 문헌[Pediatric Community Pneumonia Guidelines, CID 2011:53 (1 October)] 참조). 폐렴에 대한 치료는 일반적으로 감염을 치유하고 합병증을 예방하는 것을 포함한다. 구체적인 치료는 폐렴의 유형 및 중증도, 대상체의 연령 및 전반적인 건강상태를 포함하는 몇몇 인자에 좌우될 것이다. 선택사항은 (i) 항생제, (ii) 기침 의약품, 및 (iii) 해열제/통증 완화제(예를 들어, 아스피린, 이부프로펜(애드빌, 모트린 IB, 기타) 및 아세트아미노펜(타이레놀, 기타))를 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 브롬헥신 항기침제이다.

[0397] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 치유된 COVID-19 대상으로부터의 면역 글로불린과 병용하여 사용된

다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 혈장 수혈과 병용하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 줄기 세포와 병용하여 사용된다.

[0398] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 TLR 작용제이다. TLR 작용제의 예는 베사톨리모드(GS-9620), GS-986, IR-103, 레피톨리모드, 틸소톨리모드, 린타톨리모드, DSP-0509, AL-034, G-100, 코비톨리모드, AST-008, 모톨리모드, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, 텔라톨리모드, RO-7020531을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0399] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 보르테조미드, 플루라제팜, 포나티닙, 소라페닙, 파라메타손, 클로코르톨론, 플루클록사실린, 세르틴돌, 클레비디핀, 아토르바스타틴, 시놀라제팜, 클로파지민, 포사프레피탄트, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0400] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 카리마이신, 수라민, 트리아자비린, 디피리다몰, 베바시주맙, 메플라주맙, GD31(리조뷰), NLRP 인플라마좀 억제제, 또는 α-케토아민이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 재조합 인간 안지오텐신-전환 효소 2(rhACE2)이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 바이러스성 마크로파지 염증 단백질(vMIP)이다.

[0401] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-비로포린 치료제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 BIT-314 또는 BIT-225이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 코로나바이러스 E 단백질 억제제이다. 예를 들어, 추가적인 치료제는 BIT-009이다. 추가적인 치료제의 추가 예는 국제공개 WO 2004112687호, 국제공개 WO 2006135978호, 국제공개 WO 2018145148호, 및 국제공개 WO 2009018609호에 기재된 것들을 포함한다.

[0402] 또한, 임의의 본 개시내용의 화합물을 대상체에 대한 동시적 또는 순차적 투여를 위하여 단일 투약 형태로 하나 이상의 추가적인 활성 치료제와 병용하는 것이 가능하다. 병용 요법은 동시적 또는 순차적 레지먼으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 복합제는 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0403] 본 개시내용의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 공동 투여는 일반적으로 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제가 둘 모두 대상체의 신체 내에 존재하도록 하는 본 개시내용의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다.

[0404] 공동 투여는 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 투여량의 투여 전후에 본 개시내용의 화합물의 단위 투여량을 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 다른 활성 치료제를 투여한지 수초, 수분, 또는 수시간 이내에 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량이 투여될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 다른 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 이내에 본 개시내용의 화합물의 단위 용량이 투여될 수 있다. 일부 경우, 본 개시내용의 화합물의 단위 용량을 먼저 투여한 후, 수시간(예를 들어, 1 내지 12시간)의 기간 후에 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 경우, 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량을 먼저 투여한 후, 수시간(예를 들어, 1 내지 12시간)의 기간 후에 본 개시내용의 화합물의 단위 용량을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0405] 병용 요법은 "상승작용" 및 "상승적 효과"를 제공할 수 있으며, 즉, 유효 성분이 함께 사용될 때 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하여 얻어지는 효과의 합보다 크다. 유효 성분이 (1) 조합된 제형으로 공동 제형화되고 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별개의 제형으로서 교대로 또는 병행하여 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 레지먼에 의할 때, 상승적 효과가 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달될 때, 화합물이 예를 들어 별개의 정제, 알약, 또는 캡슐로 또는 별개의 시린지로 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달될 때 상승적 효과가 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는, 각각의 유효 성분의 유효 투여량이 순차적으로, 즉, 연속적으로 투여되는 반면, 병용 요법에서는, 2개 이상의 유효 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다. 상승적 항바이러스 효과는 항바이러스 효과가 복합제의 개별 화합물에 대해 예측되는 단지 부가 효과보다 더 큰 것을 나타낸다.

[0406] **A. 뉴모바이러스과의 치료를 위한 병용 요법**

[0407] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.A에 구체적으로 논의된 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 뉴모바이러스과 바이러스 감염, 특히 호흡기 세포융합 바이러스 감염 및/또는 메타뉴모바이러스 감염에 대해 활성이다. 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 RSV로 감염된 대상체(예를 들어, 인간)에게 하나 이상의 추가적인 치료제(들)와

함께 투여될 수 있다. 추가로, 특정한 실시형태에서, RSV를 치료 또는 예방하는 데 사용될 때, 본 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4개, 또는 그 초과)의 추가적인 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다: RSV 복합제, RSV 백신, RSV RNA 폴리머라제 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 호흡기 세포융합 표면 항원 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, RSV 바이러스 침입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, 파르네소이드 X 수용체 작용제, RSV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 작용제, 사이토카인, 핵단백질 조절제, 레티노산 유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제, KDM 억제제, RSV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 및 기타 RSV 약물.

[0408] RSV에 대해 활성인 이러한 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 활성 단일클론 항체 및 나노바디 치료제, RSV 감염에 대해 활성인 제제, 호흡기 세포융합 바이러스 단백질 F 억제제, 바이러스 복제 억제제, RNA 폴리머라제 억제제, siRNA 기반 치료제, 및 이들의 조합을 포함한다. 활성 단일클론 항체 및 나노바디 치료제의 비제한적인 예는 팔리비주맙, RSV-IGIV (RESPIGAM®), MEDI-557(모타비주맙), MEDI8897(니르세비맙), MK-1654, ALX-0171, A-60444(RSV604로도 알려짐), 항-RSV G 단백질 항체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 호흡기 세포융합 바이러스 감염에 대해 활성인 다른 활성 치료제의 다른 비제한적인 예는 호흡기 세포융합 바이러스 단백질 F 억제제, 예컨대 MDT-637, BMS-433771, AK-0529, RV-521(시수나토비르), JNJ-53718678(릴레마토비르), BTA-585 및 프레사토비르; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 리바비린, A-60444(일명, RSV604), JNJ-64417184, ALS-8112(JNJ-64041575; 루미시타빈) 및 ALS-8112(루미시타빈의 모체 nuc); 및 바이러스 복제 억제제, 예컨대 EDP-938 및 니타족사니드; siRNA 기반 치료제, 예컨대 ALN-RSV01; 및 이들의 조합을 포함한다.

[0409] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 RSV의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, RSV-MEDI 델타M2-2 백신, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2, 및 RSV 융합 당단백질 하위단위 백신을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0410] 메타뉴모바이러스 감염에 대해 활성인 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 시알리다제 조절제, 예컨대 DAS-181; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 ALS-8112; 및 메타뉴모바이러스 감염의 치료를 위한 항체, 예컨대 EV-046113.

[0411] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 메타뉴모바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 mRNA-1653 및 rHMPV-Pa 백신을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0412] **B. 피코르나바이러스과의 치료를 위한 병용 요법**

[0413] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.B에 구체적으로 논의된 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 피코르나바이러스과 바이러스 감염, 특히 엔테로바이러스 감염에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기와 같다: 캡시드 결합 억제제, 예컨대 플레코나릴, BTA-798(바펜다비르) 및 미국 특허 제7,078,403호(Wu 등) 및 미국 특허 제7,166,604호(Watson)에 개시된 다른 화합물; 융합 시알리다제 단백질, 예컨대 DAS-181; 캡시드 단백질 VP1 억제제, 예컨대 VVX-003 및 AZN-001; 바이러스 프로테아제 억제제, 예컨대 CW-33; 포스파티딜이노시톨 4 키나제 베타 억제제, 예컨대 GSK-480 및 GSK-533; 항-EV71 항체.

[0414] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 EV71 백신, TAK-021, 및 EV-D68 아데노벡터-기반 백신을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0415] **C. 호흡기 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0416] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.C에 구체적으로 논의된 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 다수의 뉴모바이러스과 및 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 감염이다. 따라서, 호흡기 증상 및 감염의 후유증을 치료하는 데 사용되는 추가적인 활성 치료제가 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 추가적인 제제는 경구 또는 직접 흡입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위하여 본원에 제공된

화합물과 병용되는 다른 추가적인 치료제는 기관지확장제 및 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0417] 글루코코르티코이드

[0418] 1950년에 천식 치료법으로서 처음 도입된 글루코코르티코이드(문헌[Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950])는 이들의 작용 기전이 아직 완전히 이해되지는 않았지만, 이러한 질환에 대한 가장 강력하고 지속적으로 효과적인 요법으로 남아 있다(문헌[Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985]). 불행하게도, 경구 글루코코르티코이드 요법은 중심성 비만(truncal obesity), 고혈압, 녹내장, 당불내성, 백내장 형성의 가속화, 골 미네랄 손실, 및 심리학적 영향과 같은 바람직하지 않은 심각한 부작용과 관련되어 있으며, 이들 모두는 장기간 치료제로서의 이들의 사용을 제한한다(문헌[Goodman and Gilman, 10th edition, 2001]). 전신 부작용에 대한 해결책은 스테로이드 약물을 염증 부위에 직접 전달하는 것이다. 흡입 코르티코스테로이드(ICS)는 경구 스테로이드의 심각한 유해 효과를 완화시키도록 개발되어 왔다. 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 코르티코스테로이드의 비제한적인 예는 덱사메타손, 덱사메타손인산나트륨, 플루오로메톨론, 플루오로메톨론 아세테이트, 로테프레드놀, 로테프레드놀 에타보네이트, 하이드로코르티손, 프레드니솔론, 플루드로코르티손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 베타메타손, 베클로메타손 디프로프리오네이트, 메틸프레드니솔론, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루니솔리드, 플루오코르틴-21-부틸레이트, 플루메타손, 플루메타손 피발레이트, 부데소니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손, AZD-7594, 시클레소니드; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0419] 항염증제

[0420] 항염증성 캐스케이드 기전을 통해 작용하는 다른 항염증제가 또한 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 제공된 화합물과 병용되는 추가적인 치료제로서 유용하다. 포스포디에스테라제 억제제(예를 들어, PDE-4, PDE-5, 또는 PDE-7 특이적), 전사 인자 억제제(예를 들어, IKK 억제를 통한 NFκB의 차단), 또는 키나제 억제제(예를 들어, P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR 또는 Syk의 차단)와 같은, "항염증성 신호 전달 조절제"(본 문서에서 AISTM으로 지칭됨)를 적용하는 것은 염증을 스위치 오프하기 위한 논리적인 접근인데, 그 이유는 이들 소분자는 제한된 수의 공통 세포내 경로 - 항염증 치료적 개입을 위한 중요한 지점인 신호 전달 경로 - 를 표적화하기 때문이다(문헌[P.J. Barnes, 2006]에 의한 검토 참조). 이러한 비제한적인 추가적인 치료제는 하기를 포함한다: 5-(2,4-디플루오로-페녹시)-1-이소부틸- 1H-인다졸-6-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드(P38 Map 키나제 억제제 ARRY-797); 3-사이클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-4-디플루오로메톡시-벤즈아미드(PDE-4 억제제 로플루밀라스트); 4-[2-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐-에틸]-피리딘(PDE-4 억제제 CDP-840); N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-4-(디플루오로메톡시)-8-[(메틸설포닐)아미노]-1-디벤조푸란카르복사미드(PDE-4 억제제 오글레밀라스트); N-(3,5-디클로로-피리딘-4-일)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-하이드록시- 1H-인돌-3-일]-2-옥소-아세트아미드(PDE-4 억제제 AWD 12-281); 8-메톡시-2-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-카르복실산(3,5-디클로로-1-옥시-피리딘-4-일)-아미드(PDE-4 억제제 Sch 351591); 4-[5-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄설피닐-페닐)- 1H-이미다졸-4-일]-피리딘(P38 억제제 SB-203850); 4-[4-(4-플루오로-페닐)-1-(3-페닐-프로필)-5-피리딘-4-일- 1H-이미다졸-2-일]-부트-3-인-1-올(P38 억제제 RWJ-67657); 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-사이클로헥산카르복실산 2-디에틸아미노-에틸 에스테르(실로밀라스트의 2-디에틸-에틸 에스테르 전구약물, PDE-4 억제제); (3-클로로-4-플루오로페닐)-[7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-아민(게피티닙, EGFR 억제제); 및 4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드(이마티닙, EGFR 억제제).

[0421] β2-아드레날린 수용체 작용제 기관지확장제

[0422] 본원에 제공된 화합물과 함께 흡입 β2-아드레날린 수용체 작용제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤, 알부테롤, 또는 살메테롤을 포함하는 복합제가 또한 호흡기 바이러스 감염의 치료에 유용한 복합제에 적합하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0423] 흡입 β2-아드레날린 수용체 작용제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤 또는 살메테롤과 ICS의 복합제가 또한 기관지수축 및 염증 둘 모두를 치료하는 데 사용된다(각각, SYMBICORT® 및 ADVAIR®). 본원에 제공된 화합물과 함께 이들 ICS 및 β2-아드레날린 수용체 작용제 복합제를 포함하는 복합제가 또한 호흡기 바이러스 감염의 치료에 유용한 복합제에 적합하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0424] 베타 2 아드레날린 수용체 작용제의 다른 예는 베도라드린, 빌란테롤, 인다카테롤, 올로다테롤, 툴로부테롤, 포

르모테롤, 아베디테롤, 살부타몰, 아르포르모테롤, 레발부테롤, 페노테롤, 및 TD-5471을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0425] 항콜린제

[0426] 폐 기관지-수축의 치료 및 예방을 위해, 항콜린제가 잠재적으로 사용할 수 있으며, 따라서 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 제공된 화합물과 병용되는 추가적인 치료제로서 유용하다. 이들 항콜린제는 하기를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다: COPD에서 콜린성 톤(cholinergic tone)의 제어에 있어서 인간에서 치료적 효능을 보여준 무스카린 수용체(특히, M3 아형의 것)의 길항제(문헌[Witek, 1999]); 1-{4-하이드록시-1-[3,3,3-트리스-(4-플루오로-페닐)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐}-피롤리딘-2-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드; 3-[3-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-8-이소프로필-8-메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄(이프라트로퓸-N,N-디에틸글리시네이트); 1-사이클로헥실-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르(솔리페나신); 2-하이드록시메틸-4-메탄설피닐-2-페닐-부티르산 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일 에스테르 (레바트로페이트); 2-{1-[2-(2,3-디하이드로-벤조푸란-5-일)-에틸]-피롤리딘-3-일}-2,2-디페닐-아세트아미드(다리페나신); 4-아제판-1-일-2,2-디페닐-부티르아미드(부제피드); 7-[3-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-9-에틸-9-메틸-3-옥사-9-아조니아-트리사이클로[3.3.1.02,4]노난(옥시트로퓸-N,N-디에틸글리시네이트); 7-[2-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2,2-디-티오펜-2-일-아세톡시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아-트리사이클로[3.3.1.02,4]노난(티오트로퓸-N,N-디에틸글리시네이트); 디메틸아미노-아세트산 2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-메틸-페닐 에스테르(톨테로딘-N,N-디메틸글리시네이트); 3-[4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-2-옥소-이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-피롤리디늄; 1-[1-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-4-일]-4,4-비스-(4-플루오로-페닐)-이미다졸리딘-2-온; 1-사이클로옥틸-3-(3-메톡시-1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-페닐-프로프-2-인-1-올; 3-[2-(2-디에틸아미노-아세톡시)-2,2-디-티오펜-2-일-아세톡시]-1-(3-페녹시-프로필)-1-아조니아-바이사이클로[2.2.2]옥탄(아클리디늄-N,N-디에틸글리시네이트); 또는 (2-디에틸아미노-아세톡시)-디-티오펜-2-일-아세트산 1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르; 레베페나신, 글리코피로늄 브로마이드, 우메클리디늄 브로마이드, 티오트로퓸 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 및 벤사이클로퀴듐 브로마이드.

[0427] 점액용해제

[0428] 본원에 제공된 화합물은 또한 호흡기 감염의 감염 및 증상 둘 모두를 치료하기 위해 점액용해제와 조합될 수 있다. 점액용해제의 비제한적인 예는 암브록솔이다. 유사하게, 화합물은 호흡기 감염의 감염 및 증상 둘 모두를 치료하기 위해 거담제와 조합될 수 있다. 거담제의 비제한적인 예는 구아이페네신이다.

[0429] 네뷸라이징된 고장성 식염수가 폐질환 환자의 소기도의 즉각적이고 장기간의 클리어런스(clearance)를 개선하는 데 사용된다(문헌[Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266]). 따라서, 본원에 제공된 화합물은 또한 특히 바이러스 감염이 세기관지염으로 인해 악화될 때, 네뷸라이징된 고장성 식염수와 조합될 수 있다. 본원에 제공된 화합물과 고장성 식염수의 복합제는 또한 상기 논의된 임의의 추가적인 제제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 3%의 고장성 식염수가 사용된다.

[0430] **D. COPD의 치료를 위한 병용 요법**

[0431] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.D에 구체적으로 논의된 COPD의 호흡 악화 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 COPD에 대한 다른 활성 치료제를 포함한다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 항-IL5 항체, 예컨대 벤랄리주맙, 메폴리주맙; 디펩티딜 펩티다제 I(DPP1) 억제제, 예컨대 AZD-7986 (INS-1007); DNA 기라제(gyrase) 억제제/토포이소머라제 IV 억제제, 예컨대 시프로플록사신 하이드로클로라이드; MDR 관련 단백질 4/포스포디에스테라제(PDE) 3 및 4 억제제, 예컨대 RPL-554; CFTR 자극제, 예컨대 이바카프토르, QBW-251; MMP-9/MMP-12 억제제, 예컨대 RBx-10017609; 아데노신 A1 수용체 길항제, 예컨대 PBF-680; GATA 3 전사 인자 억제제, 예컨대 SB-010; 무스카린성 수용체 조절제/니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용제, 예컨대 ASM-024; MARCKS 단백질 억제제, 예컨대 BIO-11006; 키트 티로신 키나제/PDGF 억제제, 예컨대 마시티닙; 포스포디에스테라제(PDE) 4 억제제, 예컨대 로플루밀라스트, CHF-6001; 포스포이노시티드-3 키나제 델타 억제제, 예컨대 네미랄리십; 5-리폭시게나제 억제제, 예컨대 TA-270; 무스카린성 수용체 길항제/베타 2 아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 바테펜테롤 석시네이트, AZD-887, 이프라트로퓸 브로마이드; TRN-157; 엘라스타제 억제제, 예컨대 에르도스테인; 메탈로프로테아제-12 억제제, 예컨대 FP-025; 인터류킨 18 리간드 억제제, 예컨대 타데키니그 알파; 골격근 트로포닌 활성화제, 예컨대 CK-2127107; p38 MAP 키나제

억제제, 예컨대 아쿠마피모드; IL-17 수용체 조절제, 예컨대 CNTO-6785; CXCR2 케모카인 길항제, 예컨대 다니릭신; 백혈구 엘라스타제 억제제, 예컨대 POL-6014; 에폭사이드 하이드롤라제 억제제, 예컨대 GSK-2256294; HNE 억제제, 예컨대 CHF-6333; VIP 작용제, 예컨대 아비프타딜; 포스포이노시티드-3 키나제 델타/감마 억제제, 예컨대 RV-1729; 보체 C3 억제제, 예컨대 APL-1; 및 G-단백질 결합 수용체-44 길항제, 예컨대 AM-211.

[0432] 활성 치료제의 다른 비제한적인 예는 또한 부데소니드, 아디포셀, 산화질소, PUR-1800, YLP-001, LT-4001, 아지트로마이신, 가무넥스, QBKPN, 피루브산나트륨, MUL-1867, 만니톨, MV-130, MEDI-3506, BI-443651, VR-096, OPK-0018, TEV-48107, 독소필린, TEV-46017, 올리고G-COPD-5/20, STEMPEUCEL®, ZP-051, 및 라이신 아세틸살리실레이트를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0433] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 COPD에 대해 활성인 백신일 수 있으며, 이는 MV-130 및 GSK-2838497A를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0434] **E. 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0435] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.E에 구체적으로 논의된 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 플라비바이러스과 바이러스 감염에 대해 활성이다.

[0436] 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한, 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기와 같다: 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GBV-006; 펜레티니드 ABX-220, BRM-211; 알파-글루코시다제 1 억제제, 예컨대 셀고시비르; 혈소판 활성화 인자 수용체(PAFR) 길항제, 예컨대 모디파판트; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; NS4B 억제제, 예컨대 JNJ-8359; 바이러스 RNA 스플라이싱 조절제, 예컨대 ABX-202; NS5 폴리머라제 억제제; NS3 프로테아제 억제제; 및 TLR 조절제.

[0437] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 뎅기의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 TETRAVAX-DV, DENGVAXIA®, DPIV-001, TAK-003, 약독화 뎅기 생백신, 4가 뎅기열 백신, 4가 DNA 백신, rDEN2델타30-7169; 및 DENV-1 PIV를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0438] **F. 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0439] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.F에 구체적으로 논의된 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 필로바이러스과 바이러스 감염(예를 들어, 마르부르크(marburg) 바이러스, 에볼라 바이러스, 수단(Sudan) 바이러스, 쿠에바(cueva) 바이러스 감염)에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:MR186-YTE, 렘데시비르, 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV(RESPIGAM®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장(ECP), TKM-100201, BCX4430((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올), TKM-에볼라, T-705 모노포스페이트, T-705 디포스페이트, T-705 트리포스페이트, FGI-106 (1-N,7-N-비스[3-(디메틸아미노)프로필]-3,9-디메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-디아민), rNAPc2, OS-2966, 브린시도포비르, 렘데시비르; RNA 폴리머라제 억제제, 예컨대 갈리데시비르, 파비피라비르(T-705 또는 Avigan로도 알려짐), JK-05; 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GMV-006; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; 및 에볼라 치료를 위한 항체, 예컨대 INMAZEB(아톨티비맙, 마프티비맙 및 오데시비맙), ZMapp, 및 mAb114(EBANGA).

[0440] 에볼라에 대해 활성인 다른 비제한적인 활성 치료제는 알파-글루코시다제 1 억제제, 카텝신 B 억제제, CD29 길항제, 수지상 ICAM-3 그래빙 논인테그린 1 억제제, 에스트로겐 수용체 길항제, 인자 VII 길항제 HLA 클래스 II 항원 조절제, 숙주 세포 인자 조절제, 인터페론 알파 리간드, 중성 알파 글루코시다제 AB 억제제, 니만-픽 C1 단백질 억제제, 핵단백질 억제제, 폴리머라제 보조인자 VP35 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 조직 인자 억제제, TLR-3 작용제, 바이러스 외피 당단백질 억제제, 및 에볼라 바이러스 침입 억제제(NPC1 억제제)를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0441] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 에볼라의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 VRC-EBOADC076-00-VP, 아데노바이러스-기반 에볼라 백신, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV 레지먼, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, GamEvac-혼합 백신, SRC VB 벡터,

HPIV3/EboGP 백신, MVA-EBOZ, 에볼라 재조합 당단백질 백신, Vaxart 아데노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, FiloVax 백신, GOVX-E301, 및 GOVX-E302를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0442] 본원에 제공된 화합물은 또한 포스포르아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)와 병용하여 사용될 수 있는데, 이는 특정 RNA 서열과 염기쌍 듀플렉스를 형성함으로써 번역 과정을 방해하도록 설계된 합성 안티센스 올리고뉴클레오티드 유사체이다. PMO의 예는 AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002, 및 AVI-6003을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0443] 본원에 제공된 화합물은 또한 필로바이러스과 바이러스 감염을 갖는 대상체에게 제공되는 일반적 케어와 함께 사용하도록 의도된 것으로, 이러한 일반적 케어는 비경구 유체(덱스트로오스 식염수 및 링거의 락테이트를 포함함) 및 영양제, 항생제(메트로니다졸 및 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손 및 세푸록심을 포함함) 및/또는 항진균 예방제, 열 및 통증 투약제, 항구토제(예컨대, 메토클로프라미드) 및/또는 지사제, 비타민 및 미네랄 보충제(비타민 K 및 황산아연을 포함함), 항염증제(예컨대, 이부프로펜), 통증 투약제, 및 대상체 집단에서의 다른 일반적인 질병을 위한 투약제, 예컨대 항말라리아제(아르테메테르 및 아르테수네이트-루메판트린 병용요법을 포함함), 티포이드(퀴놀론 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 마크롤라이드 항생제, 예컨대 아지트로마이신, 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손, 또는 아미노페니실린, 예컨대 암피실린을 포함함), 또는 시겔로시스를 포함한다.

