(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0154647
(43) 공개일자 2024년10월25일

(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) *C07F 9/6561* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032561
(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/014299
(87) 국제공개번호 WO 2023/167944
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
63/315,769 2022년03월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
바틀렛, 마크 제이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
변, 다니엘 에이치.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

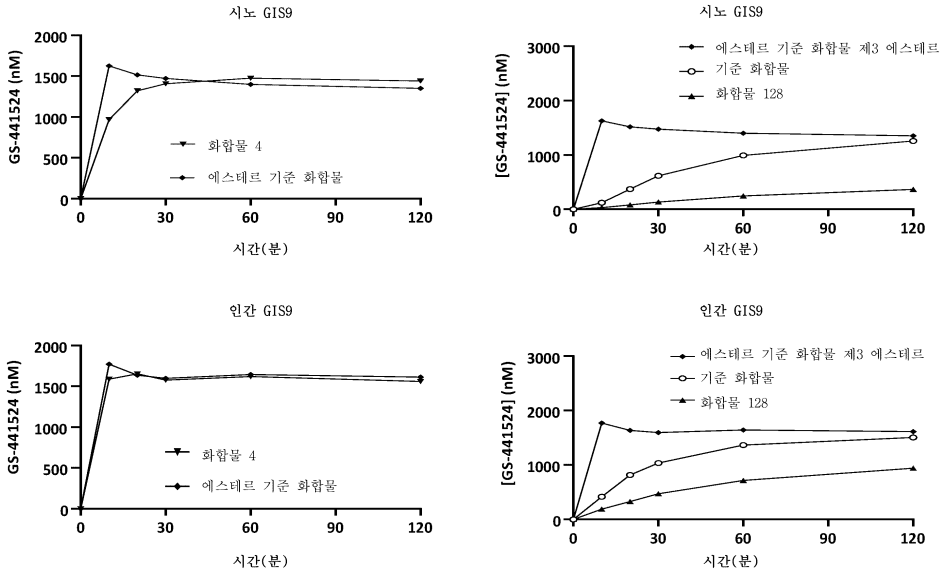
전체 청구항 수 : 총 212 항

(54) 발명의 명칭 **바이러스성 감염 치료를 위한 화합물 및 방법**

(57) 요 약

바이러스성 감염의 치료를 위한 화합물 및 상기 화합물을 단독으로 또는 추가의 제제와 병용하여 사용하는 방법, 및 상기 화합물의 염 또는 약제학적 조성물이 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
C07F 9/6561 (2013.01)

(72) 발명자
덩, 이판
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
코스먼 엘리스, 제니퍼 엘.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
칼라, 라오 브이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
맥먼, 리처드 엘.
미국 94030 캘리포니아 밀브레 애쉬튼 애비뉴 360
시겔, 더스틴 에스.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
정, 시안황
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장
63/390,421 2022년07월19일 미국(US)
63/424,083 2022년11월09일 미국(US)
63/434,993 2022년12월23일 미국(US)

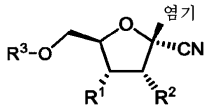
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서,

R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, $-OC(=O)OR^4$, 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^4)$이고;

R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, $-OC(=O)OR^5$, 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^5)$이거나; 또는

R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_{10} 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^4, R^5, 및 R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

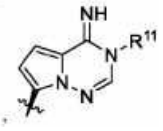
각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고,

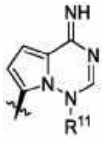
여기서 R^8의 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고;

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)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

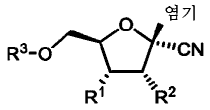
각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, -OP(=O)(OH)(OR^{14}), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것임.

청구항 2

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서,

R^1은 -OH, -OC(=O)R^4, 또는 -OC(=O)OR^4이고;

R^2는 -OH, -OC(=O)R^5, 또는 -OC(=O)OR^5이거나; 또는

R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O-, 또는 -OCHR^6O-를 형성하고;

R^3은 -C(=O)OR^7이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6

원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^4, R^5, 및 R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

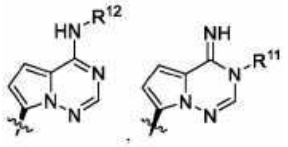
R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

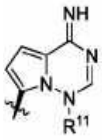
여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

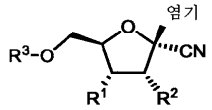
각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것임.

청구항 3

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서,

R^1은 -OH, -OC(=O)R^4, 또는 -OC(=O)OR^4이고;

R^2는 -OH, -OC(=O)R^5, 또는 -OC(=O)OR^5이거나;

R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O-, 또는 -OCHR^6O-를 형성하고;

R^3은 -C(=O)OR^7이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; -OR^8; -NR^9R^{10}; -OP(=O)$(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

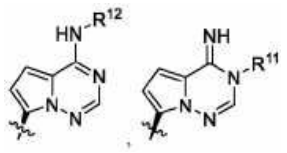
R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

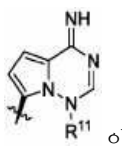
여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

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)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

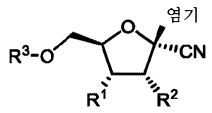
각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것임.

청구항 4

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식에서,

R^1은 $-OH$, $-OC(=O)R^4$, 또는 $-OC(=O)OR^4$이고;

R^2는 $-OH$, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나;

R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

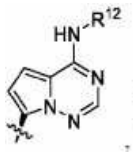
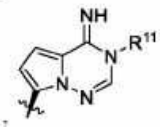
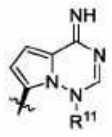
R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

여기서 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 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)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, -OP(=O)(OH)(OR^{14}), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것임.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -OH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -OC(=O)R^4인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -OC(=O)OR^4인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -OH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -OC(=O)R^5인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -OC(=O)OR^5인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^2가 모두 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-OC(=O)R^4$이고, R^2는 $-OC(=O)R^5$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 OH이고, R^2는 $-OC(=O)R^5$ 또는 $-OC(=O)OR^5$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-OC(=O)R^4$ 또는 $-OC(=O)OR^4$이고, R^2는 OH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 $-OP(=O)(OH)O-$를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 $OCHR^6O-$를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 OH, $OC(O)CH(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)CH_3$이고,

R^2는 OH, $OC(O)CH(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)CH_3$이거나, 또는

R^1과 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 할로겐, 시아노, $-N_3$,

$-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제10항, 제12항, 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제10항, 제12항, 제13항, 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4와 R^5가 동일한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4와 R^5가 다른, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^5는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이고, R^5는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH_3$이고, R^5는 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 제9항, 제10항, 제12항, 및 제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $-CH(CH_3)_2$이고, R^5는 $-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 C_1-C_6 알콕시인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제1항 내지 제4항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환

기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1 -C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 알케닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 53

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OR^8$로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OR^8$로 치환된 C_2-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OCH_3$으로 치환된 C_2-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

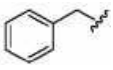
청구항 60

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 61

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 62

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 63

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

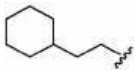
청구항 64

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_4-C_7 카르보사이클릴로 치환된 C_2-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 로 치환된 C_2-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

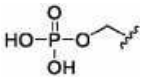
청구항 67

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 -OP(=O)(OH)$_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 68

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 -OP(=O)(OH)$_2$로 치환된 C_1-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

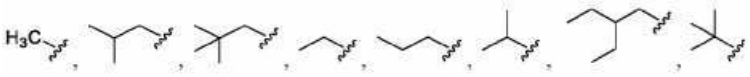
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 71

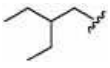
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 72

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

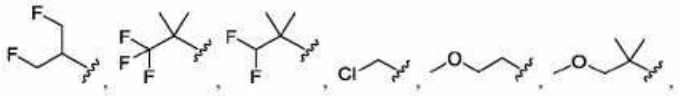

, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

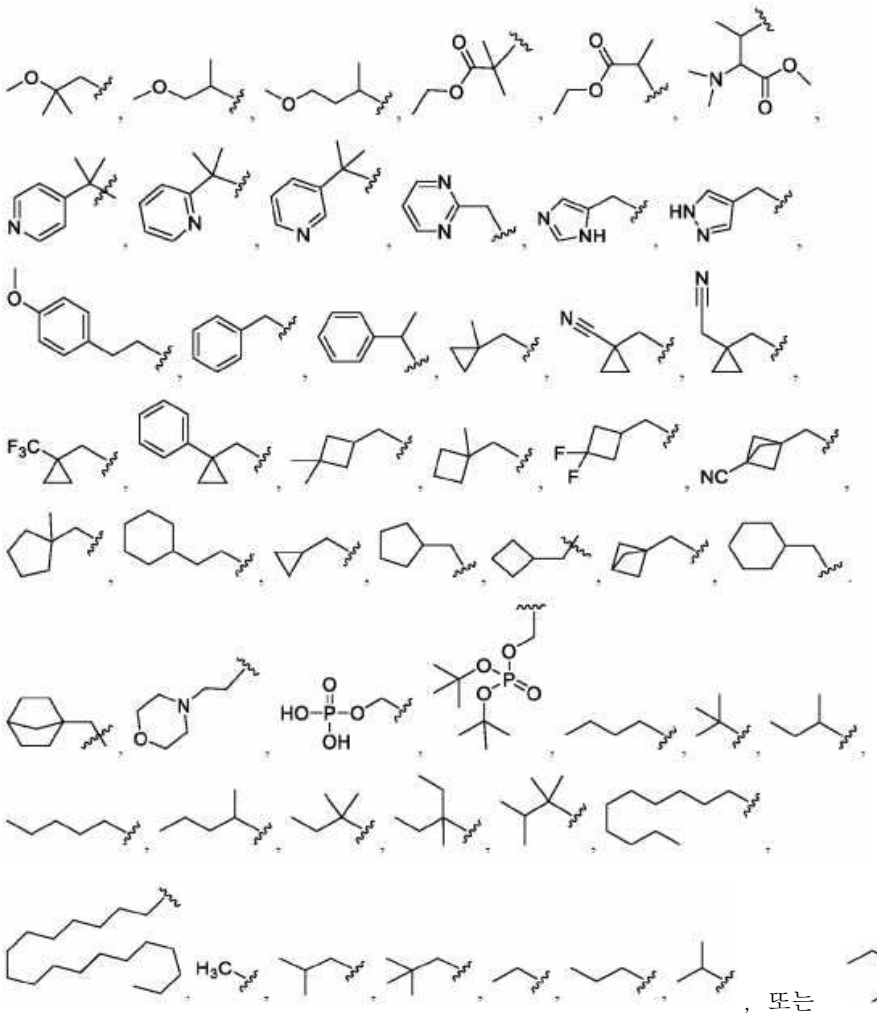
청구항 73

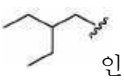
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

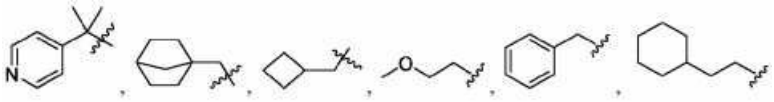


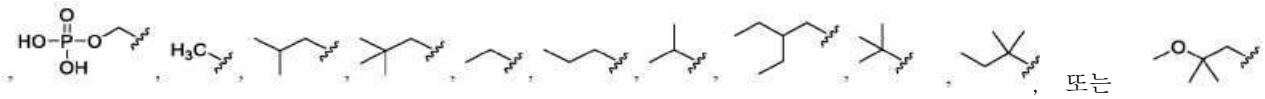


, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 75

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

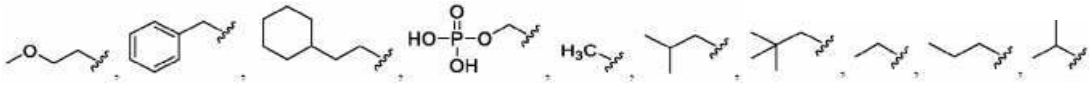


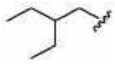


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 76

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은





인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 77

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 78

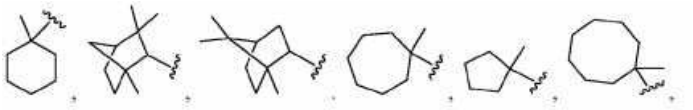
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

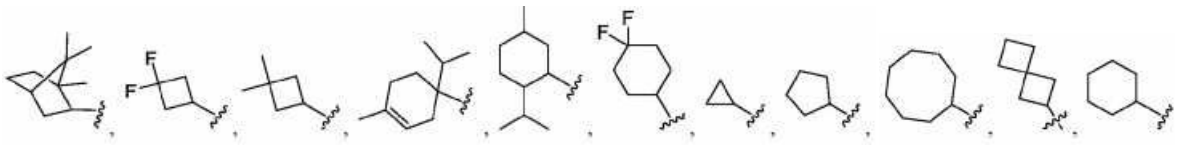
청구항 79

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

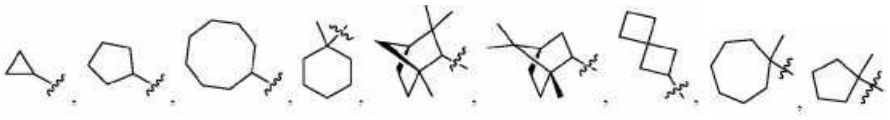
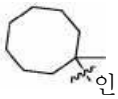




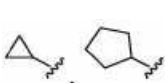
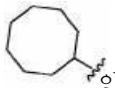


인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 81

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 82

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 83

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 84

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 85

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

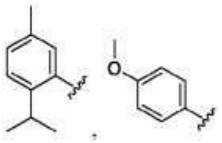
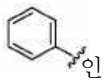
청구항 86

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 87

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 88

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 89

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 90

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 91

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 92

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로사이클인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

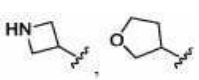
청구항 93

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 94

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 95

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 96

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 97

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 98

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 헤테로사이클인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 99

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 100

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 101

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 102

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 103

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

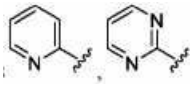
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된

N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 105

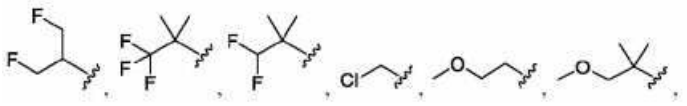
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 할로겐, 시아노, 및 $-NR^9R^{10}$로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

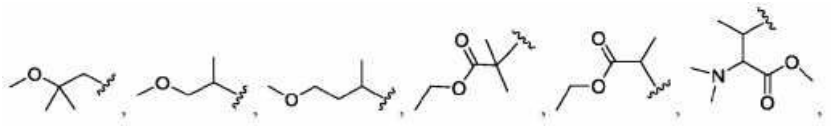
청구항 106

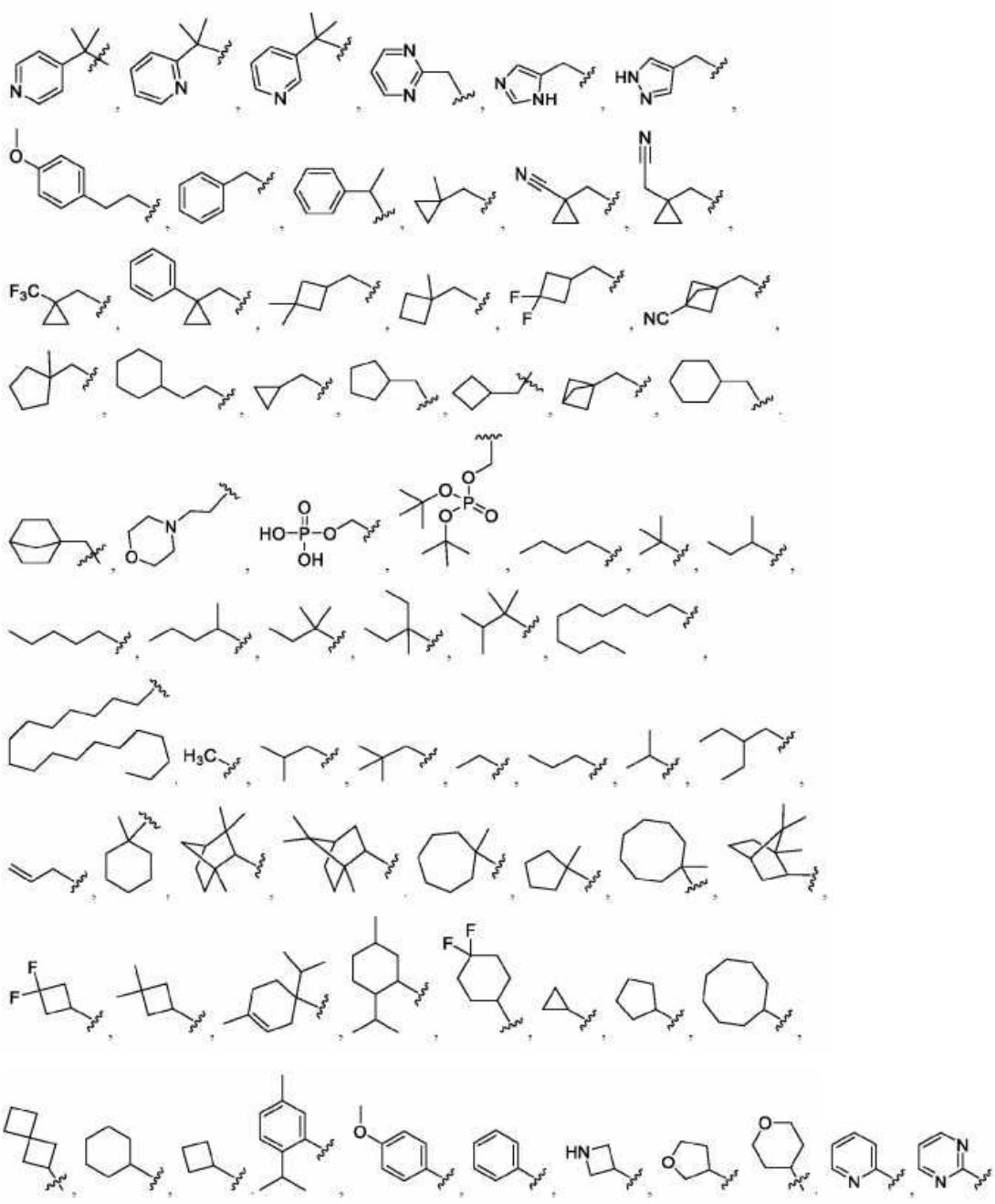
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 107

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은







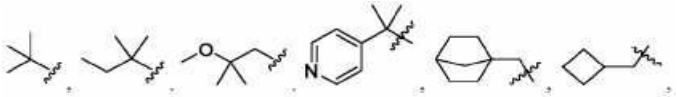
, 또는

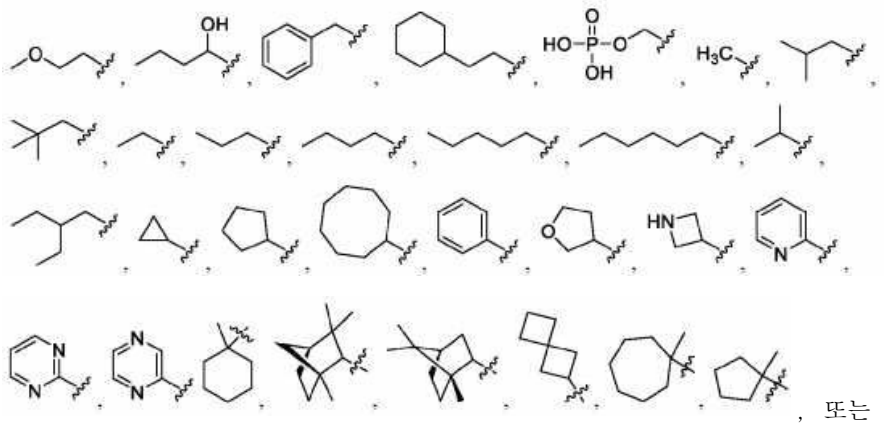


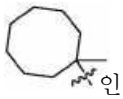
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 108

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

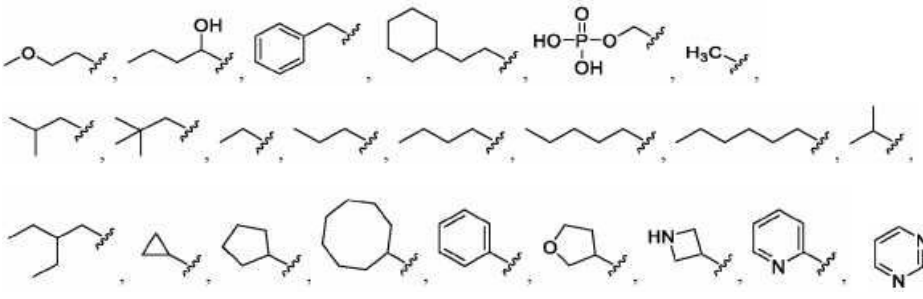


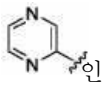


, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 109

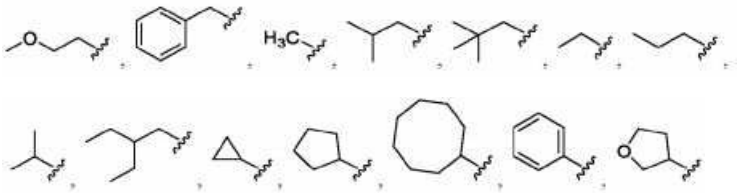
제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은

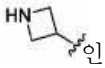


, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 110

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은



, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 111

제1항 내지 제54항, 제56항, 제57항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 및 제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 112

제1항 내지 제54항, 제56항, 제57항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 및 제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 113

제1항 내지 제54항, 제56항, 제57항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 및 제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염.

청구항 114

제1항 내지 제54항, 제56항, 제57항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 및 제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 115

제1항 내지 제54항, 제56항, 제57항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 및 제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 116

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 117

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 118

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 119

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 120

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^9는 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 121

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 122

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는

이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 123

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

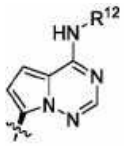
청구항 124

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_1-C_6 할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 125

제1항 내지 제47항, 제50항 내지 제52항, 제77항 내지 제79항, 제83항 내지 제87항, 제90항 내지 제93항, 제98항, 제101항 내지 제105항, 및 제111항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 C_3-C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 126

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 127

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 128

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 129

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 $-C(=O)R^{13}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 130

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 $-C(=O)OR^{13}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 131

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 132

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립

적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 133

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 134

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 135

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 -CH_3, -CH_2CH_3, -$(CH_2)_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -$(CH_2)_3CH_3$, 또는 -$C(CH_3)_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 136

제1항 내지 제126항, 제129항, 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}은 -$CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 -$(CH_2)_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 137

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 -C(=O)$(CH_2)_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

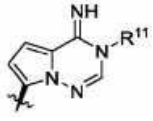
청구항 138

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 -C(=O)O$CH_2CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

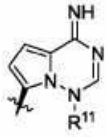
청구항 139

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12}는 -C(=O)O$CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 -C(=O)$(CH_2)_2CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 140

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 141

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염.

청구항 142

제1항 내지 제125항, 제140항, 및 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 143

제1항 내지 제125항, 제140항, 및 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 -(CH_2)OP(=O)(OH)(OR^{14})인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 144

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 145

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 146

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_8 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

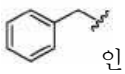
청구항 147

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 148

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 1개의 페닐로 치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

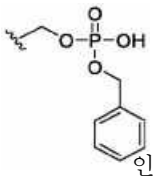
청구항 149

제1항 내지 제125항 및 제140항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 150

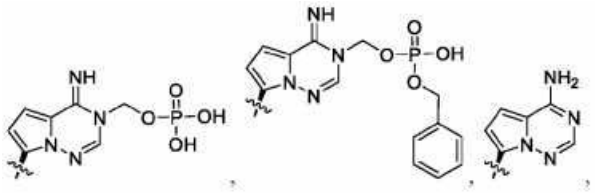
제1항 내지 제125항, 제140항, 및 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 (CH_2)OP(=O)($OH)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

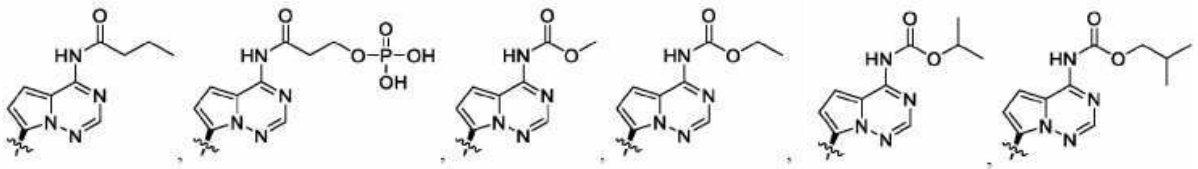
청구항 151

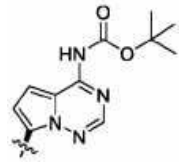
제1항 내지 제125항, 제140항, 및 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 152

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는





, 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 153

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, 또는 $-OC(=O)OR^4$이고;

R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나; 또는

R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O-, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

R^4 및 R^5는 C_1-C_8 알킬이고;

R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 카르보닐; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택

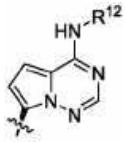
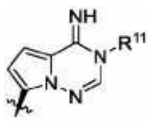
된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

R^7의 치환기 페닐은 -OR^8로 선택적으로 치환되고;

R^6은 C_1-C_6 알콕시 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

R^8, R^9, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

염기는  또는  이고;

R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

각각의 R^{13}은 독립적으로, -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 154

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 -OH 또는 -OC(=O)R^4이고;

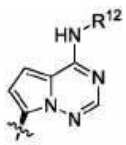
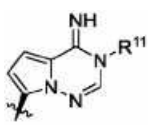
R^2는 -OH 또는 -OC(=O)R^5이거나;

R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-를 형성하고;

R^3은 -C(=O)OR^7이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7 의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬, -OR^8, -OP(=O)$(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

염기는  또는  이고;

R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 155

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 -OH 또는 -OC(=O)R^4이고;

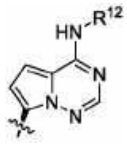
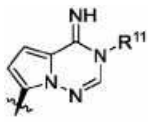
R^2는 -OH 또는 -OC(=O)R^5이거나;

R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-를 형성하고;

R^3은 -C(=O)OR^7이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, -OR^8, -OP(=O)$(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

염기는  또는  이고;

R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{12}는 H, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 156

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 -OH 또는 -OC(=O)R^4이고;

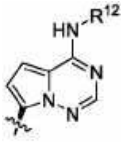
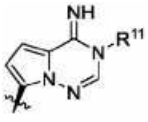
R^2는 -OH 또는 -OC(=O)R^5이거나;

R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-를 형성하고;

R^3은 -C(=O)OR^7이고;

R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, -OR^8 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

염기는  또는  이고;

R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

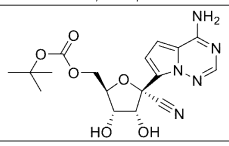
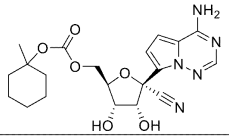
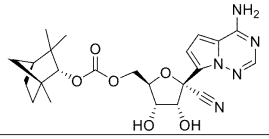
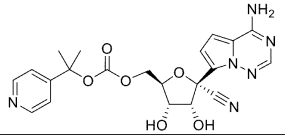
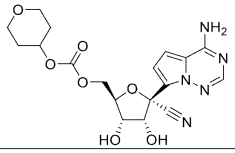
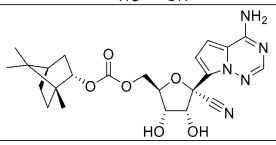
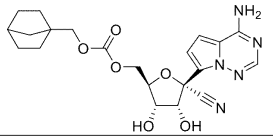
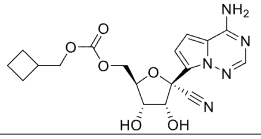
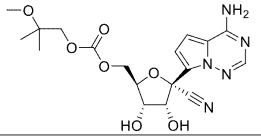
R^{12}는 H, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