[0444] **G. 인플루엔자 치료를 위한 병용 요법**

[0445] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원의 섹션 VIII에 논의된 임의의 활성 치료제 및/또는 섹션 VIII.G에 구체적으로 논의된 인플루엔자 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 인플루엔자 바이러스 감염 치료를 위해 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 인플루엔자 치료제와 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물은 인플루엔자 바이러스를 치료할 때 인플루엔자 치료제와 함께 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물은 본원에 개시된 것들과 같은 보다 광범위한 스펙트럼의 호흡기 바이러스를 치료하기 위해 인플루엔자 치료제와 함께 사용된다. 일부 실시형태에서, 인플루엔자 치료제는 뉴라미니다제(NA) 억제제이다. 일부 실시형태에서, 인플루엔자 치료제는 M2 억제제이다. 인플루엔자 치료제의 예는 AB-5080, ALS-1, 아만타딘(GOCOVRI®), AV-001, AV-5124, AVM-0703, 발록사비르 마르복실(XOFLUZA®), CB-012, CC-42344, CD-388, CT-P27, 코디비르, DAS-181, DNK-651, ENOB-FL-01, ENOB-FL-11, 파비피라비르, GP-584, GP-681, H-015, HC-imAb, HEC-116094HCl·3H2O, HNC-042, 히스타민 글루타르이미드, IFV-PA, 잉가비린, INI-2004, INNA-051, KYAH01-2019-121, 라니나미비르, 몰누피라비르, 니클로사미드, 니타족사니드, 노르케토티펜, NX-2016, 오셀타미비르 인산염(TAMIFLU®), 페라미비르(RAPIVAB®), REVTx-99, 리만타딘, S-416, SAB-176, STP-702, T-705IV, TG-1000, TJ-27, TSR-066, 7HP-349, VIR-2482, VIS-410, VIS-FLX, XC-221, 자나미비르(RELENZA®), 자나미비르-디니트로페닐 컨쥬게이트, ZSP-1273, 및 ZX-7101A를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0446] **IX. 화합물 제조**

[0447] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 데 유용한 공정 및 중간체를 제공한다.

[0448] 본원에 개시된 화합물은 비제한적으로 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 분취용 박층 크로마토그래피, 플래시 컬럼 크로마토그래피, 및 이온 교환 크로마토그래피를 포함하는 크로마토그래피 수단을 포함하여 당업계에 알려진 임의의 수단에 의해 정제될 수 있다. 비제한적으로 이온성 수지뿐만 아니라 정상 및 역상을 포함하는 모든 적절한 고정상이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물은 실리카 겔 및/또는 알루미나 크로마토그래피를 통해 정제된다.

[0449] 본원에 제공된 화합물의 임의의 제조 공정 중에, 임의의 관련 분자의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 표준 교재, 예컨대 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, New York 2006]에 기재된 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

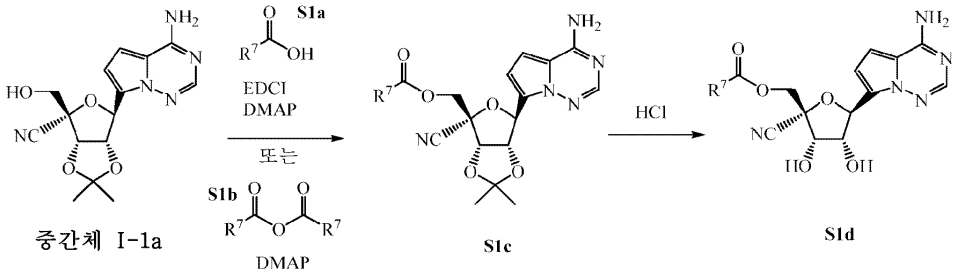
[0450] 이제, 실시형태의 방법에 유용한 예시적인 화학적 엔티티(entity)가 본원의 이들의 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 반응식 및 이어지는 특정 실시예를 참조로 설명될 것이다. 당업자는 본원의 다양한 화합물을 얻기

위해, 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않고 반응식을 통해 궁극적으로 원하는 치환기가 전달되도록 출발 물질을 적합하게 선택하여, 원하는 생성물을 수득할 수 있음을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 원하는 치환기 대신에, 반응식을 통해 전달될 수 있고 원하는 치환기로 적절하게 치환될 수 있는 적합한 기를 이용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자는 하기 반응식에 나타낸 변환이 특정 펜던트기의 작용성에 적합한 임의의 순서로 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0451] 본 개시내용의 방법은 일반적으로 특정 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체를 소기의 생성물로 제공하지만, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 입체화학이 모든 경우에 결정되지는 않았다. 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체에서 특정 입체 중심의 입체화학이 결정되지 않을 때, 화합물이 실질적으로 거울상 이성질체적으로 또는 부분 입체이성질체적으로 순수할 수 있음에도 불구하고, 화합물은 특정 입체 중심에서 임의의 입체화학을 나타내지 않는 것으로 도시된다.

[0452] 본 개시내용의 화합물의 대표적인 합성이 하기 반응식 및 이어지는 특정 실시예에 설명되어 있다.

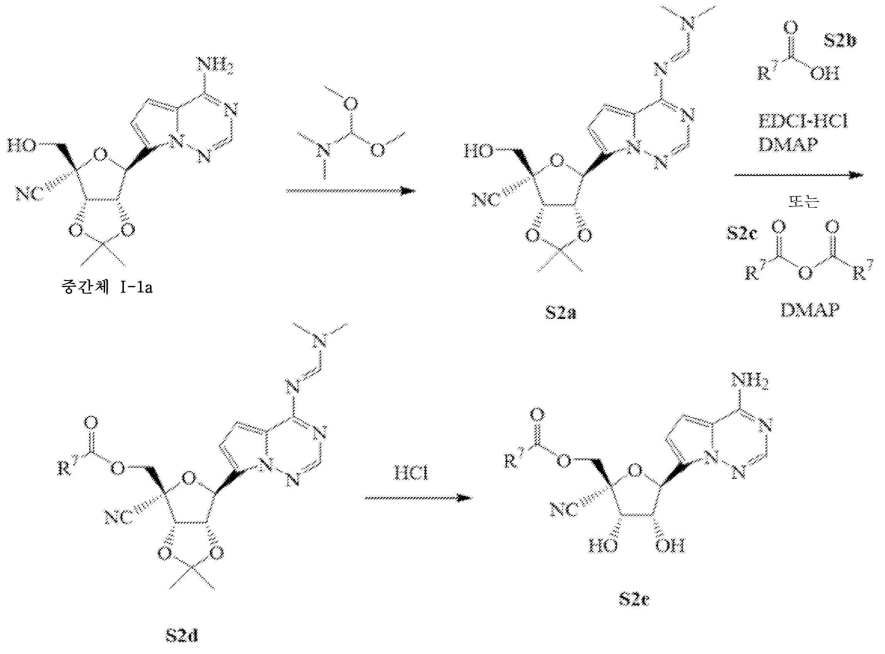
[0453] **반응식 1**



[0454]

[0455] 반응식 1은 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **중간체 I-1a**와 카르복실산 **S1a**의 반응으로 출발하여 **S1c**를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **중간체 I-1a**와 무수물 **S1b**의 반응은 **S1c**를 제공한다. 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에 아세토니드기의 제거는 유형 **S1d**의 최종 화합물을 제공한다.

[0456] **반응식 2**

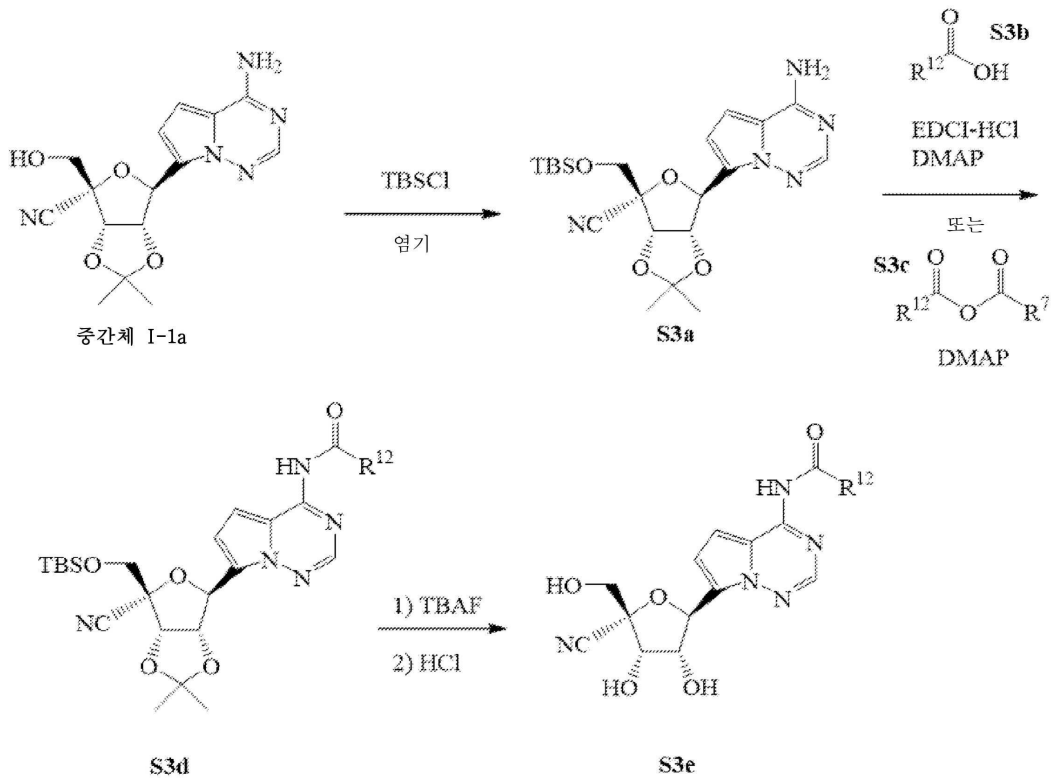


[0457]

[0458] 반응식 2는 **중간체 I-1a**와 1,1-디메틸옥시-N,N-디메틸메탄아민의 반응으로 출발하여 아미딘 보호된 염기 **S2a**를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S2a**와 카르복실산 **S2b**의 커플링은 **S2d**를 제공할 수 있다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S2a**와 무수물 **S2c**의 반응은 **S2d**를 제공한다. 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에 아세토니드기 및 아미딘기의 제거는

유형 S2e의 최종 화합물을 제공한다.

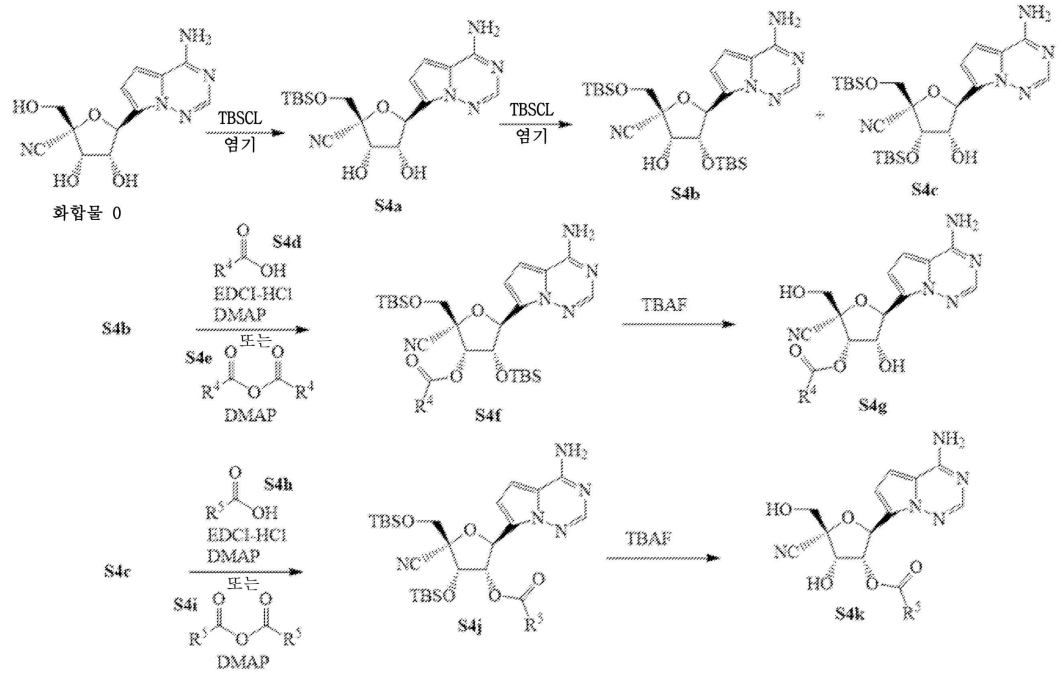
[0459] **반응식 3**



[0460]

[0461] 반응식 3은 염기성 조건(예를 들어, Et_3N) 하에 **중간체 I-1a**와 실릴 보호기 시약(예를 들어, TBSCl)의 반응으로 출발하여 S3a를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 S3a와 카르복실산 S3b의 커플링은 S3d를 제공한다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 S3a와 무수물 S3c의 반응은 S3d를 제공한다. TBS 보호기의 플루오라이드(예를 들어, TBAF)에 의한 제거 및 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에서 아세토니드기의 제거는 유형 S3e의 최종 화합물을 제공한다.

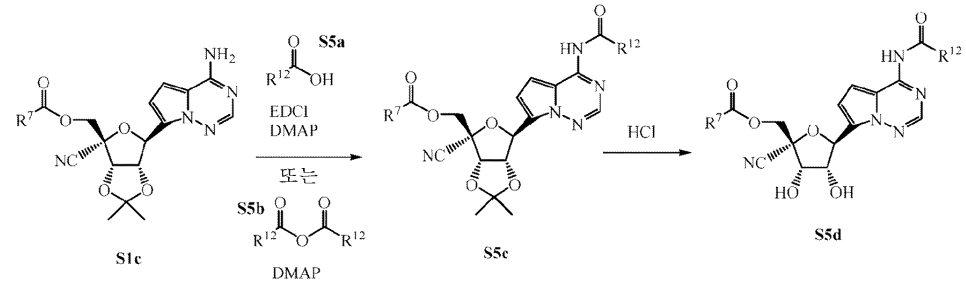
[0462] **반응식 4**



[0463]

[0464] 반응식 4는 염기성 조건(예를 들어, Et_3N) 하에 **화합물 0**과 실릴 보호기 시약(예를 들어, TBSCl)의 반응으로 출발하여 **S4a**를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 염기성 조건(예를 들어, Et_3N) 하에 **S4a**와 또 다른 당량의 실릴 보호기 시약(예를 들어, TBSCl)의 반응은 비스-실릴 보호된 중간체 **S4b** 및 **S4c**를 제공한다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S4b**와 카르복실산 **S4d**의 커플링은 **S4f**를 제공한다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S4b**와 무수물 **S4e**의 반응은 **S4f**를 제공한다. TBS 보호기의 플루오라이드(예를 들어, TBAF)에 의한 제거는 유형 **S4g**의 최종 화합물을 제공한다. 또한, 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S4c**와 카르복실산 **S4h**의 커플링은 **S4j**를 제공한다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S4c**와 무수물 **S4i**의 반응은 **S4j**를 제공한다. TBS 보호기의 플루오라이드(예를 들어, TBAF)에 의한 제거는 유형 **S4k**의 최종 화합물을 제공한다.

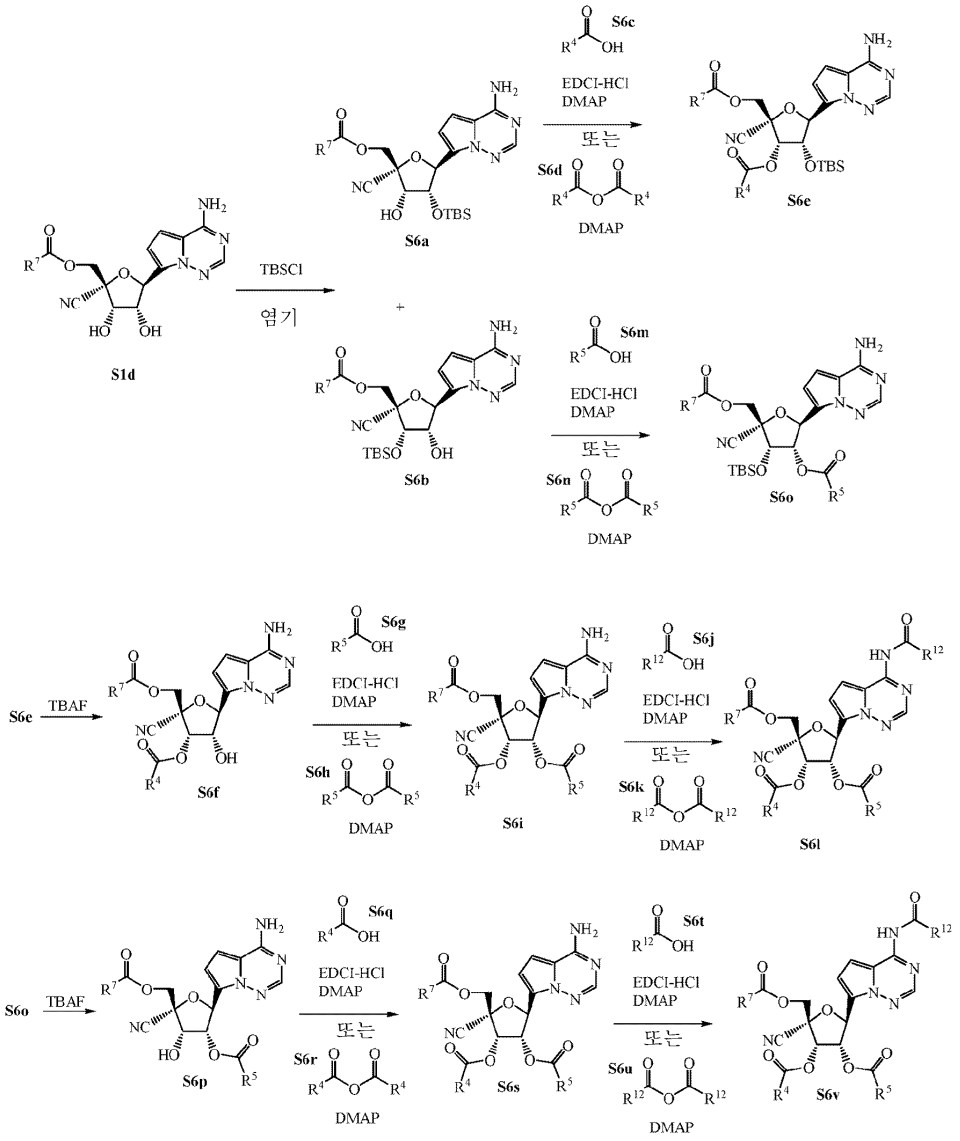
[0465] **반응식 5**



[0466]

[0467] 반응식 5는 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 중간체 **S1c**와 카르복실산 **S5a**의 반응으로 출발하여 **S5c**를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S1c**와 무수물 **S5b**의 반응은 **S5c**를 제공한다. 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에 아세토니드기의 제거는 유형 **S5d**의 최종 화합물을 제공한다.

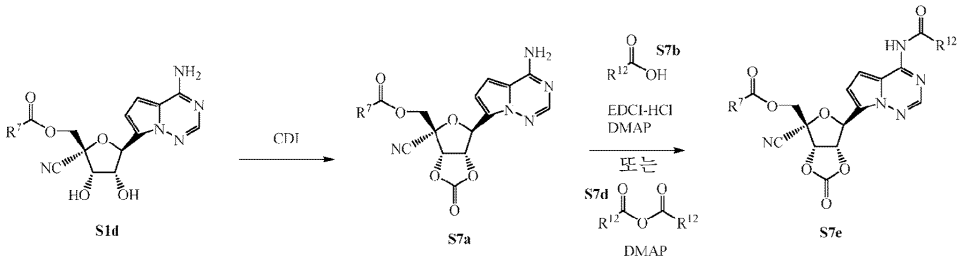
[0468] 반응식 6



[0469]

[0470] 반응식 6은 염기성 조건(예를 들어, Et_3N) 하에 중간체 **S1d**와 실릴 보호기 시약(예를 들어, TBSCl)의 반응으로 출발하여 실릴 보호된 중간체 **S6a**와 **S6b**의 혼합물을 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S6a**와 카르복실산 **S6c**의 커플링은 **S6e**를 제공한다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S6a**와 무수물 **S6d**의 반응은 **S6e**를 제공한다. TBS 보호기의 플루오라이드(예를 들어, TBAF)에 의한 제거는 유형 **S6f**의 최종 화합물을 제공한다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 카르복실산 **S6g** 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 무수물 **S6h**와 **S6f**의 커플링은 유형 **S6i**의 최종 화합물을 제공한다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 카르복실산 **S6j** 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 무수물 **S6k**와 **S6i**의 커플링은 유형 **S6l**의 최종 화합물을 제공한다. 또한, 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S6b**와 카르복실산 **S6m**의 커플링은 **S6o**를 제공한다. 대안적으로, 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하에 **S6b**와 무수물 **S6n**의 반응은 **S6o**를 제공한다. TBS 보호기의 플루오라이드(예를 들어, TBAF)에 의한 제거는 유형 **S6p**의 최종 화합물을 제공한다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 카르복실산 **S6q** 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 무수물 **S6r**과 **S6p**의 커플링은 유형 **S6s**의 최종 화합물을 제공한다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 카르복실산 **S6t** 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 무수물 **S6u**와 **S6s**의 커플링은 유형 **S6v**의 최종 화합물을 제공한다.

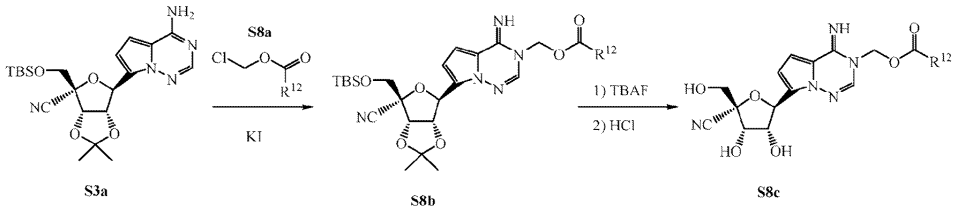
[0471] **반응식 7**



[0472]

[0473] 반응식 7은 S1d와 CDI의 반응으로 출발하여 유형 S7a의 최종 화합물을 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 커플링제(예를 들어, EDCI) 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 카르복실산 S7b 및 염기(예를 들어, DMAP)의 존재 하의 무수물 S7d와 S7a의 커플링은 유형 S7e의 최종 화합물을 제공한다.

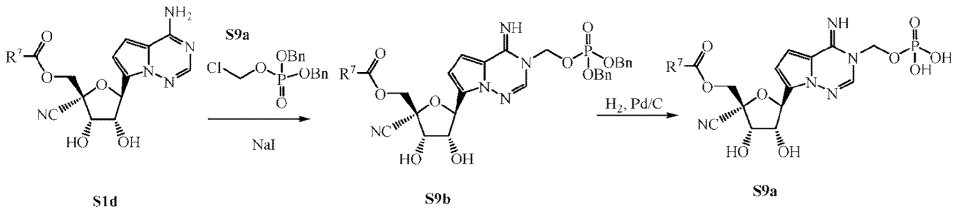
[0474] **반응식 8**



[0475]

[0476] 반응식 8은 요오드화물 이온(예를 들어, KI)의 존재 하에 S3a와 클로로메틸 에스테르 S8a의 반응으로 출발하여 중간체 S8b를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 플루오라이드(예를 들어, TBAF)의 존재 하에 TBS 보호기의 절단 후, 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에 아세토니드의 제거는 유형 S8c의 화합물을 제공한다.

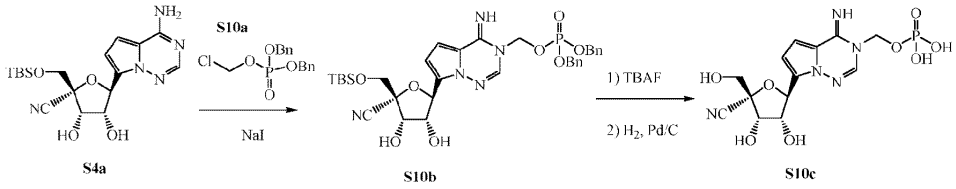
[0477] **반응식 9**



[0478]

[0479] 반응식 9는 요오드화물 이온(예를 들어, NaI)의 존재 하에 S1d와 클로로메틸 포스페이트 S9a의 반응으로 출발하여 중간체 S9b를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 플루오라이드(예를 들어, TBAF)의 존재 하에 TBS 보호기의 절단 후, H_2 가스 및 Pd/C에 의한 벤질 제거는 유형 S9c의 화합물을 제공한다.

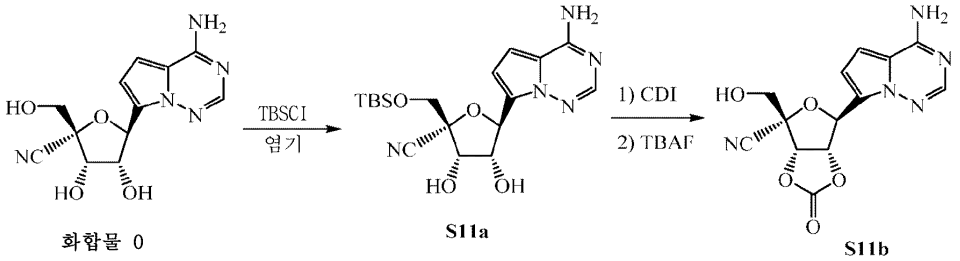
[0480] **반응식 10**



[0481]

[0482] 반응식 10은 요오드화물 이온(예를 들어, NaI)의 존재 하에 S4a와 클로로메틸 포스페이트 S10a의 반응으로 출발하여 중간체 S10b를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. 플루오라이드(예를 들어, TBAF)의 존재 하에 TBS 보호기의 절단 후, H_2 가스 및 Pd/C에 의한 벤질 제거는 화합물 S10c를 제공한다.

[0483] **반응식 11**



[0484]

[0485] 반응식 11은 염기성 조건(예를 들어, Et_3N) 하에 **화합물 0**과 실릴 보호기 시약(예를 들어, TBSCl)의 반응으로 출발하여 중간체 **S11a**를 제공하는 화합물의 일반 합성을 나타낸다. **S11a**와 CDI의 반응으로 사이클릭 카르보네이트를 제공한 다음, 플루오라이드(예를 들어, TBAF)의 존재 하에 TBS를 제거하여 최종 화합물 **S11b**를 생성한다.

[0486] **실시예**

[0487] **A. 약어**

[0488] 특정 약어 및 두문자어가 실험 세부사항을 설명하는 데 사용된다. 이들 중 대부분이 당업자에 의해 이해될 것이지만, 표 12는 다수의 이들 약어 및 두문자어의 목록을 포함한다.

[0489] [표 12]

약어 및 두문자어 목록.

약어	의미
Ac	아세테이트
ACN	아세토니트릴
AIBN	아조비스이소부티로니트릴
Bn	벤질
Bu	부틸
Bz	벤조일
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	1,1'-카르보닐디이미다졸
cHCl	농축 HCl
DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DMDO	디메틸디옥시란
DMSO	디메틸설폭사이드
DMF	디메틸포름아미드
DMTrCl	4,4'-디메톡시트리틸클로라이드
DMTr	4,4'-디메톡시트리틸
EDCI	*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*′ -에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드
Et	에틸
Imid	이미다졸
KOtBu	칼륨 tert-부톡시드
LC	액체 크로마토그래피
MCPBA	메타-클로로퍼벤조산
Me	메틸
m/z	질량 대 전하 비
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NIS	*N*-아이오도숙신이미드
NMP	*N*-메틸-2-피롤리돈
Ph	페닐
Ph_3P	트리페닐포스핀
PMB	*파라*-메톡시벤질
PMBCl	*파라*-메톡시벤질 클로라이드
PhOC(S)Cl	페닐클로로티오노포르메이트
$(PhO)_3PMeI$	메틸트리페녹시포스포늄 아이오다이드
Pyr	피리딘
RT	실온
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TBS	*tert*-부틸디메틸실릴

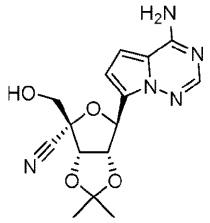
[0490]

TBSCl	*tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드
$TMSN_3$	트리메틸실릴 아지드
TEA	트리에틸아민
TES	트리에틸실란
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TMS	트리메틸실릴
TMSCl	트리메틸실릴 클로라이드
Ts	4-톨루엔설포닐
TsOH	토실산
δ	중수소화되지 않은 잔류 용매 피크에 대한 백만분율

[0491]

[0492] B. 중간체

[0493] **중간체 I-1a: (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴**

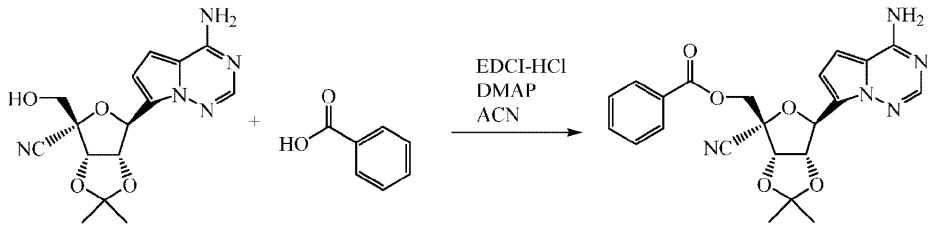


중간체 I-1a

[0494]

[0495] **중간체 I-26**(18.87 mmol)을 THF(100 mL) 중에 용해시켰다. 주위 온도에서 THF 중의 1.0 M TBAF(28.31 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 주위 온도에서 10분간 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 완료된 것으로 결정되었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭(quench)하고, 유기물을 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 세정하였다. 유기물을 합치고, 황산나트륨으로 건조하였다. 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제물을 실리카 겔 크로마토그래피(120 g 컬럼, 0% 내지 10% CH_3OH, CH_2Cl_2 중)로 정제하여 **중간체 I-1a**를 제공하였다. LC/MS: t_R = 0.76분, MS *m/z* = 332.14 [M+1]; LC 시스템: Thermo Accela 1250 UHPLC. MS 시스템: Thermo LCQ Fleet; 컬럼: Kinetex 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm. 용매: 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴, 0.1% 포름산을 갖는 물. 구배: 1.8 mL/분으로 0분 내지 2.4분 2 내지 100% ACN, 2.4분 내지 2.80분 100% ACN, 2.8분 내지 2.85분 100% 내지 2% ACN, 2.85분 내지 3.0분 2% ACN. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.80 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[0496] <u>**중간체 I-1: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 벤조에이트**</u>

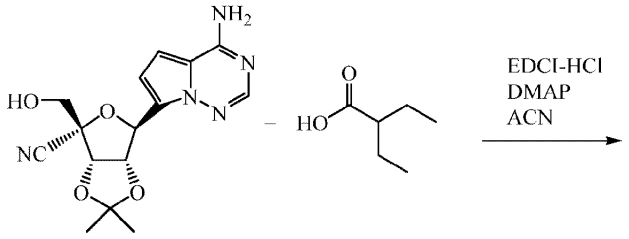


중간체 I-1a　　중간체 I-1

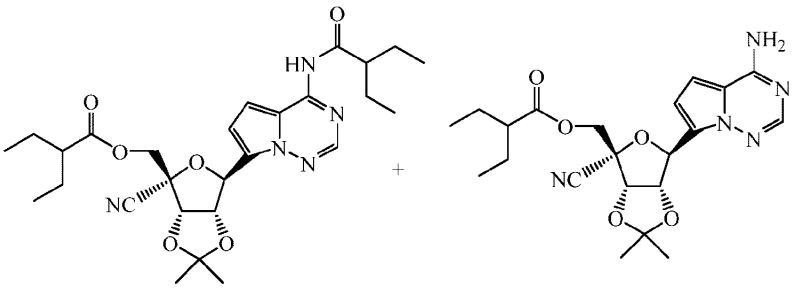
[0497]

[0498] DMF(5 mL) 중의 **중간체 I-1a**(1.51 mmol)와 벤조산(2.26 mmol)의 혼합물에 DMAP(1.51mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(2.26 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, MeOH(0.5mL)를 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-1**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.42 - 1.39 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 436.

[0499] <u>**중간체 I-2 & I-3: 중간체 I-2 ((3aS,4R,6S,6aS)-4-시아노-6-(4-(2-에틸부탄아미도)피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2-에틸부타노에이트 및 중간체 I-3 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2-에틸부타노에이트**</u>



중간체 I-1a



중간체 I-2 중간체 I-3

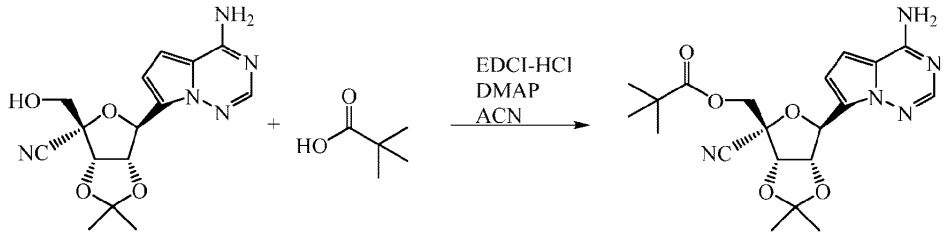
[0500]

[0501] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.362 mmol)와 2-에틸부탄산(0.543mmol)의 혼합물에 DMAP(0.543 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.543 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, MeOH(0.5 mL)를 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-2** & **중간체 I-3**을 제공하였다.

[0502] **중간체 I-2**: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.79 - 1.48 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 0.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS *m/z* [M+1] = 528.

[0503] **중간체 I-3**: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.88 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 430.

[0504] **중간체 I-4: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 피발레이트**



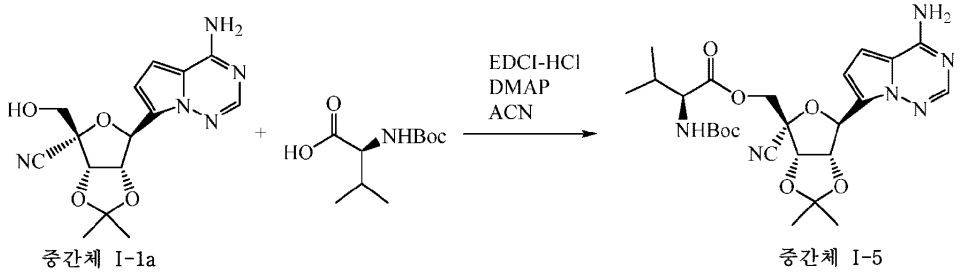
중간체 I-1a 중간체 I-4

[0505]

[0506] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.637 mmol)와 피발산(0.955 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.955 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.955 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, MeOH(0.5 mL)를 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-4**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.7, 3.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 416.

[0507] **중간체 I-5: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하**

이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 (tert-부톡시카르보닐)-L-발리네이트

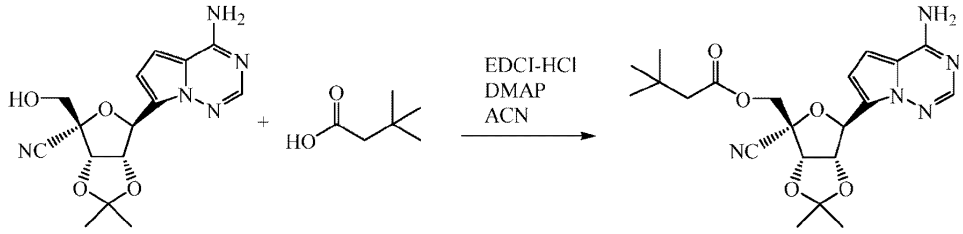


중간체 I-1a 중간체 I-5

[0508]

[0509] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.634 mmol)와 L-Boc-알라닌(0.951 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.951 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.951 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH(0.5 mL)를 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-5**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.92 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.44 - 1.24 (m, 12H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 531.

[0510] **중간체 I-6: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3,3-디메틸부타노에이트**

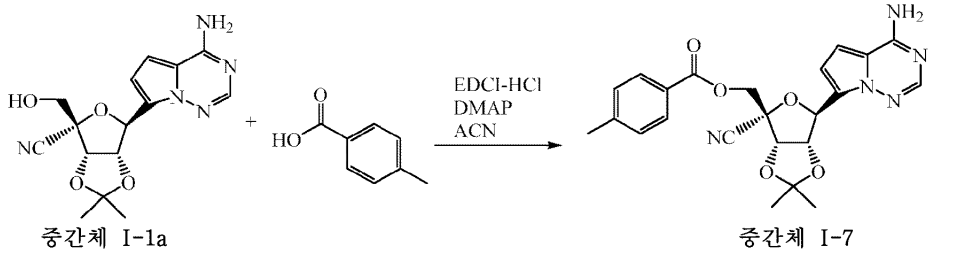


중간체 I-1a 중간체 I-6

[0511]

[0512] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.356 mmol)와 3,3-디메틸부탄산(0.534mmol)의 혼합물에 DMAP(0.534 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.534 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-6**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.77 - 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 430.

[0513] **중간체 I-7: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 4-메틸벤조에이트**



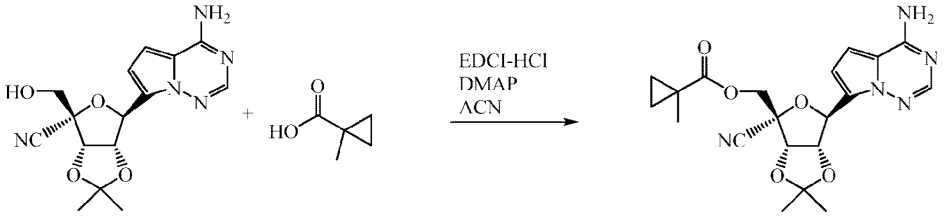
중간체 I-1a 중간체 I-7

[0514]

[0515] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.326 mmol)와 4-메틸벤조산(0.453mmol)의 혼합물에 DMAP(0.489 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.489 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(1 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-7**을 제

공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.69 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.36 (dd, *J* = 6.7, 3.5 ㎐, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.7 ㎐, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 450.

[0516] **중간체 I-8: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트**

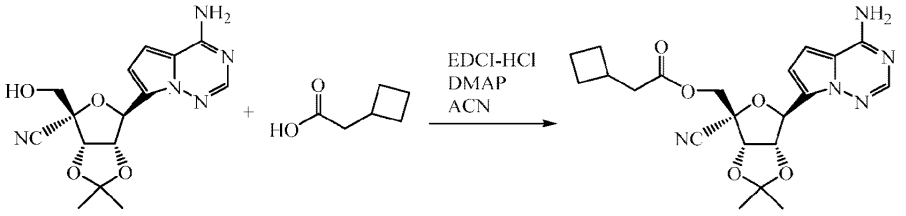


중간체 I-1a 중간체 I-8

[0517]

[0518] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.323 mmol)와 1-메틸사이클로프로판카르복실산(0.420 mmol)의 혼합물에 DMAP(51 mg, 0.420 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(81 mg, 0.420 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-8**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.4 ㎐, 1H), 5.31 (dd, *J* = 6.6, 3.5 ㎐, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.78 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 414.

[0519] **중간체 I-9: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2-사이클로부틸아세테이트**

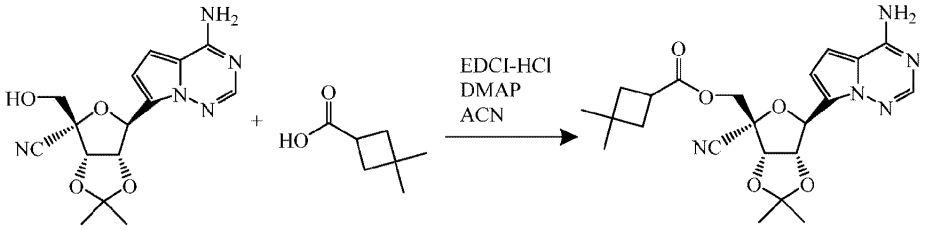


중간체 I-1a 중간체 I-9

[0520]

[0521] DMF(4 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.664 mmol)와 2-사이클로부틸아세트산(0.863 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.863 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.863 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-9**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.6, 3.5 ㎐, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.6 ㎐, 2H), 2.23 - 2.05 (m, 4H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.43 - 1.36 (m, 3H). MS *m/z* [M+1] = 428.

[0522] **중간체 I-10: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3,3-디메틸사이클로부탄-1-카르복실레이트**

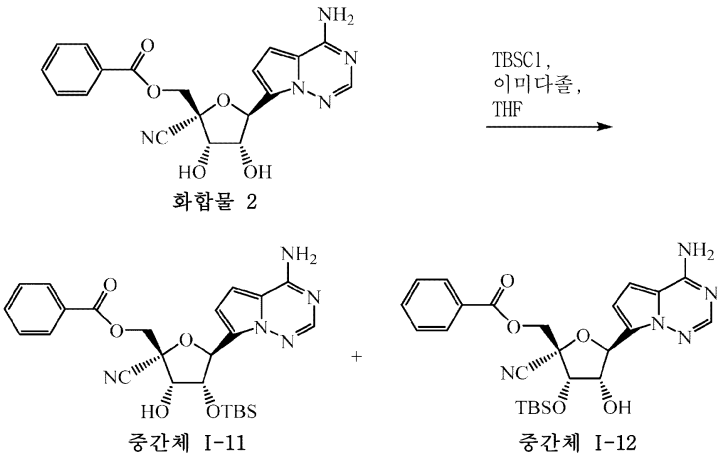


중간체 I-1a 중간체 I-10

[0523]

[0524] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.326 mmol)와 3,3-디메틸사이클로부탄카르복실산(0.424 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.424 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.424 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-10**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.44 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.31 (dd, *J* = 6.6, 3.4 ㎐, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 442.

[0525] **중간체 I-11 & I-12: ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-시아노-3-하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 및 ((2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-시아노-4-하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트**



화합물 2

중간체 I-11 중간체 I-12

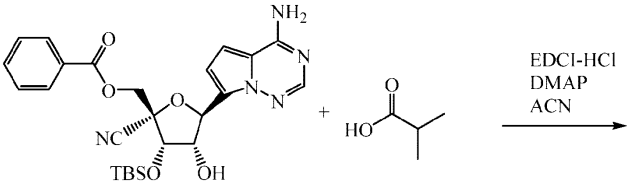
[0526]

[0527] THF(5 mL) 중의 **화합물 2**(1.11 mmol)와 TBSCl(3.84 mmol)의 혼합물에 실온에서 이미다졸(4.38 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올(1 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. EtOAc로 희석 후, 이는 물로 세정하고, 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔(20% 내지 100% EtOAc, 헥산 중)에 의해 정제하여 **중간체 I-11** 및 **중간체 I-12**를 제공하였다.

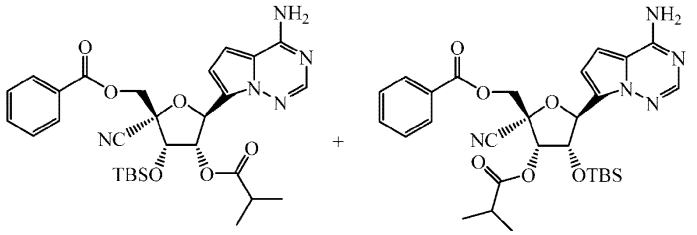
[0528] **중간체 I-11**: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 4.2 ㎐, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 2H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.8 ㎐, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.04 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 510.

[0529] **중간체 I-12**: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 6.77 - 6.68 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 5.3 ㎐, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.68 (q, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.9 ㎐, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.23 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 510.

[0530] **중간체 I-13 & I-14(혼합물): ((2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-시아노-4-(이소부티릴옥시)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 및 ((2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-시아노-3-(이소부티릴옥시)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트**



중간체 I-12



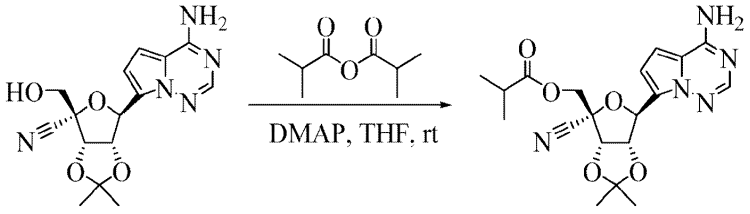
중간체 I-13 중간체 I-14

[0531]

[0532] DMF(1 mL) 중의 **중간체 I-12**(0.135 mmol)와 이소부티르산(0.016 mL, 0.176 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.203 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.203 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-13** 및 **중간체 I-14**를 혼합물로 제공하였다.

[0533] **중간체 I-13과 I-14의 혼합물**: ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 0.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (bs, 2H), 5.81 (dd, *J* = 5.5, 2.7 ㎐, 0.5H), 5.65 (d, *J* = 5.3 ㎐, 0.5H), 5.59 (d, *J* = 2.7 ㎐, 0.5H), 5.52 (d, *J* = 5.5 ㎐, 0.5H), 5.19 (d, *J* = 5.5 ㎐, 0.5H), 5.06 (t, *J* = 5.5 ㎐, 0.5H), 4.91 (d, *J* = 12.1 ㎐, 0.5H), 4.86 (d, *J* = 11.9 ㎐, 0.5H), 4.69 (d, *J* = 11.8 ㎐, 0.5H), 4.52 (d, *J* = 12.1 ㎐, 0.5H), 2.70 (dq, *J* = 26.1, 7.0 ㎐, 0.5H), 2.54 (h, *J* = 7.0 ㎐, 0.5H), 1.30 - 1.20 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 ㎐, 3H), 0.98 (s, 4.5H), 0.82 (s, 4.5H), 0.22 (s, 1.5H), 0.17 (s, 1.5H), -0.05 (s, 1.5H), -0.19 (s, 1.5H). MS *m/z* [M+1] = 580.

[0534] **중간체 I-15: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소부티레이트**

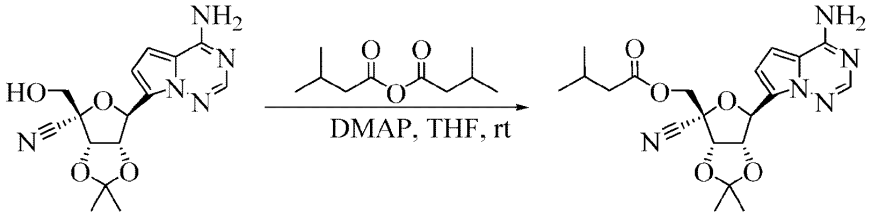


중간체 I-1a 중간체 I-15

[0535]

[0536] THF(7.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(2.1 mmol, 1.0 당량)와 4-디메틸아미노피리딘(0.23 mmol, 0.11 당량) 용액에 실온에서 이소부티르산 무수물(0.34 mL, 2.1 mmol, 1.0 당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 실리카 겔(0% 내지 100% EtOAc, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-15**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-*d*4) δ 7.84 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.1 ㎐, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.6, 3.2 ㎐, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.20 - 1.15 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 402.1.

[0537] **중간체 I-16: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3-메틸부타노에이트**

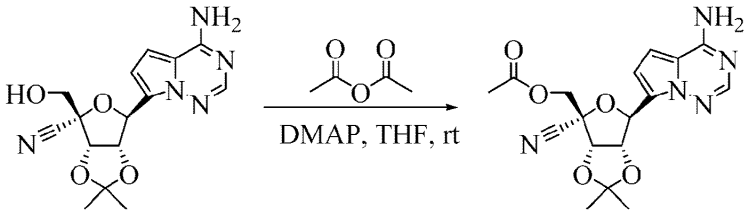


중간체 I-1a 중간체 I-16

[0538]

[0539] THF(2.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.45 mmol, 1.0 당량)와 4-디메틸아미노피리딘(0.11 mmol, 0.25 당량) 용액에 실온에서 이소발레르산 무수물(0.10 mL, 0.50 mmol, 1.1 당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 실리카 겔(0% 내지 100% EtOAc, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-16**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 6H). MS m/z [M+1] = 416.1.

[0540] **중간체 I-17: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트**

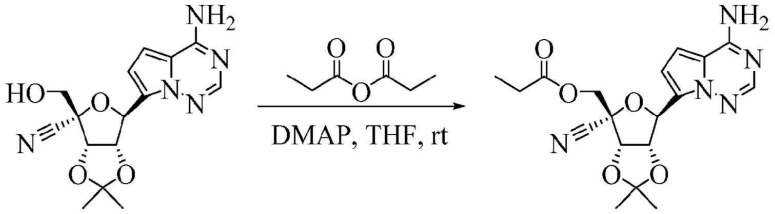


중간체 I-1a 중간체 I-17

[0541]

[0542] THF(2.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.44 mmol, 1.0 당량)와 4-디메틸아미노피리딘(0.19 mmol, 0.42 당량) 용액에 실온에서 아세트산 무수물(0.47 mmol, 1.1 당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 실리카 겔(0% 내지 100% EtOAc, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-17**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.83 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS m/z [M+1] = 374.1.