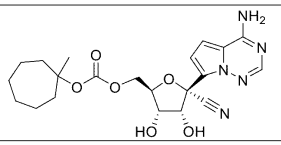
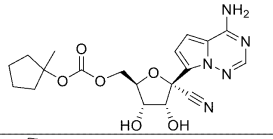
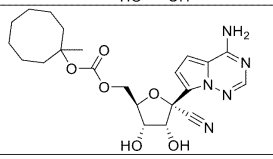
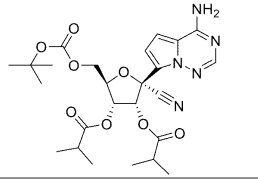
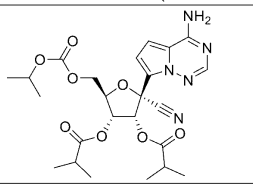
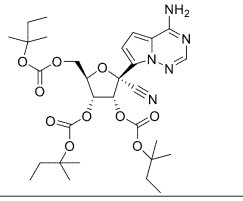
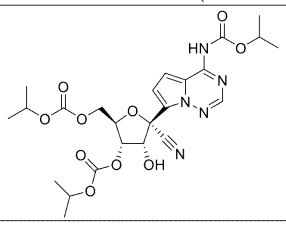
R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고;

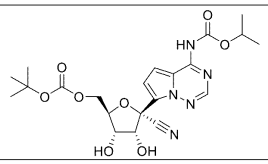
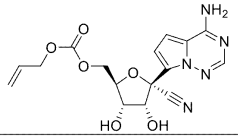
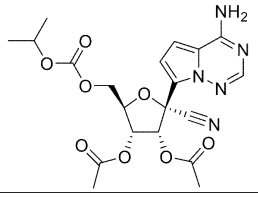
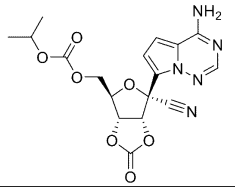
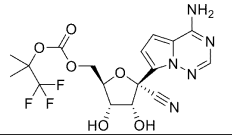
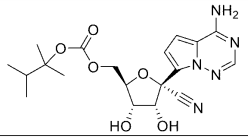
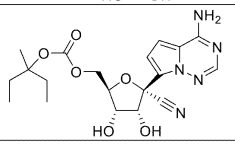
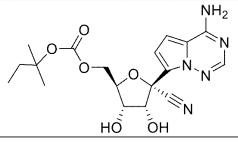
각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

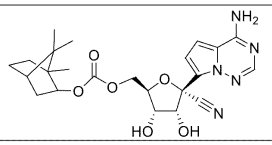
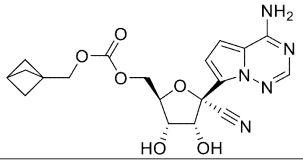
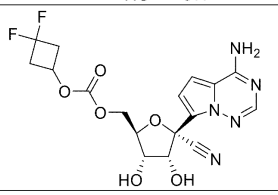
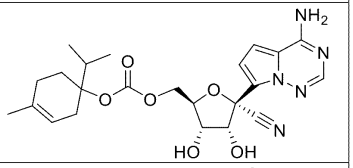
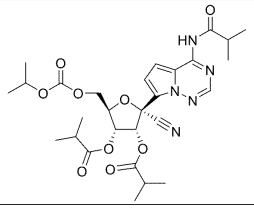
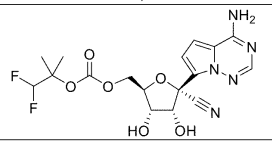
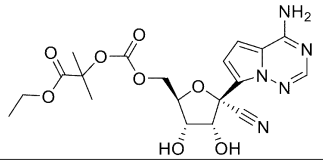
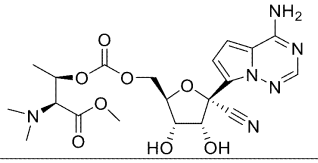
청구항 157

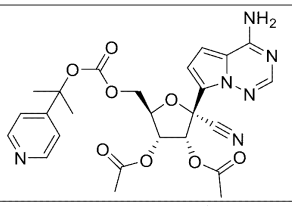
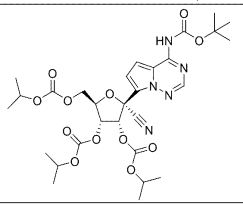
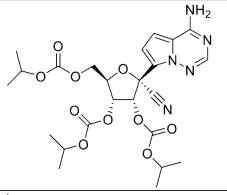
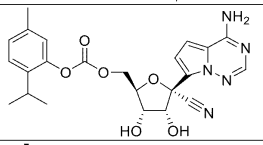
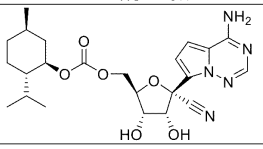
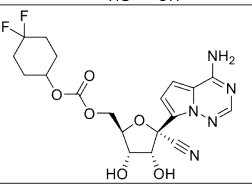
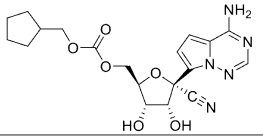
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

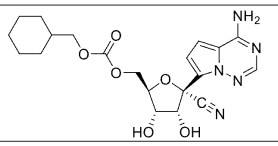
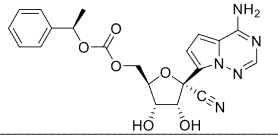
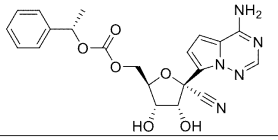
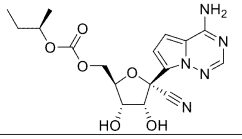
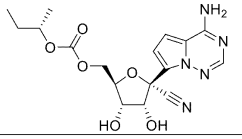
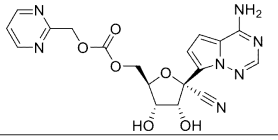
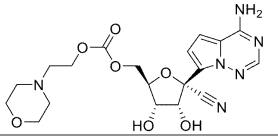
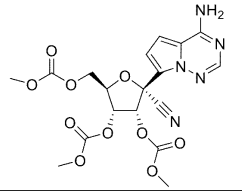
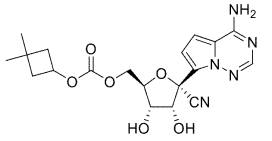
화합물 번호	구조식
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

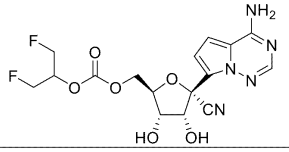
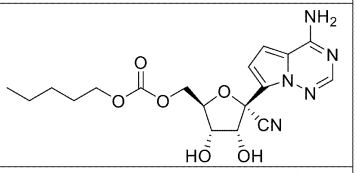
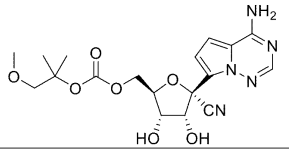
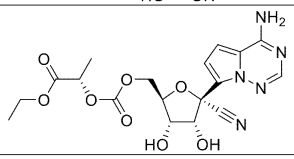
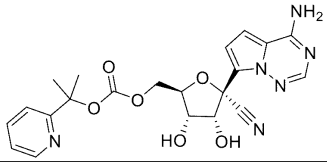
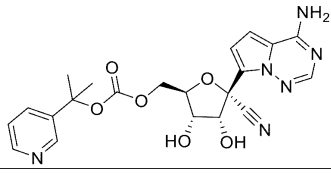
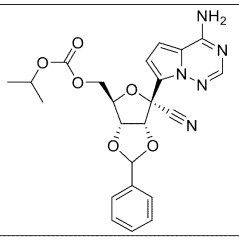
55	
56	
57	
58	
59	
60	
62	

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

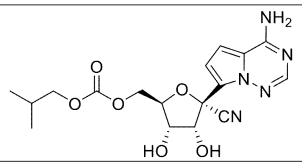
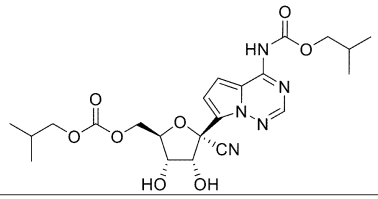
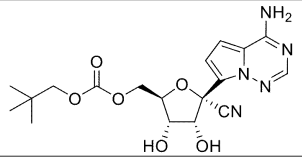
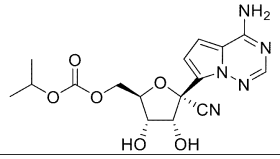
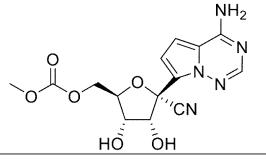
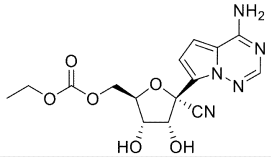
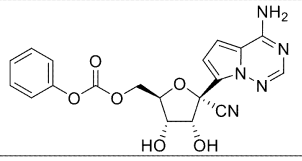
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

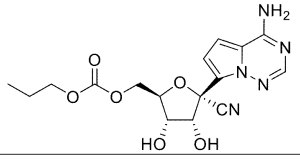
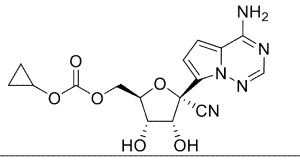
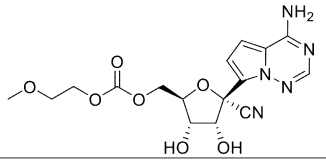
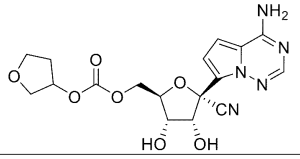
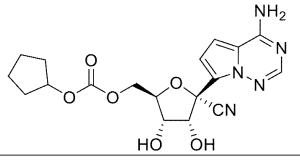
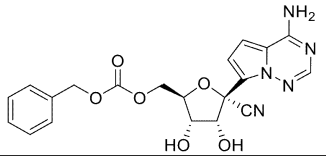
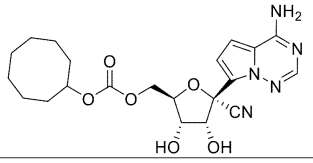
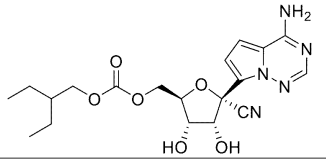
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
31	

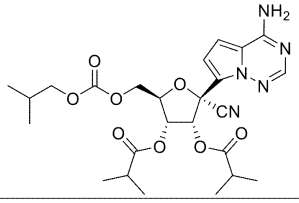
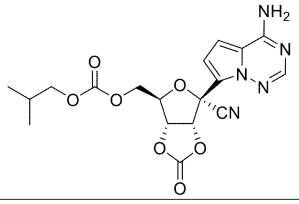
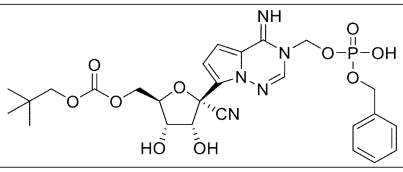
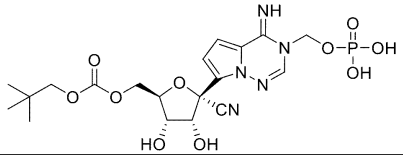
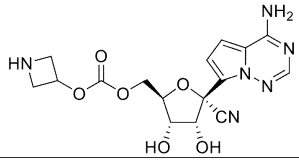
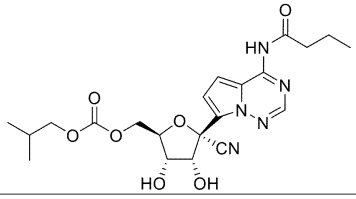
94	
27	
96	
97	
98	
99	
100	

청구항 158

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

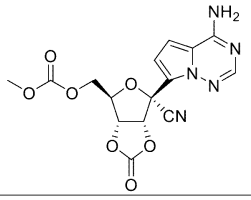
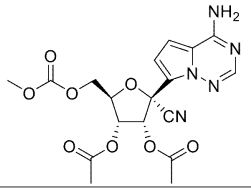
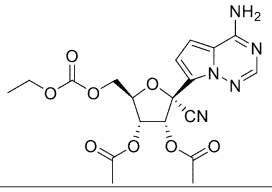
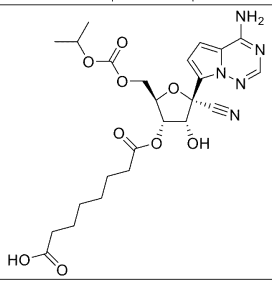
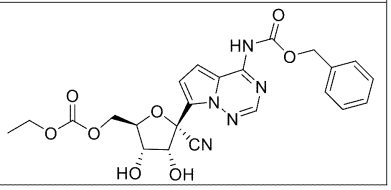
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

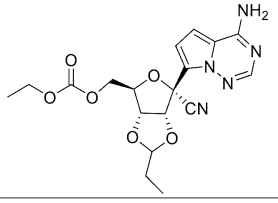
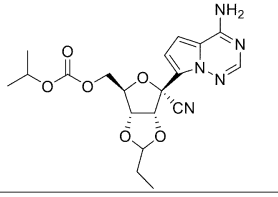
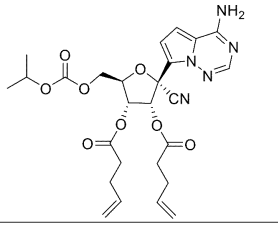
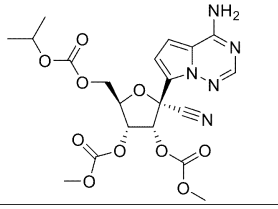
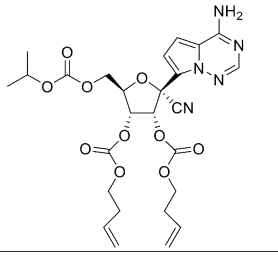
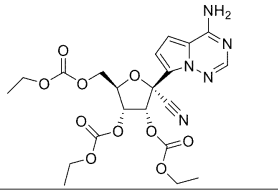
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	

청구항 159

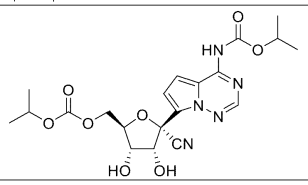
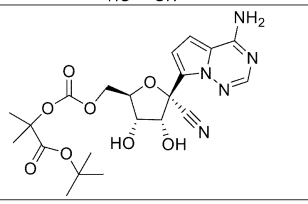
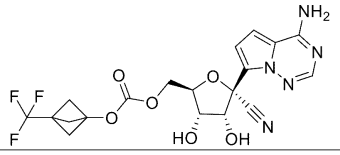
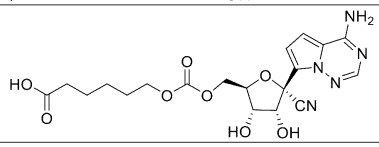
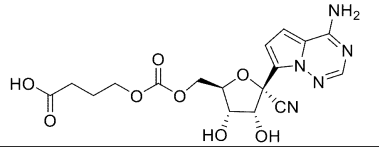
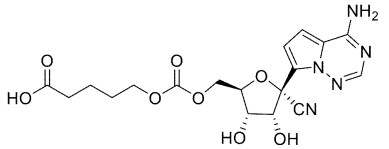
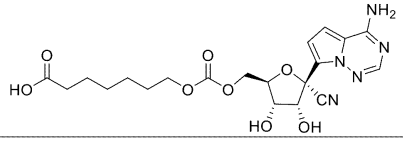
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

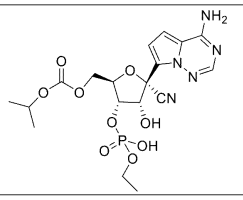
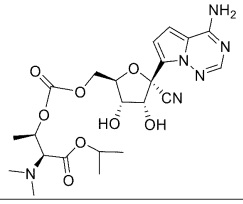
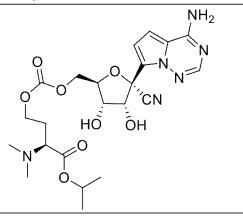
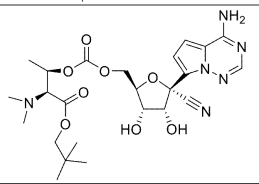
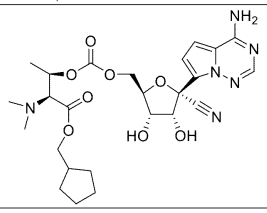
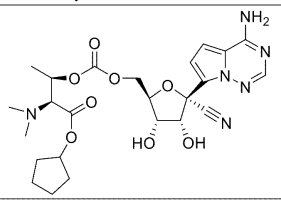
화합물 번호	구조식
127	
128	
129	
130	
131	

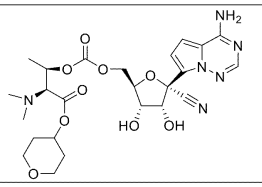
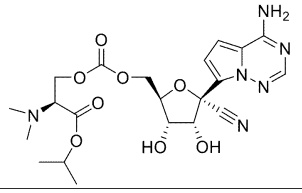
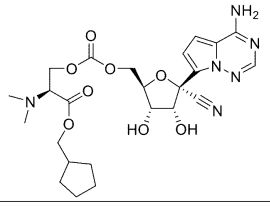
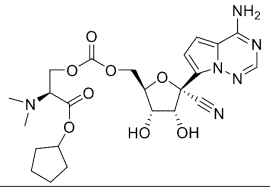
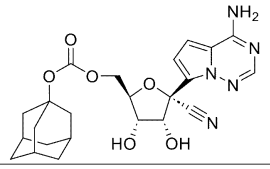
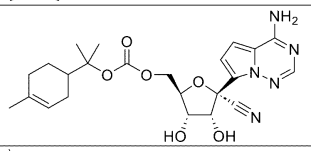
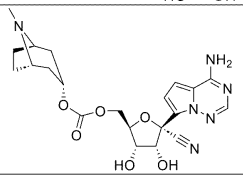
132	
133	
134	
135	
136	
106	

청구항 160

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

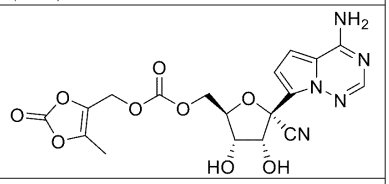
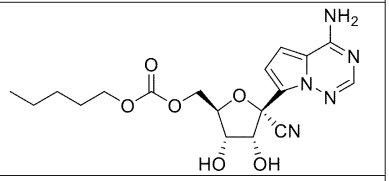
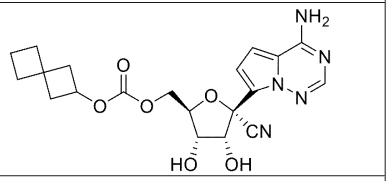
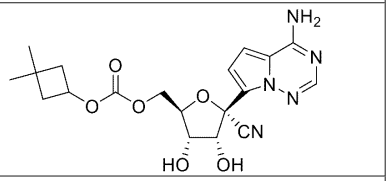
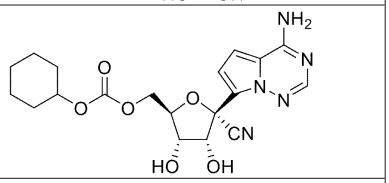
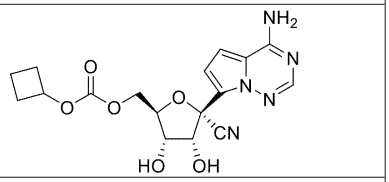
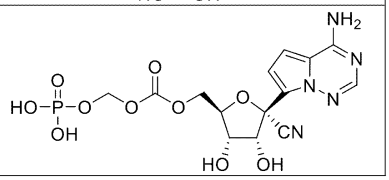
화합물 번호	구조식
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	
148	
149	

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

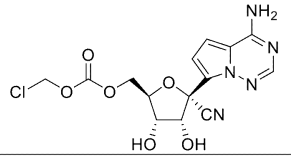
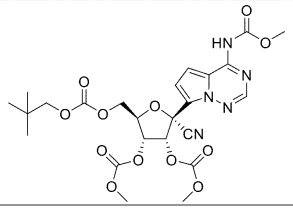
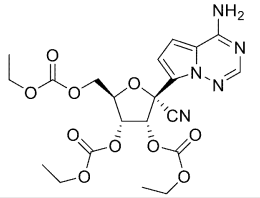
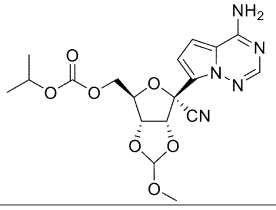
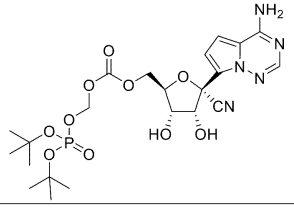
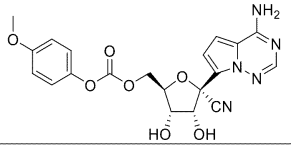
청구항 161

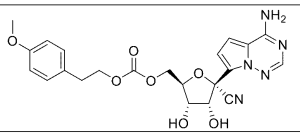
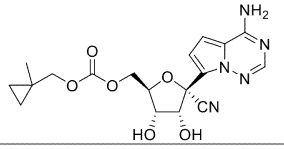
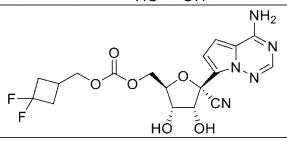
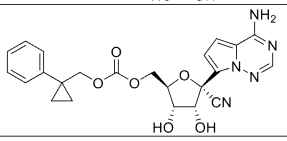
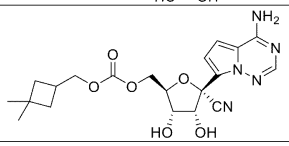
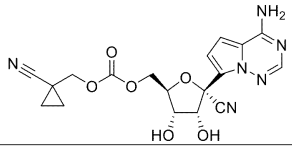
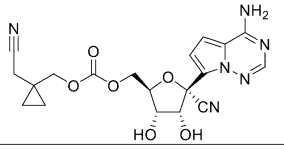
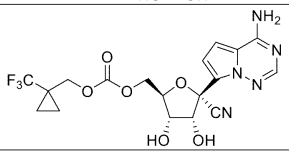
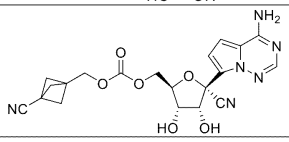
제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

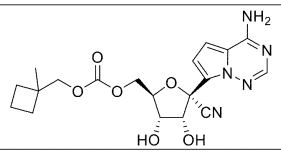
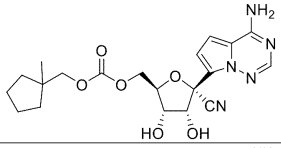
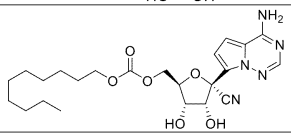
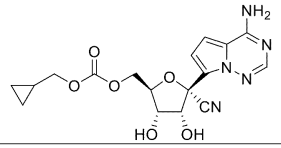
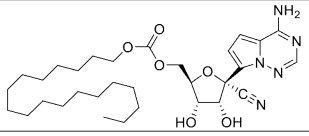
화합물 번호	구조식
26	
27	
29	
31	
35	
37	
40	

청구항 162

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

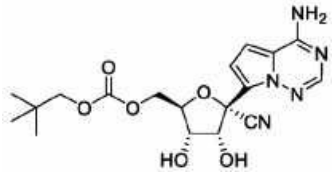
화합물 번호	구조식
101	
103	
106	
107	
110	
111	

112	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

122	
123	
124	
125	
126	

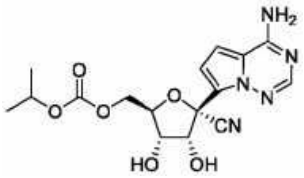
청구항 163

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



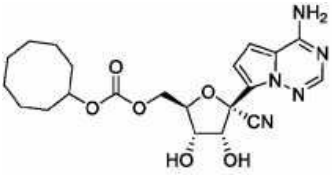
청구항 164

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



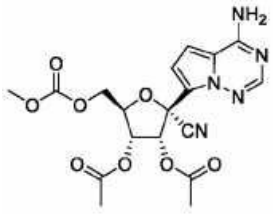
청구항 165

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



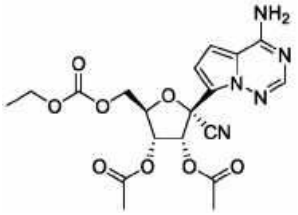
청구항 166

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



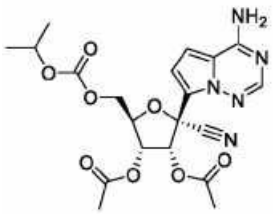
청구항 167

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



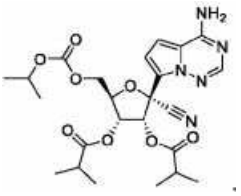
청구항 168

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



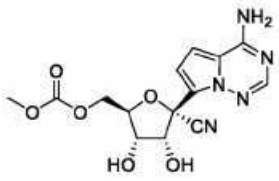
청구항 169

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



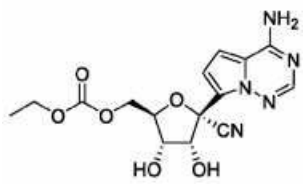
청구항 170

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 171

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 172

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 173

제172항에 있어서, 약제학적 제제는 피하, 근육 내, 정맥 내, 경구, 또는 흡입 투여를 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 174

제172항 또는 제173항에 있어서, 약제학적 제제는 경구 투여를 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 175

바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법으로서, 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제172항 내지 제174항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 176

제175항에 있어서, 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적 조성물이 상기 인간에게 경구, 근육 내, 정맥 내, 피하, 또는 흡입 투여를 통해 투여되는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 177

제175항 또는 제176항에 있어서, 상기 인간에게 적어도 하나의 추가의 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 178

제177항에 있어서, 상기 추가의 치료제 또는 예방제는 몰누피라비르, 오셀타미비르, 니르마트렐비르, 또는 리토나비르인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 179

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 코로나바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 180

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 인수공통 코로나바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 181

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제, 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 70%의 서열 상동성을 갖는 바이러스

에 의해 야기되는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 182

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제, 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 80%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기되는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 183

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제, 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 90%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기되는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 184

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제, 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 95%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기되는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 185

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 229E 바이러스 감염, NL63 바이러스 감염, OC43 바이러스 감염, 및 HKU1 바이러스 감염으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 186

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2 감염(COVID-19)인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 187

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 188

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 MERS-CoV 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 189

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 뉴모바이러스과(pneumoviridae) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 190

제189항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 191

제189항에 있어서, 상기 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 192

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 피코르나바이러스과(picornaviridae) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 193

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 엔테로바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 194

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 콕사키 A 바이러스 감염, 콕사키 A 바이러스 감염, 엔테로바이러스 D68 감염, 엔테로바이러스 B69 감염, 엔테로바이러스 D70 감염, 엔테로바이러스 A71 감염, 및 폴리오바이러스 감염으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 195

제194항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 리노바이러스(rhinovirus) 감염(HRV)인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 196

제194항에 있어서, 상기 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 HRV-A, HRV-B, 또는 HRV-C 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 197

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 플라비바이러스과(flaviviridae) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 198

제197항에 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, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 199

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 필로바이러스과(filoviridae) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 200

제199항에 있어서, 상기 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염 또는 마르부르크(Marburg) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 201

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 오르토믹소바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 202

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 인플루엔자 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 203

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염 또는 인플루엔자 B 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 204

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 파라믹소바이러스과(paramyxoviridae) 바이러스 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 205

제175항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스, 니파(Nipah) 바이러스, 헨드라(Hendra) 바이러스, 홍역, 또는 볼거리 감염인, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 206

제1항 내지 제172항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하는, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 207

바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 208

제207항에 있어서, 상기 약제는 적어도 하나의 추가의 치료제 또는 예방제와 함께 사용되는, 용도.