[0543] **중간체 I-18: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 프로피오네이트**



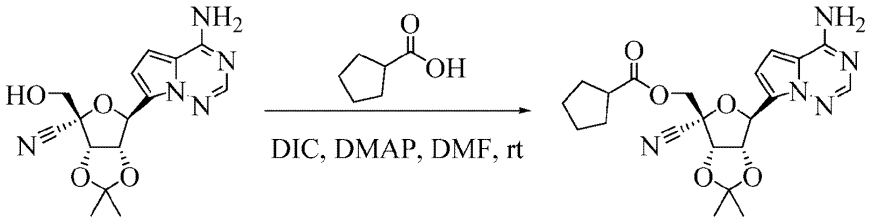
중간체 I-1a 중간체 I-18

[0544]

[0545] THF(2.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.45 mmol, 1.0 당량)와 4-디메틸아미노피리딘(0.14 mmol, 0.31 당량) 용액에 실온에서 프로피온산 무수물(65 μL, 0.50 mmol, 1.1 당량)을 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 실리카 겔(0% 내지 100% EtOAc, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-18**을 제공하였다. MS m/z [M+1] = 388.2.

[0546] **중간체 I-19: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하**

이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 사이클로펜탄카르복실레이트

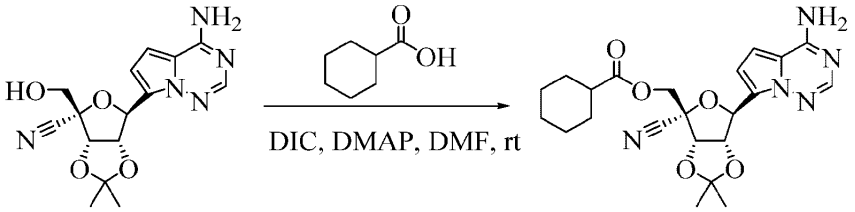


중간체 I-1a　　중간체 I-19

[0547]

[0548] DMF(2.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.46 mmol, 1.0 당량) 용액에 사이클로펜탄카르복실산(55 μL, 0.51 mmol, 1.1 당량)을 첨가한 다음, DIAD(0.09 mL, 0.46 mmol, 1.0 당량)와 4-디메틸아미노피리딘(0.46 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, DIC(0.09 mL, 0.55 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 용액을 추가적인 6시간 동안 교반한 후, 물(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 × 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하여, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-19**를 제공하였다. MS *m/z* [M+1] = 428.1.

[0549] **중간체 I-20: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 사이클로헥산카르복실레이트**

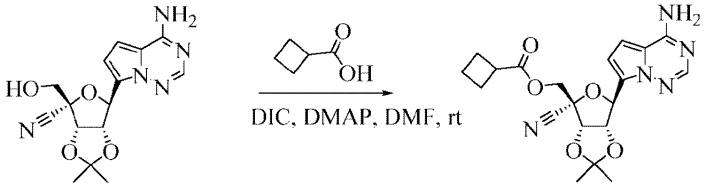


중간체 I-1a　　중간체 I-20

[0550]

[0551] DMF(2.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.48 mmol, 1.0 당량) 용액에 사이클로헥산카르복실산(65 μL, 0.53 mmol, 1.1 당량)과 DIC(0.09 mL, 0.58 mmol, 1.2 당량)를 첨가한 다음, 4-디메틸아미노피리딘(0.48 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 수층을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하여, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-20**를 제공하였다. MS *m/z* [M+1] = 442.1.

[0552] **중간체 I-21: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 사이클로부탄카르복실레이트**



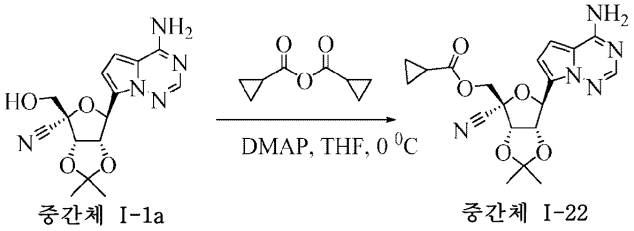
중간체 I-1a　　중간체 I-21

[0553]

[0554] DMF(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.39 mmol)와 사이클로부탄카르복실산(0.47 mmol)의 용액에 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(0.47 mmol)를 적가 방식으로 첨가한 다음, 4-디메틸아미노피리딘(0.39 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 1회 세정하고, 염수 용액으로 1회 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다(온도는 <30℃로 유지하였음). 미정제 생성물을 5% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 2분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 100% EtOAc/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **중간체 I-21**을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.86 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.6

Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 66.7, 11.5 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (p, J = 6.5 Hz, 2H, DIPEA 염), 3.26 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 5H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 12H, DIPEA 염). MS *m/z* [M+1] = 414.05.

[0555] **중간체 I-22: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 사이클로프로판카르복실레이트**

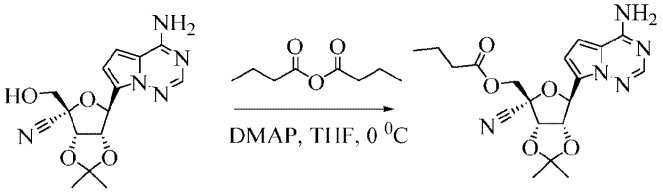


중간체 I-1a 중간체 I-22

[0556]

[0557] 0℃에서의 THF(4.5 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.45 mmol)와 DMAP(0.068 mmol) 용액에 사이클로프로판카르보닐 사이클로프로판카르복실레이트(0.45 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 직접 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 100% EtOAc/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **중간체 I-22**를 제공하였다. MS *m/z* [M+1] = 400.03.

[0558] **중간체 I-23: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 부티레이트**

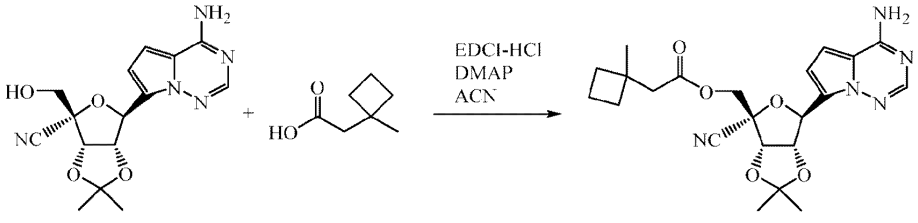


중간체 I-1a 중간체 I-23

[0559]

[0560] 0℃에서의 THF(4.5 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.45 mmol)와 DMAP(0.068 mmol) 용액에 부타노일 부타노에이트(0.45 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고(5분), 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 직접 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 100% EtOAc/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **중간체 I-23**을 제공하였다. MS *m/z* [M+1] = 402.07.

[0561] **중간체 I-24: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2-(1-메틸사이클로부틸)아세테이트의 합성**



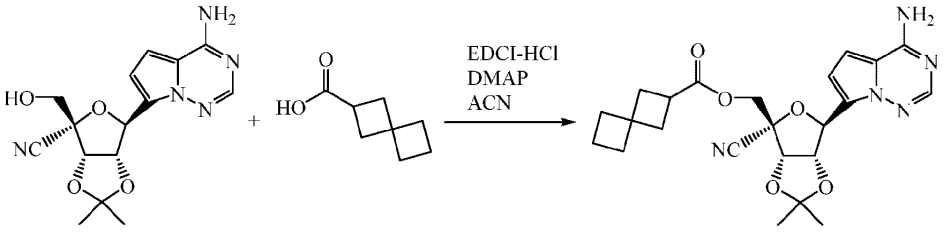
중간체 I-1a 중간체 I-24

[0562]

[0563] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 2-(1-메틸사이클로부틸)아세트산(0.453mmol)의 혼합물에 DMAP(0.453 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.453mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-24**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 4.5, 0.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.7, 0.8 Hz, 1H),

2.47 (s, 2H), 2.07 - 1.73 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 441.9.

[0564] **중간체 I-25: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 합성**

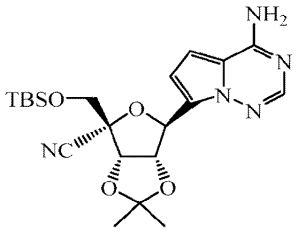


중간체 I-1a 중간체 I-25

[0565]

[0566] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산(0.453 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.453 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.453 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(0.5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-25**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.31 (dd, *J* = 6.7, 3.5 ㎐, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 453.8.

[0567] **중간체 I-26: (3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴**

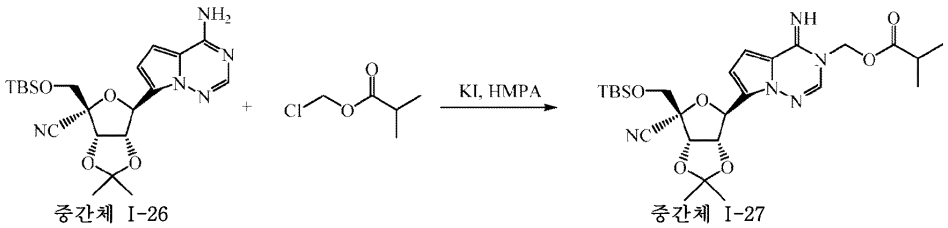


중간체 I-26

[0568]

[0569] **중간체 I-26**을 국제공개 WO2015/069939호에 따라 제조하였다. 예를 들어, 국제공개 WO2015/069939호의 127 내지 138 페이지는 이 화합물(국제공개 WO2015/069939호에서 화합물 14k로 식별됨)의 제조 공정을 제공한다.

[0570] **중간체 I-27: (7-((3aS,4S,6R,6aS)-6-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-4-이미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-3(4H)-일)메틸 이소부티레이트**



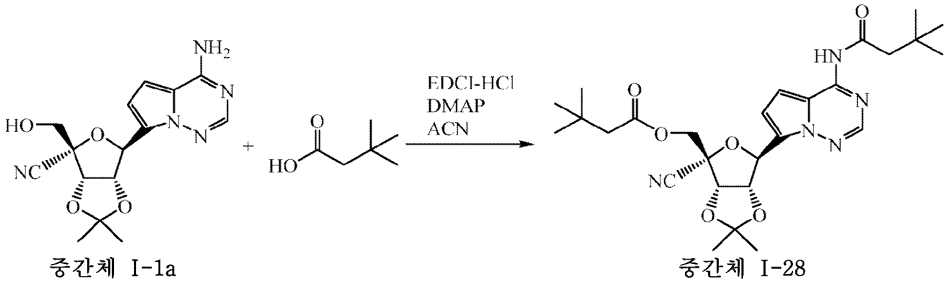
중간체 I-26 중간체 I-27

[0571]

[0572] HMPA(1 mL) 중의 **중간체 I-26**(0.180 mmol, 80% 순도)과 KI(0.898 mmol)의 혼합물에 클로로메틸 이소부티레이트(0.449 mmol)를 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, EtOAc(30mL)로 희석하고, 염수(10 mL x 3)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-27**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 - 7.66 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 4.3 ㎐, 1H), 6.52 (d, *J* = 4.3 ㎐, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.47 (d, *J* = 3.7 ㎐, 1H), 5.18 (dd, *J* = 3.88, 6.66 ㎐, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 ㎐, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). MS *m/z* [M+1] =

545.9.

[0573] **중간체 I-28: ((3aS,4R,6S,6aS)-4-시아노-6-(4-(3,3-디메틸부탄아미도)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3,3-디메틸부타노에이트**

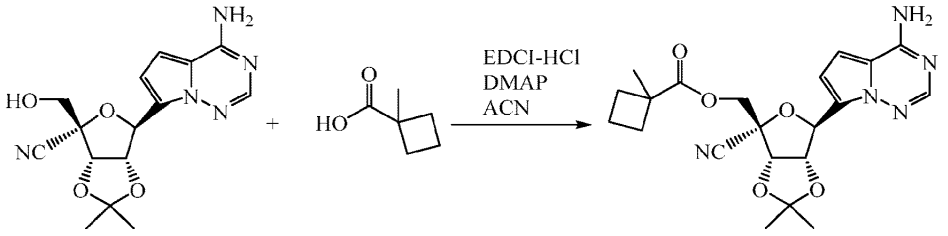


중간체 I-1a 중간체 I-28

[0574]

[0575] ACN(15 mL) 중의 **중간체 I-1a**(2.32 mmol)와 3,3-디메틸부탄산(0.36 mL, 2.79 mmol)의 혼합물에 DMAP(2.79 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(2.79 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-28**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.7, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.34 (ddd, *J* = 6.6, 3.4, 1.0 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.02 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 528.0.

[0576] **중간체 I-29: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 1-메틸사이클로부탄-1-카르복실레이트**

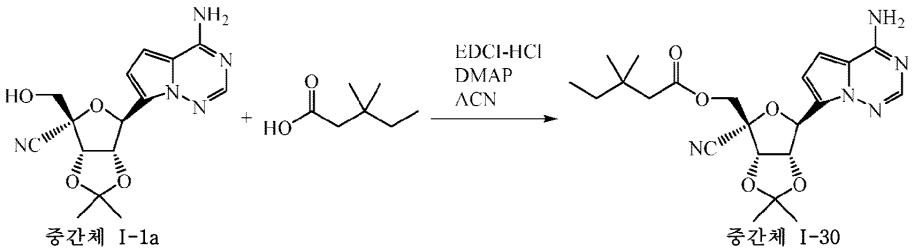


중간체 I-1a 중간체 I-29

[0577]

[0578] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 1-메틸사이클로부탄-1-카르복실산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-29**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.92 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.35 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.43- 1.34 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 428.2.

[0579] **중간체 I-30: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3,3-디메틸펜타노에이트**



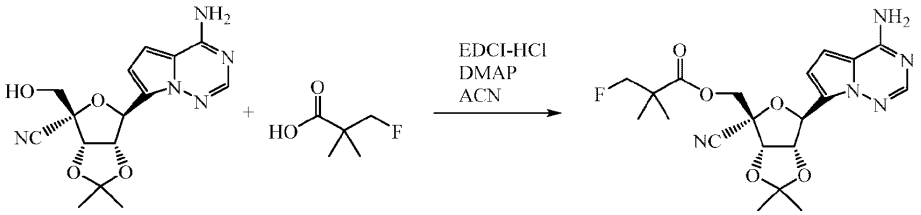
중간체 I-1a 중간체 I-30

[0580]

[0581] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 3,3-디메틸펜탄산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이

어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-30**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.6, 3.5 ㎐, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.43 - 1.26 (m, 5H), 0.97 (s, 6H), 0.85 (t, *J* = 7.5 ㎐, 3H). MS *m/z* [M+1] = 444.3.

[0582] **중간체 I-31: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 3-플루오로-2,2-디메틸프로파노에이트**

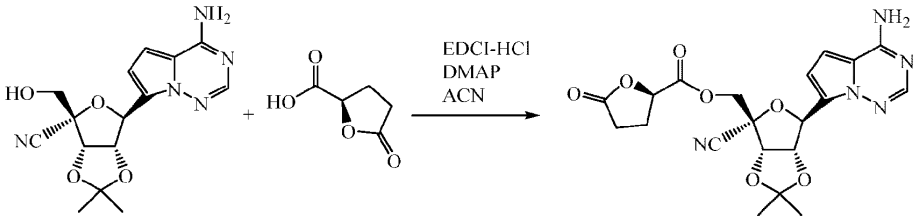


중간체 I-1a 중간체 I-31

[0583]

[0584] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 3-플루오로-2,2-디메틸-프로판산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-31**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.63 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 434.3.

[0585] **중간체 I-32: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 (R)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카르복실레이트**

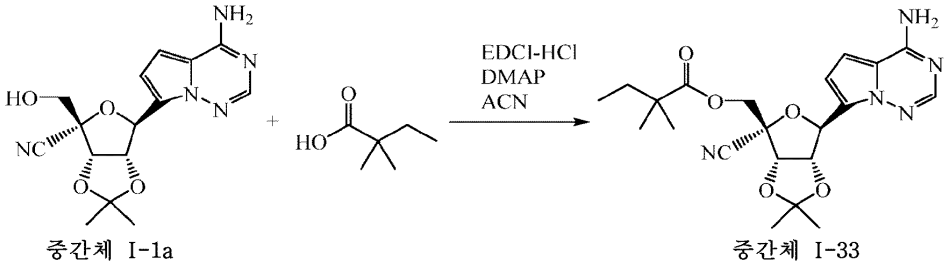


중간체 I-1a 중간체 I-32

[0586]

[0587] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 (2R)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카르복실산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-32**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.92 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.69 (d, *J* = 3.3 ㎐, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.6, 3.3 ㎐, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 2.66 - 2.43 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 444.2.

[0588] **중간체 I-33: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2,2-디메틸부타노에이트**

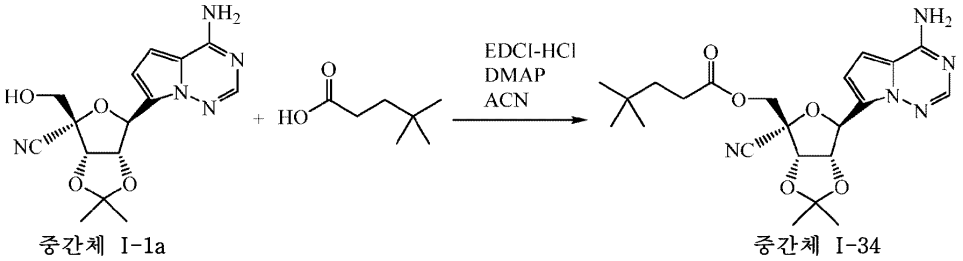


중간체 I-1a 중간체 I-33

[0589]

[0590] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 2,2-디메틸부탄산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-33**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.85 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J=4.5 ㎐, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.2 ㎐, 1H), 5.34 (ddd, *J* = 6.7, 3.3, 1.1 ㎐, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.5, 1.1 ㎐, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.5, 1.1 ㎐, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.89 - 0.74 (m, 3H). MS *m/z* [M+1] = 430.0.

[0591] **중간체 I-34: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 4,4-디메틸펜타노에이트**

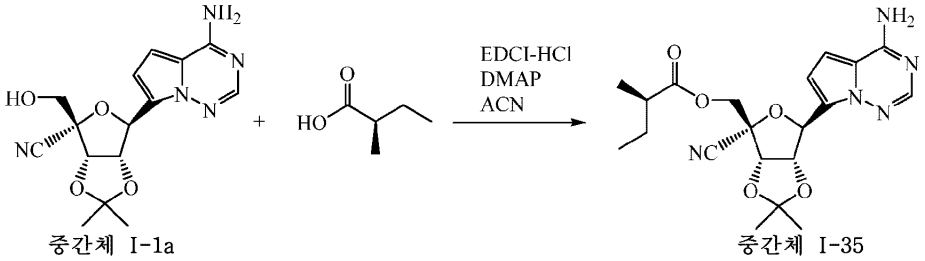


중간체 I-1a 중간체 I-34

[0592]

[0593] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.453 mmol)와 4,4-디메틸펜탄산(0.543 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.543 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.543 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-34**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.5 ㎐, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.6, 3.5 ㎐, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.6 ㎐, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 444.0.

[0594] **중간체 I-35: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 (R)-2-메틸부타노에이트**



중간체 I-1a 중간체 I-35

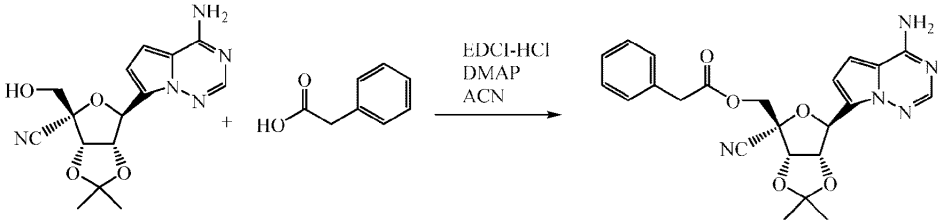
[0595]

[0596] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 (R)-2-디메틸부탄산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-35**를 제공하였다.

[0597] ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.92 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 3.4 ㎐, 1H), 5.32 (ddd, *J* = 6.7, 3.4, 0.8 ㎐, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.6 ㎐,

1H), 4.52 (dd, *J* = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.14 (dd, *J* = 6.9, 0.8 Hz, 3H), 0.91 (dd, *J* = 7.9, 7.1 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 416.1.

[0598] **중간체 I-36: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 2-페닐아세테이트**

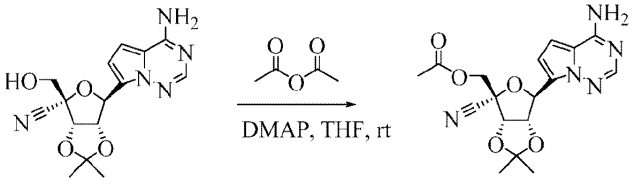


중간체 I-1a 중간체 I-36

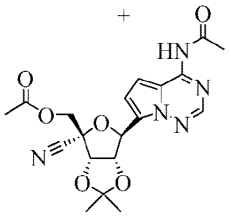
[0599]

[0600] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-1a**(0.302 mmol)와 2-페닐아세트산(0.362 mmol)의 혼합물에 DMAP(0.362 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(0.362 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-36**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.91 (s, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 5H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 450.0.

[0601] **중간체 I-37 및 I-38: ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(중간체 I-37) 및 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아세트아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(중간체 I-38)**



중간체 I-1a 중간체 I-37

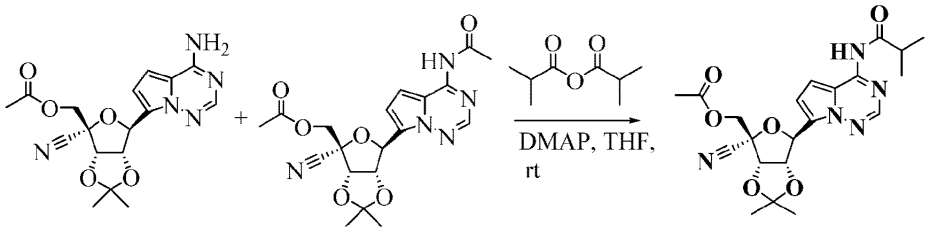


중간체 I-38

[0602]

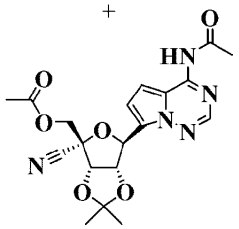
[0603] 0℃에서의 THF(8.0 mL) 중의 **중간체 I-1a**(1.5 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘(0.17 mmol) 용액에 아세트산 무수물(0.29 mL, 3 mmol)을 적가 방식으로 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, DCM 중의 0% 내지 100% EtOAc로 16분 동안 용출시켜 **중간체 I-37**(MS m/z [M+1] = 374.0) 및 **중간체 I-38**(MS m/z [M+1] = 416.0)을 제공하였다.

[0604] **중간체 I-39 및 I-40: ((3aS,4R,6S,6aS)-4-시아노-6-(4-이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(중간체 I-39) 및 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아세트아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(중간체 I-40)**



중간체 I-37 중간체 I-38 중간체 I-39

+



중간체 I-40

[0605]

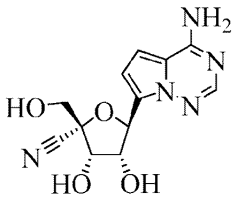
[0606] THF 중의 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(120 mg, 0.32 mmol)와 ((3aS,4R,6S,6aS)-6-(4-아세트아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 아세테이트(150 mg, 0.36mmol)와 DMAP(0.07 mmol)의 혼합물에 이소부티르산 무수물(0.11 mL, 0.64 mmol)을 적가 방식으로 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 100% EtOAc, DCM 중)로 정제하여 **중간체 I-39** 및 **중간체 I-40**을 제공하였다.

[0607] **중간체 I-39.** 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), MS m/z [M+1] = 444.1.

[0608] **중간체 I-40.** 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z [M+1] = 416.1.