청구항 209

제208항에 있어서, 상기 추가의 치료제 또는 예방제는 몰누피라비르, 오셀타미비르, 니르마트렐비르, 또는 리토나비르인, 용도.

청구항 210

바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물.

청구항 211

제210항에 있어서, 적어도 하나의 추가의 치료제 또는 예방제를 포함하는, 조성물.

청구항 212

제211항에 있어서, 상기 추가의 치료제 또는 예방제는 몰누피라비르, 오셀타미비르, 니르마트렐비르, 또는 리토나비르인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 3월 2일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/315,769호, 2022년 7월 19일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/390,421호, 2022년 11월 9일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/424,083호, 및 2022년 12월 23일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/434,993호의 이익을 주장한다. 이들 출원의 전체 내용은 본원에 원용되어 포함된다.

배 경 기 술

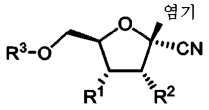
[0003] 바이러스성 감염, 예를 들어, 파라믹소바이러스과(*paramyxoviridae*), 뉴모바이러스과(*pneumoviridae*), 피코르나바이러스과(*picornaviridae*), 플라비바이러스과(*flaviviridae*), 필로바이러스과(*filoviridae*), 아레나바이러스과(*arenaviridae*), 오르토믹소바이러스(*orthomyxovirus*), 및 코로나바이러스과(*coronaviridae*) 감염을 치료하기 위한 화합물 및 방법이 필요하다. 본 개시내용은 이 요구들 및 다른 요구들을 해결한다.

[0004] 경구 경로는 비침습성, 환자 준수성, 약물 투여의 편리성 등의 장점으로 인해 일상적인 약물 투여에 선호되는 경로이다. 그럼에도 불구하고 경구 투여는 약물 분자의 pH2 내지 pH7의 낮은 수용성, 불안정성, 낮은 투과성, 및 빠른 대사 - 이들 모두가 결합되어 낮고 불규칙한 경구 생체이용률을 초래할 수 있음 - 를 포함한 물리화학적 특성이 좋지 않아 제한될 수 있다. 경구 생체이용률(F%)은 경구 투여된 약물이 전신 순환에 도달하는 것을 이와 동일한 용량이 정맥 투여에 의해 전달되는 것과 대비한 분율이다. 정맥 투여 후 약물은 혈류에 직접 완전히 이용 가능한 상태가 되어서 전신 순환을 통해 약리학적 효과가 일어나는 지점까지 분포될 수 있다. 약물을 경구로 투여하는 경우, 약물은 전신 순환계에 도달해야 하기 위해서는 장액을 견뎌낸 뒤 위장(GI) 세포층과 같은 장벽도 또한 통과하고 그런 다음에는 간도 또한 통과해야 하는데, 이는 혈류에 도달하는 투여 약물의 양을 현저히 감소시킬 수 있다. 따라서 경구 생체이용률은 약물 설계 및 개발에 있어서 중요한 특성이다. 높은 경구 생체이용률은 원하는 약리학적 효과를 성취하는 데 필요하게 될 투여 약물의 요구량을 줄여 주므로 흡수 과정에서의 부작용과 독성의 위험을 줄일 수 있다. 본 개시내용은 또한, 경구 생체이용률의 개선으로 이어지게 되는 용해도와 안정성과 투과성의 결합된 특성을 갖는 화합물을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0006] [화학식 I]

[0007] 

[0008] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, 및 염기는 여기에서 정의된다.

[0009] 또한, 본원에서는 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0010] 또한, 본원에서는 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데, 본 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 또한, 본원에서는 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0012] 또한, 본원에서는 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에서의 바이러스성 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 화합물 4, 화합물 128, 에스테르 기준 화합물, 및 제3 에스테르 기준 화합물의 GI 안정성을 보여주고 있다.

도 2는 화합물 128, 화합물 129, 에스테르 기준 화합물, 제2 에스테르 기준 화합물, 및 제3 에스테르 기준 화합물의 안정성을 보여주고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] **I.총론**

[0015] 본 발명은 일반적으로 바이러스성 감염, 예를 들어, 파라믹소바이러스과, 뉴모바이러스과, 피코르나바이러스과, 플라비바이러스과, 필로바이러스과, 아레나바이러스과, 오르토믹소바이러스, 및 코로나바이러스과 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법 및 화합물에 관한 것이다.

[0016] **II.정의**

[0017] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 하기 용어 및 어구는 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다:

[0018] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, 알킬 기는 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 알킬 기의 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, 이에 국한되지는 않는다.

[0019] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알케닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알케닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 지방족기를 나타낸다. 알케닐기의 예에는, 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐(1,2-부타디에닐 및 1,3-부타디에닐 포함)이 포함된다.

[0020] "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알키닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알키닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알키닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알키닐)를 갖는 지방족기를 나타낸다. "알키닐"이라는 용어는 또한, 하나의 삼중 결합과 하나의 이중 결합을 갖는 기를 포함한다.

[0021] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기에서 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 치환된 것이다. 할로알킬 기의 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 알킬), 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_1-C_3 알킬)를 가질 수 있다. 적절한 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ 등을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

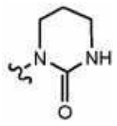
[0022] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴 기는 6개 내지 20개의 탄소 원자, 6개 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는 벤젠(예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

[0023] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 단일 고리, 다중 고리, 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족기를 나타낸다. 본원에 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴은 1 내지 20개의 고리 원자(즉, 1 내지 20원 헤테로아릴), 3 내지 12개의 고리 원자(즉, 3 내지 12원 헤테로아릴) 또는 3 내지 8개의 탄소 고리 원자(3 내지 8원 헤테로아릴), 또는 5 내지 6개의 고리 원자(5 내지 6원 헤테로아릴)를 포함한다. 헤테로아릴기의 예에는, 피리미디닐, 퓨리닐, 피리딜, 피리다지닐, 벤조티아졸릴 및 피라졸릴이 포함된다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다.

[0024] "카르보사이클릴" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 3 내지 20개의 탄소 원자, 소정 실시형태에서 3 내지 15개의 탄소 원자, 소정 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 구성되며, 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-사이클로헥사다이엔, 1,4-사이클로헥사다이엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐 및 사이클로옥탄을 포함한다. 카르보사이클릭 고리는 사이클로알킬기를 포함한다.

[0025] "사이클로알킬"은 단일 고리를 갖거나 융합된, 가교된, 및 스피로 고리 시스템을 포함한 다수의 고리를 갖는 포화 사이클릭 알킬 기를 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 포함한다.

[0026] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"에는 예시로서 문헌[Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (WA Benjamin, New York, 1968), 특히 1장, 3장, 4장, 6장, 7장 및 9장; "*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* "(John Wiley & Sons, New York, 1950년~현재), 특히 13권, 14권, 16권, 19권 및 28권; 및 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566]에 기술된 헤테로사이클이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 예를 들어, "헤테로사이클"은, 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3, 또는 4개)의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함한다. 본원에서 사용되는 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴은 3 내지 20개의 고리 원자, 3 내지 12개의 고리 원자, 3 내지 10개의 고리 원자, 3 내지 8개의 고리 원자, 또는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로사이클 기의 고리 형성 탄소 원자와 헤테로원자는, 선택적으로, 산화되어 옥소 또는 설피도 기를 형성하거나 또는 기타 산화된 결합(예를 들어, C(O), S(O), C(S), 또는 $S(O)_2$, *N*-산화물 등)을 형성할 수 있거나, 또는 질소 원자는 4차화될 수 있다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 포화고리와 부분적으로 불포화고리를 포함한다. 치환된 헤테로사이클릴은, 예를 들어, 카르보닐기를 포함하여 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 카르보닐 치환된 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0027] 

.

[0028] 예시적인 헤테로사이클은 테트라하이드로푸라닐 아제티디닐 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

[0029] 화학식 I의 화합물과 같은, 본원에 기재된 화합물의 특정 모이어티와 관련하여, 용어 "선택적으로 치환된"(예를 들어, 선택적으로 치환된 아릴기)은 모든 치환기가 수소인 모이어티, 또는 모이어티의 수소들 중 하나 이상의 수소가 열거된 치환기로 치환될 수 있는 모이어티를 나타낸다.

[0030] 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물의 탄소 원자는 4가를 갖도록 의도된다. 일부 화학 구조 표시에서, 탄소 원자에 4가를 생성하기에 충분한 수의 변수가 붙지 않는 경우, 4가를 제공하는 데 필요한 나머지 탄소 치환기는 수소인 것으로 가정해야 한다.

[0031] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는"은, 달리 나타내지 않는 한, 그러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 경감시키거나, 진행을 억제하거나, 예방하는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료"는 치료하는 행위를 지칭하며, 이때 "치료하는"은 바로 위에 정의된 바와 같다.

[0032] "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상 증상이 발달하지 않도록 하는 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 본원에 개시된 화합물 및 조성물은, 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태의 위험이 있는 대상체(인간 포함)에게 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는" 및 "예방"은 바이러스에 대한 개체의 노출 전 또는 노출 후, 그러나 바이러스성 감염의 증상의 출현 전에, 및/또는 혈액 중의 바이러스의 검출 전에 본원에 개시된 실시형태에 따른 화합물, 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여를 포함한다. 상기 용어는 또한 질환의 증상의 출현의 예방 및/또는 바이러스가 혈액에서 검출 가능한 수준에 도달하는 것을 예방하는 것을 지칭한다. 상기 용어는 노출 전 예방법(PrEP)뿐만 아니라 노출 후 예방법(PEP) 및 사건 기반(event driven) 또는 "주문형(on demand)" 예방법을 모두 포함한다. 이들 용어는 또한 출산 전 산모와 생후 수일 이내의 아이에게 투여함으로써, 산모에서 아기로의 바이러스의 주산기 전염을 예방하는 것을 지칭한다. 이들 용어는 또한 수혈을 통한 바이러스 전염의 예방을 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 치료하려는 대상체의 기도 및 폐의 분비물 및 조직 중에 또는 대안적으로 혈류 중에 원하는 레벨의 약물을 제공하는 데 필요한 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 양으로서, 이러한 조성물이 선택된 투여 경로에 의해 투여될 때 예상된 생리학적 반응 또는 원하는 생물학적 효과를 주도록 하는 양이다. 정확한 양은 다수의 인자, 예를 들어 본원에 기재된 특정 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물), 조성물의 특이적 활성, 사용되는 전달 장치, 조성물의 물리적 특성, 그의 의도된 용도뿐만 아니라, 환자 고려사항, 예컨대 질병 상태의 중증도, 환자 협력 등에 좌우될 것이며, 본원에 제공된 정보에 기초하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0034] **III.화합물**

[0035] 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 또한 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 예에는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토류(예를 들어, Na^+, Li^+, K^+, Ca^{+2} 및 Mg^{+2}), 암모늄 및 NR_4^+(여기서, R은 본원에서 정의됨)로부터 유도되는 염이 포함된다. 질소 원자 또는 아미노 기의 약제학적으로 허용 가능한 염은 (a) 무기 산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가 염; (b) 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 이세티온산, 락토비온산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설폰산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌디설폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 설포살리실산, 글리콜산, 2-하이드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산, 에탄설폰산, 리신, 아르기닌, 글루탐산, 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 류신 등으로 형성된 염; 및 (c) 원소 음이온, 예를 들어 염소, 브롬, 및 요오드로부터 형성된 염을 포함한다. 하이드록시 기의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 양이온, 예컨대 Na^+ 및 NR_4^+와 결합된 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, R은 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, 또는 C_2-C_{20} 헤테로사이클릴이다.

[0037] 치료적 용도를 위하여, 본 발명의 화합물의 활성 성분들의 염은 약제학적으로 허용 가능할 것이며, 즉, 이들은 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기로부터 유도되는 염일 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용 가능하지 않은 산 또는 염기의 염도 예를 들어 약제학적으로 허용 가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기로부터 유도되든 그렇지 않든 간에 모든 염은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0038] 또한, 본 발명의 조성물은 이의 비이온화된 형태뿐만 아니라 쯔비터이온성 형태의 본 발명의 화합물 및 수화물로서의 화학량론적 양의 물과의 조합을 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

[0039] 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 범위 내의 화합물)의 모든 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 라세미 혼합물, 호변 이성질체, 다형체, 및 의사다형체와, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 발명에 포함된다는 점을 주지해야 한다. 상기 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 모든 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0040] 화학식 I로 예시된 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소 또는 인 원자를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 회전장애 이성질체를 포함한 모든 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 게다가, 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭 카이랄 원자에서 풍부화되거나 분할된 광학 이성질체를 포함한다. 다시 말하면, 도식으로부터 명백한 카이랄 중심은 카이랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 혼합물 및 부분입체 이성질체 혼합물 둘 모두뿐만 아니라, 이의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 파트너가 실질적으로 없는 단리되거나 합성된 개별 광학 이성질체 모두가 본 발명의 범위 내에 있다. 라세미 혼합물은 예를 들어 광학적으로 활성인 보조제, 예를 들어 산 또는 염기를 사용하여 형성된 부분입체 이성질체 염들을 분리한 후, 광학적으로 활성인 물질로 다시 전환시키는 것과 같은 적절한 기술을 통해 그들의 실질적으로 광학적으로 순수한 개별 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우, 원하는 광학 이성질체는 원하는 출발 물질의 적절한 입체 이성질체로 시작하여 입체특이적 반응에 의해 합성된다.

[0041] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규약은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 문헌[Eliel, E. and Wilen, S.,

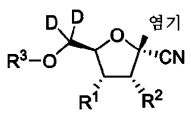
Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]을 따른다. 많은 유기 화합물은 광학적으로 활성인 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적으로 활성인 화합물을 설명하는 데 있어서, 접두사 D 및 L 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심(들) 주위의 분자들의 절대 배치를 나타내는 데 사용된다. 접두사 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전의 부호를 지정하는 데 사용되며, 이때 S, (-), 또는 l은 화합물이 좌선성(levorotatory)임을 의미하는 반면, R, (+), 또는 d의 접두사를 갖는 화합물은 우선성(dextrorotatory)이다. 소정의 화학 구조에 대해, 이들 입체 이성질체는 서로 거울상이라는 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체 이성질체가 또한 거울상 이성질체로 지칭될 수 있으며, 상기 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물로 불린다. 거울상 이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택 또는 입체특이성이 없었던 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물"및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 거울상 이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0042] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 단지 하나의 비편재화된 공명 구조만이 도시되어 있을 수 있지만, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘, 및 테트라졸 시스템에 대해 엔-아민 호변 이성질체가 존재할 수 있고, 이의 모든 가능한 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

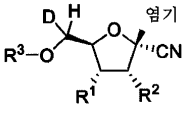
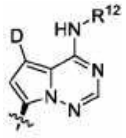
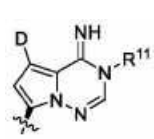
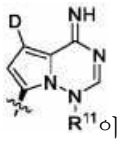
[0043] 화학식 I의 화합물을 포함하여 본원에 제공된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 표지되지 않은 형태뿐만 아니라 그의 동위원소로 표지된 형태도 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고, 본원에 제공된 화학식으로 도시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, ^{2}H(중수소, D), ^{3}H(삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl 및 ^{125}I가 포함된다. 본 개시내용의 다양한 동위원소로 표지된 화합물은 예를 들어, ^{3}H, ^{13}C, 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입되는 것들을 포함한다. 상기 동위원소로 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 속도론 연구, 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 영상 기술, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)에, 또는 환자의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

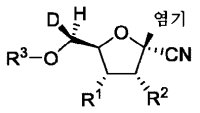
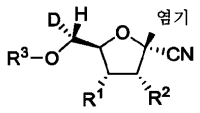
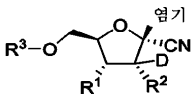
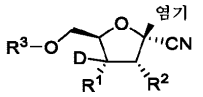
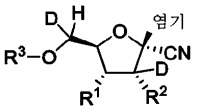
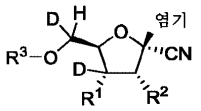
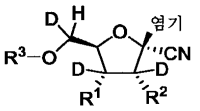
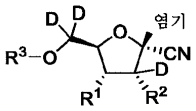
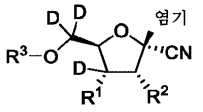
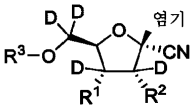
[0044] 본 개시내용은 또한 탄소 원자에 부착된 1 내지 x개의 수소가 중수소에 의해 대체된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)을 포함하며, 여기서 x는 분자 내 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사에 대해 증가된 저항성을 나타내며, 이에 따라 포유동물, 특히 인간에게 투여될 때 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 반감기를 늘리는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 본 개시내용을 고려하여, 상기 화합물은 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소에 의해 대체된 개시 물질을 사용함으로써 합성된다.

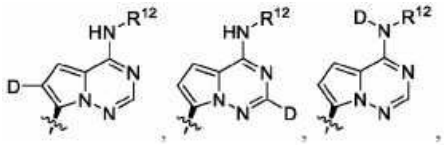
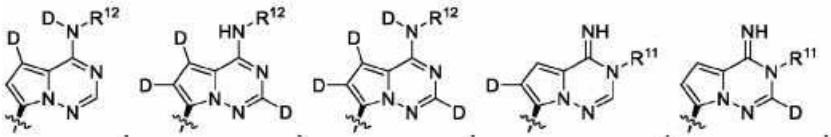
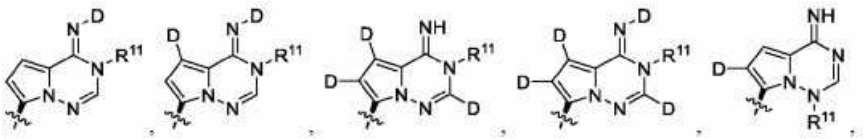
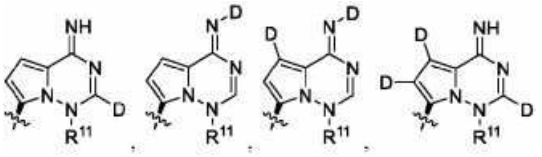
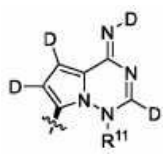
[0045] 본 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료용 화합물은 분포, 대사 및 배설(ADME)과 관련된, 향상된 DMPK (약물 대사 및 약동학: drug metabolism and pharmacokinetics) 특성을 가질 수 있다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성에서 생기는 소정의 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여량 요건 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 비표지 시약 대신에 용이하게 입수가능한 동위원소 표지 시약을 사용함으로써 반응 도식에 또는 아래에 기재된 실시예와 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 화학식 I의 화합물 내의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다.

[0046] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 테트라하이드로푸라닐 고리의 5위치에 결합된 탄소는 1개 또는 2개의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 

이다. 일부 실시형태에서, 화학식

I의 화합물은  이다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 염기의 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 염기는 , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 염기의 R^{12}에 있는 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 염기의 R^{11}에 있는 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 R^{1}에 있는 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 R^{2}에 있는 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 R^{3}에 있는 탄소는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된다.

[0047] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 , , , , , , , , , 또는  이다.

[0048] 일부 실시형태에서, 염기는 , , , , 또는  이다.

[0049] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서, 특정 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정될 때, 해당 위치는 수소를 이의 천연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서, 중수소(D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

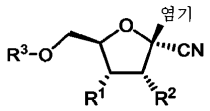
[0050] 본원에 기재된 화합물이 하나 초과의 동일한 지정된 기, 예를 들어 "R" 또는 "R"로 치환될 때는 언제든지 이는 동일하거나 상이할 수 있다는 것, 즉 각각의 기는 독립적으로 선택된다는 것이 이해될 것이다.

[0051] 물결선, 는 인접한 하위구조, 기, 모이어티, 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 나타낸다.

[0052] **IV.화합물**

[0053] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0054] [화학식 I]

[0055] 

[0056] 상기 화학식에서,

[0057] R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, $-OC(=O)OR^4$, 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^4)$이고;

[0058] R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, $-OC(=O)OR^5$, 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^5)$이거나; 또는

[0059] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

[0060] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0061] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0062] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_{10} 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0063] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0064] R^4, R^5, 및 R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0065] R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0066] R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0067] 여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

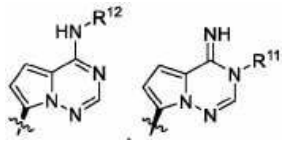
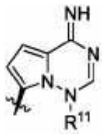
[0068] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이

고,

[0069] 여기서 R^8의 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되고;

[0070] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0071] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0072] 염기는 , 또는 이고;

[0073] R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

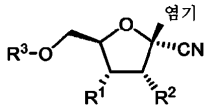
[0074] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

[0075] 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되고;

[0076] 각 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0077] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0078] [화학식 I]

[0079] 

[0080] 상기 화학식에서,

[0081] R^1은 -OH, -OC(=O)R^4, 또는 -OC(=O)OR^4이고;

[0082] R^2는 -OH, -OC(=O)R^5, 또는 -OC(=O)OR^5이거나; 또는

[0083] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O-, 또는 -OCHR^6O-를 형성하고;

[0084] R^3은 -C(=O)OR^7이고;

[0085] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0086] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; -OP(=O)$(OH)_2$; -OP(=O)$(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의

헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0087] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0088] R^4, R^5, 및 R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0089] R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

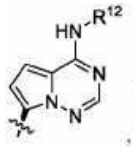
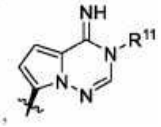
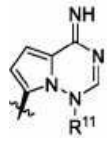
[0090] R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0091] 여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0092] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0093] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0094] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0095] 염기는 , , 또는  이고;

[0096] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

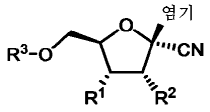
[0097] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0098] 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되고;

[0099] 각 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0100] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0101] [화학식 I]

[0102] 

[0103] 상기 화학식에서,

[0104] R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, 또는 $-OC(=O)OR^4$이고;

[0105] R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나; 또는

[0106] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

[0107] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0108] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0109] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0110] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^4, R^5, 및 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

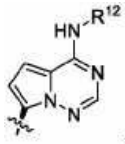
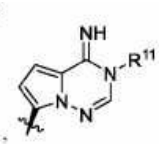
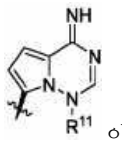
[0111] R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0112] 여기서 R^6의 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0113] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0114] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0115] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0116] 염기는  , 또는   이고;

[0117] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

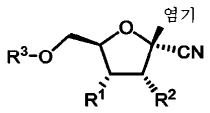
[0118] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0119] 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되고;

[0120] 각 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0121] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0122] [화학식 I]

[0123] 

[0124] 상기 화학식에서,

[0125] R^1은 -OH, -OC(=O)R^4, 또는 -OC(=O)OR^4이고;

[0126] R^2는 -OH, -OC(=O)R^5, 또는 -OC(=O)OR^5이거나; 또는

[0127] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-, -OP(=O)(OH)O-, 또는 -OCHR^{6}O-를 형성하고;

[0128] R^3은 -C(=O)OR^7이고;

[0129] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_2-C_8 알키닐; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0130] 여기서 R^4, R^5, 및 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$, -OR^8, -NR^9R^{10}, -OP(=O)$(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0131] 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

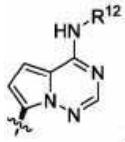
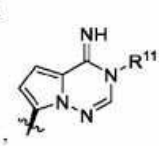
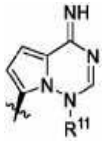
[0132] R^6은 H; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 또는 C_6-C_{10} 아릴이고,

[0133] 여기서 5원 내지 6원 헤테로아릴 및 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0134] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0135] 각각의 R^9는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0136] 각각의 R^{10}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0137] 염기는 , , 또는  이고;

[0138] R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0139] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

[0140] 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, -OP(=O)(OH)(OR^{14}), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되고;

[0141] 각 R^{14}는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 N, O, 및 S에서 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0142] 일부 실시형태에서, R^1은 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)R^4이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)OR^4이다.

[0143] 일부 실시형태에서, R^1은 -OP(=O)(OH)(OR^4)이다.

[0144] 일부 실시형태에서, R^2는 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -OC(=O)R^5이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -OC(=O)OR^5이다.

[0145] 일부 실시형태에서, R^2는 -OP(=O)(OH)(OR^5)이다.

[0146] 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(O)OR^4이고, R^2는 -OC(=O)R^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 -OC(=O)R^5 또는 -OC(=O)OR^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)R^4 또는 -OC(=O)OR^4이고, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 함께 동반해서 -OC(=O)O-를 형성한다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 함께 동반해서 -OP(=O)(OH)O-를 형성한다. 일부 실시형태에서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OCHR^6O-를 형성한다.

[0147] 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OC(=O)R^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 OH이고, R^2는 OC(=O)OR^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)R^4이고, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)OR^4이고, R^2는 OH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)OR^4이고, R^2는 -OC(=O)OR^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)R^4이고, R^2는 -OC(=O)OR^5이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)OR^4이고, R^2는 -OC(=O)R^5이다.

[0148] 일부 실시형태에서, R^1은 -OP(=O)(OH)(OR^4)이고, R^2는 -OH이다.

[0149] 일부 실시형태에서, R^1은 -OC(=O)CH_3이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -OC(=O)CH_3이다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 -OC(=O)CH_3이다.

[0150] 일부 실시형태에서,

[0151] R^1은 OH, OC(O)$CH(CH_3)_2$, 또는 OC(O)CH_3이고,

[0152] R^2는 OH, $OC(O)CH(CH_3)_2$, 또는 $OC(O)CH_3$이거나, 또는

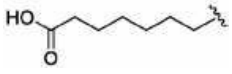
[0153] R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-를 형성한다.

[0154] 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^4의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0155] 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0156] 일부 실시형태에서, R^4는 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0157] 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$이다.

[0158] 일부 실시형태에서, R^4는 카르보닐, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, 및 $-OP(=O)(OH)_2$로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 카르보닐과 $-OR^8$로 치환된 C_2-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는  이다.

[0159] 일부 실시형태에서, R^4는 C_2-C_8 알케닐이다. 일부 실시형태에서, R^4는 C_4 알케닐이다. 일부 실시형태에서, R^4는  이다.

[0160] 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^5의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0161] 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치

환된다.

[0162] 일부 실시형태에서, R^5는 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시형태에서, R^5는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0163] 일부 실시형태에서, R^5는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$이다.

[0164] 일부 실시형태에서, R^5는 카르보닐, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, 및 $-OP(=O)(OH)_2$로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는 카르보닐과 $-OR^8$로 치환된 C_2-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^5는  이다.

[0165] 일부 실시형태에서, R^5는 C_2-C_8 알케닐이다. 일부 실시형태에서, R^5는 C_4 알케닐이다. 일부 실시형태에서, R^5는  이다.

[0166] 일부 실시형태에서, R^4와 R^5는 동일하다. 일부 실시형태에서, R^4와 R^5는 다르다. 일부 실시형태에서, R^4는 C_1-C_8 알킬이고, R^5는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이고, R^5는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH_3$이고, R^5는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-CH(CH_3)_2$이고, R^5는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0167] 일부 실시형태에서, R^6은 H이다. 일부 실시형태에서, R^6은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, 또는 $-C(CH_3)_3$이다. 일부 실시형태에서, R^6은 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-OCH_3$이다.

[0168] 일부 실시형태에서, R^6은 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0169] 일부 실시형태에서, R^6은 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 할로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 C_6-C_{10} 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 페닐이다.