[0609] C. **화합물**

[0610] **실시예 0. 화합물 0 (2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디하이드록시-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-카르보니트릴**

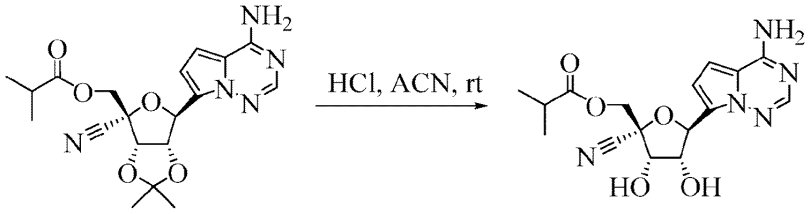


화합물 0

[0611]

[0612] **화합물 0**을 국제공개 WO2015/069939호에 따라 제조하였다. 예를 들어, 국제공개 WO2015/069939호의 43 내지 55 페이지는 이 화합물(국제공개 WO2015/069939호에서 화합물 1로 식별됨)의 제조 공정을 제공한다.

[0613] **실시예 1: 화합물 1 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소부티레이트**

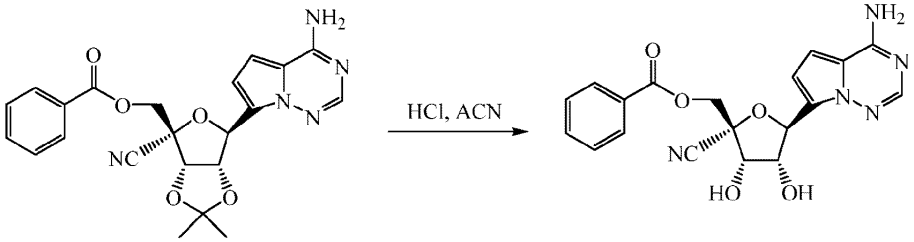


중간체 I-15 화합물 1

[0614]

[0615] ACN(10.0 mL) 중의 **중간체 I-15**(1.9 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.80 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55분 동안 교반한 후, EtOAc(50 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$ 포화 용액(50 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(50 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 염수(50 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 1**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 362.1.

[0616] **실시예 2: 화합물 2 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트**

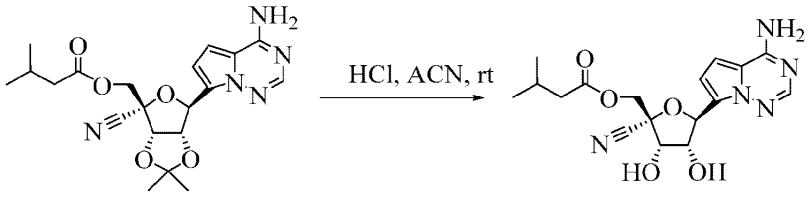


중간체 I-1 화합물 2

[0617]

[0618] ACN(3 mL) 중의 **중간체 I-1**(1.49 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 2**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.11 - 7.92 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H). MS *m/z* [M+1] = 396.

[0619] **실시예 3: 화합물 3 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-메틸부타노에이트**



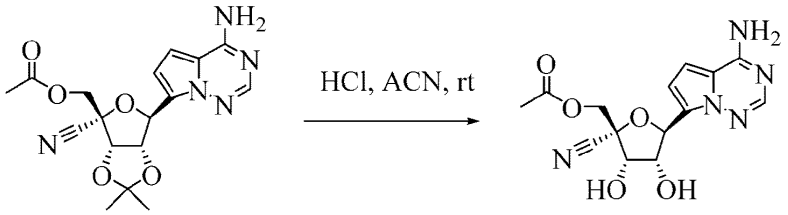
중간체 I-16 화합물 3

[0620]

[0621] ACN(5.0 mL) 중의 **중간체 I-16**(0.33 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.14 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 20분 동안 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물과 포화 $NaHCO_3$의 1:1 용액(30 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(30 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 1:1 물:염수(20 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마

토그래피(0% 내지 20% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 3**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.4 ㎐, 1H), 6.10 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.4 ㎐, 1H), 5.38 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 6H). MS m/z [M+1] = 376.2.

[0622] **실시예 4: 화합물 4 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 아세테이트**

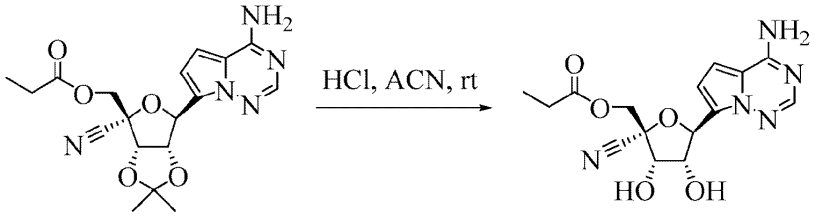


중간체 I-17 화합물 4

[0623]

[0624] ACN(5.0 mL) 중의 **중간체 I-17**(0.40 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.17 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물:포화 $NaHCO_3$의 1:1 용액(30 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(30 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 1:1 물:염수(20 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 4**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.11 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 5.38 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 2.06 (s, 3H). MS m/z [M+1] = 334.2.

[0625] **실시예 5: 화합물 5 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 프로피오네이트**

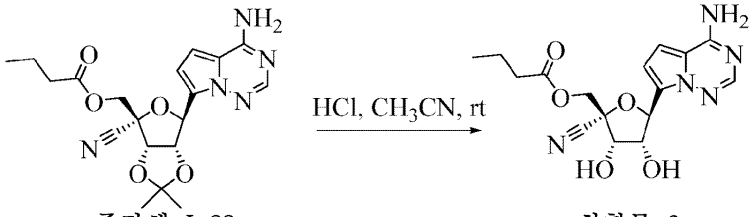


중간체 I-18 화합물 5

[0626]

[0627] ACN(5.0 mL) 중의 **중간체 I-18**(0.34 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl 산(0.14 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 45분 동안 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물:포화 $NaHCO_3$의 1:1 용액(30 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(30 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 1:1 물:염수(30 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 5**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J = 11.8 ㎐, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.35 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 3H). MS m/z [M+1] = 348.2.

[0628] **실시예 6: 화합물 6 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 부티레이트**

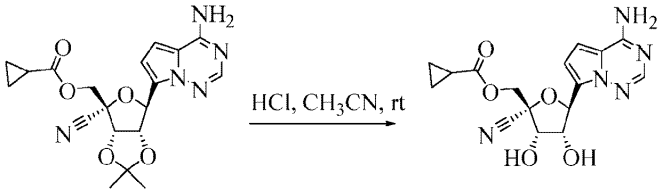


중간체 I-23 화합물 6

[0629]

[0630] 실온에서의 CH_3CN(2.0 mL) 중의 **중간체 I-23**(0.34 mmol)의 잘 교반된 혼합물에 농축 HCl(100 uL, 1.2 mmol)을 적가 방식으로 첨가하고(2분), 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. (고형분이 용해되고 투명한 용액을 형성할 때까지 EtOAc(100 mL)와 $NaHCO_3$(50 mL)로 희석함). 수층을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수 용액(70 mL)으로 1회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다(온도는 <30℃를 유지하였음). 미정제 생성물을 10% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 25% MeOH/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **화합물 6**을 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.36 (td, J = 7.3, 3.0 Hz, 2H), 1.65 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 362.17.

[0631] **실시예 7: 화합물 7 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로프로판카르복실레이트**

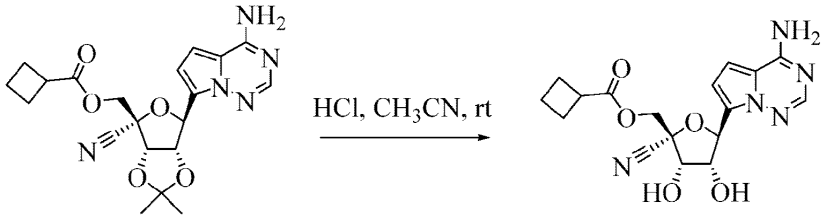


중간체 I-22 화합물 7

[0632]

[0633] 실온에서의 CH_3CN(2.5 mL) 중의 **중간체 I-22**(0.34 mmol)의 잘 교반된 혼합물에 농축 HCl(140 uL, 1.7 mmol)을 적가 방식으로 첨가하고(2분), 70분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다(고형분이 용해되고 투명한 용액을 형성할 때까지 EtOAc(100 mL)와 $NaHCO_3$(50 mL)로 희석함). 수층을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수 용액(70 mL)으로 1회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다(온도는 <30℃를 유지하였음). 미정제 생성물을 15% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 25% MeOH/DCM으로 20분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **화합물 7**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 1H), 0.97 (dtd, J = 12.6, 7.2, 3.7 Hz, 4H). MS *m/z* [M+1] = 360.02.

[0634] **실시예 8: 화합물 8 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로부탄카르복실레이트**

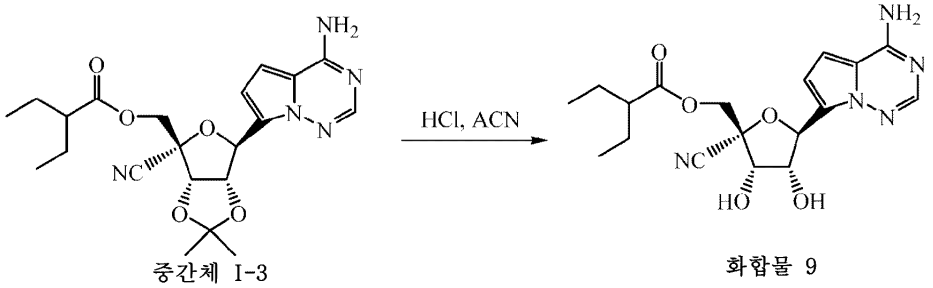


중간체 I-21 화합물 8

[0635]

[0636] 실온에서의 CH_3CN(3 mL) 중의 **중간체 I-21**(0.31 mmol)의 잘 교반된 혼합물에 농축 HCl(130 uL, 1.6 mmol)을 적가 방식으로 첨가하였다(2분). 반응 혼합물은 수분 내에 불투명한 고형분에서 투명한 용액으로 변하였고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. (고형분이 용해되고 투명한 용액을 형성할 때까지 EtOAc(50 mL)와 $NaHCO_3$(40 mL)로 희석함). 수층을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수 용액(70 mL)으로 1회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다(온도는 <30℃를 유지하였음). 미정제 생성물을 10% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 25% MeOH/DCM으로 15분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **화합물 8**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 2.08 - 1.85 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 374.11.

[0637] **실시예 9: 화합물 9: ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2-에틸부타노에이트**

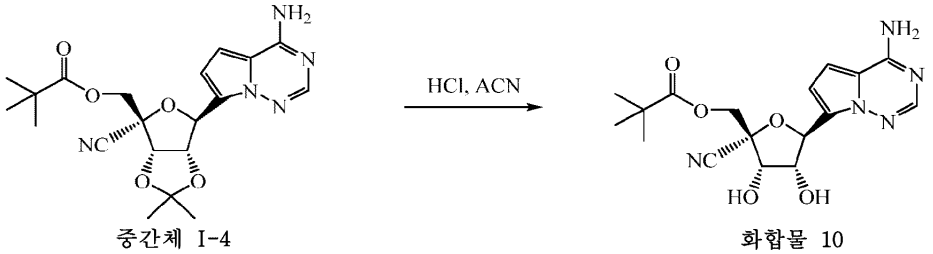


중간체 I-3 화합물 9

[0638]

[0639] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-3**(0.263 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 9**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.89 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 4H), 0.88 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 390.

[0640] **실시예 10: 화합물 10 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 피발레이트**

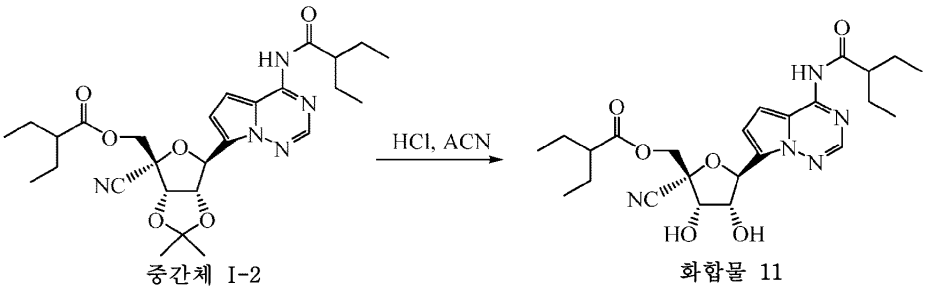


중간체 I-4 화합물 10

[0641]

[0642] ACN(4 mL), THF(2 mL) 중의 **중간체 I-4**(0.481 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 10**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 376.

[0643] **실시예 11: 화합물 11 ((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-5-(4-(2-에틸부탄아미도)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2-에틸부타노에이트**

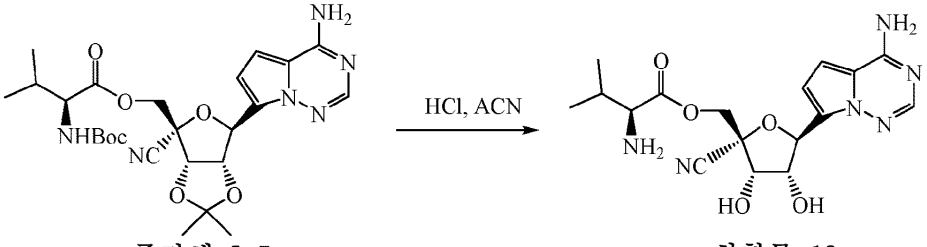


중간체 I-2 화합물 11

[0644]

[0645] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-2**(0.0417 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 11**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 2.78 (td, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.72 - 1.40 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 0.81 (td, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 6H). MS *m/z* [M+1] = 488.

[0646] **실시예 12: 화합물 12 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 L-발리네이트**

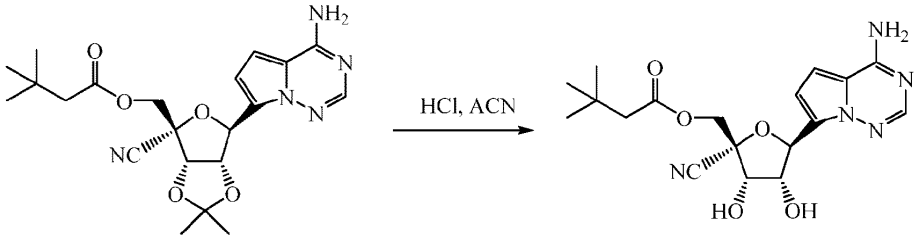


중간체 I-5 화합물 12

[0647]

[0648] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-5**(0.477 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, ACN 중에 동결건조하여 미정제 생성물을 제공하고, 이를 물(5 mL) 중에 용해시키고, 분취용 HPLC(10% 내지 50% ACN, 0.1% TFA, 수 중, 0.1% TFA)로 정제하여 **화합물 12**를 TFA 염으로 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.08 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.08 (m, 6H). MS *m/z* [M+1] = 391.

[0649] **실시예 13: 화합물 13 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3,3-디메틸부타노에이트**

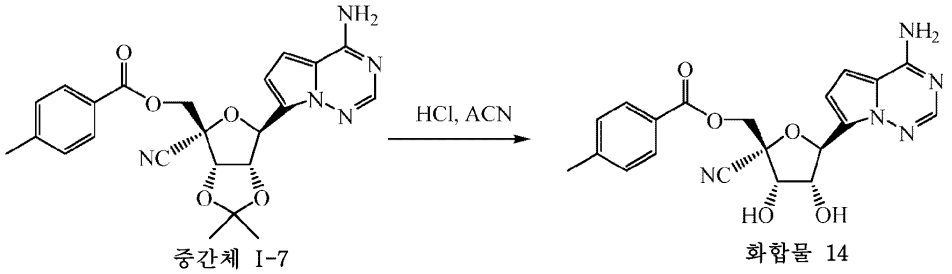


중간체 I-6 화합물 13

[0650]

[0651] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-6**(0.270 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 13**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.02 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 390.

[0652] **실시예 14: 화합물 14 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 4-메틸벤조에이트**

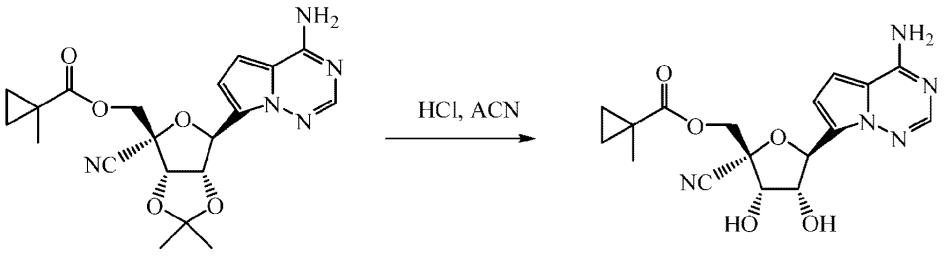


중간체 I-7 화합물 14

[0653]

[0654] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-7**(0.267 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 14**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 ㎐, 2H), 6.82 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.53 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.6, 4.6 ㎐, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 410.

[0655] **실시예 15: 화합물 15 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 1-메틸사이클로프로판-1-카르복실레이트**



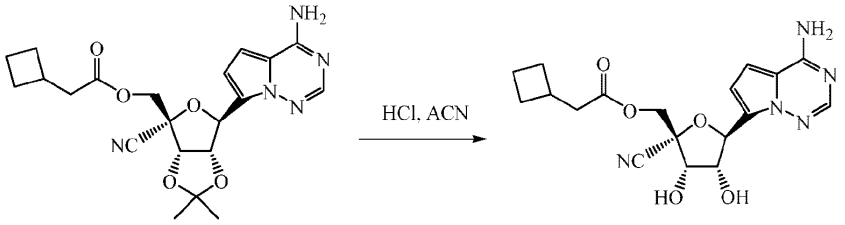
중간체 I-8 화합물 15

[0656]

[0657] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-8**(0.235 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼

크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 15**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (d, *J* = 0.9 ㎐, 1H), 6.88 (dd, *J* = 4.5, 0.9 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H), 4.65 (td, *J* = 5.2, 4.8, 1.0 ㎐, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.7, 0.9 ㎐, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.8, 0.9 ㎐, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (m, 2H), 0.76 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 374.

[0658] **실시예 16: 화합물 16 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2-사이클로부틸아세테이트**

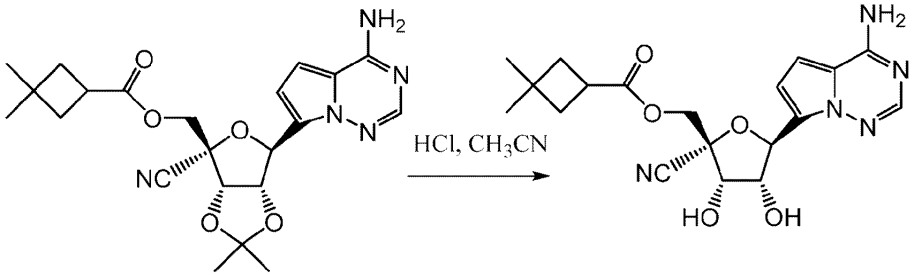


중간체 I-9 화합물 16

[0659]

[0660] ACN(4 mL) 중의 **중간체 I-9**(0.503 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 16**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 388.

[0661] **실시예 17: 화합물 17 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3,3-디메틸사이클로부탄-1-카르복실레이트**

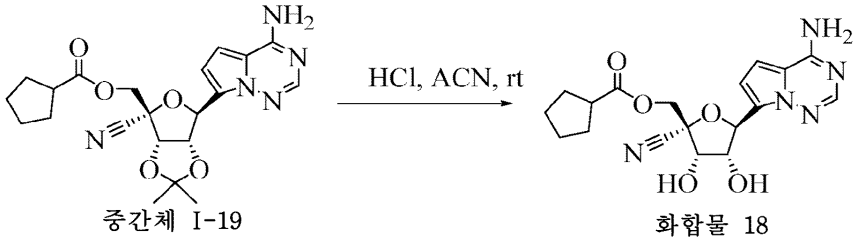


중간체 I-10 화합물 17

[0662]

[0663] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-10**(0.256 mmol) 용액에 실온에서 농축 HCl(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$을 천천히 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 17**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.1 ㎐, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 3.13 (p, *J* = 8.8 ㎐, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 402.

[0664] **실시예 18: 화합물 18 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로펜탄카르복실레이트**

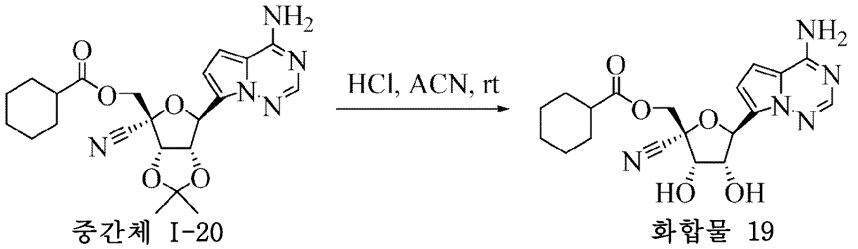


중간체 I-19 화합물 18

[0665]

[0666] ACN(5.0 mL) 중의 **중간체 I-19**(0.30 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.12 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(30 mL)로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(30 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 1:1 물:염수(20 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% EtOAc, 헥산 중, 이어서 0% 내지 20% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 18**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.49 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 4.35 (d, J = 11.8 ㎐, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 4H), 1.74 - 1.52 (m, 4H). MS m/z [M+1] = 388.1.

[0667] **실시예 19: 화합물 19 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로헥산카르복실레이트**

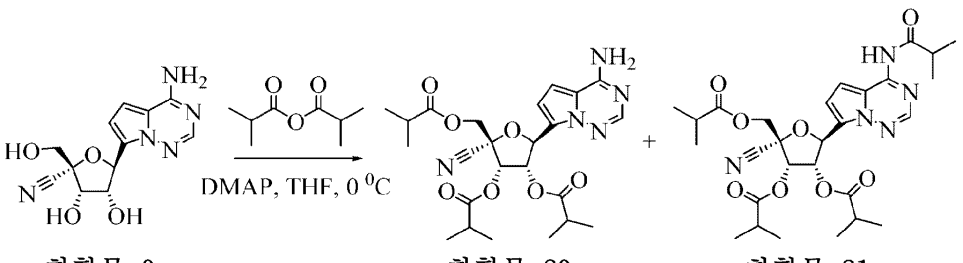


중간체 I-20 화합물 19

[0668]

[0669] ACN(5.0 mL) 중의 **중간체 I-20**(0.39 mmol, 1.0 당량) 용액에 실온에서 농축 HCl(0.16 mL, 12 M, 5.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 교반한 후, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 물:포화 $NaHCO_3$의 1:1 용액(30 mL)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(30 mL)로 1회 더 추출하였다. 유기 분획을 합치고, 1:1 물:염수(20 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시킨 후, 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 15% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 19**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.8 ㎐, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.33 (d, J = 11.8 ㎐, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.94 - 1.13 (m, 10H). MS m/z [M+1] = 402.1.

[0670] **실시예 20 및 21: 화합물 20 (2R,3S,4S,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-2-((이소부티릴옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트) 및 화합물 21 (2R,3S,4S,5S)-2-시아노-5-(4-이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-((이소부티릴옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트)**



화합물 0 화합물 20 화합물 21

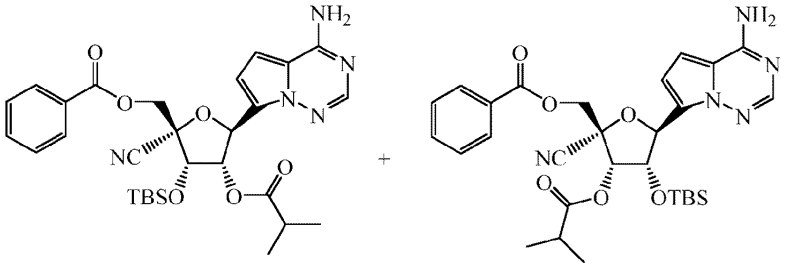
[0671]

[0672] 0℃에서의 THF(3 mL) 중의 **화합물 0**(0.34 mmol)과 DMAP(0.069 mmol) 용액에 2-메틸프로파노일 2-메틸프로파노에이트(0.11 uL, 0.69 mmol)를 적가 방식으로 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 12 실리카 겔 카트리지 상에 직접 로딩하고, 40 g 실리카 겔 컬럼을 사용하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 100% EtOAc/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **화합물 20** 및 **화합물 21**을 제공하였다.

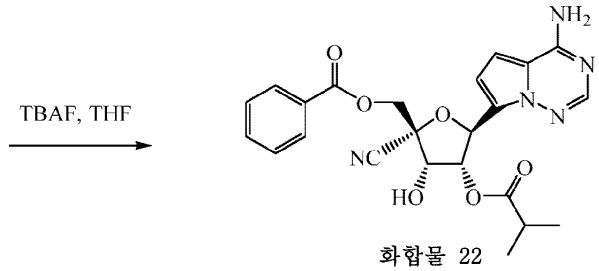
[0673] **화합물 20:** 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 7.92 (s, 1H), 6.79 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.94 - 5.80 (m, 2H), 5.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 68.6, 12.0 Hz, 2H), 2.65 (ddq, J = 35.6, 14.1, 7.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 18H). MS *m/z* [M+1] = 502.08.