[0170] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된

1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0171] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0172] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0173] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또

는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다. 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0174] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0175] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0176] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, $-OR^8$,

-OP(=O)(OH)$_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0177] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, -OR^8, -OP(=O)(OH)$_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0178] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 C_1-C_8 알킬, -OR^8, -OP(=O)(OH)$_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0179] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1 -C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 -OR^8, -OP(=O)(OH)$_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0180] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1 -C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴, 및 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 -OR^8, -OP(=O)(OH)$_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0181] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0182] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0183] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 C_1-C_8 알킬; $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0184] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0185] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0186] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0187] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로 아릴은 각각 C_1-C_8 알킬, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0188] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 각각 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0189] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0190] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 C_1-C_8 알킬; $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0191] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0192] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0193] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0194] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0195] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또

는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0196] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_8 알킬은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0197] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0198] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐이고, 여기서 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, 또는 C_2-C_8 알키닐은 각각 독립적으로, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0199] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬; 할로겐; 시아노; 카르보닐; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0200] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐; 시아노; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0201] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐; 시아노; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독

립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, R^7의 치환기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0202] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐; 시아노; $-N_3$; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0203] 일부 실시형태에서, R^7는 할로겐, 시아노, 카르보닐, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0204] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0205] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

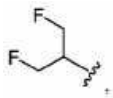
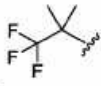
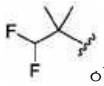
[0206] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

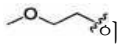
[0207] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

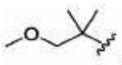
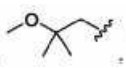
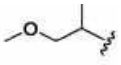
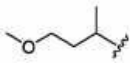
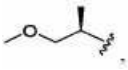
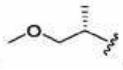
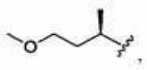
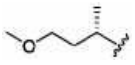
[0208] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다.

[0209] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의

치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

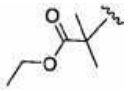
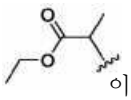
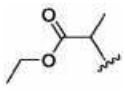
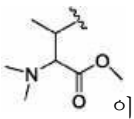
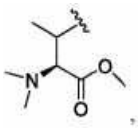
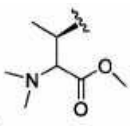
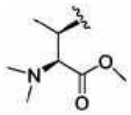
[0210] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -F 또는 -Cl로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

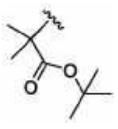
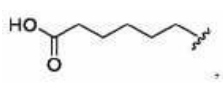
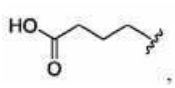
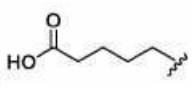
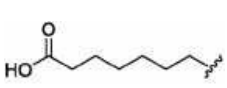
[0211] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$로 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-OCH_3$로 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

[0212] 일부 실시형태에서, R^7은 , , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , , 또는 이다.

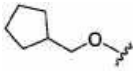
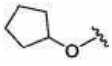
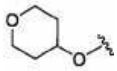
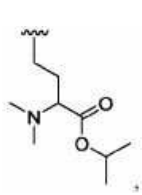
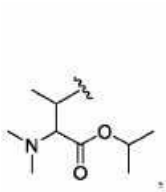
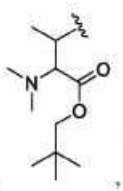
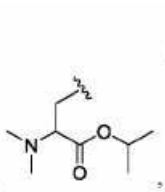
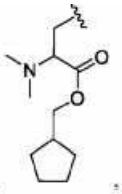
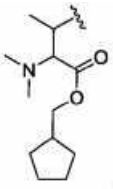
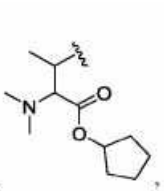
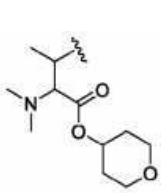
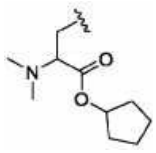
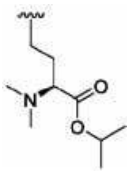
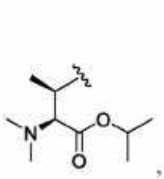
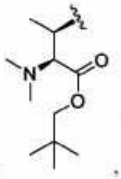
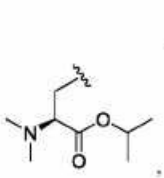
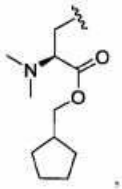
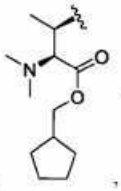
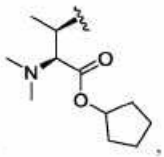
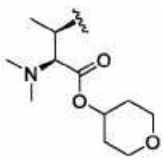
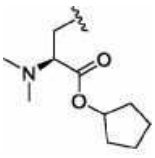
[0213] 일부 실시형태에서, R^7은 $-NR^9R^{10}$으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-N(CH_3)_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다.

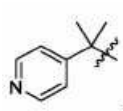
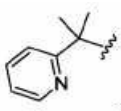
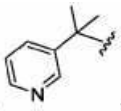
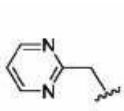
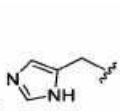
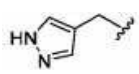
[0214] 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이다.

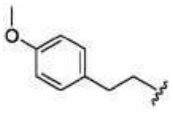
[0215] 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐과 $-OR^8$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7는 카르보닐과 $-OCH_2CH_3$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐과 $-NR^9R^{10}$으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐과 $-N(CH_3)_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , 또는 이다.

[0216] 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐과 $-OC(CH_3)_3$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐과 -OH로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , , 또는 이다.

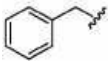
[0217] 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-NR^9R^{10}$, 및 $-OR^8$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보

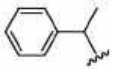
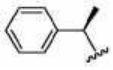
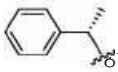
닐, $-N(CH_3)_2$, 및 $-OCH_3$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-N(CH_3)_2$, 및 $-OCH(CH_3)_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-N(CH_3)_2$, 및 $-OCH_2C(CH_3)_3$으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-N(CH_3)_2$, 및 로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-N(CH_3)_2$, 및 로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 카르보닐, $-N(CH_3)_2$, 및 로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , , , , , , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , , , , , , , 또는 이다.

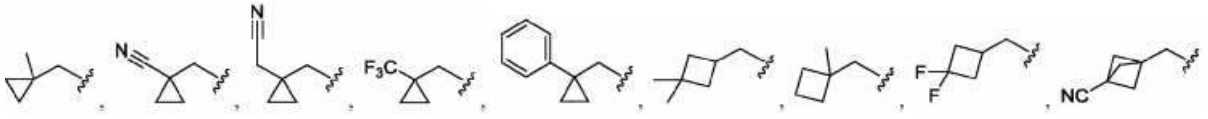
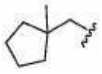
[0218] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피리디닐, 피리미디닐, 또는 이미다졸릴로 치환된 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , , , , 또는 이다.

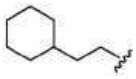
[0219] 일부 실시형태에서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, C_1-C_6 알킬, 및 OR^8로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 OR^8로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

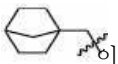
[0220] 일부 실시형태에서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 페닐로 치환된 C_1-C_4 알킬이

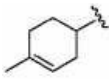
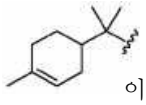
다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

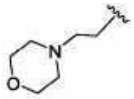
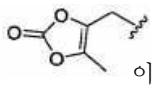
[0221] 일부 실시형태에서, R^7은  이다. 일부 실시형태에서, R^7은  또는  이다.

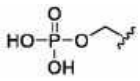
[0222] 일부 실시형태에서, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는  이다.

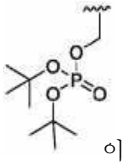
[0223] 일부 실시형태에서, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_4-C_7 카르보사이클릴로 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  로 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

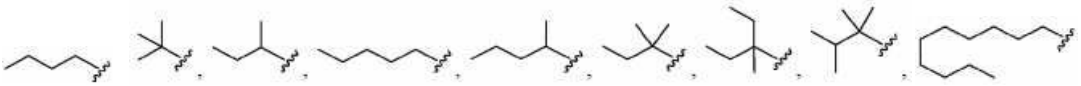
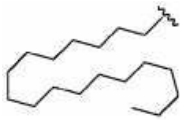
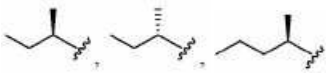
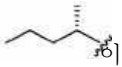
[0224] 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는  이다.

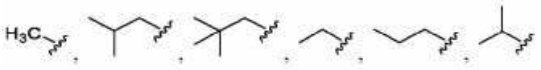
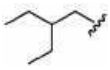
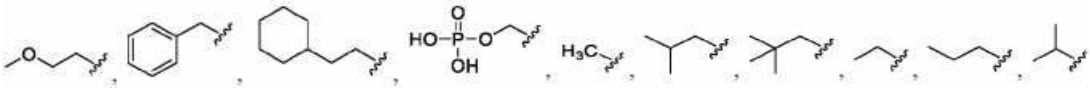
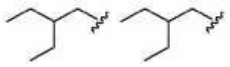
[0225] 일부 실시형태에서, R^7은  로 치환된 C_{2-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0226] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다. 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^7의 4원 내지 6원 헤테로사이클릴 치환기는 C_1-C_8 알킬 및 카르보닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0227] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OP(=O)(OH)_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-OP(=O)(OH)_2$로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0228] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OP(=O)(OR^8)_2$로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

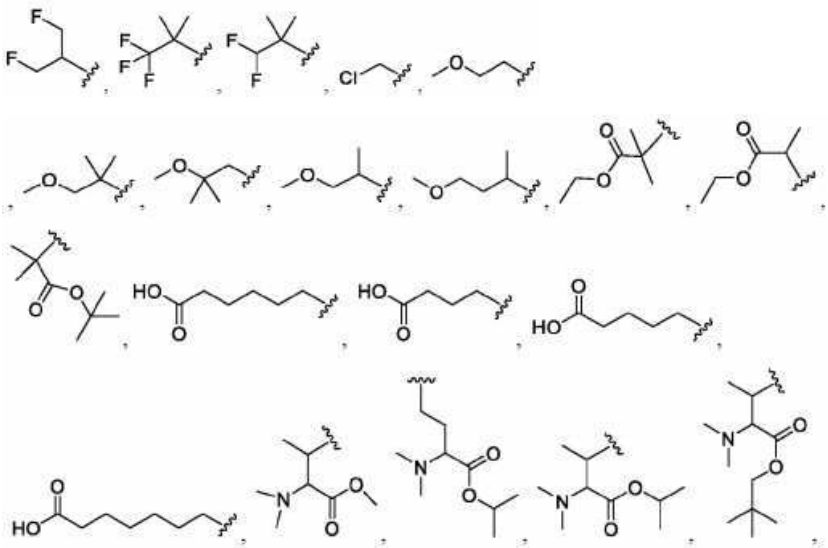
[0229] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_{20} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는 이다.

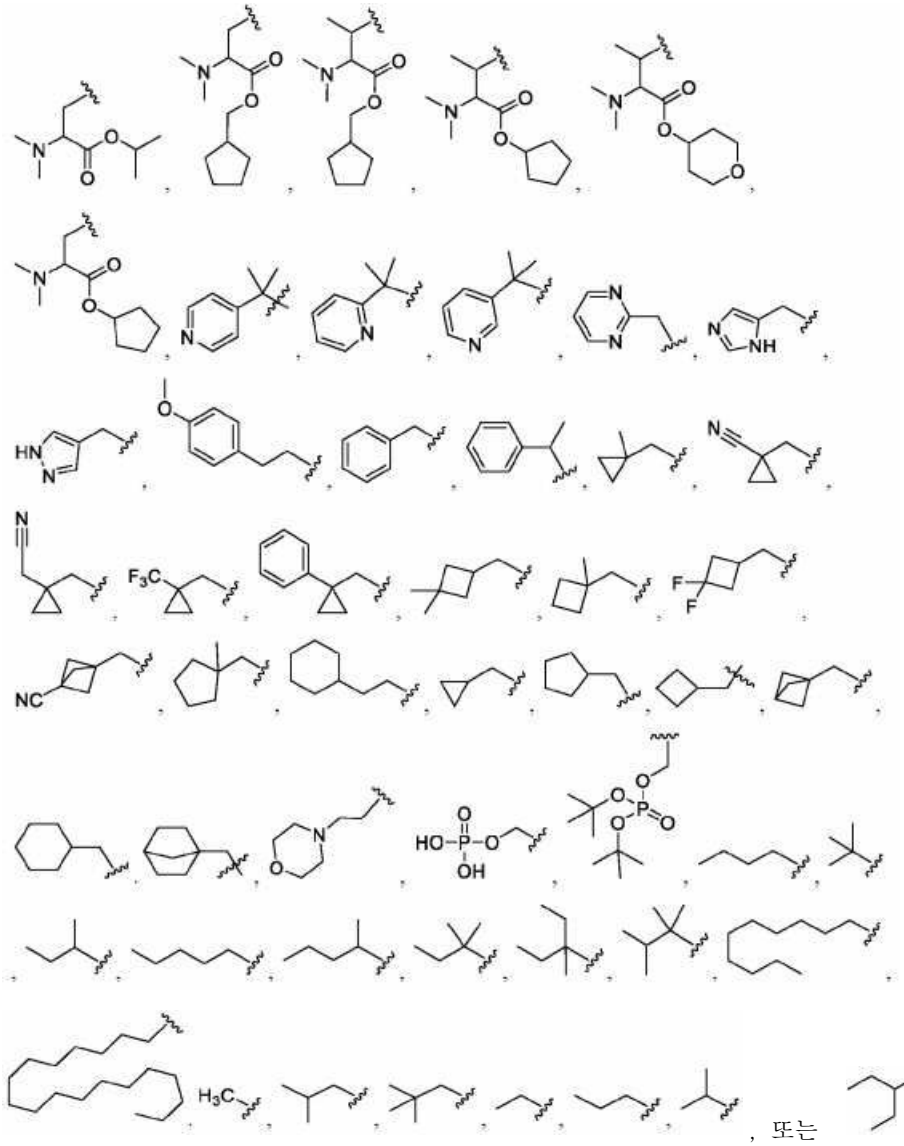
[0230] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는 이다.

[0231] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

[0232] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_3 알킬이고, R^1 및 R^2는 모두 -OC(=O)CH $_3$이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이고, R^1 및 R^2는 모두 -OC(=O)CH_3이다. 일부 실시형태에서, R^7은 이고, R^1 및 R^2는 모두 -OC(=O)CH_3이다.

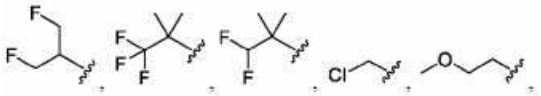
[0233] 일부 실시형태에서, R^7은

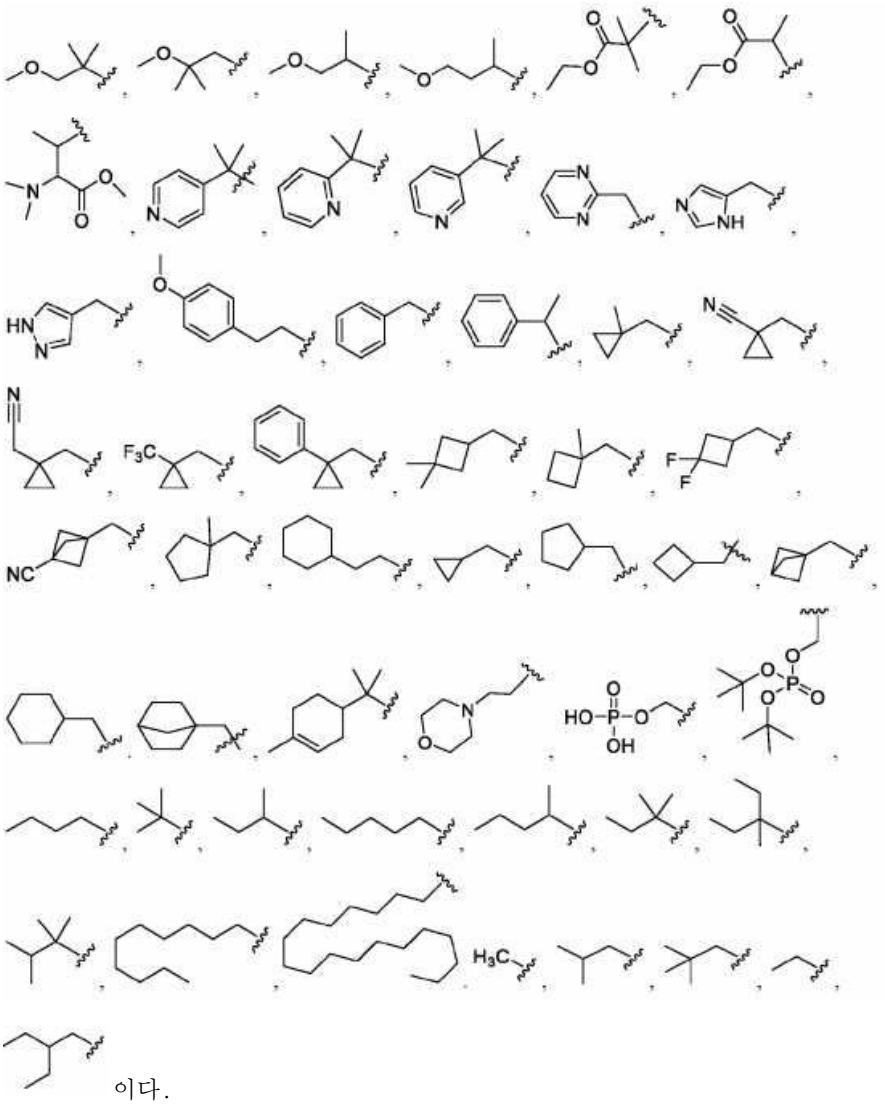




, 또는 이다.

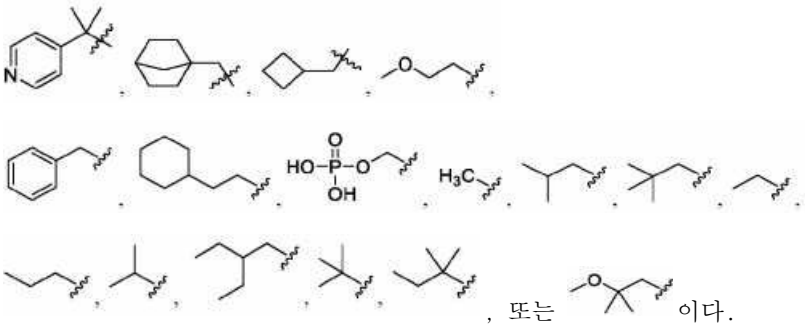
[0234] 일부 실시형태에서, R^7은





이다.

[0235] 일부 실시형태에서, R^7은



이다.

[0236] 일부 실시형태에서, R^7은 C_2-C_8 알케닐이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0237] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 카르보사이클릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0238] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴,

및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0239] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0240] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0241] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

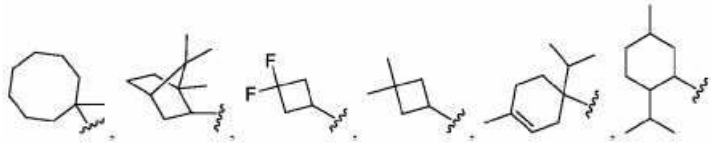
[0242] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

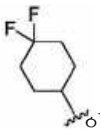
[0243] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

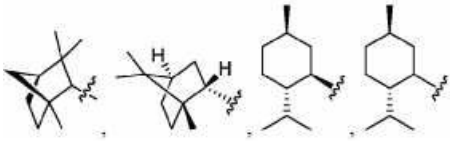
[0244] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다.

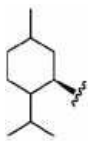
[0245] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환된 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은

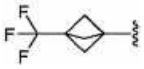


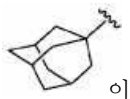


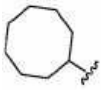
, 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^7은

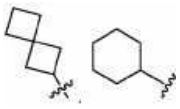


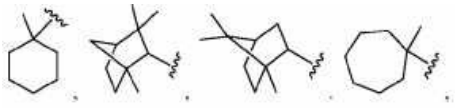
, 또는 이다.

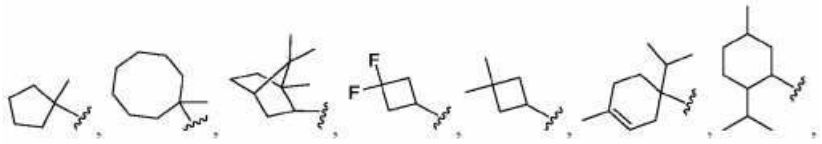
[0246] 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

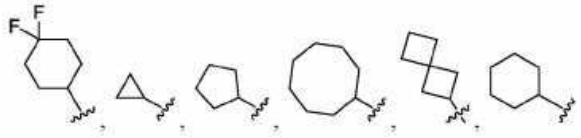
[0247] 일부 실시형태에서, R^7은 C_3-C_{10} 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

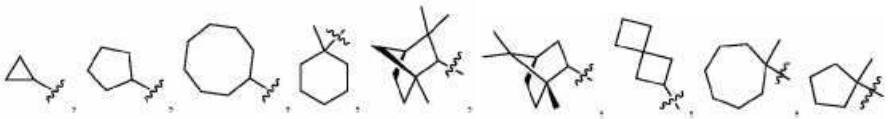
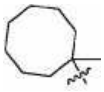
[0248] 일부 실시형태에서, R^7은 C_3-C_8 카르보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , , 또는  이다.

[0249] 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는  이다.

[0250] 일부 실시형태에서, R^7은 



, 또는  이다.

[0251] 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는  이다.

[0252] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

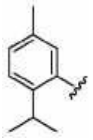
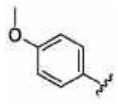
[0253] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 6개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0254] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 6개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

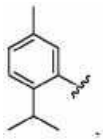
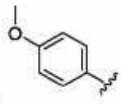
[0255] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 6개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0256] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이다.

[0257] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0258] 일부 실시형태에서, R^7은 C_1-C_8 알킬 및 $-OR^8$로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서,  또는 .

[0259] 일부 실시형태에서, R^7은 이다.

[0260] 일부 실시형태에서, R^7은 , , 또는 이다.

[0261] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0262] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0263] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0264] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다.

[0265] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로사이클릴이다.

[0266] 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0267] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다.

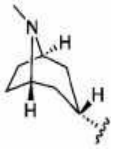
[0268] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0269] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다.

[0270] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 헤테로사이클릴이다.

[0271] 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0272] 일부 실시형태에서, R^7은 ,  또는  이다.

[0273] 일부 실시형태에서, R^7은  이다. 일부 실시형태에서, R^7은  이다.

[0274] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 R^7의 치환기 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0275] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐은 할로, 시아노, 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0276] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이다.

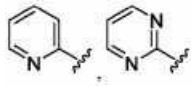
[0277] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이다.

[0278] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아

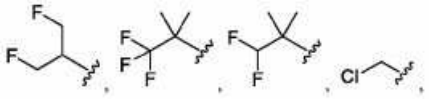
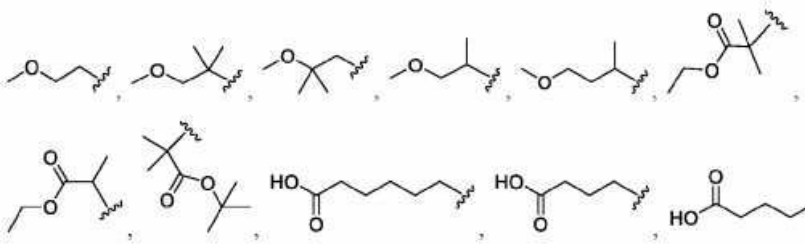
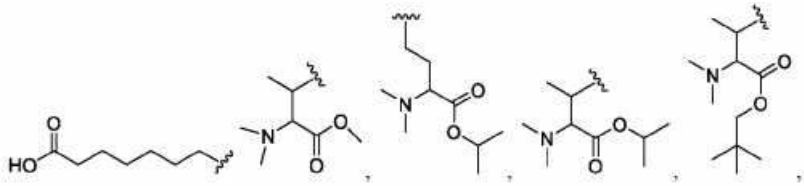
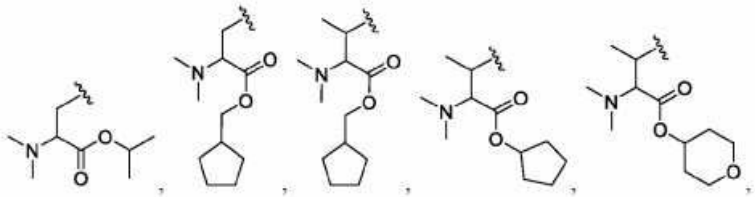
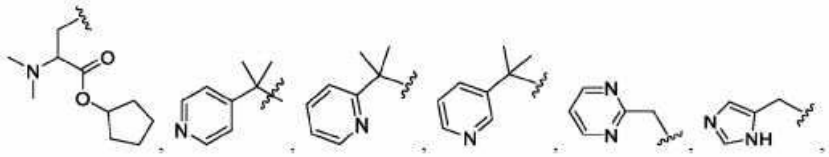
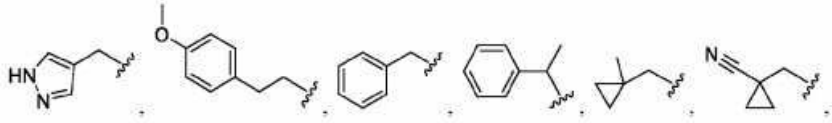
릴이다.

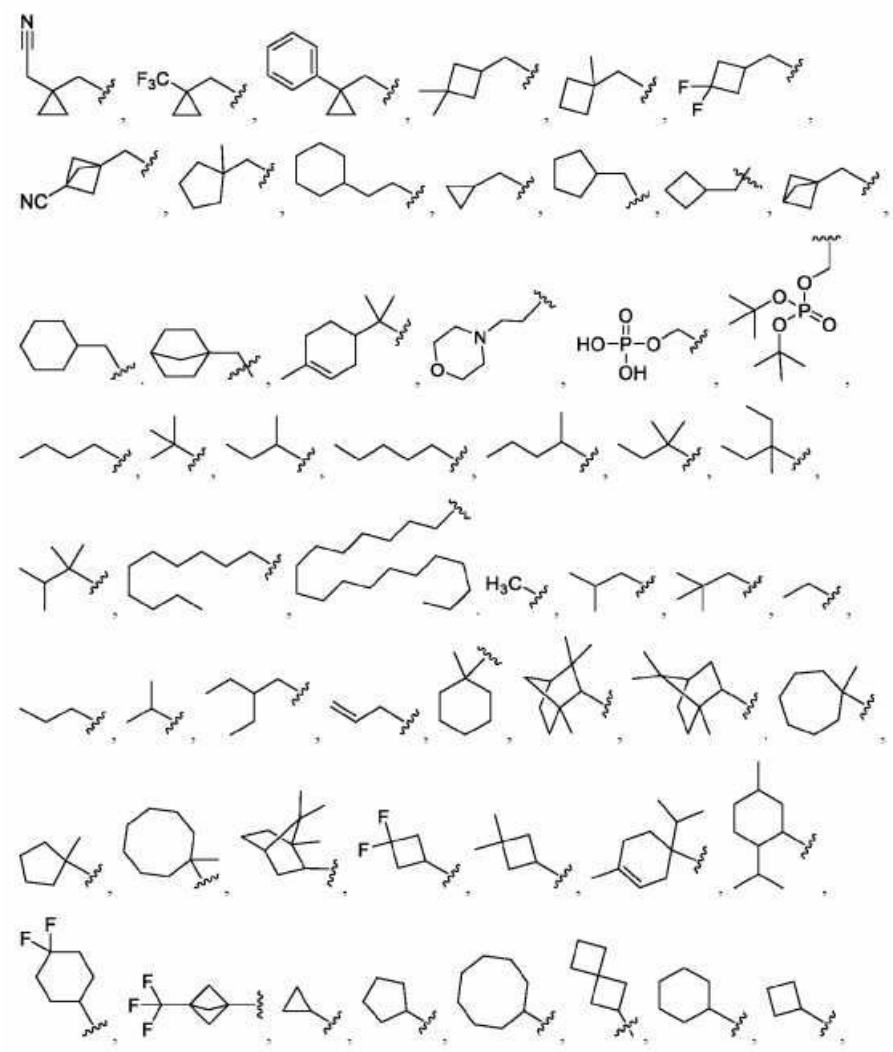
[0279] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다.

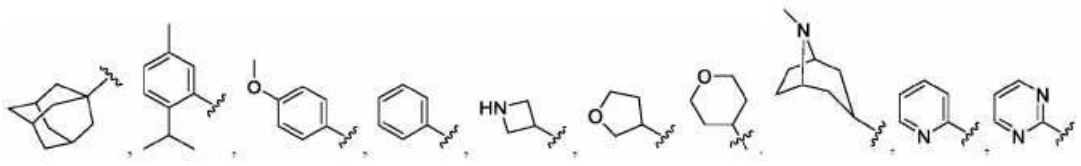
[0280] 일부 실시형태에서, R^7은 할로겐, 시아노, 및 $-NR^9R^{10}$으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다.

[0281] 일부 실시형태에서, R^7은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^7은 , 또는 이다.

[0282] 일부 실시형태에서, R^7은



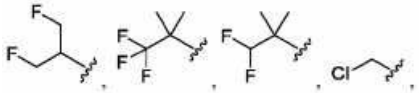


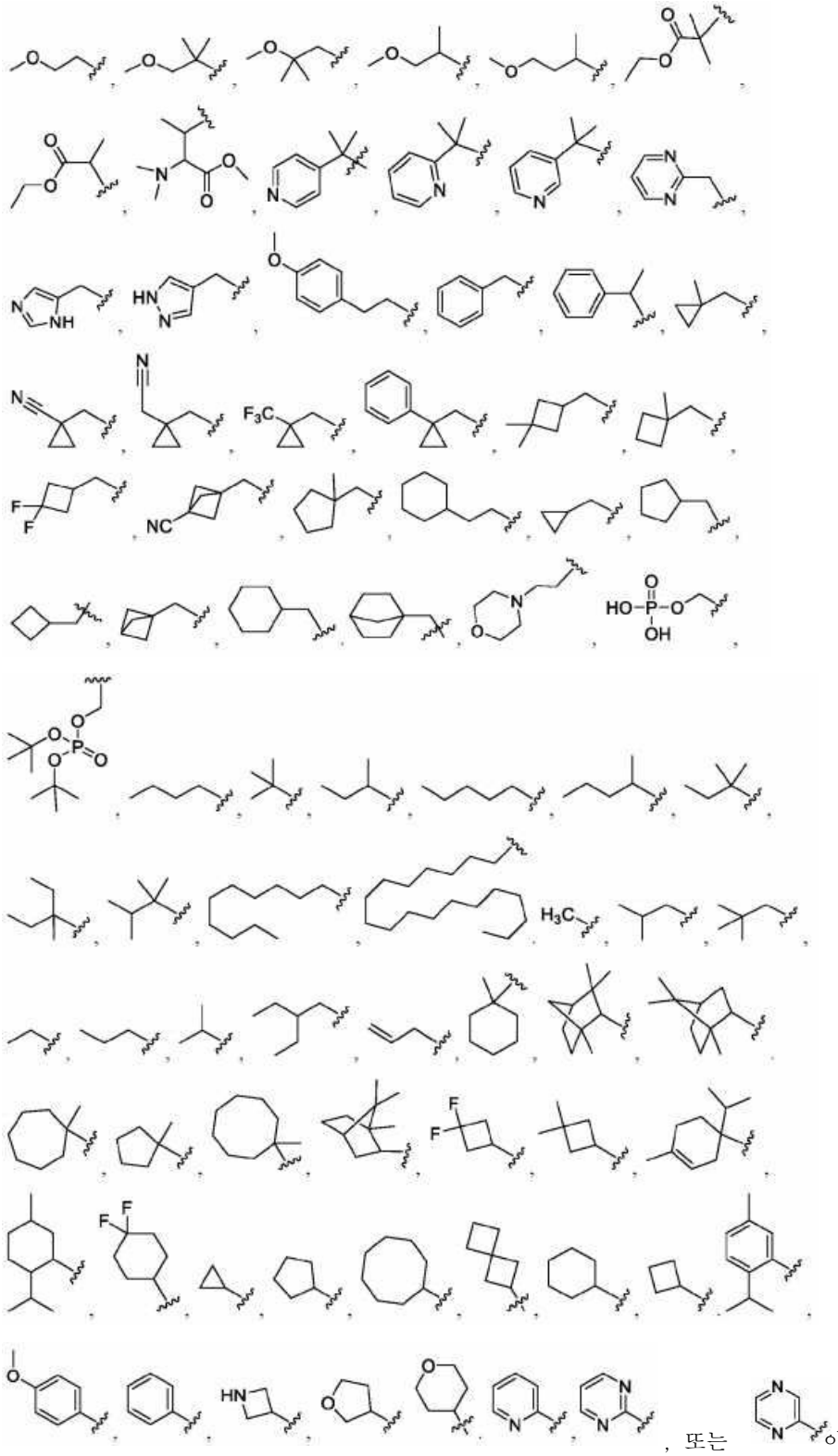
, 또는



이다.

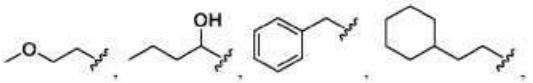
[0283] 일부 실시형태에서, R^7은

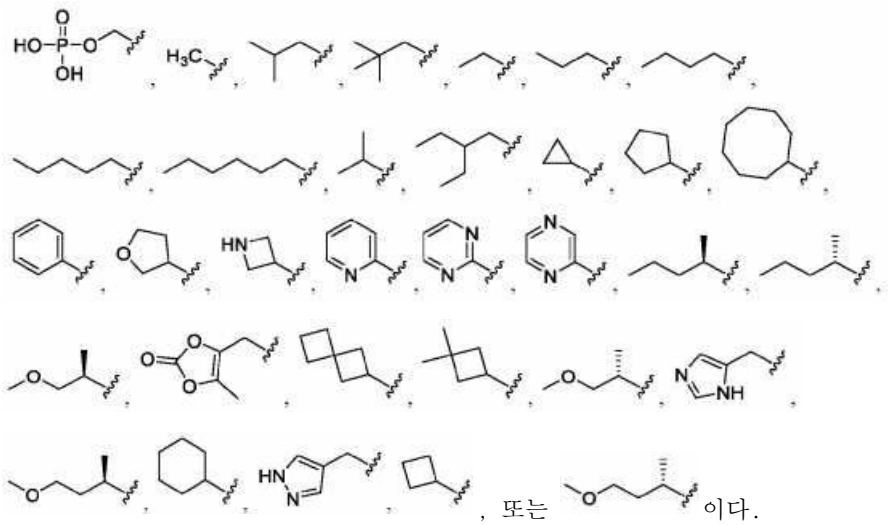




, 또는 이다.

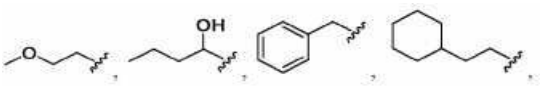
[0284] 일부 실시형태에서, R^7은

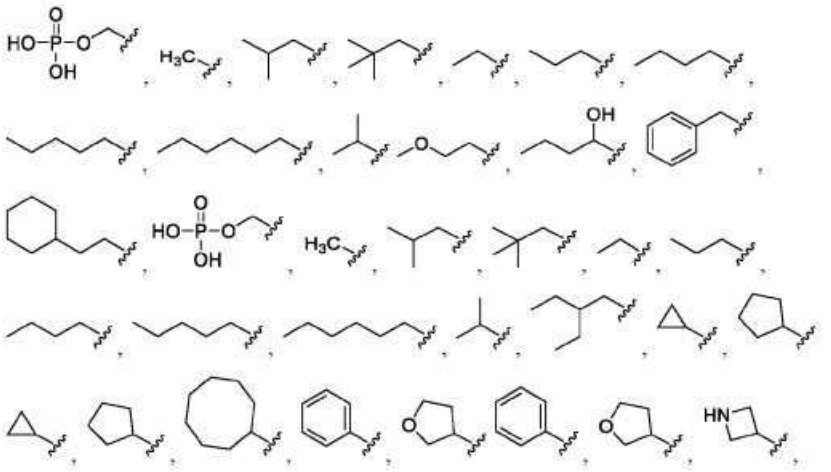




, 또는 이다.

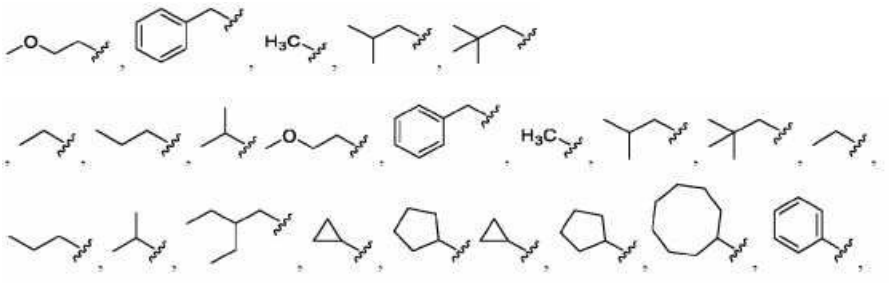
[0285] 일부 실시형태에서, R^7은





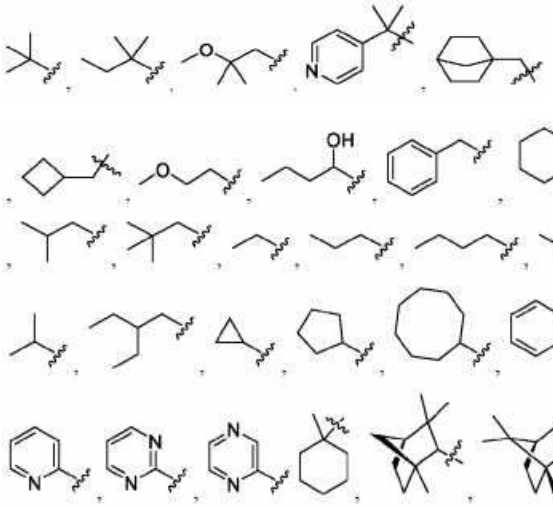
또는 이다.

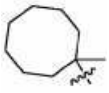
[0286] 일부 실시형태에서, R^7은



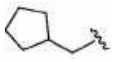
, 또는 이다.

[0287] 일부 실시형태에서, R^7은



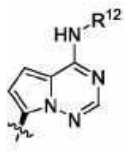
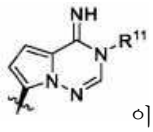
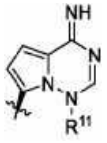
[0288] , 또는  이다.

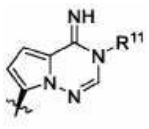
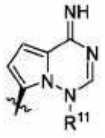
[0289] 일부 실시형태에서, R^8은 H이다. 일부 실시형태에서, R8은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^8은 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^8는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

[0290] 일부 실시형태에서, R^8은  이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다. 일부 실시형태에서, R^8은 C_3-C_6 사이클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^8은  이다. 일부 실시형태에서, R^8은 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^8은  이다.

[0291] 일부 실시형태에서, R^9는 H이다. 일부 실시형태에서, R^9는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^9는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^9는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^9는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

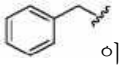
[0292] 일부 실시형태에서, R^{10}은 H이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

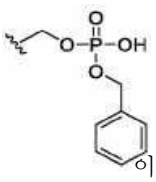
[0293] 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다. 일부 실시형태에서, 염기는  이다.

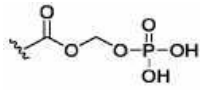
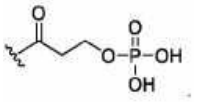
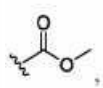
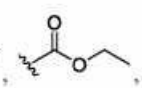
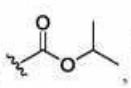
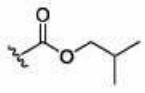
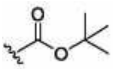
[0294] 일부 실시형태에서, 염기는  또는  이다.

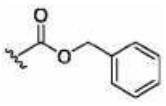
[0295] 일부 실시형태에서, R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{11}은 -(CH_2)OP(=O)(OH)(OR^{14})이다.

[0296] 일부 실시형태에서, R^{14}는 H이다. 일부 실시형태에서, R^{14}는 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0297] 일부 실시형태에서, R^{14}는 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{14}는 할로겐, 시아노, 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{14}는 하나의 페닐로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{14}는  이다.

[0298] 일부 실시형태에서, R^{11}은 -(CH_2)OP(=O)($OH)_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{11}은  이다.

[0299] 일부 실시형태에서, R^{12}는 H이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 -C(=O)R^{13}이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 -C(=O)(CH_2)$_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 -C(=O)OR^{13}이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 -C(=O)O$CH_2CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는 -C(=O)O$CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 -C(=O)(CH_2)$_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는  이다. 일부 실시형태에서, R^{12}는      , 또는  이다.

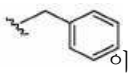
[0300] 일부 실시형태에서, R^{12}는  이다.

[0301] 일부 실시형태에서, R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고; 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐, 시아노, -OP(=O)(OH)(OR^{14}), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, R^{13}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{13}의 치환기 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환된다.

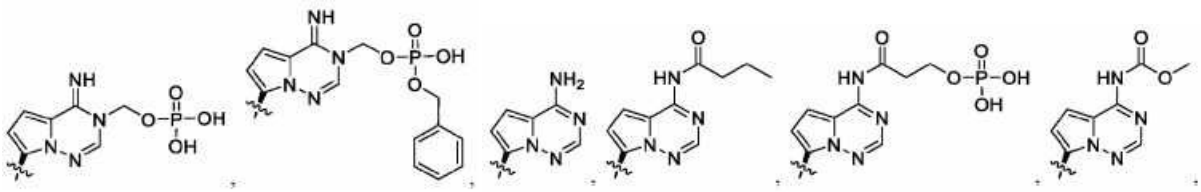
[0302] 일부 실시형태에서, R^{13}은 H이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고; 여기서 R^{13}의 C_1-C_8 알킬은 할로겐,

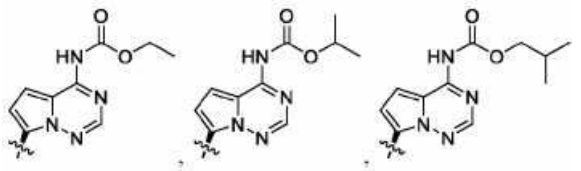
시아노, -OP(=O)(OH)(OR^{14}), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 페닐은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 -CH_3, -CH_2CH_3, -$(CH_2)_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -$(CH_2)_3CH_3$, 또는 -$C(CH_3)_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 -$CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 -$(CH_2)_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 -(CH_2)OP(=O)$(OH)_2$이다.

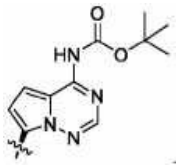
[0303] 일부 실시형태에서, R^{13}은 -$(CH_2)CH(CH_3)_2$이다.

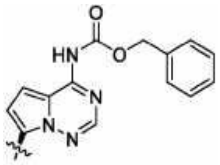
[0304] 일부 실시형태에서, R^{13}은 페닐로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{13}은 이다.

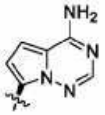
[0305] 일부 실시형태에서, 염기는





, 또는 이다.

[0306] 일부 실시형태에서, 염기는 이다.

[0307] 일부 실시형태에서, 염기는 이다.

[0308] 일부 실시형태에서,

[0309] R^{1}은 -OH 또는 -OC(=O)R^{4}이고;

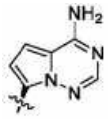
[0310] R^{2}는 -OH 또는 -OC(=O)R^{5}이고;

[0311] R^{3}은 -C(=O)OR^{7}이고;

[0312] R^{4}는 C_1-C_3 알킬이고;

[0313] R^{5}는 C_1-C_3 알킬이고;

[0314] R^{7}은 C_1-C_6 알킬 또는 C_6-C_8 카르보사이클릴이고;

[0315] 염기는  이다.

[0316] 일부 실시형태에서,

[0317] R^1은 $-OC(=O)R^4$이고;

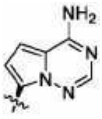
[0318] R^2는 $-OC(=O)R^5$이고;

[0319] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0320] R^4는 C_1-C_3 알킬이고;

[0321] R^5는 C_1-C_3 알킬이고;

[0322] R^7은 C_1-C_6 알킬이고;

[0323] 염기는  이다.

[0324] 일부 실시형태에서,

[0325] R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, $-OC(=O)OR^4$, 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^4)$이고;

[0326] R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나; 또는

[0327] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

[0328] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0329] R^4는 C_1-C_8 알킬 또는 C_2-C_8 알케닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬은 카르보닐 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0330] R^5는 C_1-C_8 알킬 또는 C_2-C_8 알케닐이고;

[0331] R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0332] 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_{10} 카르보사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 또는 4원 내지 8원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 카르보닐; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0333] 여기서 R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0334] R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로

선택적으로 치환되고,

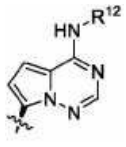
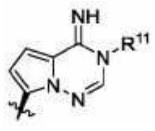
[0335] R^7의 치환기 페닐은 $-OR^8$로 선택적으로 치환되고;

[0336] R^6은 C_1-C_6 알콕시 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0337] 각각의 R^8은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고,

[0338] 여기서 R^8의 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0339] R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0340] 염기는  또는  이고;

[0341] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0342] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0343] 각각의 R^{13}은 독립적으로, 페닐 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고;

[0344] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0345] 일부 실시형태에서,

[0346] R^1은 -OH, $-OC(=O)R^4$, 또는 $-OC(=O)OR^4$이고;

[0347] R^2는 -OH, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나; 또는

[0348] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

[0349] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0350] R^4는 C_1-C_8 알킬 또는 C_2-C_8 알케닐이고, 여기서 R^4의 C_1-C_8 알킬은 카르보닐 및 $-OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0351] R^5는 C_1-C_8 알킬 또는 C_2-C_8 알케닐이고;

[0352] R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0353] 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 카르보닐; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0354] R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택

된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

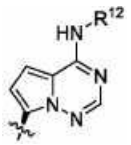
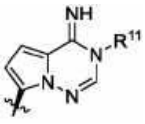
[0355] R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0356] R^7의 치환기 페닐은 $-OR^8$로 선택적으로 치환되고;

[0357] R^6은 C_1-C_6 알콕시 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0358] 각각의 R^8은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0359] R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0360] 염기는  또는  이고;

[0361] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0362] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0363] 각각의 R^{13}은 독립적으로, 페닐 또는 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고;

[0364] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0365] 일부 실시형태에서,

[0366] R^1은 $-OH$, $-OC(=O)R^4$, 또는 $-OC(=O)OR^4$이고;

[0367] R^2는 $-OH$, $-OC(=O)R^5$, 또는 $-OC(=O)OR^5$이거나; 또는

[0368] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$, $-OP(=O)(OH)O-$, 또는 $-OCHR^6O-$를 형성하고;

[0369] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0370] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬이고;

[0371] R^7은 C_1-C_{20} 알킬; C_2-C_8 알케닐; C_3-C_{10} 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0372] 여기서 R^7의 C_1-C_{20} 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 또는 C_6-C_{10} 아릴은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; 할로겐; 카르보닐; $-OR^8$; $-NR^9R^{10}$; $-OP(=O)(OH)_2$; $-OP(=O)(OR^8)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0373] R^7의 치환기 C_3-C_8 카르보사이클릴은 C_1-C_8 알킬, 할로겐, $-CF_3$, 시아노, $-CH_2CN$, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

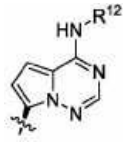
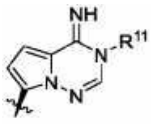
[0374] R^7의 치환기인 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 치환기로

선택적으로 치환되고,

[0375] R^7의 치환기 페닐은 $-OR^8$로 선택적으로 치환되고;

[0376] R^6은 C_1-C_6 알콕시 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0377] R^8, R^9, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0378] 염기는  또는  이고;

[0379] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0380] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0381] 각각의 R^{13}은 독립적으로, $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이고;

[0382] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0383] 일부 실시형태에서,

[0384] R^1은 -OH 또는 $-OC(=O)R^4$이고;

[0385] R^2는 -OH 또는 $-OC(=O)R^5$이거나;

[0386] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$ 또는 $-OP(=O)(OH)O-$를 형성하고;

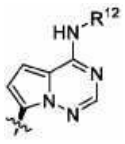
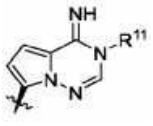
[0387] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0388] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로, C^1-C^8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0389] 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; $-OR^8$; $-OP(=O)(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0390] 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0391] 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0392] 염기는  또는  이고;

[0393] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0394] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0395] R^{13}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_8 알킬이고;

[0396] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0397] 일부 실시형태에서,

[0398] R^1은 -OH 또는 -OC(=O)R^4이고;

[0399] R^2는 -OH 또는 -OC(=O)R^5이거나;

[0400] R^1 및 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O- 또는 -OP(=O)(OH)O-를 형성하고;

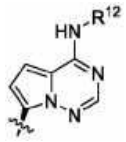
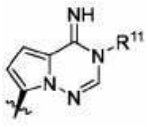
[0401] R^3은 -C(=O)OR^7이고;

[0402] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0403] 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, -OR^8; -OP(=O)$(OH)_2$; C_3-C_8 카르보사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴; 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 선택적으로 치환되고,

[0404] 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 카르보닐 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0405] 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0406] 염기는  또는  이고;

[0407] R^{11}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0408] R^{12}는 H, -C(=O)R^{13}, 또는 -C(=O)OR^{13}이고;

[0409] R^{13}은 -OP(=O)(OH)(OR^{14})로 선택적으로 치환되는 C_1-C_8 알킬이고;

[0410] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0411] 일부 실시형태에서,

[0412] R^1은 -OH 또는 -OC(=O)R^4이고;

[0413] R^2는 -OH 또는 -OC(=O)R^5이거나;

[0414] 일부 실시형태에서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 -OC(=O)O-를 형성하고;

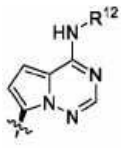
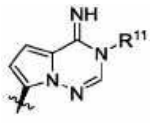
[0415] R^3은 -C(=O)OR^7이고;

[0416] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로, C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된

1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고,

[0417] 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, $-OR^8$, $-OP(=O)(OH)_2$, C_3-C_8 카르보사이클릴, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0418] 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0419] 염기는  또는  이고;

[0420] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0421] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

[0422] R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고;

[0423] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

[0424] 일부 실시형태에서,

[0425] R^1은 -OH 또는 $-OC(=O)R^4$이고;

[0426] R^2는 -OH 또는 $-OC(=O)R^5$이거나;

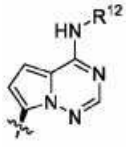
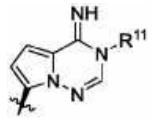
[0427] 일부 실시형태에서, R^1과 R^2가 함께 동반하여 $-OC(=O)O-$를 형성하고;

[0428] R^3은 $-C(=O)OR^7$이고;

[0429] R^4, R^5, 및 R^7은 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬; C_3-C_8 카르보사이클릴; C_6-C_{10} 아릴; 또는 N, O, 및 S로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고,

[0430] 여기서 R^7의 C_1-C_8 알킬은 각각 독립적으로, $-OR^8$ 및 페닐로 이루어진 군에서 선택된 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0431] 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

[0432] 염기는  또는  이고;

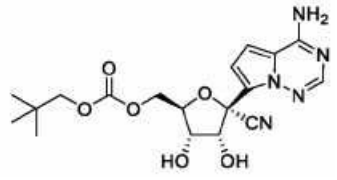
[0433] R^{11}은 $-OP(=O)(OH)(OR^{14})$로 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;

[0434] R^{12}는 H, $-C(=O)R^{13}$, 또는 $-C(=O)OR^{13}$이고;

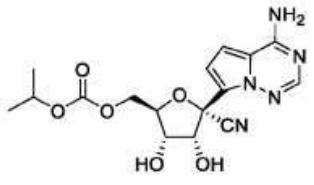
[0435] R^{13}은 C_1-C_8 알킬이고;

[0436] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이고, 여기서 R^{14}의 C_1-C_8 알킬은 페닐로 선택적으로 치환된다.