[0674] **화합물 21:** 1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 2H), 5.76 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.28 (m, 2H), 2.99 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.53 (m, 3H), 1.28 - 1.09 (m, 24H). MS *m/z* [M+1] = 572.11.

[0675] **실시예 22: 화합물 22 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3-하이드록시-4-(이소부티릴옥시)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트**



중간체 1-13 + 중간체 I-14

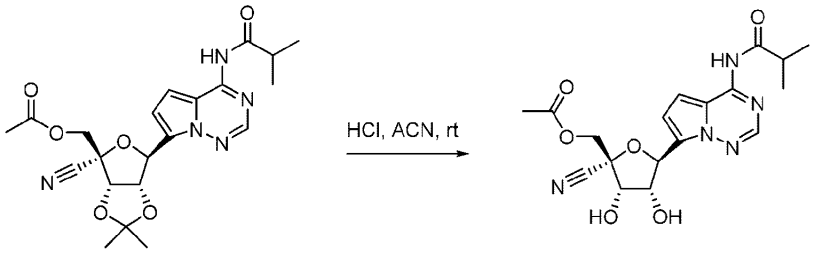


화합물 22

[0676]

[0677] THF(1 mL) 중의 **중간체 I-13**과 **중간체 I-14**(0.0811 mmol)의 혼합물 용액에 실온에서 TBAF(0.24 mL)를 첨가하고, 20분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)에 의해 정제하여 **화합물 22**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.72 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 466.

[0678] **실시예 23: 화합물 23 ((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-3,4-디하이드록시-5-(4-이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 아세테이트**

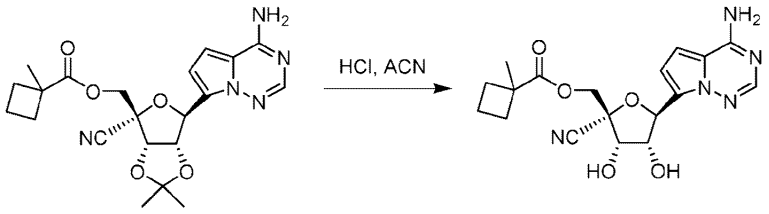


중간체 1-39 화합물 23

[0679]

[0680] 0°C에서의 CH_3CN(4.0 mL) 중의 **중간체 I-39**(0.25 mmol)의 잘 교반된 혼합물에 농축 HCl(100 uL)을 적가 방식으로 첨가하였다(2분). 반응을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 고형분이 용해되고 투명한 용액을 형성할 때까지 EtOAc(30 mL)와 $NaHCO_3$(30 mL)로 희석하였다. 수층을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 분리하고, 염수 용액(50 mL)으로 1회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 10% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산으로 3분 동안 용출시키고, DCM으로 1분 동안 용출시키고, 0% 내지 25% MeOH/DCM으로 18분 동안 용출시켰다. 순수한 분획을 합치고, 농축시켜 **화합물 23**을 제공하였다. 1H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.459 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS m/z [M+1] = 404.0.

[0681] **실시예 24: 화합물 24 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 1-메틸사이클로부탄-1-카르복실레이트**

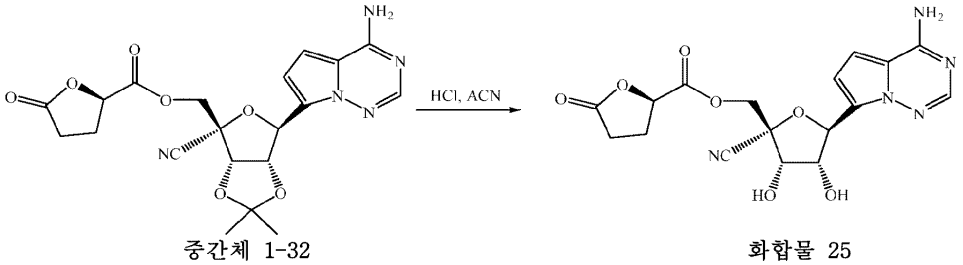


중간체 1-29 화합물 24

[0682]

[0683] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-29**(0.257 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 24**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.6, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.40 (m, 2H), 2.13 - 1.76 (m, 4H), 1.42 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 388.2.

[0684] **실시예 25: 화합물 25 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (R)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카르복실레이트**

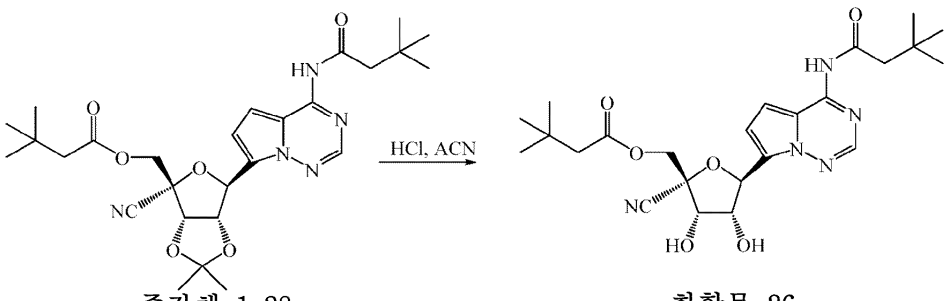


중간체 1-32 화합물 25

[0685]

[0686] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-32**(0.226 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 NaHCO3(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 25**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.83 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.6, 4.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 2.67 - 2.44 (m, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H). MS *m/z* [M+1] = 404.0.

[0687] **실시예 26: 화합물 26 ((2R,3S,4R,5S)-2-시아노-5-(4-(3,3-에틸부탄아미도)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3,3-디메틸부타노에이트**

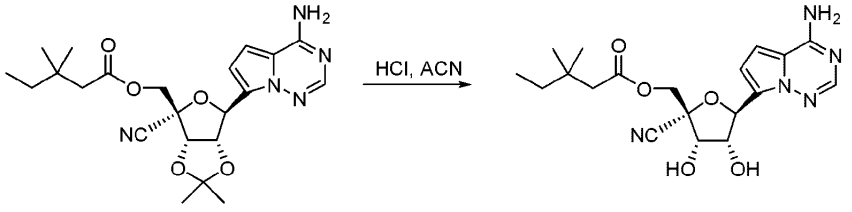


중간체 1-28 화합물 26

[0688]

[0689] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-28**(0.0512 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 26**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 8.21 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.02 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 487.9.

[0690] **실시예 27: 화합물 27 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3,3-디메틸펜타노에이트**



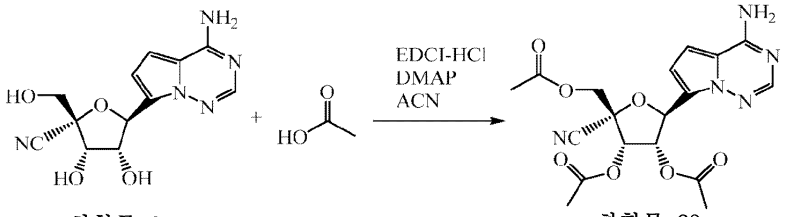
중간체 1-30 화합물 27

[0691]

[0692] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-30**(0.248 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 NaHCO3(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진

공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 27**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.85 (t, *J* = 7.5 ㎐, 3H). MS *m/z* [M+1] = 404.3.

[0693] **실시예 28: 화합물 28 (2R,3S,4S,5S)-2-(아세톡시메틸)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트**

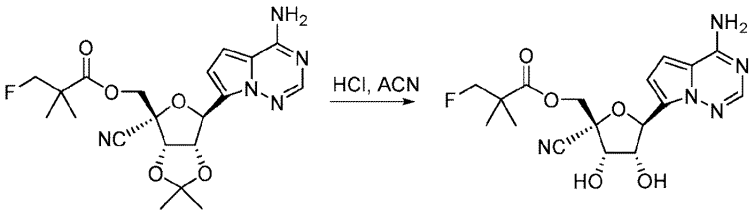


화합물 0 화합물 28

[0694]

[0695] DMF(2 mL) 중의 **화합물 0**(0.604 mmol)과 아세트산(0.17 mL, 2.79 mmol)의 혼합물에 DMAP(2.79 mmol) 및 이어서 EDCI-HCl(302 mmol)을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(5 mL)을 첨가하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 28**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.93 (s, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 5.85 - 5.79 (m, 2H), 5.71 - 5.65 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.0 ㎐, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.0 ㎐, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 418.2.

[0696] **실시예 29: 화합물 29 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-플루오로-2,2-디메틸프로파노에이트**

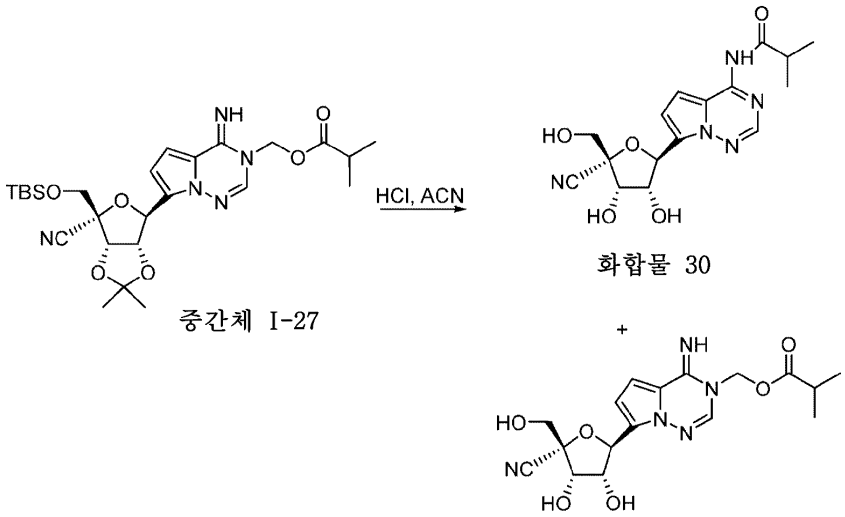


중간체 I-31 화합물 29

[0697]

[0698] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-31**(0.254 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 29**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.9 ㎐, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 ㎐, 1H), 4.36 (s, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 ㎒, 메탄올-d4) δ 17.31. MS *m/z* [M+1] = 394.3.

[0699] **실시예 30: 화합물 30 & 화합물 34, N-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-시아노-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)이소부티르아미드(화합물 30); 및 (7-((2S,3R,4S,5R)-5-시아노-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-4-이미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-3(4H)-일)메틸 이소부티레이트(화합물 34)**



중간체 I-27

화합물 30

+

화합물 34

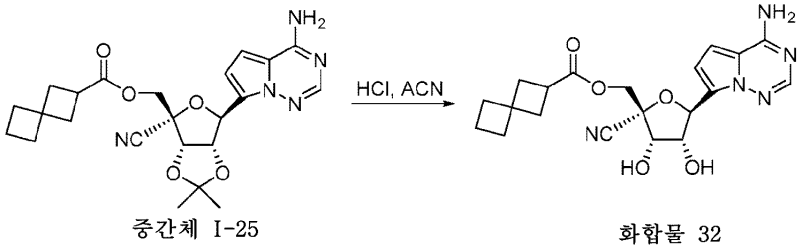
[0700]

[0701] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-27**(0.123 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 30** 및 **화합물 34**를 제공하였다.

[0702] **화합물 30:** ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 8.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.97 - 3.73 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 ㎐, 6H). MS *m/z* [M+1] = 362.0.

[0703] **화합물 34:** ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.76 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.3 ㎐, 1H), 6.51 (d, *J* = 4.3 ㎐, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.24 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 - 3.60 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 ㎐, 6H). MS *m/z* [M+1] = 391.9.

[0704] **실시예 32: 화합물 32 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트**



중간체 I-25

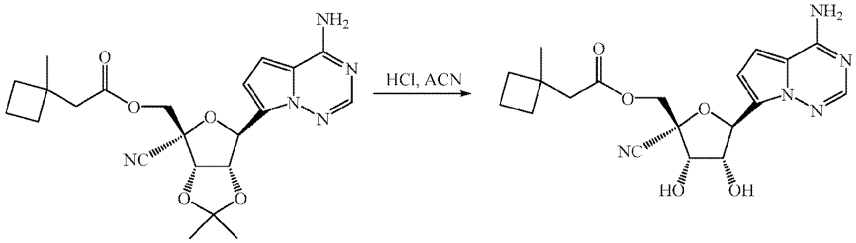
화합물 32

[0705]

[0706] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-25**(0.221 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 32**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.63 - 5.45 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 3.03 (p, *J* = 8.43 ㎐, 1H), 2.02 - 2.02 (m, 4H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 413.9.

[0707] **실시예 33: 화합물 33 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드**

록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2-(1-메틸사이클로부틸)아세테이트

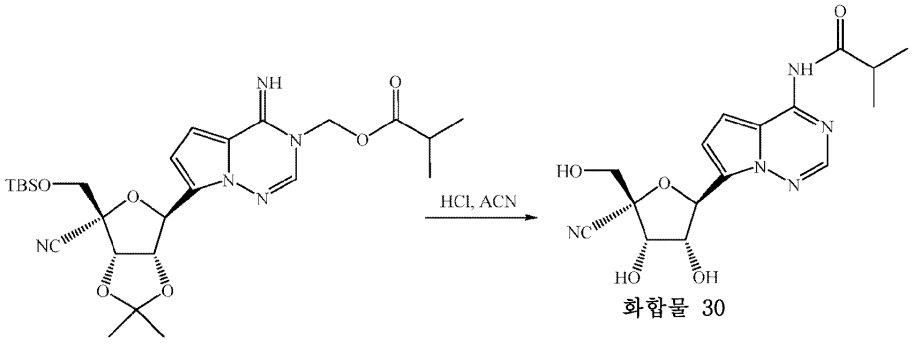


중간체 I-24 화합물 33

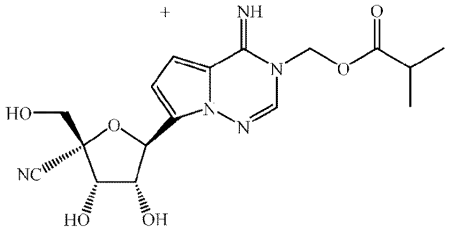
[0708]

[0709] ACN(2 mL) 중의 **중간체 I-24**(0.256 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 33**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 2H), 2.08 - 1.61 (m, 6H), 1.17 (s, 3H). MS *m/z* [M+1] = 401.9.

[0710] 실시예 34: 화합물 34 (7-((2S,3R,4S,5R)-5-시아노-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-4-이미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-3(4H)-일)메틸 이소부티레이트



중간체 I-27 화합물 30

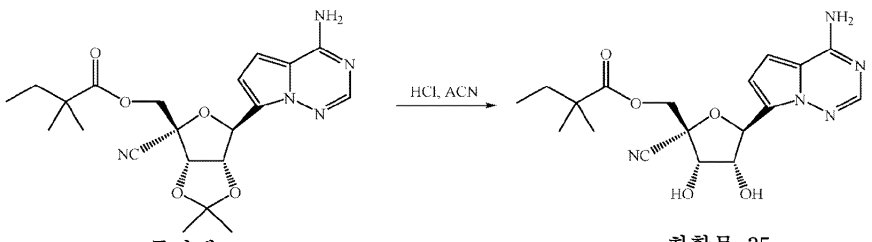


화합물 34

[0711]

[0712] **화합물 34**의 제조 방법 및 이의 관련 특성규명 데이터는 실시예 30에 상기 기재되어 있다.

[0713] 실시예 35: 화합물 35 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2,2-디메틸부타노에이트

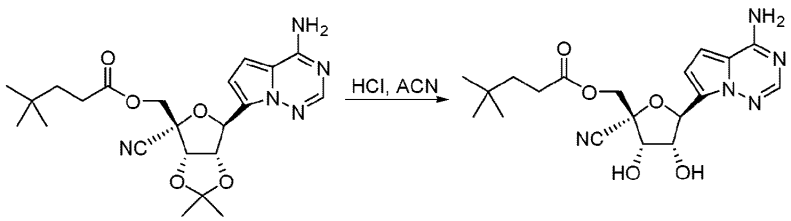


중간체 I-33 화합물 35

[0714]

[0715] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-33**(0.275 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 35**를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 5.6, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 390.0.

[0716] **실시예 36: 화합물 36 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 4,4-디메틸펜타노에이트**

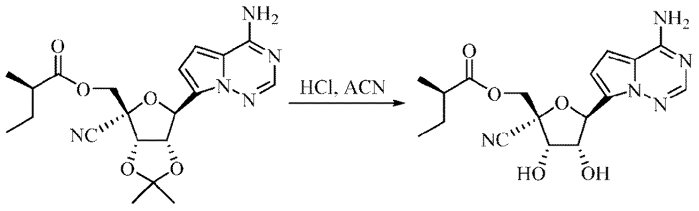


화합물 34 화합물 36

[0717]

[0718] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-34**(0.361 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 36**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 5.5, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 0.90 (s, 9H). MS *m/z* [M+1] = 404.0.

[0719] **실시예 37: 화합물 37 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (R)-2-메틸부타노에이트**

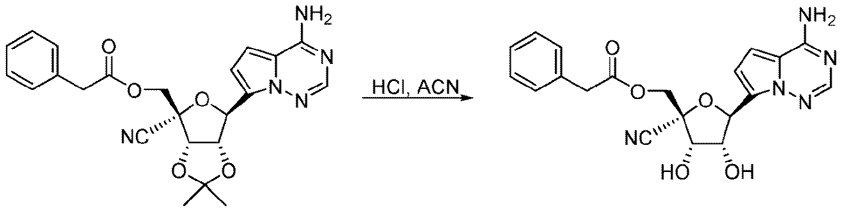


중간체 I-35 화합물 37

[0720]

[0721] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-35**(0.193 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 37**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.82 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.62 - 5.34 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 5.6, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS *m/z* [M+1] = 376.0.

[0722] **실시예 38: 화합물 38 ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 2-페닐아세테이트**



중간체 I-36 화합물 38

[0723]

[0724] ACN(1 mL) 중의 **중간체 I-36**(0.218 mmol) 용액에 실온에서 25% HCl(0.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 5% MeOH, DCM 중)로 정제하여 **화합물 38**을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 7.81 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.70 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 5.57 - 5.42 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 2H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H). MS *m/z* [M+1] = 410.0.

[0725] **D. 생물학적 실시예**

[0726] **실시예 A. DENV-2 moDC EC_{50}**

[0727] 인간 단핵구 유래 수지상 세포(moDC)는 GM-CSF 및 IL-4를 함유하는 인간 Mo-DC 분화 배지(Miltenyi Biotec) 중에서 배양된 CD14+ 단핵구(AllCell)로부터 유래되었다. 7일차에, moDC를 기계적 파쇄에 의해 채취하고, 세척하고, 무혈청 RPMI에 현탁시켰다. moDC를 37℃에서 부드럽게 교반하면서 무혈청 RPMI 중에서 2시간 동안 MOI = 0.1로 Vero 유래 뎅기열 2, 뉴기니 균주(NGC)로 감염시켰다. 세포를 세척하고, 10% 혈청 함유 RPMI(Gibco, 피루브산나트륨, NEAA, 페니실린-스트렙토마이신이 보충됨)에 재현탁시켰다. 10^5개의 세포를 화합물이 단계적 용량으로 분배된 96웰 플레이트(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서)에 3회 반복하여 플레이팅하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간에, 세포를 1 x PBS로 세척하고, 모든 상청액을 제거하였다. RNEasy 96 플레이트(Qiagen)를 사용하여 총 RNA를 추출하고, XLT cDNA 5x Supermix(QuantaBio)를 사용하여 제1 가닥 cDNA를 생성하는 데 사용하였다. DENV2 바이러스 및 GAPDH 유전자 발현에 특이적인 Taqman qPCR 이중 반응에서의 주형으로서 cDNA를 사용하였다. 양성 대조군 웰 및 무화합물 음성 대조군 웰에 대한 정규화와 함께, Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 EC_{50} 값을 결정하였다.

[0728] **실시예 B. moDC CC_{50}**

[0729] 인간 단핵구 유래 수지상 세포(moDC)는 GM-CSF 및 IL-4를 함유하는 인간 Mo-DC 분화 배지(Miltenyi Biotec) 중에서 배양된 CD14+ 단핵구(AllCell)로부터 유래되었다. 7일차에, moDC를 기계적 파쇄에 의해 채취하고, 세척하고, 화합물이 단계적 용량으로 분배된 96웰 플레이트(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서)에서 1 x 10^5 내지 5 x 10^4개의 세포/웰로 3회 반복하여 배양하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간 후에, CellTiter Glo(Promega)를 첨가하고, 실온에서 10분간 인큐베이션한 후, 조도계에서 판독하였다. 무화합물 대조군 웰 및 무세포 대조군 웰에 대해 %생존율 곡선을 계산하였다. Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 CC_{50} 값을 결정하였다.

[0730] **실시예 C. DENV-2 Huh-7 EC_{50}**

[0731] Huh7(인간 간암종 7) 세포를 10% FCS 함유 DMEM 완전 배지에 유지하였다. 검정 당일에, 세포를 트립신 처리하고(0.1% 트립신-EDTA), 세척하고, 37℃에서 부드럽게 교반하면서 무혈청 DMEM 중에서 2시간 동안 MOI = 0.1로 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C(NGC) 균주로 감염시켰다. 2시간 후에, 세포를 무혈청 배지로 세척하고, 10% FCS 함유 DMEM(Gibco, 피루브산나트륨, NEAA, 페니실린-스트렙토마이신이 보충됨)에 현탁시켰다. 10^5개의 세포를 화합물이 단계적 용량으로 분배된 96웰 플레이트(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서)에 3회 반복하여 플레이팅하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간에, 세포를 1 x PBS로 세척하고, 모든 상청액을 제거하였다. RNEasy 96 플레이트(Qiagen)를 사용하여 총 RNA를 추출하고, XLT cDNA 5x Supermix(QuantaBio)를

사용하여 제1 가닥 cDNA를 생성하는 데 사용하였다. DENV2 바이러스 및 GAPDH 유전자 발현에 특이적인 Taqman qPCR 이중 반응에서의 주형으로서 cDNA를 사용하였다. 양성 대조군 웰 및 무화합물 음성 대조군 웰에 대한 정규화와 함께, Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 EC_{50} 값을 결정하였다.

[0732] **실시예 D. Huh-7 CC_{50}**

[0733] 인간 간암종 7(Huh7) 세포를 10% FCS 함유 DMEM 완전 배지에 유지하였다. 검정 당일에, 세포를 0.1% 트립신-EDTA로 트립신 처리하고, 세척하고, 화합물이 단계적 용량으로 분배된 96웰 플레이트(Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서)에서 1 내지 2 x 10^4개의 세포/웰로 3회 반복하여 배양하였다. 모든 웰을 0.25% DMSO에 대해 정규화하였다. 48시간 후에, CellTiter Glo(Promega)를 첨가하고, 실온에서 10분간 인큐베이션한 후, 조도계에서 판독하였다. 무화합물 대조군 웰 및 무세포 대조군 웰에 대해 %생존율 곡선을 계산하였다. Prism Graphpad 소프트웨어를 사용하여 CC_{50} 값을 결정하였다.

[0734] **실시예 E. RSV HEp-2 EC_{50}**

[0735] HEp-2 세포에서 감염성 세포변성 세포 보호 검정을 사용하여 RSV에 대한 항바이러스 활성을 결정한다. 본 검정에서, 바이러스 감염 및/또는 복제를 억제하는 화합물은 세포 생존율 시약을 사용하여 정량화될 수 있는 바이러스 유도 세포 사멸에 대한 세포보호 효과를 생성한다. 본원에 사용된 기법은 공개된 문헌에 기재된 방법을 새롭게 적용한 것이다(문헌[Chapman et al., Antimicrob Agents Chemother. 2007, 51(9):3346-53]).

[0736] ATCC(미국 버지니아주 머내서스 소재)로부터 HEp-2 세포를 입수하고, 10% 소태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 MEM 배지에 유지한다. 세포를 주 2회 계대배양하고, 서브컨플루언트 단계(subconfluent stage)로 유지한다. RSV 균주 A2(Advanced Biotechnologies, 미국 메릴랜드주 콜럼비아 소재)의 시판용 스톡을 적정한 후에, HEp-2 세포에서 바람직한 세포변성 효과를 생성하는 바이러스 스톡의 적절한 희석을 결정하기 위한 화합물 시험을 수행한다.