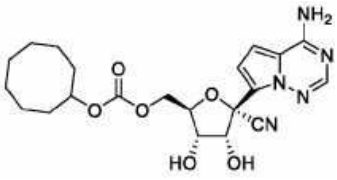
[0437] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0438]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

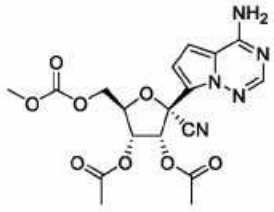
[0439] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0440]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

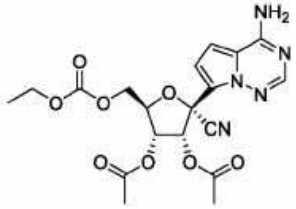
[0441] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0442]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

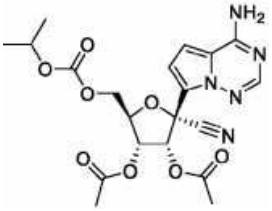
[0443] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0444]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

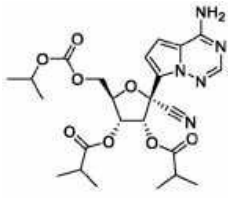
[0445] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0446]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

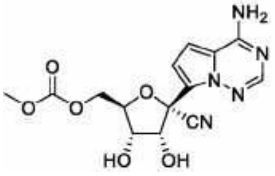
[0447] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0448]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

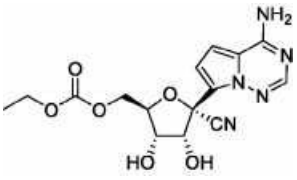
[0449] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0450]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

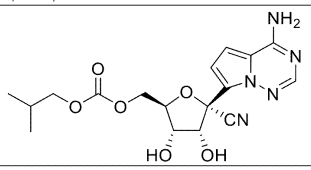
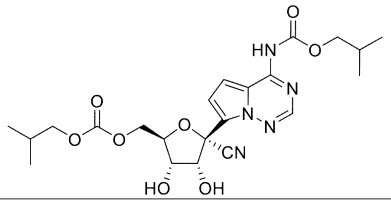
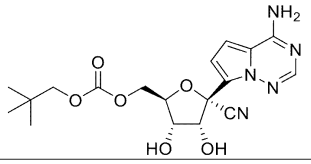
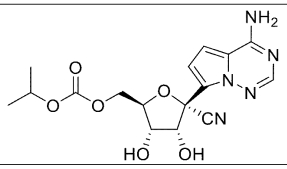
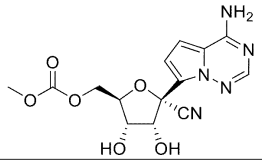
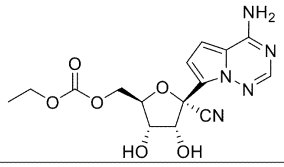
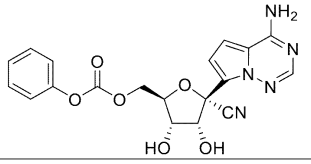
[0451] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

[0452]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0453] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

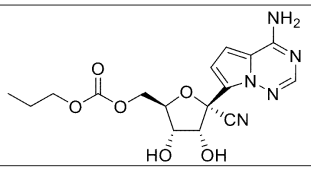
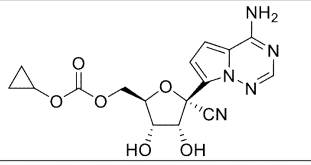
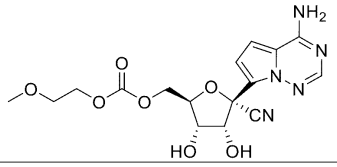
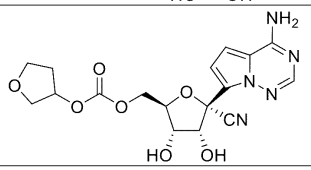
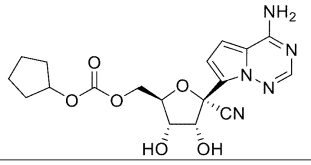
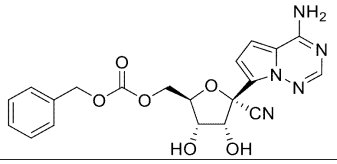
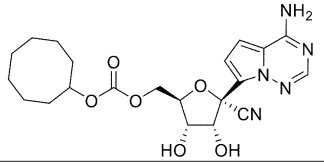
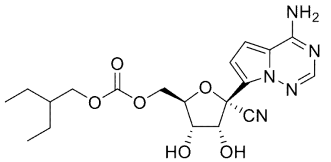
[0454]  또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

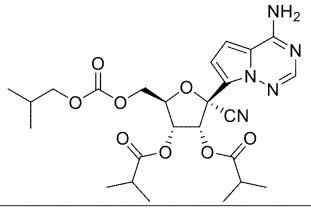
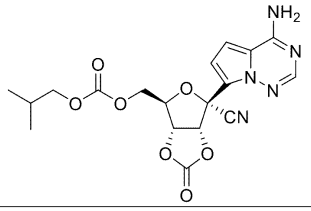
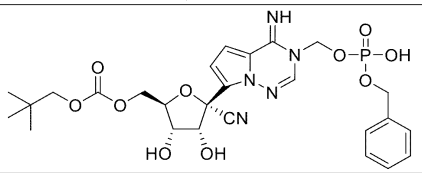
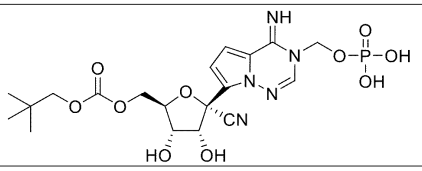
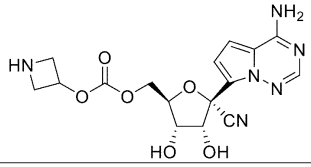
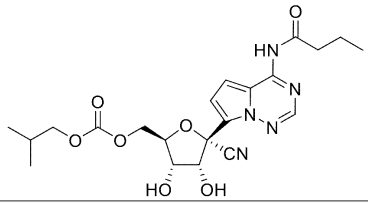
[0455] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1	1	
실시예 2	2	
실시예 3	3	
실시예 4	4	
실시예 5	5	
실시예 6	6	
실시예 7	7	

[0456]

[0457]

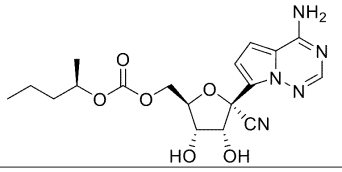
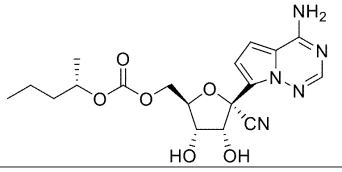
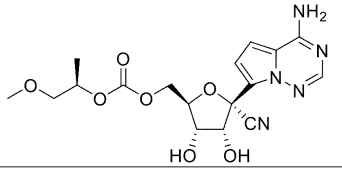
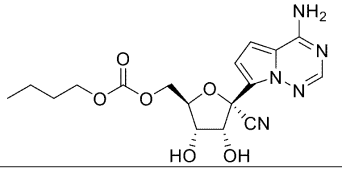
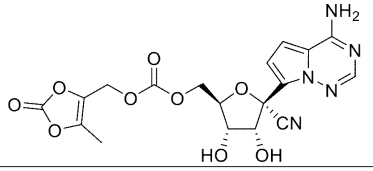
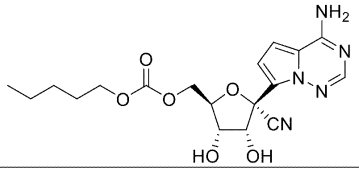
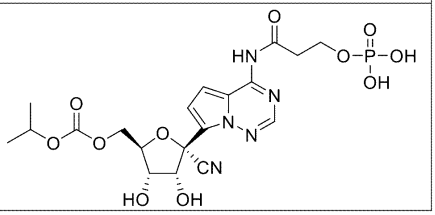
실시예 8	8	
실시예 9	9	
실시예 10	10	
실시예 11	11	
실시예 12	12	
실시예 13	13	
실시예 14	14	
실시예 15	15	

실시예 16	16	
실시예 17	17	
실시예 18	18	
실시예 19	19	
실시예 20	20	
실시예 21	21	

[0458]

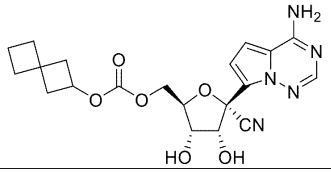
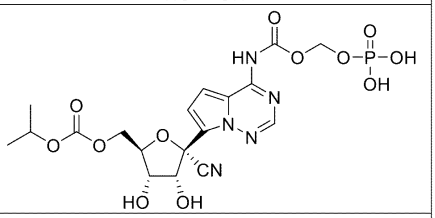
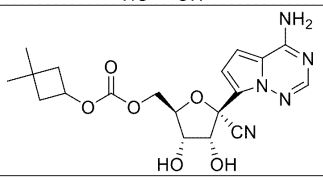
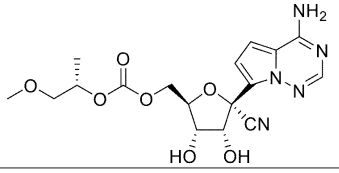
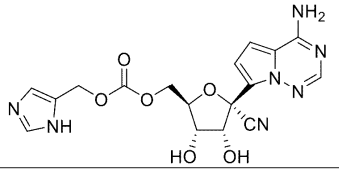
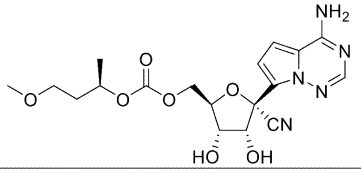
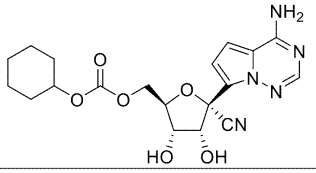
[0459] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

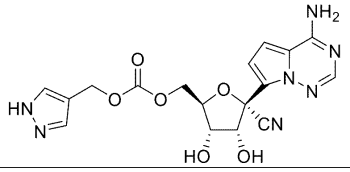
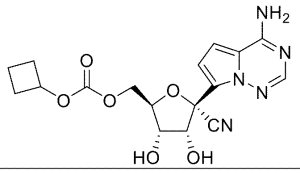
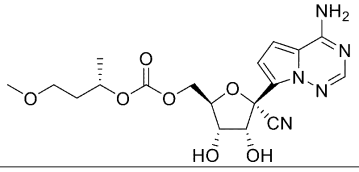
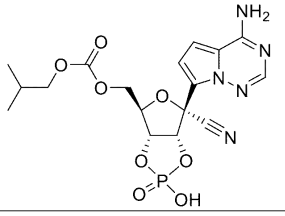
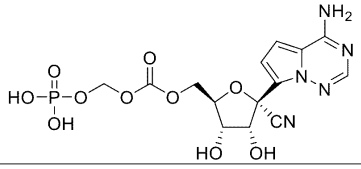
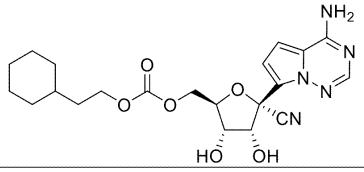
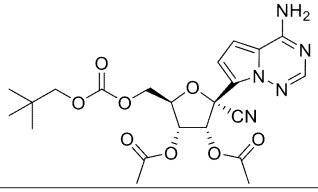
[0460] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

실시예 번호	화합물 번호	구조식
	22	
	23	
	24	
	25	
실시예 80	26	
실시예 74	27	
	28	

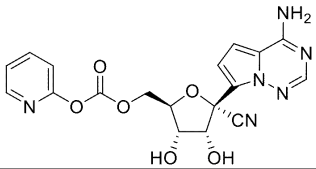
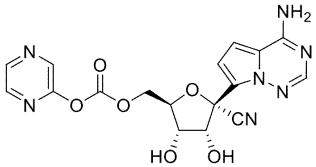
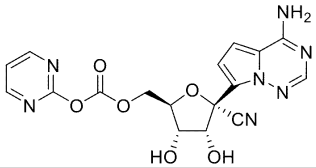
[0461]

[0462]

실시예 30	29	
	30	
실시예 72	31	
	32	
	33	
	34	
실시예 38	35	

	36	
실시예 81	37	
	38	
	39	
실시예 95	40	
	41	
	42	

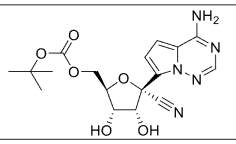
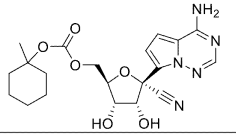
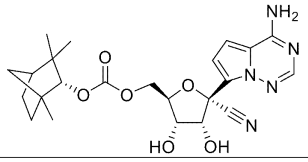
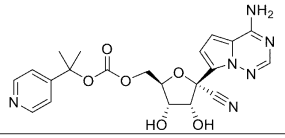
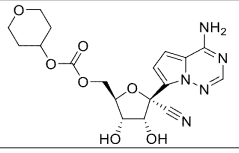
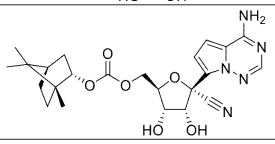
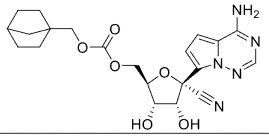
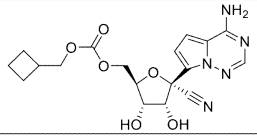
[0463]

	43	
	44	
	45	

[0464]

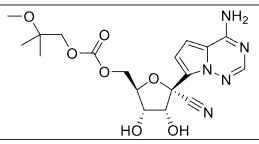
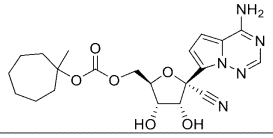
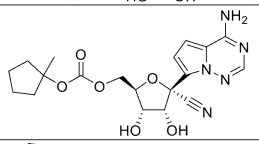
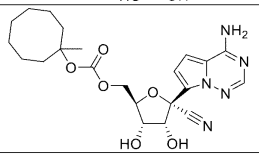
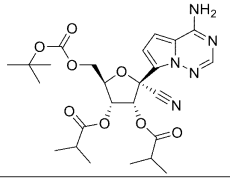
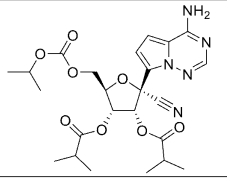
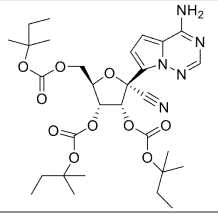
[0465] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0466] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

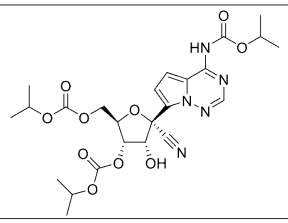
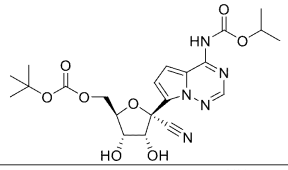
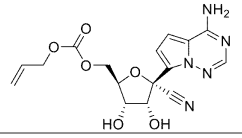
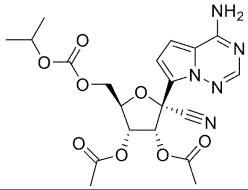
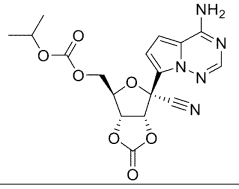
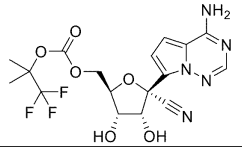
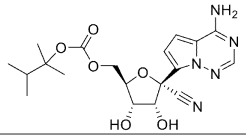
실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 22	46	
실시예 23	47	
실시예 24	48	
실시예 25	49	
실시예 26	50	
실시예 27	51	
실시예 28	52	
실시예 29	53	

[0467]

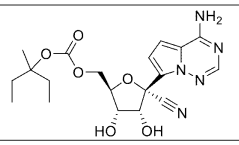
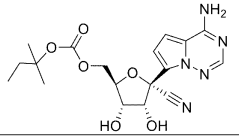
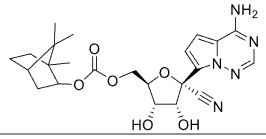
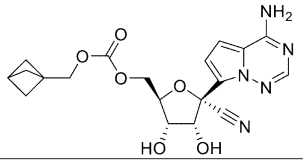
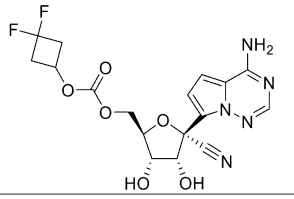
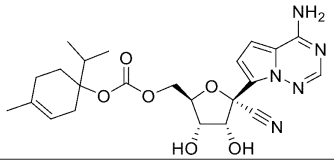
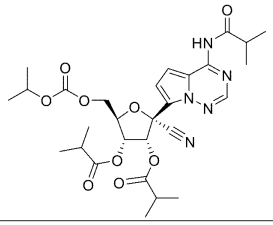
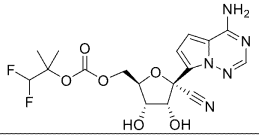
[0468]

실시예 31	54	
실시예 32	55	
실시예 33	56	
실시예 34	57	
실시예 35	58	
실시예 36	59	
실시예 37	60	

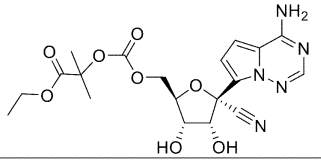
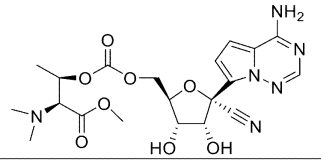
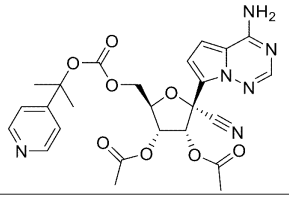
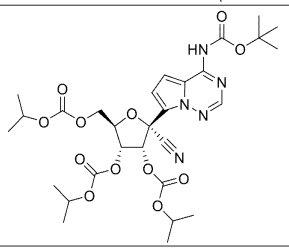
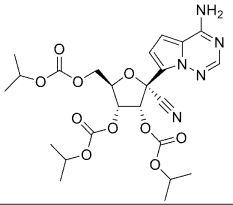
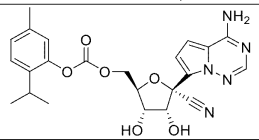
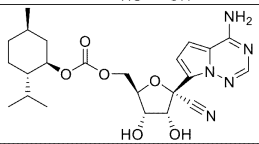
[0469]

실시예 39	62	
실시예 40	63	
실시예 42	64	
실시예 43	65	
실시예 44	66	
실시예 45	67	
실시예 46	68	

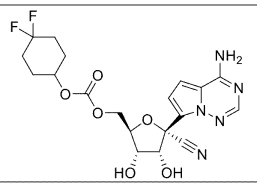
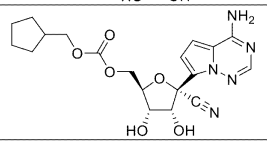
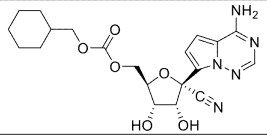
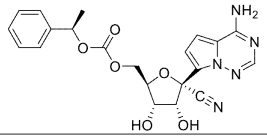
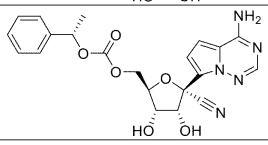
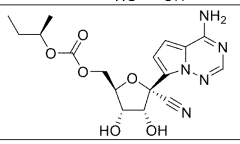
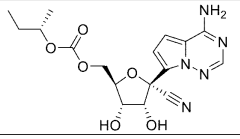
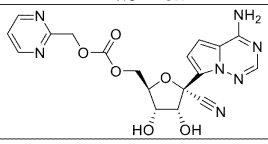
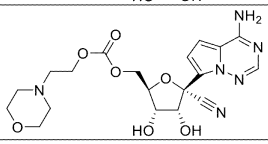
[0470]

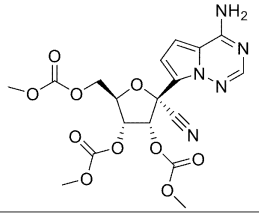
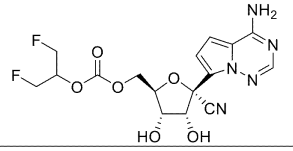
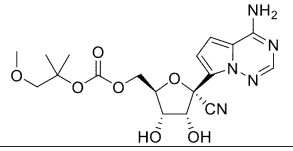
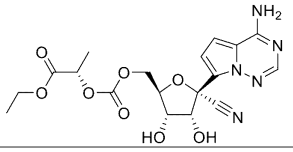
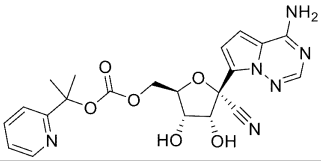
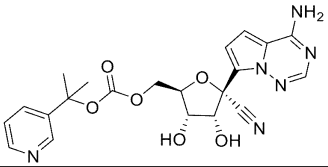
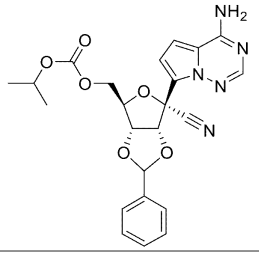
실시예 47	69	
실시예 48	70	
실시예 49	71	
실시예 50	72	
실시예 51	73	
실시예 52	74	
실시예 53	75	
실시예 54	76	

[0471]

실시예 55	77	
실시예 56	78	
실시예 57	79	
실시예 58	80	
실시예 59	81	
실시예 60	82	
실시예 61	83	

[0472]

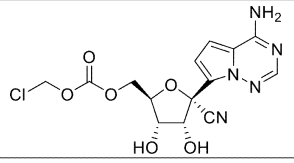
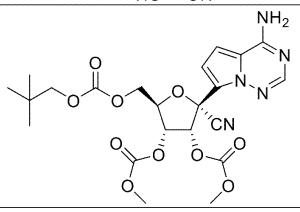
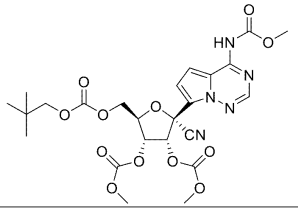
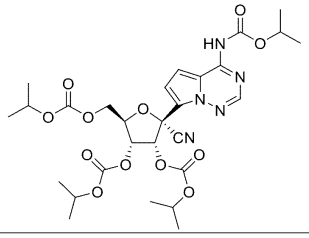
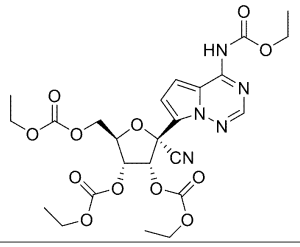
실시예 62	84	
실시예 63	85	
실시예 64	86	
실시예 65	87	
실시예 66	88	
실시예 67	89	
실시예 68	90	
실시예 69	91	
실시예 70	92	

실시예 71	93	
실시예 73	94	
실시예 75	96	
실시예 76	97	
실시예 77	98	
실시예 78	99	
실시예 79	100	

[0473]

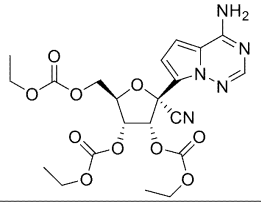
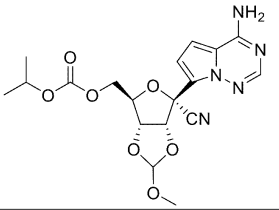
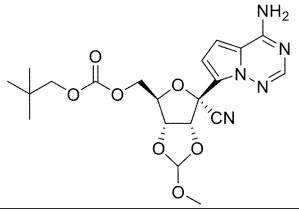
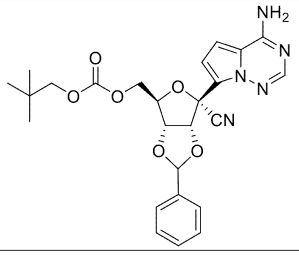
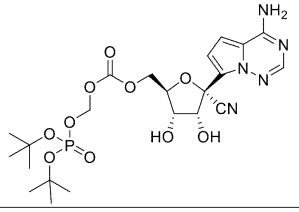
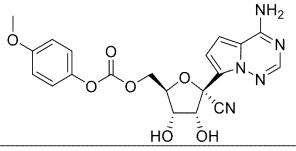
[0474] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0475] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

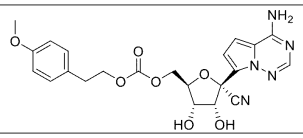
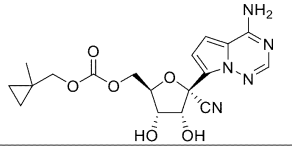
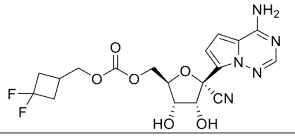
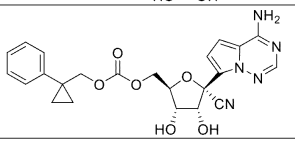
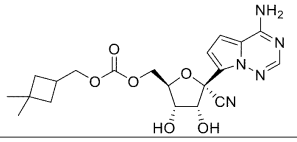
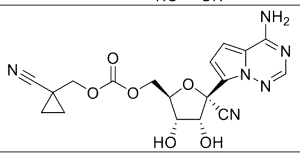
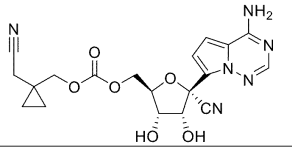
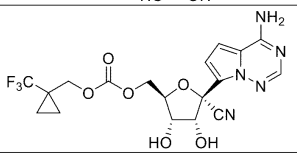
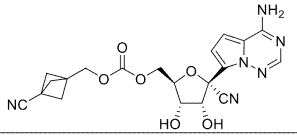
실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 93	101	
	102	
실시예 96	103	
	104	
	105	

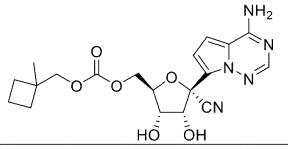
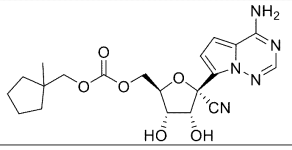
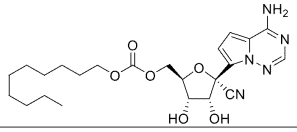
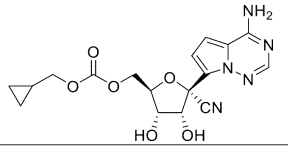
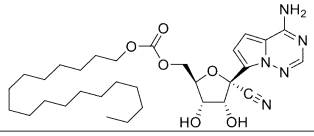
[0476]

[0477]

실시예 92	106	
실시예 97	107	
	108	
	109	
실시예 94	110	
실시예 109	111	

[0478]

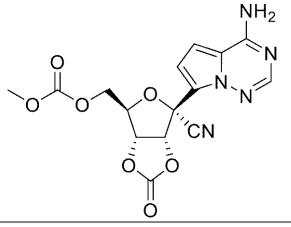
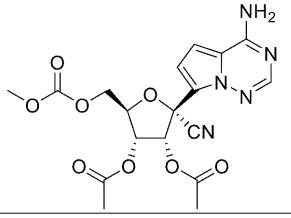
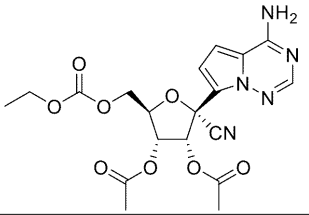
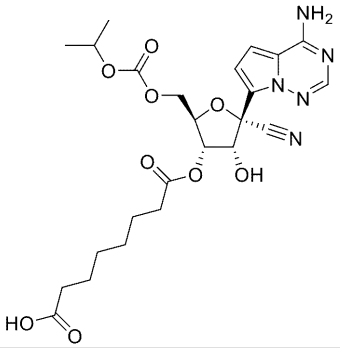
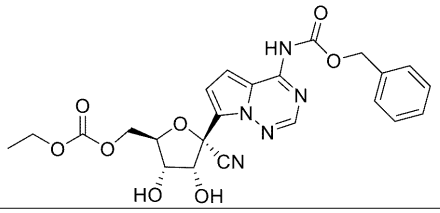
실시예 101	112	
실시예 102	114	
실시예 103	115	
실시예 104	116	
실시예 105	117	
실시예 106	118	
실시예 107	119	
실시예 99	120	
실시예 100	121	

실시예 108	122	
실시예 109	123	
실시예 113	124	
실시예 98	125	
실시예 114	126	

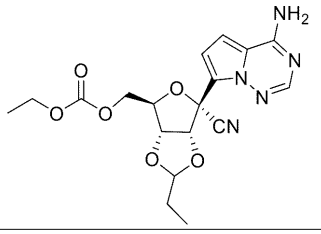
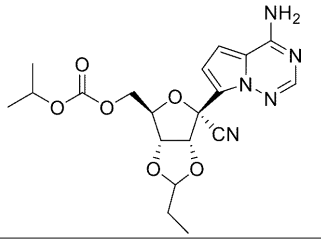
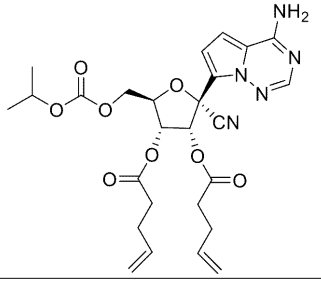
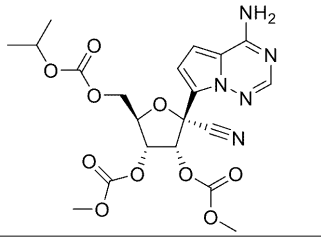
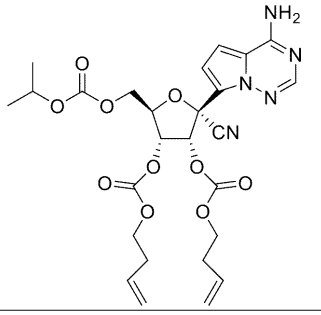
[0479]

[0480] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0481] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 82	127	
실시예 83	128	
실시예 84	129	
실시예 85	130	
실시예 86	131	