[0737] 항바이러스 시험을 위하여, HEp-2 세포를 대형 세포 배양 플라스크 내에서 컨플루언시에 근접하지만 완전히 그렇게 되지는 않도록 성장시킨다. 시험되는 화합물을 8 또는 40 샘플/플레이트의 표준화된 용량 반응 포맷으로 384웰 화합물 희석 플레이트 내에서 DMSO 중에 사전희석시킨다. 각각의 시험 화합물의 3배 증분 연속 희석물을 플레이트에서 제조하고, 시험 샘플을 세포 배양 검정 384웰 플레이트로 100 nL/웰로 음향 전달 장치(Echo, Labcyte)를 통해 옮긴다. 각각의 화합물 희석물을 단일 또는 4개의 반복 샘플에서 건조 검정 플레이트로 옮겨 검정이 준비될 때까지 저장한다. 양성 대조군과 음성 대조군은 수직 블록(1열)으로 플레이트의 양말단에 반대측에 배치한다.

[0738] 후속하여, 감염성 혼합물을 50,000개/mL의 밀도의 세포로 적정에 의해 미리 결정된 바이러스 스톡의 적절한 희석을 사용하여 제조하고, 20 μL/웰을 자동화(uFlow, Biotek)를 통해 화합물이 담긴 시험 플레이트에 첨가한다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 표준을 생성하는 음성 대조군 및 양성 대조군(각각 16개의 복제물)을 포함한다. RSV로 감염시킨 후, 시험 플레이트를 37℃ 세포 배양 인큐베이터에서 4일간 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, 세포 생존율 시약인 Cell TiterGlo(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 검정 플레이트에 첨가하고, 잠시 인큐베이션하고, 모든 검정 플레이트에서 발광 판독물(Envision, Perkin Elmer)을 측정한다. RSV 유도 세포변성 효과, %억제율은 잔존 세포 생존율의 수준으로부터 결정된다. 이들 수치는 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산되며, 각각의 화합물의 EC_{50} 값은 RSV 유도 세포변성 효과를 50%만큼 억제하는 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정된다. 다양한 강력한 항 RSV 툴 화합물을 항바이러스 활성에 대한 양성 대조군으로 사용한다.

[0739] **실시예 F. HEp-2 CC_{50}**

[0740] 시험 화합물의 세포독성을 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방법으로 세포 생존율 시약을 사용하여 항바이러스 활성과 병행하여 비감염된 HEp-2 세포에서 결정한다(문헌[Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65]). 세포가 RSV에 감염되지 않은 점을 제외하고는, 항바이러스 활성 결정에 대한 것과 동일한 프로토콜을 화합물 세포독성 측정에 사용한다. 대신에, 동일한 밀도의 비감염된 세포 혼합물을 또한 100 nL/샘플로 사전희석된 화합물을 함유하는 플레이트에 20 uL/웰로 첨가한다. 이어서, 검정 플레이트를 4일간 인큐베이션한 다음, 동일한 CellTiter Glo 시약 첨가 및 발광 판독물의 측정을 사용하여 세포 생존율 시험을 수행한다. 미처리 세포 및 2 μM 퓨로마이신(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처

리된 세포는 각각 100% 및 0% 세포 생존율 대조군으로서의 역할을 한다. %세포 생존율은 0% 및 100% 대조군과 비교하여 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 계산하고, CC_{50} 값은 세포 생존율을 50%만큼 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정한다.

[0741] **실시예 G. HEp-2 및 MT4 CC_{50}**

[0742] 화합물의 세포독성을 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방법으로 세포 생존율 시약을 사용하여 비감염된 세포에서 결정하였다(문헌[Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65]). HEp-2(1.5×10^3개의 세포/웰) 및 MT-4(2×10^3개의 세포/웰) 세포를 384웰 플레이트 내에 플레이팅하고, 15 nM 내지 100,000 nM 범위의 3배 연속 희석된 화합물을 함유하는 적절한 배지와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 37℃에서 4 내지 5일간 배양하였다. 인큐베이션 후, 세포를 25℃로 평형화시키고, Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가하여 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 10분간 인큐베이션하고, Envision 플레이트 리더를 사용하여 발광 신호를 정량화하였다. 미처리 세포 및 2 μM 퓨로마이신(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처리된 세포는 각각 100% 및 0% 세포 생존율 대조군으로서의 역할을 한다. %세포 생존율은 0% 및 100% 대조군과 비교하여 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 계산하고, CC_{50} 값은 세포 생존율을 50%만큼 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0743] **실시예 H. RSV NHBE EC_{50}**

[0744] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC-2540)에서 구매하고, 기관지 상피 성장 배지(BEGM)(Lonza, 미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC-3170)에서 배양하였다. 세포를 주당 1회 내지 2회 계대배양하여 80% 미만의 컨플루언시를 유지하였다. NHBE 세포를 배양액 중에서 6회 계대 후에 폐기하였다.

[0745] RSV A2 항바이러스 검정을 실시하기 위해, NHBE 세포를 BEGM에서 웰당 7,500개의 세포의 밀도로 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 37℃에서 밤새 부착시켰다. 부착 후, 100 μL의 세포 배지를 제거하고, 3배 연속 희석된 화합물을 Hewlett-Packard D300 디지털 디스펜서를 사용하여 첨가하였다. DMSO의 최종 농도를 0.05%로 정규화하였다. 화합물 첨가 후, BEGM에 $1 \times 10^{4.5}$ 조직 배양 감염량/mL의 역가로 100 μL의 RSV A2를 첨가하여 NHBE 세포를 감염시킨 다음, 37℃에서 4일간 인큐베이션하였다. 이어서, NHBE 세포를 25℃로 평형화시키고, 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가함으로써 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 인큐베이션하고, Envision 발광 플레이트 리더에서 발광 신호를 정량화하였다.

[0746] **실시예 I. RSV NHBE FLuc EC_{50}**

[0747] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC-2540)에서 구매하고, BulletKit의 모든 제공된 보충물과 함께 기관지 상피 세포 성장 배지(BEGM)(Lonza, 미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC-3170)에서 유지한다. 세포를 주당 2 내지 3회 계대배양하여 서브-컨플루언트 밀도를 유지하고, 계대수 2 내지 4에서 실험에 사용한다.

[0748] P와 M 유전자(RSV-Fluc, 6.3×10^6 $TCID_{50}$/mL) 사이에 반딧불이 루시퍼라제 리포터를 함유하는 재조합 호흡기 세포융합 바이러스 균주 A2는 Viratree(미국 노스캐롤라이나주 더럼 소재, Cat# R145)에서 구매한다.

[0749] NHBE 세포(5×10^3/웰)를 배양 배지와 함께 100 μL 백색 벽/투명 바닥의 96웰 플레이트(Corning)에 시딩하고, 37℃, 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션한다. 다음 날, DMSO에서 제조된 화합물의 3배 연속 희석물을 HP D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 모든 웰에서 가장 높은 DMSO 농도에 대해 정규화하여 웰에 첨가한다. 이어서, 세포를 BEGM 배지로 희석된 RSV-Fluc로 0.1의 MOI, 200 μL 배지/웰의 최종 부피로 감염시킨다. 비감염된 웰 및 미처리된 웰은 RSV-Fluc에 대한 화합물 효능을 결정하기 위한 대조군으로서 포함시킨다. 37℃, 5% CO_2에서 3일간 화합물 및 바이러스와 함께 인큐베이션한 후, 100 μL의 배양 상청액을 각각의 웰로부터 제거하고, 100 μL의 ONE-Glo 루시퍼라제 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat# E6110)으로 교체한다. 플레이트를 21℃에서 10분간 흔들어 부드럽게 혼합하고, Envision 플레이트 리더(PerkinElmer)를 사용하여 발광 신호를 측정한다. 값을 비감염 및 감염 DMSO 대조군(각각, 0% 및 100% 감염)에 대해 정규화한다. 비선형 회귀 분석을 적용하여 MICROSOFT® EXCEL®용 XLfit4 애드인(add-in)을 사용하여 발광 신호가 50% 감소하는 화합물

농도(EC_{50})를 결정한다. 모든 실험은 기술적 2회 반복시험물(repeat)을 각각 사용하여 2회 반복 수행한다.

[0750] **실시예 J. RSV NHBE CC_{50}**

[0751] NHBE 세포를 흑색 384-TC 처리된 플레이트(Corning)에 20 μL BEBM + 보충물(Lonza)의 최종 부피의 $2x10^3$개의 세포/웰로 시딩하였다. 그 다음날, Echo 음향 디스펜서를 사용하여 검정 플레이트에 0.1 μL의 화합물을 첨가하였다. 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 추가적인 3일간 인큐베이션하였다. 처리 3일차에, Biotek 디스펜서를 사용하여 20 μL의 CellTiter Glo(Promega)를 각각의 웰에 첨가하였다. 10분간 인큐베이션 후, EnVision(Perkin-Elmer) 플레이트 리더를 사용하여 0.1초의 적분 시간으로 발광 신호를 측정하였다. 값을 DMSO 및 퓨로마이신 처리 대조군(각각, 0% 및 100% 세포사)에 대해 정규화하였다. 데이터를 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅한 다음, CC_{50} 값을 루시퍼라제 신호를 50%만큼 감소시키는 농도로서 결정하였다. 컴파일링된 데이터를 적어도 2개의 독립적인 실험 반복에 기초하여 생성하였으며, 각각은 각각의 농도에 대한 기술적 4중 반복을 포함하였다.

[0752] **실시예 K. RSV HAE EC_{50}**

[0753] HAE 세포를 공기-액체 계면에서 배양하고, 이는 공기에 노출된 정단측(apical side) 및 배지와 접촉된 기저측(basal side)을 갖는다. 실험 전에, HAE를 이들의 한천-기반 배송 패키징으로부터 꺼내고, 1 ml의 HAE 검정 배지(AIR-100-MM, Mattek Corp)에서 37℃/5% CO_2에 밤새 순응시켰다. HAE를 (직접 피펫팅 방법을 활용하거나 PBS가 담긴 구유(trough)를 통해 각각의 트랜스웰을 실행시킴으로써) 400 μL의 PBS로 정단 표면을 2회 세척하여 점액 층을 제거함으로써 감염을 위해 준비하였다. 정단 챔버에서 PBS를 배출시키고, 흡수성 물질 상에 가볍게 탭핑하여 가능한 한 많은 PBS를 제거하였다. 세척 후, 세포를 4배 연속 희석된 화합물을 함유하는 신선한 HAE 유지 배지로 옮기고, 세포 단층의 기저측에 전달하고, 5% CO_2 중의 37℃에서 3시간 동안 HAE 검정 배지 중의 RSV A 균주 A2 1000x 스톡(ABI, 미국 메릴랜드주 콜럼비아 소재, cat# 10-124-000)의 1:600 희석물 100 μL로 정단측을 감염시켰다. 바이러스 접종물을 제거하고, 세포의 정단 표면을 앞서 기재된 어느 하나의 방법을 사용하여 PBS로 3회 세척하였다. 이어서, 세포를 37℃에서 3일간 화합물의 존재 하에 배양하였다. 인큐베이션 후, MagMAX-96 바이러스 RNA 단리 키트(Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # AM1836)를 사용하여 HAE 세포로부터 총 RNA를 추출하고, 세포내 RSV RNA를 실시간 PCR에 의해 정량화하였다. 대략 25 ng의 정제된 RNA를 0.9 μM RSV N 정방향 및 RSV N 역방향 프라이머, 0.2 μM RSV N 프로브, 및 1x Taqman RNA-투-Ct 1-스텝 키트(Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # 4392938)를 함유하는 PCR 반응 혼합물에 첨가하였다. RNA 수준을 Taqman GAPDH 제어 프라이머 세트(Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재, Cat # 402869)를 사용하여 정규화하였다. RSV A2 HAE 항바이러스 분석에 사용된 실시간 PCR 프라이머 및 프로브: RSV N 정방향 CATCCAGCAAATACACCATCCA(서열 번호 1), RSV N 역방향 TTCTGCACATCATAATTAGGAGTATCAA(서열 번호 2), RSV N 프로브 FAM-CGGAGCACAGGAGAT-BHQ(서열 번호 3).

[0754] **실시예 L. HRV16 HELA EC_{50}**

[0755] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 DMEM 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를 화합물 투여 및 감염 전 1일째에 96 웰 플레이트 내에 3000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기(containment)로 옮기고, 적정에 의해 미리 결정되고 세포 배양 배지 중에 준비된 바이러스 스톡의 적절한 희석물을 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는 감염되고 미처리된 세포의 6개의 웰 및 비감염된 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 33℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화시켰다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가함으로써 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분간 진탕기 상에서 인큐베이션하고, Envision 발광 플레이트 리더에서 발광 신호를 정량화하였다. 바이러스 감염의 %억제율을 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제하는 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0756] **실시예 M. HRV1A HELA EC_{50}**

[0757] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를 화합물 투여 및 감염 전 1일째에 96 웰 플레이트 내에 5000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기로 옮기고, HRV1a 바이러스 스톡의 1/4000 희석물 100 μL를 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는 감염되고 미처리된 세포의 6개의 웰 및 5 μM 루핀트리비르를 함유하는 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 37℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화시켰다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가함으로써 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분간 진탕기 상에서 인큐베이션하고, Envision 발광 플레이트 리더에서 발광 신호를 정량화하였다. 바이러스 감염의 %억제율을 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제하는 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0758] **실시예 N. HRV14 HELA EC_{50}**

[0759] 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를 화합물 투여 및 감염 전 1일째에 96 웰 플레이트 내에 5000개의 세포/웰로 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성을 3회 반복하여 측정하였다. 화합물을 감염 직전에 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트를 BSL-2 격납용기로 옮기고, HRV14 바이러스 스톡의 1/4000 희석물 100 μL를 세포 및 연속 희석된 화합물이 담긴 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는 감염되고 미처리된 세포의 6개의 웰 및 5 μM 루핀트리비르를 함유하는 세포의 6개의 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트를 37℃/5% CO_2로 설정된 조직 배양 인큐베이터 내에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, H1-HeLa 세포를 인큐베이션으로부터 꺼내고, 25℃로 평형화시켰다. 100 μL의 배양 배지를 제거하고 100 μL의 Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가함으로써 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 25℃에서 10분간 진탕기 상에서 인큐베이션하고, Envision 발광 플레이트 리더에서 발광 신호를 정량화하였다. 바이러스 감염의 %억제율을 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 세포변성 효과를 50%만큼 억제하는 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0760] **실시예 O. HRVc15 및 HRVc25 EC_{50}**

[0761] 먼저, HRV 레플리콘 RNA를 제조한다. 5 μg의 DNA 주형(HRVc15 또는 HRVc25)을 37℃에서 3시간 동안 25 μL의 최종 부피의 NEB 완충액-3 중 2 μL의 MluI 효소로 선형화한다. 인큐베이션 후, 선형화된 DNA를 PCR 정제 컬럼 상에서 정제하고, 다음 조건을 사용하여 후속 시험관내 전사를 수행한다: 10 μL의 RiboMAX Express T7 2x 완충액, 1 내지 8 μL의 선형 DNA 주형(1 μg), 0 내지 7 μL의 뉴클레아제 무함유 물, 2 μL의 효소 믹스 T7 Express. 20 μL의 최종 부피를 혼합하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, 1 μL의 RQ1 RNase 무함유 DNase를 첨가하고, 혼합물을 37℃에서 15분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 생성된 RNA를 MegaClear Kit(Gibco Life Technologies cat# 11835-030)로 정제하고, 95℃에서 50 μL의 용출 완충액으로 2회 용출한다. 10% 열 불활성화된 FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 완전 RPMI 1640 배지 중에서 배양된 H1-HeLa 세포를 형질감염 1일 전에 2E6개의 세포/플라스크의 농도로 T-225 플라스크에 시딩하고, 37°C/5% CO_2에서 밤새 인큐베이션한다. 형질감염 당일에, 세포를 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 트립신 처리하고, PBS로 2회 세척한다. 세척 후, 세포를 PBS 중에 1E7개의 세포/mL의 농도로 재현탁시키고, 현탁액을 젖은 얼음(wet ice) 상에 저장한다. 전기천공을 사용하여 레플리콘 RNA를 H1-HeLa 세포 내로 도입한다. 각각 10 μg의 레플리콘 c15 또는 1 μg의 c25 레플리콘 RNA를 함유하는 10 μL의 최종 부피를 4 mm 전기천공 큐벳 내로 피펫팅한다. H1-HeLa 세포 스톡을 부드럽게 와류시킴으로써 혼합하고, 앞서 제조된 세포 스톡 0.5 mL를 레플리콘 RNA가 담긴 큐벳 내로 옮긴다. 합친 용액을 휙휙 움직여서 혼합한다. 혼합 후, 세포를 다음 설정을 사용하여

즉시 전기천공한다: 900 V, 25 uF, 무한 저항, 1 펄스. 큐벳을 얼음 상에 10분 동안 휴지한다. 10분간 인큐베이션 후, 전기천공당 10% 열 불활성화된 FBS를 함유하는 주위 온도, 페놀 레드-무함유 및 항생제-무함유 RPMI 1640 19 mL를 첨가한다. 150 μL(4E4개의 세포)의 전기천공된 세포 현탁액을 96웰 투명-바닥, 백색 세포 배양 플레이트에 웰당 시딩하고, 25℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 화합물을 HP300 디지털 디스펜서(Hewlett Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)를 사용하여 3배 연속 희석물로 세포 배양물에 직접 첨가하고, 3회 반복하여 시험하였다. 화합물을 첨가한 후, 플레이트를 33℃에서 48시간 동안 인큐베이션한다. 이어서, Renilla-Glo 루시퍼라제 검정 시스템에 의해 레플리콘 활성을 측정한다. 신호 정량화 전에, 플레이트를 인큐베이터에서 꺼내고, 50 uL를 각각의 웰에서 꺼낸 후에 25℃로 평형화시킨다. 제조자의 프로토콜에 따라, Renilla-Glo 기질 대 완충액의 1:100 희석물을 제조하고, 100 uL의 Renill-Glo 루시퍼라제 믹스를 각각의 웰에 첨가한다. 이어서, 플레이트를 부드럽게 교반하면서 25℃에서 20분 동안 인큐베이션하고, EnVision 루시퍼라제 정량화 리더를 사용하여 0.1초 검출 설정으로 루시퍼라제 신호를 결정한다. 레플리콘 억제의 %억제율을 실험에 포함된 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 루시퍼라제 신호를 50%만큼 억제하는 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0762] **실시예 P. DENV-2 Huh-7 Rep EC_{50}**

[0763] 384웰 플레이트(Greiner, Cat # 781091)에서, 화합물을 8 화합물 용량 반응 포맷(4개의 반복시험물) 또는 40 화합물 용량 반응 포맷(3개의 반복시험물)으로 웰당 200 nl로 음향 전달하였다. 시험된 모든 플레이트에 대해, 0% 억제인 DMSO-단독 음성 대조군 웰과 함께, 발라피라비르, GS-5734, 및 NITD008을 양성 억제 대조군으로서 포함시켰다. 화합물 첨가 후, DENV2 레플리콘 작제물을 함유하는 Huh-7 세포를 표준 세포 배양 절차에 따라 채취하고, 게네티신 없이 cDMEM으로 구성된 세포 배양 배지 중에서 1.25E5개의 세포/mL의 농도로 조절하였다. 이어서, 40 μL의 세포 스톡을 5,000개의 세포/웰의 최종 세포 밀도를 위하여 각각의 웰에 첨가하였다. 세포 및 화합물 혼합물을 37℃/5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 채취하기 전, 3.4 mg을 100 uL의 DMSO에 현탁시켜 60 mM 스톡 용액을 생성함으로써 EnduRen 살아있는 세포 기질(Live Cell Substrate)(Promega, Cat # E6481)을 제조하였다. 이어서, 스톡 용액을 사전가온된 cDMEM 중에 1:200으로 희석시키고, 이 희석된 용액 10 uL를 384웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 500 rpm에서 잠시 원심분리하고, 2분 동안 플레이트 진탕기 상에 두었다. 혼합 후, 플레이트를 7℃/5% CO_2에서 1.5시간 동안 인큐베이션한 후, Envision 조도계에서 발광을 측정하였다. 레플리콘 신호의 %억제율을 0% 및 100% 억제 대조군과 비교하여 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 레플리콘 신호를 50%만큼 억제하는 화합물의 유효 농도로서 4-파라미터 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0764] **실시예 Q. HCV Rep 1B 및 2A EC_{50}**

[0765] 화합물을 384웰 플레이트 내에서 10개 단계의 1:3 희석으로 연속 희석시켰다. 모든 연속 희석을 동일한 384웰 플레이트 내에서 화합물당 4개의 반복시험물로 수행하였다. 100 μM의 HCV 프로테아제 억제제 ITMN-191을 HCV 복제의100% 억제 대조군으로서 첨가한 한편, 10 mM의 퓨로마이신을 100% 세포독성 대조군으로서 포함시켰다. 흑색 폴리스티렌 384웰 플레이트(Greiner Bio-one, 미국 노스 캐롤라이나주 먼로 소재)의 각각의 웰에 대해, 2000개의 현탁된 HCV 레플리콘 세포를 함유하는 90 μL의 세포 배양 배지(게네티신이 없음)를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 첨가하였다. 세포 배양 플레이트 내로의 화합물 전달을 위하여, 화합물 연속 희석 플레이트로부터의 0.4 μL의 화합물 용액을 Biomek FX 워크스테이션 상에서 세포 배양 플레이트로 옮겼다. 최종 검정 웰에서의 DMSO 농도는 0.44%였다. 플레이트를 5% CO_2 및 85% 습도 하에 37℃에서 3일간 인큐베이션하였다. HCV 레플리콘 검정은 동일한 웰로부터 세포독성 및 항레플리콘 활성 둘 모두를 평가할 수 있는 멀티플렉스 검정이었다. CC_{50} 검정을 먼저 수행하였다. 384웰 세포 배양 플레이트 내의 배지를 흡인하고, 웰을 Biotek ELX405 플레이트 워셔를 사용하여 매회마다 100 μL의 PBS로 4회 세척하였다. 1 x PBS 중 400 nM 칼세인 AM(Anaspec, 미국 캘리포니아주 프리몬트 소재)을 함유하는 용액의 50 μL 부피를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 형광 신호(여기 490 nm, 방출 520 nm)를 Perkin-Elmer Envision 플레이트 리더를 사용하여 측정하였다. EC_{50} 검정을 CC_{50} 검정과 동일한 웰에서 수행하였다. 384웰 세포 배양 플레이트 내의 칼세인-PBS 용액을 Biotek ELX405 플레이트 워셔를 사용하여 흡인하였다. 20 μL 부피의 Dual-Glo 루시퍼라제 완충액(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. Dual-Glo Stop & Glo 기질(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Dual-Glo Stop &

Glo 완충액(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)의 1:100 혼합물을 함유하는 용액의 20 μL 부피를 Biotek μFlow 워크스테이션을 사용하여 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, Perkin-Elmer Envision 플레이트 리더를 사용하여 발광 신호를 측정하였다.

[0766] **실시예 R. HEp-2 RSV-Luc5 384-웰 검정(EC50_RSVFLUC_Hep2-384)**

[0767] HEp-2 세포주를 ATCC(미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # CCL-23)에서 구매하고, 10% 소태아 혈청(FBS)(Hyclone, 미국 유타주 로건 소재, Cat # *SH30071-03*) 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민* (Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat #*30-009-CI*)이 보충된 둘베코 최소 필수 배지(DMEM)(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat # 15-018CM)에서 유지하였다. 세포를 주당 2회 계대배양하여, 서브-컨플루언트 밀도를 유지하고, 계대수 5 내지 20에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5) 직접 펠릿화 바이러스(≥ 1 x107 TCID50/ml)를 Microbiologics(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구매하였다. 바이러스 복제를 다음 방식으로 HEp-2 세포에서 결정하였다.

[0768] 화합물을 10개의 연속 희석된 농도(1:3)의 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트당 8개의 화합물을 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 제조하였다.

[0769] HEp-2 세포를 DMEM(10% FBS 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민*이 보충됨)에 현탁시키고, 웰당 4,000개의 세포 60 uL를 Biotek MultiFlo 디스펜서를 사용하여 384웰 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781080)에 시딩하였다. 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션한 후, 화합물의 3배 연속 희석물 0.4 uL를 Biomek FX 피펫 스테이션을 사용하여 각각의 웰에 첨가하였다. RSV-Luc5 바이러스를 MOI=0.5로 DMEM(10% FBS 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민*이 보충됨)에서 희석하였다. 바이러스 현탁액을 Biotek MultiFlo 디스펜서를 사용하여 웰당 20 uL로 각각의 384웰 화합물 플레이트에 첨가하였다. 검정 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)을 준비하였다. 검정 플레이트 및 시약을 30분간 실온으로 평형화시켰다. 웰당 50 uL의 배지를 검정 플레이트로부터 제거하고, 웰당 40 uL의 One-Glo 시약을 Biomek FX에 의해 각각의 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 15분간 두었다. 이어서, Envision 플레이트 리더를 사용하여 발광 신호를 측정하여 바이러스 복제를 평가하였다. *렘데시비르*를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 값을 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 정규화하고, 데이터를 Gilead의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 이어서, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 바이러스 복제를 50%만큼 감소시키는 농도로서 결정하였다.

[0770] **실시예 S. HEp-2 및 MT4 CC_{50}**

[0771] 화합물의 세포독성을 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방법으로 세포 생존율 시약을 사용하여 비감염된 세포에서 결정하였다(문헌[Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65]). HEp-2(1.5 x 10^3개의 세포/웰) 및 MT-4(2 x 10^3개의 세포/웰) 세포를 384웰 플레이트 내에 플레이팅하고, 15 nM 내지 100,000 nM 범위의 3배 연속 희석된 화합물을 함유하는 적절한 배지와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 37℃에서 4 내지 5일간 배양하였다. 인큐베이션 후, 세포를 25℃로 평형화시키고, Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가하여 세포 생존율을 결정하였다. 혼합물을 10분간 인큐베이션하고, Envision 플레이트 리더를 사용하여 발광 신호를 정량화하였다. 미처리 세포 및 2 μM 퓨로마이신(Sigma, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처리된 세포는 각각 100% 및 0% 세포 생존율 대조군으로서의 역할을 한다. %세포 생존율은 0% 및 100% 대조군과 비교하여 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 계산하고, CC_{50} 값은 세포 생존율을 50%만큼 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0772] **실시예 T. H1-Hela 항 HRV 검정**

[0773] H1-HeLa 세포 및 인간 라이노바이러스 16(HRV-16)을 모두 ATCC에서 구매한다.

[0774] H1-HeLa 유지 배지는 10% FBS 및 1% Penn/Strep이 보충된 DMEM으로 구성된다. 바이러스 감염 배지(VIM)는 DMEM +2% FBS로 구성된다.

[0775] H1-HeLa 세포를 H1-HeLa 유지 배지에서 100 μL/웰의 5,000개의 세포/웰로 96웰 흑색/투명 바닥 플레이트에 시딩하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션한다. 다음 날, 배지를 흡인하고 100 μL VIM으로 교체한 다음에, DMSO에서 제조된 화합물의 3배 연속 희석물을 HP D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 모든 웰에서 가장

높은 DMSO 농도에 대해 정규화하여 웰에 첨가한다. HRV-16을 MOI = 0.05로 VIM을 사용하여 희석하고, 100 μL/웰로 세포에 첨가한다. 각각의 플레이트에는 HRV에 대한 화합물 효능을 결정하기 위해 비감염된 DMSO 대조군과 감염된 DMSO 대조군을 포함시킨다. 37℃ 및 5% CO_2에서 인큐베이션 후 양성 대조군(일반적으로 감염 후 3 내지 6일)에서 광범위한 세포변성 효과가 관찰될 때, 배양 플레이트를 실온으로 냉각시킨다. 배양 배지를 제거하고, 200 μL의 CellTiter Glo(PBS 중의 1:2 희석물)를 각각의 웰에 첨가한다. 플레이트를 실온에서 진탕기 상에서 10분간 교반하고, Envision 플레이트 리더(PerkinElmer)를 사용하여 발광 신호를 측정한다. 값을 비감염 및 감염 DMSO 대조군(각각, 0% 및 100% 감염)에 대해 정규화한다. 비선형 회귀 분석을 적용하여 MICROSOFT® EXCEL®용 XLfit4 애드인을 사용하여 발광 신호가 50% 감소하는 화합물 농도(EC_{50})를 결정한다. 모든 실험은 기술적 2회 반복시험물을 사용하여 2회 반복으로 수행한다.

[0776] **실시예 U. NHBE RSV-Luc5 384-웰 검정(EC50_RSVFLUC_NHBE-384)**

[0777] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC2540)에서 구매하고, BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit(Lonza CC-3170)에서 유지하였다.

[0778] 세포를 해동하고, 증식하고, 계대수 2에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5)($TCID_{50}$에 의해 결정된 ≥ 1 x10^7 감염 단위/ml(IU/ml))를 Microbiologics(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구매하였다. 바이러스 복제를 다음 방식으로 NHBE 세포에서 결정하였다.

[0779] 화합물을 10단계 연속 희석된 농도(1:3)의 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트당 8개의 화합물을 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적(low dead volume)의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)로 옮겼다.

[0780] 시험 화합물을 웰당 200 nL로 384웰 검정 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 스폿팅하였다. NHBE 세포를 채취하고, BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit에 현탁시키고, 30 μL로 웰당 5,000개의 세포로 사전스폿팅된 검정 플레이트에 시딩하였다. RSV-Luc5 바이러스를 BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit에 mL당 500,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 웰당 10 μL를 세포와 화합물이 담긴 검정 플레이트에 첨가하여 MOI가 1이 되도록 하였다. 검정 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)을 준비하였다. 검정 플레이트 및 One-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. 웰당 One-Glo 시약 40 μL를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 판독하였다. 렘데시비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 값을 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 정규화하고, 데이터를 Gilead의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 바이러스 복제를 50%만큼 감소시키는 농도로서 정의하였다.

[0781] **실시예 V: HEp-2 RSV-Luc5 384-웰 검정(EC50_RSVFLUC_Hep2-384_v2)**

[0782] HEp-2 세포주를 ATCC(미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # CCL-23)에서 구매하고, 10% 소태아 혈청(FBS)(Hyclone, 미국 유타주 로건 소재, Cat # *SH30071-03*) 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민*(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat #*30-009-CI*)이 보충된 둘베코 최소 필수 배지(DMEM)(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat # 15-018CM)에서 유지하였다. 세포를 주당 2회 계대배양하여, 서브-컨플루언트 밀도를 유지하고, 계대수 5 내지 20에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5)(≥ 1 x10^7 TCID50/ml)를 Microbiologics(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구매하였다. 바이러스 복제를 다음 방식으로 HEp-2 세포에서 결정하였다.

[0783] 화합물을 10단계 연속 희석된 농도(1:3)의 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트당 8개의 화합물을 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)로 옮겼다.

[0784] 시험 화합물을 웰당 200 nL로 384웰 검정 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 스폿팅하였다. HEp-2 세포를 채취하고, DMEM(10% FBS 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민*이 보충됨)에

현탁시키고, 30 μL로 웰당 4,000개의 세포로 사전스폿팅된 검정 플레이트에 시딩하였다. RSV-Luc5 바이러스를 DMEM(10% FBS 및 1X *페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민*이 보충됨)에 mL당 200,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 웰당 10 μL를 세포와 화합물이 담긴 검정 플레이트에 첨가하여 MOI=0.5가 되도록 하였다. 검정 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, *One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)*을 준비하였다. 검정 플레이트 및 One-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. 웰당 One-Glo 시약 40 μL를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 판독하였다. *렘데시비르*를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 값을 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 정규화하고, 데이터를 Gilead의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 이어서, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 바이러스 복제를 50%만큼 감소시키는 농도로서 결정하였다.

[0785] **실시예 W: NHBE RSV-Luc5 384-웰 검정(EC50_RSVFLUC_NHBE-384)**

[0786] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC2540)에서 구매하고, BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit(Lonza CC-3170)에서 유지하였다.

[0787] 세포를 해동하고, 증식하고, 계대수 2에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5)($TCID_{50}$에 의해 결정된 ≥ 1 $x10^7$ 감염 단위/ml(IU/ml))를 Microbiologics(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구매하였다. 바이러스 복제를 다음 방식으로 NHBE 세포에서 결정하였다.

[0788] 화합물을 10단계 연속 희석된 농도(1:3)의 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트당 8개의 화합물을 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)로 옮겼다.

[0789] 시험 화합물을 Echo 음향 디스펜서(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여 웰당 200 nL로 384웰 검정 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 스폿팅하였다. NHBE 세포를 채취하고, BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit에 현탁시키고, 30 μL로 웰당 5,000개의 세포로 사전스폿팅된 검정 플레이트에 시딩하였다. RSV-Luc5 바이러스를 BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit에 mL당 500,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 웰당 10 μL를 세포와 화합물이 담긴 검정 플레이트에 첨가하여 MOI가 1이 되도록 하였다. 검정 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)을 준비하였다. 검정 플레이트 및 One-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. 웰당 One-Glo 시약 40 μL를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 판독하였다. 렘데시비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 값을 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 정규화하고, 데이터를 Gilead의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 바이러스 복제를 50%만큼 감소시키는 농도로서 정의하였다.

[0790] **실시예 Y: H1-HeLa HRV-CTG 384-웰 검정**

[0791] H1-Hela 세포주(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # CRL-1958)를 10% 소태아 혈청(FBS)(Hyclone, 미국 유타주 로건 소재, Cat # SH30071-03) 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat #*30-009-CI*)이 보충된 둘베코 최소 필수 배지(DMEM)(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat # 15-018CM)에서 유지하였다. 세포를 주당 2회 계대배양하여 서브-컨플루언트 밀도를 유지하고, 계대수 5 내지 30에서 실험에 사용하였다. 인간 라이노바이러스 1B(HRV1B)(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # VR-1645), 인간 라이노바이러스 14(HRV14)(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # VR-284), 및 인간 라이노바이러스 16 (HRV16)(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # BR-283)을 ATCC를 통해 입수하였다. 하기 기재되는 바와 같이 H1-HeLa 세포의 생존율을 결정하여 바이러스 감염을 모니터링하였다.

[0792] 시험 분자를 10단계 연속 희석된 농도(1:3)의 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트 당 8개의 화합물을 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재,

Cat# LP-0200)로 옮겼다.

[0793] 시험 화합물을 Echo 음향 디스펜서(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여 웰당 200 nL로 384 웰 검정 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 스폿팅하였다. H1-HeLa 세포를 채취하고, DMEM(2% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민이 보충됨)에 현탁시키고, 30 μL로 웰당 5,000개의 세포로 사전스폿팅된 검정 플레이트에 시딩하였다. HRV1B, HRV14, 및 HRV16을 각각 mL당 9,710만 감염 단위(IU), mL당 1억 5,100만 IU, mL당 2억 2,100만 IU로 DMEM(2% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민으로 보충됨) 중에 희석하였다. 웰당 10 μL의 바이러스를 각각 0.5, 1.0, 및 0.25의 MOI를 위해 세포와 화합물가 담긴 검정 플레이트에 첨가하였다. 검정 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 4일간 인큐베이션하였다.

인큐베이션의 종료 시, Celltiter-Glo(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #G7573)를 준비하였다. 검정 플레이트 및 Celltiter-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. 웰당 Celltiter-Glo 시약 40 μL를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 판독하였다. 루핀트리비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 값을 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 정규화하고, 데이터를 Gilead의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값을 바이러스 복제를 50%만큼 감소시키는 농도로서 정의하였다.

[0794] **실시예 Z: GI S9 안정화 데이터:**

[0795] **시약**

[0796] 10 mM의 최종 농도를 갖는 디메틸 설폭사이드(DMSO) 중의 시험 화합물의 스톡 용액을 제조하고, 모든 실험에 사용하였다. Sekisui XenoTech(미국 캔자스주 캔자스 시티 소재)는 풀링 장관 S9 분획을 제공하였다. 모든 다른 화합물질은 Sigma-Aldrich(미국 미주리주 세인트루이스 소재) 또는 VWR(미국 펜실베니아주 웨스트 체스터 소재)에서 구매하였다. 반응을 중단하는 데 사용된 내부 표준/켄칭(IS/Q)은 (부피 기준) 메탄올(10%)과 아세토니트릴(90%) 중의 100 nM 라베탈롤이었다.

[0797] **검정**

[0798] 장관 S9 분획 중 안정성: 시험 화합물 또는 양성 대조군 기질의 반복 분취량을 pH 7.4의 인산염 완충 식염수(137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10mM 인산염 완충액)로 희석된 S9 스톡에 첨가하여 1.0 mg/mL의 단백질 농도를 수득하였다. 2 μM의 최종 농도로 S9 반응 혼합물에 기질을 첨가하여 대사 반응을 개시하였다. 0분, 10분, 20분, 30분, 60분, 및 120분에 반응 혼합물의 25 μL 분취량을 225 μl의 IS/Q 용액이 담긴 플레이트로 옮겼다. 켄칭 후, 플레이트를 3000 × g에서 30분간 원심분리하였다. 각각의 상청액의 150 μL 분취량을 건조하고, 이어서 300 μL의 물로 재구성하였다. 제조된 샘플의 분취량(10 μL)을 하기 기재되는 바와 같이 Thermo Q-Exactive 질량분석기 상에서 분석하였다.

[0799] **액체 크로마토그래피 - 질량 분석기**: Leap Technologies HTC PAL 오토샘플러가 장착된 Dionex UltiMate 3000 HPLC에 연결된 Thermo Q-Exactive 질량분석기에서 측정된 분석물/내부 표준 피크 면적 비(PAR) 값으로 시험 화합물 및 대조군 기질의 정량화를 수행하였다. 분석에 사용된 컬럼은 Waters Acquity BEH C18(1.7 μm 입자 크기, 2.1 × 50 mm)였다. 이동상 A는 수 중 0.1%(v/v) 포름산으로 구성되었다. 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1%(v/v) 포름산으로 구성되었다. 분석물의 용출은 A와 B의 비율을 달리하는 일련의 선형 구배에 의해 달성하였다. 질량 분석기를 매주 보정하고, 5 ppm의 질량 오차를 사용하였다.

[0800] **데이터 분석**

[0801] 시험 화합물 및 양성 대조군 기질의 소멸 속도를 측정하여 S9 분획 중의 대사 안정성을 결정하였다.

[0802] 데이터(잔존 기질%)를 반로그 스케일 상에 도표화하고, 지수 감소 모델을 사용하여 피팅하였다:

[0803] $$C_t = C_0 \times e^{-\ln 2/T½ \times t}$$

[0804] 식에서, C_t - 시간 = t에서 잔존하는 기질%; C_0 → 시간 - 0에서 잔존하는 기질%; t - 시간; T½ - 반감기

[0805] 반감기(T½)는 다음 식에 의해 결정한다:

[0806] T½ = -ln 0.5/k = 0.693/k

[0807] 1차 반응을 가정하여, 기울기(k)는 위에 언급된 도표화 데이터로부터 외삽한다.

[0808] [표 13]

본원에 개시된 일부 화합물의 T½(반감기) 데이터

실시예	GIS9 래트 T½ (실시예 Z에 대하여) 분	GIS9 개 T½ (실시예 Z에 대하여) 분	GIS9 원숭이 T½ (실시예 Z에 대하여) 분	GIS9 인간 T½ (실시예 Z에 대하여) 분
1	11	121	25	38
2	8	789	32	27
3	12	497	17	42
4	9	41	9	23
5	10	114	6	29
6	4	38	8	8
7	26	633	100	292
8	2	10	4	4
9	23	510	57	55
10	53	269	123	124
11	37	95	19	56
12	9	5	2	2
13	185	755	408	789
14	6	426	22	25
15	23	789	123	104
16	4	89	3	14
17	3	48	0	13
18	3	26	3	8
19	4	48	2	13
20	2	3		3
21	1	5	4	0
25	5			3
28	5			5
30	789			789
32	2			12
33	31			154
35	124			273
36	3			11
38	12			28

[0809]

[0810] **실시예 A1: 래트 약동학 검정**

[0811] 참조 화합물 **0**, 화합물 **1**, 및 모든 화합물을 수컷 Sprague-Dawley 래트(n=3/그룹)에게 위관영양법으로 경구 투여하였다. 화합물 **0**을 10 mg/kg(5% 에탄올; 55% 폴리에틸렌 글리콜 400 및 40% 물 + 1 당량 HCl, pH 3.4)으로 투여하였고; 모든 다른 화합물은 10 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물)으로 투여하였다. 혈액 샘플을 K_2EDTA가 담긴 사전 냉각된 수집 튜브 내로 수집하고, 투여 전부터 투여 후 24시간의 기간에 걸쳐 10 내지 11개의 시점에서 혈장으로 처리하였다. 혈장 샘플을 8배 부피의 아세토니트릴로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 물로 희석하였다. 1 내지 99%의 이동상 B의 단계적 선형 구배로 Phenomenex Polar-RP 컬럼, 아세토니트릴:물(1:99) 중의 0.1% 포름산의 이동상 A 및 아세토니트릴:물(95:5) 중의 0.1% 포름산의 이동상 B 상에서 분리를 달성하였다. LCMS/MS 방법을 사용하여 참조 화합물 0 및 상응하는 화합물의 혈장 내 농도를 측정하였다. **화합물 0**의 경구 투여 후의 참조 **화합물 0** 및 모든 다른 화합물에 대한 데이터를 하기 표에 보이고 있다.

[0812] [표 14]

본원에 개시된 일부 화합물의 래트 약동학

화합물	경구 용량(mg/kg)	참조 화합물 0 Cmax (nM)	참조 화합물 0 AUCinf. (nM.h)	참조 화합물의 경구 생체이용률 F%
0	10	5870	39200	46
1	10	7850	45400	54
2	10	6620	28500	43
4	10	8030	41900	50
7	10	9050	44200	64
9	10	10900	43700	69
10	10	10100	55700	85
13	10	9300	40800	65
15	10	6200	49400	75

[0813]

[0814] **실시예 A2: 개 약동학 검정**

[0815] 참조 화합물 **0**, 화합물 **1**, 및 화합물 **13**을 수컷 비글 개(n=3/그룹)에게 위관영양법으로 경구 투여하였으며; 5 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 3.5)의 **화합물 0**; 5 mg/kg(2.5% DMSO; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 7.1)의 **화합물 1**; 5 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 6.0)의 **화합물 13**이다. 혈액 샘플을 K_2EDTA가 담긴 사전 냉각된 수집 튜브 내로 수집하고, 투여 전부터 투여 후 24시간의 기간에 걸쳐 10 내지 11개의 시점에서 혈장으로 처리하였다. 혈장 샘플을 8배 부피의 아세토니트릴로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 물로 희석하였다. 1 내지 99%의 이동상 B의 단계적 선형 구배로 Phenomenex Polar-RP 컬럼, 아세토니트릴:물(1:99) 중의 0.1% 포름산의 이동상 A 및 아세토니트릴:물(95:5) 중의 0.1% 포름산의 이동상 B 상에서 분리를 달성하였다. LCMS/MS 방법을 사용하여 참조 화합물 0 및 화합물 1 또는 화합물 13의 화합물의 혈장 내 농도를 측정하였다. 화합물 **0**, 화합물 **1**, 또는 화합물 **13**의 경구 투여 후의 참조 화합물 0에 대한 데이터를 하기 표에 보이고 있다.

[0816] [표 15]

본원에 개시된 일부 화합물의 개 약동학

화합물	경구 용량(mg/kg)	참조 화합물 0 Cmax (nM)	참조 화합물 0 AUCinf. (nM.h)	참조 화합물의 경구 생체이용률 F%
0	5	8360	40600	46
1	5	9900	49500	55
13	5	5760	49300	73

[0817]

[0818] **실시예 A3 원숭이 약동학적 검정**

[0819] 참조 **화합물 0, 화합물 1,** 및 **화합물 13**을 다음 제형을 사용하여 수컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/그룹)에게 위관영양법으로 경구 투여하였다. 5 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 3.5)의 **화합물 0**; 5 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 7.1)의 **화합물 1**; 5 mg/kg(2.5% 디메틸 설폭사이드; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌 글리콜, 및 75% 물, pH 6.0)의 **화합물 13**. 혈액 샘플을 K_2EDTA가 담긴 사전 냉각된 수집 튜브 내로 수집하고, 투여 전부터 투여 후 24시간의 기간에 걸쳐 10 내지 11개의 시점에서 혈장으로 처리하였다. 혈장 샘플을 8배 부피의 아세토니트릴로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 물로 희석하였다. 1 내지 99%의 이동상 B의 단계적 선형 구배로 Phenomenex Polar-RP 컬럼, 아세토니트릴:물(1:99) 중의 0.1% 포름산의 이동상 A 및 아세토니트릴:물(95:5) 중의 0.1% 포름산의 이동상 B 상에서 분리를 달성하였다. LCMS/MS 방법을 사용하여 참조 화합물 0 및 화합물 1 또는 화합물 13의 화합물의 혈장 내 농도를 측정하였다. 화합물 0, 화합물 1, 또는 화합물 13의 경구 투여 후의 참조 **화합물 0**에 대한 데이터를 하기 표에 보이고 있다.

[0820] [표 16]

본원에 개시된 일부 화합물의 원숭이 약동학

화합물	경구 용량(mg/kg)	참조 화합물 0 Cmax (nM)	참조 화합물 0 AUCinf. (nM.h)	참조 화합물의 경구 생체이용률 F%
0	5	1270	7900	30
1	5	2330	15500	59
13	5	3590	14400	73

[0821]

[0822] **생물학적 데이터**

[0823] 본원에 개시된 화합물과 관련된 생물학적 데이터가 하기 표 39 및 표 40에 제공된다.

[0824] [표 39]

본원에 개시된 화합물의 생물학적 데이터

CMPD	EC_{50} RSV FLUC NHBE 384 (실시예 U에 대하여) nM	EC_{50} RSV FLUC NHBE 384 V2 (실시예 W에 대하여) nM	RSV Hep-2 FLuc EC_{50} (실시예 R에 대하여) nM	EC_{50} RSV FLuc Hep-2 384 V2 (실시예 V에 대하여) nM
1	22124	14360	10433	14991
2	7469	9313		36810
3	8068	8554		26414
4	11012	10741		15660
5	8890	7784		20010
6	7712	7693		16795
7	9654	10681		50000
8	8795	10088		14857
9	8686	9468		28857
10	8077	7874		21764
11	25246	24603		41482
12	11485	10687		19191
13	10944	8588		50000
14	8819	9603		22032
15	8805	8772		31636
16	9526	8357		18283
17	8087	8700		19706
18	8993	8714		23253
19		10935		17996
20	31686	10444		29864
21		9077		
22		11330		32135
23		14941		33129
24		10832		11988
25		11698		10300
26		26584		46822
27		12180		12303
28		24587		15947
29		12989		28782
30		38534		>50000
31		50000		50000
32		6704		16403
33		50000		23417
34		39085		>50000
35		9604		24427
36		10784		11806
37		9925		14790
38		10645		18908

[0825]

[0826] [표 40]

본원에 개시된 일부 화합물(CMPD)의 생물학적 데이터

CMPD #	EC50 H1-HeLa_HRV14_ HRV-CTG 384-웰 검정 (실시예 Y에 대하여) nM	EC50 H1-HeLa_HRV16_ HRV-CTG 384-웰 검정 (실시예 Y에 대하여) nM	EC50 H1-HeLa_HRV1B_ HRV-CTG 384-웰 검정 (실시예 Y에 대하여) nM
1	5134	9306	3050
2	23886	28316	9596
3	9331	13221	8842
4	4609	10102	6381
5	10474	9837	8487
6	7860	8235	4109
7	27069	30690	11419
8	5664	7739	3337
9	15472	35083	21613
10	10930	14253	9767
11	50000	50000	50000
12	6003	8819	6496
13	50000	50000	50000
14	8165	23794	9803
15	50000	31123	22826
16	6986	7148	3141
17	7831	7573	3199
18	6934	8006	3032
19	6838	9230	4108
20	12762	50000	9628
22	15922	33138	12762
23	49795	50000	33518
24	6344	8898	3428
25	6008	8306	3134
26	50000	50000	50000
27	50000	50000	50000
28	19767	23945	9450
29	16888	22742	9371
30	36233	50000	27515
32	5144	4556	3181
33	20825	50000	35108
34	50000	50000	28700
35	24553	48186	19152
36	6511	8026	3104
37	11929	9779	5711
38	6250	8435	3115

[0827]

[0828] 본 개시내용은 다양한 실시형태 및 기술에 대한 참조를 제공한다. 그러나, 본 개시내용의 사상 및 범주 내에 유지되면서 다수의 변형 및 변경이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다. 설명은 청구된 기술 요지의 예시로서 간주되어야 하며, 첨부된 청구범위를 예시된 특정 실시형태로 제한하고자 하는 것이 아니라는 이해를 바탕으로 이루어진다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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