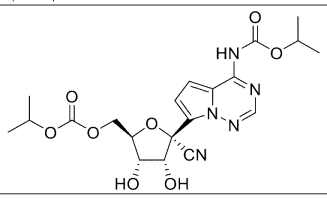
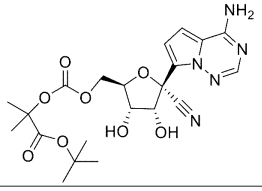
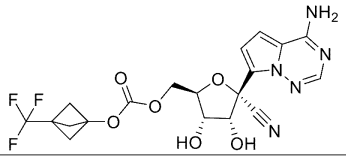
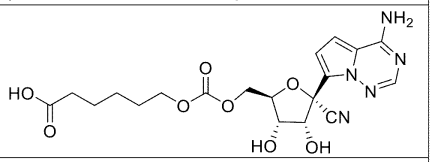
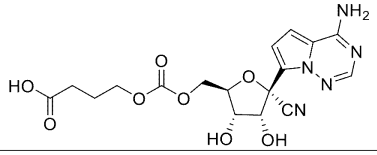
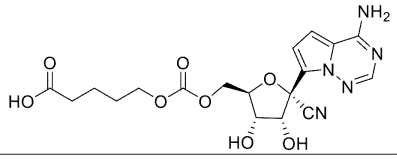
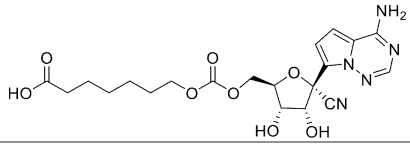
[0482]

실시예 87	132	
실시예 88	133	
실시예 89	134	
실시예 90	135	
실시예 91	136	

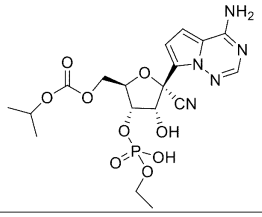
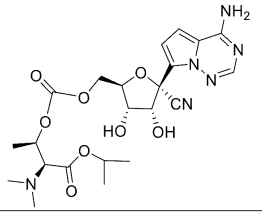
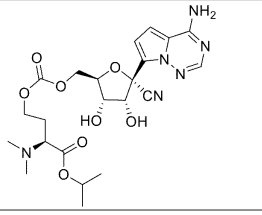
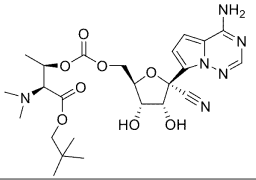
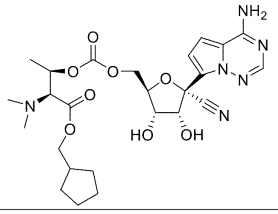
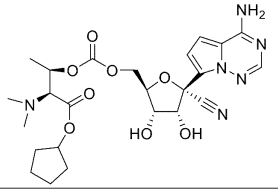
[0483]

[0484] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

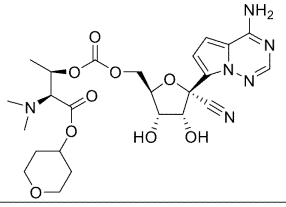
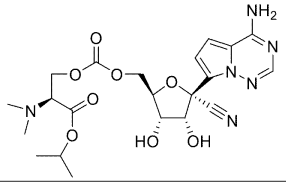
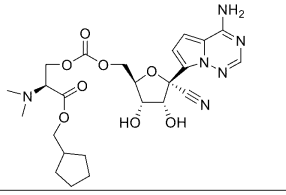
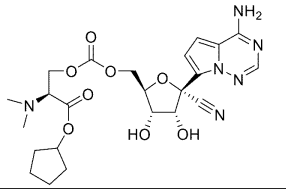
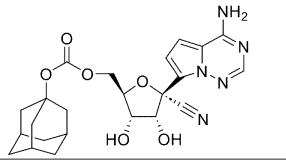
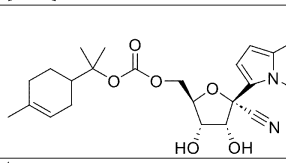
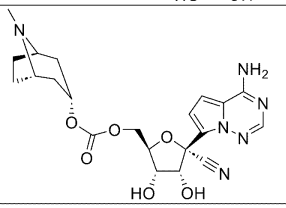
[0485] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 110	137	
실시예 111	138	
실시예 112	139	
실시예 115	140	
실시예 116	141	
실시예 117	142	
실시예 118	143	

[0486]

실시예 119	144	
실시예 120	145	
실시예 121	146	
실시예 122	147	
실시예 123	148	
실시예 124	149	

[0487]

실시예 125	150	
실시예 126	151	
실시예 127	152	
실시예 128	153	
실시예 131	154	
실시예 132	155	
실시예 133	156	

[0488]

[0489] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0490] **V.약제학적 제형**

[0491] 본원에 개시된 화합물은 통상적인 담체 및 부형제로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 것에 의해 전달되도록 의도된 경우 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는, 선택적으로, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것들과 같은 부형제를 함유할 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 아스코르브산 및 기타 산화방지제, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 덱스트란, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11의 범위이지만, 통상적으로 약 7 내지 10이다. 일부 실시형태에서, 제제의 pH는 약 2 내지 약 5의 범위이지만, 통상적으로 약 3 내지 4이다.

[0492] 본 개시내용의 화합물("활성 성분")이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이를 약제학적 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 수의학적 사용 및 인간 사용 둘 다를 위한 제제는 상기에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 이를 위한 하나 이상의 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료 성분, 특히 본원에 논의된 바와 같은 추가의 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분들과 상용성이어야

하고, 수용자에게 생리학적으로 무해하다는 의미에서 "허용 가능한" 것이어야 한다.

[0493] 제제는 전술한 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편의상 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 분야에 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 전반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 균일하고 긴밀하게 회합되게 한 후, 필요한 경우, 제품을 성형하는 방식으로 제조된다.

[0494] 일부 실시형태에서, 약제학적 제제는 피하, 근육 내, 정맥 내, 경구, 또는 흡입 투여를 위한 것이다.

[0495] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 최적화된/개선된 약동학적 특성을 가지며 경구 투여에 적합하다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 생체이용률이 개선되고, 따라서 경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0496] 일부 실시형태에서, 본 발명의 제제는 경구 투여에 적합하고, 소정량의 활성 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 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary), 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0497] 일부 실시형태에서, 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축 정제는, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면 활성제, 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말형 활성 성분의 혼합물을 적절한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있고, 선택적으로 그로부터의 활성 성분의 지속 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화된다.

[0498] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 감염의 경우, 제제는, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w(0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증분으로 0.1% 내지 20% 범위로 활성 성분(들)을 포함함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 그리고 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고 형태로 제형화되는 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스를 사용하여 크림 형태로 제형화될 수 있다.

[0499] 필요하다면, 크림 베이스의 수성 상은, 예를 들어 적어도 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400을 포함함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 이환된 영역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 그러한 진피 침투 향상제의 예에는 다이메틸 설폭사이드 및 관련 유사체가 포함된다.

[0500] 본 발명의 에멀젼의 유성 상은 알려진 방식으로 알려진 성분으로부터 구성될 수 있다. 상기 상은 단지 에멀젼화제(달리 에멀젼트(emulgent)로 알려짐)만을 포함할 수 있지만, 이는 바람직하게는 적어도 하나의 에멀젼화제와 지방 또는 오일과의 혼합물 또는 지방 및 오일 둘 모두와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 에멀젼화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 에멀젼화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 모두를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 종합하자면, 안정화제(들)와 함께 또는 없이 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 이루고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제형의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 이룬다.

[0501] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀젼트 및 에멀젼화 안정화제는 Tween® 60, Span® 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 추가의 에멀젼트 및 에멀젼화 안정화제는 Tween® 80을 포함한다.

[0502] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 미용 특성의 달성에 기초한다. 크림은 바람직하게는 튜브나 다른 용기로부터의 누출을 방지하기 위해 적절한 농도를 유지하며, 기름기가 없고 얼룩이 지지 않으며 세척가능한 제품이어야 한다. 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, 또는 Crodamol CAP로 알려진 분지쇄 에스

테르의 블렌드가 사용될 수 있으며, 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 필요한 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유가 사용된다.

[0503] 본 발명에 따른 약제학적 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 선택적으로 다른 치료제와 함께 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 사용되는 경우, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제를 포함한 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 또는 소듐 카르보네이트, 락토스, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 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 수도 있고, 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한, 미세캡슐화를 포함한 알려진 기술에 의해 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 이용될 수 있다.

[0504] 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0505] 본 발명의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트래거캔스 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 발생 포스파티드(예를 들어 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래되는 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 현탁화제의 추가의 비제한적인 예는 사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 현탁화제는 설포부틸 에테르 -베타-사이클로덱스트린(SEB-베타-CD), 예를 들어, Captisol®이다.

[0506] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유에서 또는 광유, 예컨대 액체 파라핀에서 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀, 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기에 기재된 것, 및 풍미제가 첨가되어 맛좋은 경구 조제물을 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0507] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 하나 이상의 방부제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 위에 개시된 것에 의해 예시된다. 부가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 풍미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0508] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예컨대 올리브유 또는 땅콩유, 또는 광유, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, 천연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 에멀젼은 또한 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨, 또는 수크로스를 사용하여 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점활제(demulcent), 보존제, 풍미제, 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0509] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사용 제제, 예컨대 멸균 주사용 수성 또는 유지성(oleaginous) 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기에 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있거나, 동결건조된 분말로 제조될 수 있

다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액 및 등장성 염화소듐 용액이 있다. 또한, 멸균 불휘발유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용될 수 있다. 이러한 목적으로, 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 및 고장성 염화나트륨 용액이 있다.

[0510] 단회 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 변동될 것이다. 예를 들어, 인간 경구 투여용 서방성 제제는 전체 조성물 중 약 5% 내지 약 95%(중량:중량)로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합되는 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정 가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입용 수용액은 약 30 mL/hr의 속도로 적합한 부피의 주입이 일어날 수 있도록 하기 위하여, 용액 1밀리리터당 약 3 내지 500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0511] 눈에 국소 투여하기에 적합한 제형은 또한 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분용 수성 용매에 용해되거나 현탁된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 그리고 특히 약 1.5% w/w의 농도로 상기 제제에 존재한다.

[0512] 입에 국소 투여하기에 적합한 제제는 착향 베이스, 통상적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스 중 활성 성분을 포함하는 로젠지; 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중 활성 성분을 포함하는 향정; 및 적절한 액체 담체 중 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0513] 직장 투여용 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스를 함유하는 좌제로서 제공될 수 있다.

[0514] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 흡입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 0.1 내지 500 미크론 범위, 예컨대 0.5, 1, 30, 35 미크론 등의 입자 크기를 가지며, 이는 폐포낭에 도달하도록 비강을 통한 신속한 흡입에 의해 또는 입을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적절한 제형은 활성 성분의 수용액 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 화합물은 건조 분말로서 제형화되고 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 화합물은 네뷸라이징된 제제로서 제제화되고 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 화합물은 안면 마스크에 의한 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 화합물은 안면 텐트에 의한 전달을 위해 제형화된다.

[0515] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분에 더하여 당업계에서 적절한 것으로 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼, 또는 스프레이 제형으로서 제시될 수 있다.

[0516] 비경구 투여에 적합한 제형에는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도된 수용체의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제와 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다.

[0517] 제형은 단위-용량 또는 다회-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰풀 및 바이알로 제공되며, 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장되어, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용 증류수의 첨가만을 필요로 할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 본원에서 상기에 언급된 바와 같은 활성 성분의 일일 용량 또는 단위 일일 하위용량, 또는 이의 적절한 분율을 함유하는 것들이다.

[0518] 상기에 특별히 언급된 성분들에 더불어 본 발명의 제제는 대상이 되는 제제의 유형과 관련하여 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0519] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0520] 수의학용 담체는 조성물의 투여 목적에 유용한 물질로서, 수의학 업계에서 달리 불활성이거나 허용 가능하며, 활성 성분과 상용 가능한 고체, 액체, 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의학용 조성물은 경구로, 비경구로, 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0521] 본 발명의 화합물은 활성 성분으로서 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 방출 제어 약제학적 제제("방출

제어 제제")를 제공하는 데 사용되며, 여기서는 활성 성분의 방출이 더 적은 빈도의 투여가 가능하도록 또는 소정의 활성 성분의 약동학적 또는 독성 프로파일을 개선하도록 제어되고 조절된다.

[0522] **VI.키트**

[0523] 본원에 개시된 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체들의 혼합물 또는 호변이성질체를 포함하는 키트가 또한 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 키트는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 병태의 치료에 있어서의 화합물의 사용에 대한 설명서 및/또는 라벨을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 질환 또는 병태는 바이러스성 감염이다.

[0524] 일부 실시형태에서, 키트는 또한 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 병태의 치료에서 화학식 I의 화합물과 병용되는 하나 이상의 추가의 치료제 및/또는 추가의 치료제의 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있다.

[0525] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 다형체, 의사다형체, 비정질 형태, 수화물, 또는 이의 용매화물의 개별 투여 단위를 포함한다. 개별 투여 단위의 예는 알약, 정제, 캡슐, 사전충전형 주사기 또는 주사기 카트리지, IV 백, 흡입기, 네뷸라이저 등을 포함할 수 있으며, 각각은 치료적 유효량의 대상 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 라세미체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 다형체, 의사다형체, 비정질 형태, 수화물, 또는 이의 용매화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 단회 투여 단위를 함유할 수 있으며, 다른 실시형태에서는 다회 투여 단위, 예컨대 명시된 계획 또는 기간 동안에 필요한 투여 단위의 수가 존재한다.

[0526] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체; 및 용기를 포함하는 제품이 또한 제공된다. 일부 실시형태에서, 제품의 용기는 바이알, 자르(jar), 앰풀, 사전 장입된 주사기, 블리스터 패키지, 통(tin), 캔, 병, 상자, 정맥주사용 수액백(intravenous bag), 흡입기, 또는 네뷸라이저이다.

[0527] **VII.투여**

[0528] 하나 이상의 본 발명의 화합물은 치료하려는 병태에 적합한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적절한 경로는 경구, 직장, 흡입, 폐, 국소(협측 및 설하를 포함함), 질내 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 수강내 및 경막외를 포함함) 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 흡입에 의해 투여되거나 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 경구로 투여된다. 바람직한 경로는 예를 들어, 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.

[0529] 바이러스성 감염의 치료를 위한 본 발명의 방법에서, 본 발명의 화합물은 바이러스와 접촉할 수 있거나 이미 바이러스성 감염을 앓고 있는 인간에게 언제든지 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 바이러스성 감염을 앓고 있는 인간과 접촉하게 되거나 바이러스성 감염을 앓고 있는 인간과 접촉할 위험이 있는 인간, 예를 들어 의료 제공자에게 예방적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 바이러스성 감염에 대해 양성이지만 바이러스성 감염의 증상을 아직까지 나타내지 않는 것으로 검사된 인간에게 행해질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 바이러스성 감염의 증상의 개시 시의 인간에게 행해질 수 있다.

[0530] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 사건 기반 투여(event driven administration)하는 것을 포함한다.

[0531] 본원에서 사용된 용어 "사건 기반(event driven)" 또는 "사건 기반 투여(event driven administration)"는 (1) 개체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 이와 달리 개체가 바이러스성 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건 전에(예를 들어, 사건 전 2시간째, 1일째, 2일째, 5일째, 또는 7일째, 또는 그 이상의 일수에); 그리고/또는 (2) 개체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 이와 달리 개체가 바이러스성 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건(또는 1회 초과의 반복 사건) 동안; 그리고/또는 (3) 개체를 바이러스에 노출시키게 될(또는 이와 달리 개체가 바이러스성 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될) 사건 후에(또는 일련의 반복 사건에서 최종 사건 후에), 본원에 기재된 화합물(예를 들어,화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 사건 기반 투여는 바이러스에 대한 대상의 노출 전에 수행된다. 일부 실시형태에서, 사건 기반 투여는 바이러스에 대한 대상의 노출 후에 수행된다. 일부 실시형태에서, 사건 기반 투여는

바이러스에 대한 대상의 노출 전에 그리고 바이러스에 대한 대상의 노출 후에 수행된다.

[0532] 특정 실시형태에서, 본원에서 개시된 방법은, 예를 들어 노출 전 예방법(PrEP)으로서 그리고/또는 노출 후 예방법(PEP)으로서, 개체를 바이러스에 노출시키게 되거나 달리 개체가 바이러스성 감염에 걸릴 위험을 증가시키게 될 사건 전 및/또는 사건 후에의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 노출 전 예방법(PrEP)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 노출 후 예방법(PEP)을 포함한다.

[0533] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상체가 바이러스에 노출되기 전에 투여된다.

[0534] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상체가 바이러스에 노출되기 전과 노출된 후에 투여된다.

[0535] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 대상체가 바이러스에 노출된 후에 투여된다.

[0536] 사건 기반 투여 체계의 한 예는 바이러스에 노출되기 전 24 내지 2시간 이내에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한 후, 노출 기간 동안 매 24시간마다 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한 후, 마지막 노출 후에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 투여하고, 24시간 후에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 마지막으로 1회 투여하는 것을 포함한다.

[0537] 사건 기반 투여 체계의 또 다른 예는 바이러스에 노출되지 전 24시간 이내에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여한 다음 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.

[0538] 임의의 특정 대상체에 대한 본 개시내용의 화합물의 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설률, 약물 병용, 및 치료법을 받는 대상체에서의 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 투여량은 대상체의 체중의 킬로그램당 본원에 기재된 화합물의 밀리그램(mg/kg)의 수로 표현될 수 있다. 약 0.1 mg/kg 내지 150 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시형태에서, 0.5 mg/kg 내지 60 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 대상체의 체중에 따른 정규화는, 소아 및 성인 인간 모두에서 약물을 사용하는 경우, 또는 개와 같은 비인간 대상에서의 유효 투여량을 인간 대상에 적합한 투여량으로 전환하는 경우에 발생하는 것과 같이 광범위하게 서로 다른 크기의 대상 사이에서 투여량을 조정하는 경우에 특히 유용하다.

[0539] 1일 투여량은 또한 용량당 또는 1일당 투여되는 본원에 기재된 화합물의 총량으로 기재될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 투여량은 약 1 mg 내지 4,000 mg, 약 2,000 내지 4,000 mg/일, 약 1 내지 2,000 mg/일, 약 1 내지 1,000 mg/일, 약 10 내지 500 mg/일, 약 20 내지 500 mg/일, 약 50 내지 300 mg/일, 약 75 내지 200 mg/일, 또는 약 15 내지 150 mg/일일 수 있다.

[0540] 본 개시내용의 화합물의 투여량 또는 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0541] 본 개시내용의 화합물은 치료적 유효량으로 개체(예를 들어 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다.

[0542] 본원에 제공된 화합물은 임의의 유용한 경로 및 수단에 의해, 예컨대 경구 또는 비경구(예를 들어 정맥내) 투여에 의해 투여될 수 있다. 화합물의 치료적 유효량은 일당 약 0.00001 mg/체중kg 내지 일당 약 10 mg/체중kg, 예컨대 일당 약 0.0001 mg/체중kg 내지 일당 약 10 mg/체중kg, 또는 예컨대 일당 약 0.001 mg/체중kg 내지 일당 약 1 mg/체중kg, 또는 예컨대 일당 약 0.01 mg/체중kg 내지 일당 약 1 mg/체중kg, 또는 예컨대 일당 약 0.05 mg/체중kg 내지 일당 약 0.5 mg/체중kg을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물의 치료적 유효량은 일당 약 0.3 mg 내지 약 30 mg, 또는 일당 약 30 mg 내지 약 300 mg, 또는 일당 약 0.3 mg 내지 약 30 mg, 또는 일당 약 30 mg 내지 약 300 mg을 포함한다.

[0543] 본 개시내용의 화합물은 본 개시내용의 화합물의 임의의 투여량으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합될 수 있다(예를 들어 1 mg 내지 1000 mg의 화합물). 치료적 유효량은 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 예컨대 용량당 약 50 mg 내지 용량당 약 500 mg, 또는 예컨대 용량당 약 100 mg 내지 용량당 약 400 mg, 또는 예컨대

용량당 약 150 mg 내지 용량당 약 350 mg, 또는 예컨대 용량당 약 200 mg 내지 용량당 약 300 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 10 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 1000 mg을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 다른 치료학 유효량은 용량당 약 1 mg, 또는 용량당 약 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 또는 약 100 mg이다. 본 개시내용의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 또는 약 1000 mg이다.

[0544] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 약 1 mg 내지 500 mg의 본원에 제공된 화합물의 초기 일일 용량을 대상체에게 투여하는 단계 및 임상 효능이 달성될 때까지 증분으로 용량을 증가시키는 단계를 포함한다. 용량을 증가시키는 데 약 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 또는 100 mg의 증분이 사용될 수 있다. 투여량은 매일, 격일로, 주 2회, 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 월 1회 증가될 수 있다.

[0545] 경구 투여되는 경우, 인간 대상체에 대한 총 일일 투여량은 약 1 내지 4,000 mg/일, 약 1 내지 3,000 mg/일, 약 1 내지 2,000 mg/일, 약 1 내지 1,000 mg/일, 약 10 내지 500 mg/일, 약 50 내지 300 mg/일, 약 75 내지 200 mg/일, 또는 약 100 내지 150 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 일일 투여량은 단일 용량으로 투여된 약 100 mg/일, 200 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 500 mg/일, 600 mg/일, 700 mg/일, 800 mg/일, 900 mg/일, 1000 mg/일, 1100 mg/일, 1200 mg/일, 1300 mg/일, 1400 mg/일, 1500 mg/일, 1600 mg/일, 1700 mg/일, 1800 mg/일, 1900 mg/일, 2000 mg/일, 2100 mg/일, 2200 mg/일, 2300 mg/일, 2400 mg/일, 2500 mg/일, 2600 mg/일, 2700 mg/일, 2800 mg/일, 2900 mg/일, 또는 3000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는, 약 200 mg/일, 약 300 mg/일, 약 400 mg/일, 약 500 mg/일, 약 600 mg/일, 약 700 mg, 또는 약 800 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는, 약 300 mg/일, 약 400 mg/일, 약 500 mg, 또는 약 600 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 일일 투여량은 약 100 mg/일, 200 mg/일, 300 mg/일, 400 mg/일, 500 mg/일, 600 mg/일, 700 mg/일, 800 mg/일, 900 mg/일, 1000 mg/일, 1100 mg/일, 1200 mg/일, 1300 mg/일, 1400 mg/일, 1500 mg/일, 1600 mg/일, 1700 mg/일, 1800 mg/일, 1900 mg/일, 2000 mg/일, 2100 mg/일, 2200 mg/일, 2300 mg/일, 2400 mg/일, 2500 mg/일, 2600 mg/일, 2700 mg/일, 2800 mg/일, 2900 mg/일, 3000 mg/일, 3100 mg/일, 3200 mg/일, 3300 mg/일, 3400 mg/일, 3500 mg/일, 3600 mg/일, 3700 mg/일, 3800 mg/일, 3900 mg/일, 또는 4000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 일일 투여량은 약 100 mg/일 내지 200 mg/일, 100 mg/일 내지 300 mg/일, 100 mg/일 내지 400 mg/일, 100 mg/일 내지 500 mg/일, 100 mg/일 내지 600 mg/일, 100 mg/일 내지 700 mg/일, 100 mg/일 내지 800 mg/일, 100 mg/일 내지 900 mg/일, 100 mg/일 내지 1000 mg/일, 500 mg/일 내지 1100 mg/일, 500 mg/일 내지 1200 mg/일, 500 mg/일 내지 1300 mg/일, 500 mg/일 내지 1400 mg/일, 500 mg/일 내지 1500 mg/일, 500 mg/일 내지 1600 mg/일, 500 mg/일 내지 1700 mg/일, 500 mg/일 내지 1800 mg/일, 500 mg/일 내지 1900 mg/일, 500 mg/일 내지 2000 mg/일, 1500 mg/일 내지 2100 mg/일, 1500 mg/일 내지 2200 mg/일, 1500 mg/일 내지 2300 mg/일, 1500 mg/일 내지 2400 mg/일, 1500 mg/일 내지 2500 mg/일, 2000 mg/일 내지 2600 mg/일, 2000 mg/일 내지 2700 mg/일, 2000 mg/일 내지 2800 mg/일, 2000 mg/일 내지 2900 mg/일, 2000 mg/일 내지 3000 mg/일, 2500 mg/일 내지 3100 mg/일, 2500 mg/일 내지 3200 mg/일, 2500 mg/일 내지 3300 mg/일, 2500 mg/일 내지 3400 mg/일, 2500 mg/일 내지 3500 mg/일, 3000 mg/일 내지 3600 mg/일, 3000 mg/일 내지 3700 mg/일, 3000 mg/일 내지 3800 mg/일, 3000 mg/일 내지 3900 mg/일, 또는 3000 mg/일 내지 4000 mg/일일 수 있다.

[0546] 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 100 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 150 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 200 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 250 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 300 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 350 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 400 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 450 mg/일일 수 있다. 일부

실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 500 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 550 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 600 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 650 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 700 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 750 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 800 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 850 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 900 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 950 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 1000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 1500 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 2000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 2500 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 3000 mg/일일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체에 대한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 약 4000 mg/일일 수 있다.

[0547] 단회 용량은 매시간, 매일, 매주 또는 매월 투여될 수 있다. 예를 들어, 단회 용량은 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다, 16시간마다, 또는 24시간마다 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1일마다, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 또는 7일마다 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1주마다, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 단회 용량은 1주에 1회 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1개월에 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 방법에서 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 방법에서 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 방법으로 1일 3회 투여된다.

[0548] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 100 mg/일 내지 4000 mg/일의 총 일일 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 100 mg/일 내지 4000 mg/일의 총 일일 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 100 mg/일 내지 4000 mg/일의 총 일일 용량으로 1일 3회 투여된다.

[0549] 본 개시내용의 화합물의 투여 빈도는 개별 환자의 필요에 의해 결정될 것이며, 예를 들어 일당 1회 또는 일당 2회 또는 그 이상일 수 있다. 화합물의 투여는 바이러스성 감염을 치료하는 데 필요한 기간 동안 계속된다. 예를 들어, 화합물은 바이러스로 감염된 인간에게 20일 내지 180일의 기간 동안, 또는 예를 들어 20일 내지 90일의 기간 동안, 또는 예를 들어 30일 내지 60일의 기간 동안 투여될 수 있다.

[0550] 투여는 간헐적일 수 있는데, 환자가 본 개시내용의 1일 용량의 화합물을 제공받는 수일 이상의 기간과, 뒤이어 환자가 1일 용량의 화합물을 제공받지 않는 수일 이상의 기간이 존재한다. 예를 들어, 환자는 격일마다, 또는 주당 3회 일정 용량의 화합물을 제공받을 수 있다. 다시 예로서, 환자는 일정 용량의 화합물을 1일 내지 14일의 기간 동안 매일 제공받을 수 있고, 뒤이어 환자가 일정 용량의 화합물을 제공받지 않는 7일 내지 21일의 기간과 환자가 1일 용량의 화합물을 다시 제공받는 후속 기간(1일 내지 14일)이 이어질 수 있다. 화합물의 투여와 뒤이은 화합물의 비투여의 교대 기간은 환자를 치료하는 데 임상적으로 필요한 만큼 반복될 수 있다.

[0551] 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 상술한 임의의 적합한 방법을 사용하여 매일 1회, 2회, 3회, 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물의 투여 또는 치료는 수 일 동안 지속될 수 있으며; 예를 들어, 통상적으로 치료는 한 주기의 치료를 위해 적어도 7일, 14일, 또는 28일 동안 지속될 수 있다. 치료 사이클은 암 화학치료법에 잘 알려져 있고, 사이클 사이에 약 1일 내지 28일, 보편적으로 약 7일 또는 약 14일의 휴지 기간이 빈번하게 교대된다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 또한 연속적일 수 있다.

[0552] **VIII.사용 방법**

[0553] 본 개시내용은 또한 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)에게 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 바이러스성 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0554] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스성 감염의 치료를 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)에게 본원에

기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상에서의 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0555] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 인간에게 경구, 근육 내, 정맥 내, 피하, 또는 흡입 투여를 통해 투여된다.

[0556] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)에게 본원에 개시된 화합물 및 적어도 하나의 추가의 활성 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서의 바이러스성 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0557] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스성 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서의 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 상기 대상체에게 본원에 개시된 화합물 및 적어도 하나의 추가의 활성 치료제 또는 예방제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0558] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서 바이러스 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 바이러스로 감염된 세포를 본원에 개시된 화합물과 접촉시킴으로써 바이러스 폴리머라제를 억제하는 단계를 포함한다.

[0559] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 세포에서 바이러스 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 바이러스로 감염된 상기 세포를 본원에 개시된 화합물 및 적어도 하나의 추가의 활성 치료제와 접촉시킴으로써 바이러스 폴리머라제를 억제하는 단계를 포함한다.

[0560] 또한, 바이러스성 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상에서의 바이러스성 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 본원에 제공된다. 예를 들어, 바이러스성 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서의 바이러스성 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 본원에 제공된다.

[0561] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 파라믹소바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 파라믹소바이러스과 감염의 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서 파라믹소바이러스과 감염을 치료하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 상기 대상체에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 파라믹소바이러스과 바이러스는 니파(Nipah) 바이러스, 헨드라(Hendra) 바이러스, 홍역, 볼거리, 및 파라인플루엔자 바이러스를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

[0562] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스, 니파 바이러스, 헨드라 바이러스, 홍역, 또는 볼거리 감염이다.

[0563] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 뉴모바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 본원에서 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 뉴모바이러스과 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스 및 인간 메타뉴모바이러스를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0564] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본원에서 개시된 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 뉴모바이러스과 바이러스 감염은 인간 메타뉴모바이러스 감염이다.

[0565] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 RSV 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 RSV 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 제공된 화합물을 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간은 만성 호흡기 세포융합 바이러스 감염을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 인간은 RSV에 급성 감염되어 있다.

[0566] 일부 실시형태에서, RSV 복제의 억제를 필요로 하는 인간에게 본원에서 개시된 화합물을 흡입에 의해 투여하는 단계를 포함하는, RSV 복제를 억제하는 방법이 제공된다.

[0567] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 RSV에 감염된 인간에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, RSV 감염과 관련된 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0568] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 피코르나바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 본 개시내용의

화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 피코르나바이러스과 바이러스는 포진성 구협염, 무균성 수막염, 보통 감기-유사 증후군(인간 리노바이러스 감염), 비마비성 척수성 소아마비-유사 증후군, 유행성 흉막통(일반적으로 유행병으로 발생하는 급성, 열성, 감염성 질환), 손-발-입 증후군, 소아 및 성인 췌장염 및 심각한 심근염을 포함한 감염들의 이질군(heterogeneous group)을 야기하는 엔테로바이러스이다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 리노바이러스(HRV) 감염이다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 HRV-A, HRV-B 또는 HRV-C 감염이다.

[0569] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 콕사키 A 바이러스 감염, 콕사키 A 바이러스 감염, 엔테로바이러스 D68 감염, 엔테로바이러스 B69 감염, 엔테로바이러스 D70 감염, 엔테로바이러스 A71 감염, 및 폴리오바이러스 감염으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0570] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 피코르나바이러스과 바이러스 감염은 인간 리노바이러스 감염이다.

[0571] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 플라비바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하는 바, 본 방법은 본원에서 기재된 화합물을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함한다. 대표적인 플라비바이러스과 바이러스는 뎅기, 황열, 웨스트 나일(West Nile), 지카(Zika), 일본 뇌염 바이러스 및 C형 간염(HCV)을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 황열 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 C형 간염 바이러스 감염이다.

[0572] 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염, 황열 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 감염이다.

[0573] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한, 본원에서 개시된 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 뎅기 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 플라비바이러스과 바이러스 감염은 황열 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.

[0574] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 필로바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공되는 바, 본 방법은 상기 인간에게 본원에 개시된 화합물을 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 이에 국한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 마르부르크 바이러스 감염이다.

[0575] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 에볼라 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 필로바이러스과 바이러스 감염은 마르부르크 바이러스 감염이다.

[0576] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 코로나바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 코로나바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 본원에 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서의

코로나바이러스 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 코로나바이러스 감염은 중증 급성 호흡기 증후군(SARS-CoV) 감염, 중동 호흡기 증후군(MERS) 감염, SARS-CoV-2 감염, 기타 인간 코로나바이러스(229E, NL63, OC43, HKU1 또는 WIV1) 감염, 동물원성 코로나바이러스(PEDV 또는 HKU CoV 분리주, 예컨대 HKU3, HKU5 또는 HKU9) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 중동 호흡기 증후군(MERS) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 동물원성 코로나바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 70%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 80%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 90%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV 폴리머라제, MERS-CoV 폴리머라제 및 SARS-CoV-2로 이루어진 군에서 선택되는 바이러스 폴리머라제와 적어도 95%의 서열 상동성을 갖는 바이러스에 의해 야기된다.

[0577] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2의 변이체에 의해, 예를 들어 B.1.1.7 변이체(영국 변이체), B.1.351 변이체(남아프리카 변이체), P.1 변이체(브라질 변이체), E484K를 갖는 B.1.1.7 변이체, B.1.1.207 변이체, B.1.1.317 변이체, B.1.1.318 변이체, B.1.429 변이체, B.1.525 변이체, 또는 P.3 변이체에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2의 B.1.1.7 변이체에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2의 B.1.351 변이체에 의해 야기된다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2의 P.1 변이체에 의해 야기된다.

[0578] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 코로나바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 코로나바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 코로나바이러스 감염은 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 감염, 중동 호흡기 증후군(MERS) 감염, SARS-CoV-2 감염, 기타 인간 코로나바이러스(229E, NL63, OC43, HKU1 또는 WIV1) 감염, 인수공통 코로나바이러스(PEDV 또는 HKU CoV 분리주, 예컨대 HKU3, HKU5 또는 HKU9) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 중동 호흡기 증후군(MERS) 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 SARS-CoV-2 감염(COVID19)이다.

[0579] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 아레나바이러스과 바이러스 감염이다. 이와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아레나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 본원에서 개시된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서의 아레나바이러스과 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 아레나바이러스과 바이러스 감염은 라싸 감염 또는 주닌 감염이다.

[0580] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아레나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서의 아레나바이러스과 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 아레나바이러스과 바이러스 감염은 라싸 감염 또는 주닌 감염이다.

[0581] 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 오르토믹소바이러스 감염, 예를 들어 인플루엔자 바이러스 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스성 감염은 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 또는 인플루엔자 바이러스 C 감염이다.

[0582] 본원에 더 충분히 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 바이러스성 감염으로 감염된 개체(예를 들어, 인간)에게 하나 이상의 추가의 치료제(들)와 함께 투여될 수 있다. 추가의 치료제(들)는 본 개시내용의 화합물과 동시에, 또는 본 개시내용의 화합물의 투여 전후에 감염된 개체에게 투여될 수 있다.

[0583] **IX.병용요법**

[0584] 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 추가의 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 이렇기 때문에, 바이러스성 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스성 감염을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되는 바, 본 방법은 본원에 개시된 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제 또는 예방제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0585] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항바이러스제이다. 임의의 적절한 항바이러스제가 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체, 뉴클레오시드 유사

체, 피로포스페이트 유사체, 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 프로테아제 저해제, 인테그라제 저해제, 침입 저해제, 비환상 구아노신 유사체, 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체, HCV NS5A/NS5B 저해제, 인플루엔자 바이러스 저해제, 인터페론, 면역자극제, 올리고뉴클레오티드, 항유사분열 저해제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0586] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 5-치환된 2'-데옥시우리딘 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 이독수리딘, 트리플루리딘, 브리부딘[BVDU] 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0587] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비다라빈, 엔테카비르(ETV), 텔비부딘, 라미부딘, 아데포비르 디피복실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 파비피라비르, 리바비린, 갈리데시비르, β-D-N4-하이드록시시티딘, 또는 이들의 조합이다.

[0588] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 피로포스페이트 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스카르네트 또는 포스포노아세트산이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스카르네트이다.

[0589] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 역전사효소 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 아바카비르, 엠트리시타빈 및 이들의 조합이다.

[0590] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 릴피비린 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0591] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 프로테아제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 프로테아제 저해제는 HIV 프로테아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 프로테아제 저해제는 HCV NS3/4A 프로테아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 복실라프레비르, 아수나프레비르, 보세프레비르, 파리타프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르, 바니프레비르, 그라조프레비르, 리바비린, 다노프레비르, 팔다프레비르, 베드로프레비르, 소바프레비르, 델데프레비르, 나를라프레비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 복실라프레비르, 아수나프레비르, 보세프레비르, 파리타프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르, 바니프레비르, 그라조프레비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0592] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인테그라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 랄테그라비르, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르, 아바카비르, 라미부딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 빅테그라비르, 랄테그라비르, 돌루테그라비르, 카보테그라비르, 엘비테그라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 빅테그라비르, 돌루테그라비르, 및 카보테그라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 빅테그라비르이다.

[0593] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 침입 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 도코사놀, 엔푸비르티드, 마라비록, 이발리주맙, 포스템사비르, 레론리맙, 이발리주맙, 포스템사비르, 레론리맙, 팔리비주맙, 호흡기 세포융합 바이러스 면역 글로불린, 정맥내[RSV-IGIV], 수두 대상 포진 면역글로불린[VariZIG: varicella-zoster immunoglobulin], 수두 대상 포진 면역 글로불린[VZIG: varicella-zoster immune globulin] 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0594] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비환상 구아노신 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아사이클로비르, 간사이클로비르, 발라사이클로비르(발라사이클로비르로도 알려짐), 발간사이클로비르, 펜사이클로비르, 팜사이클로비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0595] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시도포비르, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 테노포비르, TDF, 엠트리시타빈, 에파비렌즈, 릴피비린, 엘비테그라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시도포비르, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 테노포비르, TDF, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시도포비르, 아데포비르 디피복실, TDF, 및 이들의 조합으

로 이루어진 군에서 선택된다.

[0596] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HCV NS5A/NS5B 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NS3/4A 프로테아제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NS5A 단백질 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드/뉴클레오티드 유형의 NS5B 폴리머라제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비뉴클레오시드 유형의 NS5B 폴리머라제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 다클라타스비르, 레디파스비르, 벨파타스비르, 옴비타스비르, 엘바스비르, 소포스부비르, 다사부비르, 리바비린, 아수나프레비르, 시메프레비르, 파리타프레비르, 리토나비르, 엘바스비르, 그라조프레비르, AT-527 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 다클라타스비르, 레디파스비르, 벨파타스비르, 옴비타스비르, 엘바스비르, 소포스부비르, 다사부비르, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0597] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인플루엔자 바이러스 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 매트릭스 2 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아만타딘, 리만타딘 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴라미니다아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르 옥타노에이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 폴리머라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 리바비린, 파비피라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아만타딘, 리만타딘, 아르비돌(우미페노비르), 발록사비르 마르복실, 오셀타미비르, 페라미비르, 인가비린, 라니나미비르 옥타노에이트, 자나미비르, 파비피라비르, 리바비린 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르 옥타노에이트, 리바비린, 파비피라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0598] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론이다. 일부 실시형태에서, 추가의 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 이루어진 군에서 선택된다. 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 알파콘 1, 인터페론 알파 1b, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 페그인터페론 알파 2a(PegIFNα-2a) 및 PegIFNα-2b로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 알파콘 1, 페그인터페론 알파 2a(PegIFNα-2a), PegIFNα-2b, 및 리바비린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b 또는 이들의 조합이다.

[0599] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 면역자극제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항유사분열 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포미비르센, 포도필록스, 이미퀴모드, 시네카테킨스, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0600] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 베시포비르, 니타족사니드, REGN2222, 도라비린, 소포스부비르, 벨파타스비르, 다클라타스비르, 아수나프레비르, 베클라부비르, FV100, 및 레테르모비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0601] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RSV 치료제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 리바비린, ALS-8112 또는 프레사토비르이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 ALS-8112 또는 프레사토비르이다.

[0602] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 피코르나바이러스 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 하이단토인, 구아니딘 하이드로클로라이드, 1-부티오닌 설폭시민, Py-11, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 피코르나바이러스 폴리머라제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 루핀트리비르이다.

[0603] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 말라리아 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 클로로퀸이다.

[0604] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 하이드록사이클로로퀸, 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 이루어진 군에서 선택된다.

[0605] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 코로나바이러스 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, 란피르나아제, 나파모스타트, LB-2, AM-1, 항-비로포린, 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0606] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 에볼라 바이러스 치료제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 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-다이올), 파비피라비르(T-705 또는 Avigan으로도 알려짐), T-705 모노포스페이트, T-705 다이포스페이트, T-705 트라이포스페이트, FGI-106(1-N,7-N-비스[3-(다이메틸아미노)프로필]-3,9-다이메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-다이아민), 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 저해제(NPC1 저해제), rVSV-EBOV 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ZMapp, mAB114, REGEN-EB3 및 이들의 조합이다.

[0607] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HCV 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HCV 폴리머라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 소포스부비르, GS-6620, PSI-938, 리바비린, 테고부비르, 라달부비르, MK-0608, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HCV 프로테아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 예컨대 GS-9256, 베드로프레비르, 복실라프레비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0608] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NS5A 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 레디파스비르, 벨파타스비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0609] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-HBV제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈, 또는 이들의 조합이다. 추가의 항-HBV제의 예에는 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(몰릭산, 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, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014--01, ISA-204, Jiangantai(Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, DasKloster-0039, 헤풀란타이(hepulantai), IMB-2613, TCM-800B, 환원된 글루타티온, RO-6864018, RG-7834, QL-007소포스부비르, 레디파스비르, UB-551 및 ZH-2N, 및 미국 특허 출원 공개 제20150210682호(Roche), 미국 특허 출원 공개 제2016/0122344호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO2015173164호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO2016023877호(Roche), 미국 특허 출원 공개 제2015252057A호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16128335A1호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16120186A1호(Roche), 미국 특허 출원 공개 제2016237090A호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16107833A1호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16107832A1호(Roche), 미국 특허 출원 공개 제2016176899A호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16102438A1호(Roche), 국제 특허 출원 공개 WO16012470A1호(Roche), 미국 특허 출원 공개 제2016220586A호(Roche), 및 미국 특허 출원 공개 제2015031687A호(Roche)에 개시된 화합물이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HBV 폴리머라제 저해제이다. HBV DNA 폴리머라제 저해제의 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 이에 국한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HBV 캡시드 저해제이다.

[0610] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 치료제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 인테그라제 저해제, 침입 저해제, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, HIV 비뉴클레오시드 역전사

효소 저해제, 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0611] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 저해제, 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 저해제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매 부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입 저해제, HIV 성숙 저해제, 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 이루어진 군에서 선택된다.

[0612] 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 HIV용 병용 약물, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 유입(융합) 저해제, HIV 성숙 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 저해제, 면역 기반 요법, PI3K 저해제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0613] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 복합제이다. HIV 복합제의 예는 아트리플라(ATRIPLA)®(에파비렌즈(efavirenz), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 빅타비(BIKTARVY)®(빅테그라비르(bictegravir), 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드); 콤플레라®(에비플레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비르 알라페나미드와 엠트리시타빈); 오데프세이®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); GENVOYA®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 심투자(SYMTUZA)®(다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트); SYMFI™(에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트); CIMDU™ (라미부딘과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트); 테노포비르와 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트, 및 엘비테그라비르; 콤비비르®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤®(리벡사®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 칼레트라(KALETRA)®(알루비아(ALUVIA)®; 로피나비르 및 리토나비르); 트리멕®(돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 트리지비르®(아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르와 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트와 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트와 리토나비르; 다루나비르와 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 이에 국한되지는 않는다.

[0614] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156, 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 다루나비르, 티프라나비르, 코비시스타트로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 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 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0615] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 인테그라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료

제는 랄테그라비르, 엘비테그라비르, 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘, 빅테그라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 빅테그라비르이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 빅테그라비르, 엘비테그라비르, 커큐민, 커큐민의 유도체, 치코르산, 치코르산의 유도체, 3,5-다이카페오일퀸산, 3,5-다이카페오일퀸산의 유도체, 아우린트라이카르복실산, 아우린트라이카르복실산의 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 저해제, 레진(ledgin), M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤 다이설폰산, T-169, VM-3500, 카보테그라비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0616] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 침입 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 엔푸비르티드, 마라비록 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. HIV 침입 저해제의 추가의 예는 세니크리비록, CCR5 저해제, gp41 저해제, CD4 부착 저해제, DS-003(BMS-599793), gp120 저해제, 및 CXCR4 저해제를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. CCR5 저해제의 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(Haimipu)를 포함한다. CXCR4 저해제의 예는 플레릭사포르(plerixafor), ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP(Haimipu)를 포함한다.

[0617] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비환상 뉴클레오시드 포스포네이트 유사체이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 캡시드 저해제이다.

[0618] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 저해제이다. 예를 들어, 추가의 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 이루어진 군에서 선택된다.

[0619] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 역전사효소의 HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 저해제이다. 예를 들어, 추가의 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 이루어진 군에서 선택된다.

[0620] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아트리플라®(에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 및 엠트리시타빈); 콤플레라®(에비플레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); DESCOVY®(테노포비르 알라페나미드와 엠트리시타빈); 오데프세이®(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; 트리멕®(돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 마라비록; 엔푸비르티드; 알루비아®(칼레트라®; 로피나비르 및 리토나비르); 콤비비르®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤®(리벡사®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르®(아바카비르 설페이트, 지도부딘, 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트와 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프로라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나

비르 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.

[0621] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 콜리스틴, 발루비신, 이카티반트, 베포타스틴, 에피루비신, 에포프로스테놀, 바프레오티드, 아프레피탄트, 카스포펀진, 퍼페나진, 아타자나비르, 에파비렌즈, 리토나비르, 아사이클로비르, 간사이클로비르, 펜사이클로비르, 프룰리플록사신, 빅테그라비르, 넬피나비르, 테고부비르, 넬피나비르, 프라지콴텔, 피타바스타틴, 페람파넬, 에스조피클론, 및 조피클론으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0622] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 브루톤 티로신 키나제(BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI 유전자 번호 695)의 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 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 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 티라브루티닙, 이브루티닙, 아칼라브루티닙 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 티라브루티닙, 이브루티닙 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 티르포스틴 A9(A9)이다.

[0623] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 KRAS 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 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), RT11, MRTX-849(G12C) 및 K-Ras(G12D)-선택적 억제성 펩티드(이는 KRpep-2(Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH2), KRpep-2d(Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2)를 포함함), 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0624] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 프로테아좀 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 익사조밉, 카르필조밉, 마리조밉, 보르테조밉, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카르필조밉이다.

[0625] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 백신이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 DNA 백신, RNA 백신, 약독화 생백신, 치료용 백신, 예방용 백신, 단백질 기반 백신, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 mRNA-1273이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 INO-4800 또는 INO-4700이다. 일부 실시형태에서, 추가의 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, 추가의 치료제는 HBV 백신, 예를 들어 페디아릭스, 엔게릭스-B, 및 레콤비박스 HB이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 VZV 백신, 예를 들어 조스타박스 및 바리박스이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HPV 백신, 예를 들어 서바릭스, 가다실 9, 및 가다실이다. 일부 실시형태에서, 추가의 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, Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin, 및 Fluzone), 및 (iii) 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 4가 백신(FluMist, Fluarix, Fluzone, 및 FluLaval). 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인간 아데노바이러스 백신(예를 들어, 아데노바이러스 4형 및 7형 백신, 생백신, 경구용)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 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, 추가의 치료제는 A형 간염 바이러스 백신(예를 들어, Havrix 및 Vaqta)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 폴리오바이러스 백신(예를 들어, Kinrix, Quadracel, 및 Ipol)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 황열 바이러스 백신(예를 들어, YF-Vax)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 일본 뇌염 바이러스 백신(예를 들어, Ixiaro 및 JE-Vax)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 홍역 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 볼거리 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 풍진 백신(예를 들어, M-M-R II 및 ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 수두 백신(예를 들어, ProQuad)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 광견병 백신(예를 들어, Imovax 및 RabAvert)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 천연두 바이러스(두창) 백신(ACAM2000)이

다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 E형 간염 바이러스(HEV) 백신(예를 들어, HEV239)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 2019-nCov 백신이다.

[0626] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항체, 예를 들어 단일클론 항체이다. 예를 들어, 추가의 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 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 2019-nCov에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-SARS CoV 항체 CR-3022이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 PD-1 항체이다.

[0627] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 재조합 사이토카인 유전자-유래 단백질 주사제이다.

[0628] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 폴리머라제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 DNA 폴리머라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시도포비르이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA 폴리머라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 리바비린, 파비피라비르, 라미부딘, 피모디비르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0629] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 로피나비르, 리토나비르, 인터페론-알파-2b, 리토나비르, 아르비돌, 하이드록사이클로로퀸, 다루나비르 및 코비시스타트, 아르비돌 하이드로클로라이드, 오셀타미비르, 리토나비르(litonavir), 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 발록사비르 마르복실, 룩솔리티닙 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0630] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 6'-플루오르화 아리스테로마이신 유사체, 어사이클로비르 플렉시머 유사체, 디설피람, 티오퓨린 유사체, ASC09F, GC376, GC813, 페닐아이소세린 유도체, 뉴로이미니다제 저해제 유사체, 피리티오박 유도체, 바나닌 및 5-하이드록시크로몬 유도체, SSYA10-001, 그리피트신, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, 다이하이드로탄시논 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 저해제, K11777, 카모스타트, k22, 테이코플라닌 유도체, 벤조-헤테로사이클릭 아민 유도체 N30, 마이코페놀산, 실베스트롤, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0631] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 코로나바이러스에 결합하는 항체, 예를 들어 SARS-CoV 또는 MERS-CoV에 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 2019-nCoV 바이러스 항체이다.

[0632] 본 발명의 조성물은 또한 다른 활성 성분과 병용하여서도 사용된다. 2019-nCoV 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제는 코로나바이러스 감염, 예를 들어 2019-nCoV 바이러스 감염에 대해 활성인 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 2019-nCoV 바이러스성 감염을 갖는 환자에게 제공되는 일반적 케어와 함께 사용하도록 의도된 것으로, 이러한 일반적 케어에는 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), 2019-nCoV를 표적화하는 다른 소분자 또는 생물학적 항바이러스제(예컨대, 로피나비르/리토나비르, EIDD-1931, 파비피라비르, 리바비린, 중화 항체 등으로 한정되지 않음), 백신, 통증 투약제, 및 환자 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 항생제가 포함된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 디하이드로아르테미시닌/피페라퀸이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 EIDD-2801(MH-4482, 몰누피라비르)이다.

[0633] 일부 실시형태에서, 추가의 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; 프로그램 세포사 단백질 1(Pd-1) 조절제; 프로그램사-리간드 1(Pd-L1) 조절제; IL-15 조절제; DermaVir; 인터류킨-7; 플라퀘닐(plaquenil)(하이드록사이클로로퀸); 프로류킨(알데스류킨, IL-2); 인터페론 알파; 인터페론 알파-2b; 인터페론

알파-n3; 페그인터페론 알파; 인터페론 감마; 하이드록시우레아; 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 이의 에스테르 유도체인 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-103이 포함된다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 핑골리모드, 레플루노미드, 또는 이의 조합이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 탈리도미드이다.

[0634] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-6 저해제, 예를 들어 토실리주맙, 사릴루맙, 또는 이들의 조합이다.

[0635] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-TNF 저해제이다. 예를 들어, 추가의 치료제는 아달리무맙, 에타너셉트, 골리무맙, 인플릭시맙, 또는 이의 조합이다.

[0636] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 JAK 저해제이며, 예를 들어 추가의 치료제는 바리시티닙, 필고티닙, 올루미안트, 또는 이들의 조합이다.

[0637] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 염증 저해제, 예를 들어 피르페니돈이다.

[0638] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 이차적 세균성 폐렴에 대한 항생제이다. 예를 들어, 추가의 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.

[0639] 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, 개체의 연령 및 전반적인 건강상태를 포함한 몇몇 인자에 좌우될 것이다. 옵션은 (i) 항생제, (ii) 기침 의약품, 및 (iii) 해열제/통증 완화제(예를 들어, 아스피린, 이부프로펜(Advil, Motrin IB, 기타) 및 아세트아미노펜(Tylenol, 기타))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 브롬헥신 항기침제이다.

[0640] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 치유된 COVID-19 환자로부터의 면역글로불린과 병용하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 혈장 수혈과 병용하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 줄기 세포와 병용하여 사용된다.

[0641] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR 작용제이다. TLR 작용제의 예에는 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, 및 RO-7020531이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0642] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보르테조미드, 플루라제팜, 포나티닙, 소라페닙, 파라메타손, 클로코르톨론, 플루클록사실린, 세르틴돌, 클레비디핀, 아토르바스타틴, 시놀라제팜, 클로파지민, 포사프레피탄트 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0643] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카리마이신, 수라민, 트리아자비린, 디피리다몰, 베바시주맙, 메플라주맙, GD31(리조뷰), NLRP 인플라마좀 저해제, 또는 α-케토아민이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 재조합 인간 안지오텐신-전환 효소 2(rhACE2)이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 바이러스성 마크로파지 염증 단백질(vMIP)이다.

[0644] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-비로포린 치료제이다. 예를 들어, 추가의 치료제는 BIT-314 또는 BIT-225이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 코로나바이러스 E 단백질 저해제이다. 예를 들어, 추가의 치료제는 BIT-009이다. 추가의 치료제의 추가의 예는 국제 특허 출원 공개 WO 2004112687호, WO 2006135978호, WO 2018145148호, 및 WO 2009018609호에 기재된 것을 포함한다.

[0645] 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제 또는 예방제는 몰누피라비르, 오셀타미비르, 니르마트렐비르, 또는 리토나비르이다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료체 또는 예방제는 리토나비르 또는 코비시스타트이다.

[0646] 본 발명의 임의의 화합물을 하나 이상의 추가 활성 치료제와 병용하는 것이 가능하다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그 이상의 추가적인 활성 치료제와 병용될 수 있다.

[0647] 또한, 임의의 본 발명의 화합물을 환자에 대한 동시적 또는 순차적 투여를 위하여 단일 투여 형태로 하나 이상의 추가의 활성 치료제와 병용하는 것이 가능하다. 병용 요법은 동시적 또는 순차적 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조성물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0648] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 공동투여는 일반적으로, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제가 둘 모두 환자의 체내에 존재하도록 하는, 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 활성 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다.

[0649] 공동투여는 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 투여량의 투여 전이나 투여 후에 본 발명의 화합물의 단위 투여량을 투여하는 것, 예를 들어 하나 이상의 다른 활성 치료제를 투여한지 수초, 수분, 또는 수시간 이내에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 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 발명의 화합물의 단위 용량이 투여될 수 있다. 일부 경우에서, 본 발명의 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 경우에서, 하나 이상의 다른 활성 치료제의 단위 용량을 먼저 투여한 후, 수시간(예를 들어, 1 내지 12시간)의 기간 후에 본 발명의 화합물의 단위 용량을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0650] 병용 요법은 "상승작용"및 "상승적"을 제공할 수 있는데, 즉, 이러한 효과는, 함께 사용되는 활성 성분들이 화합물들을 개별적으로 사용하는 것으로부터 얻어지는 효과의 합보다 더 클 때 달성된다. 활성 성분이 (1) 복합 제제로 공동 제제화되고 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별개의 제제로서 교대로 또는 병행하여 전달될 때; 또는 (3) 어떠한 다른 계획에 의할 때, 상승적 효과가 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우, 화합물이 예를 들어 별개의 정제, 알약 또는 캡슐로, 또는 별개의 주사기로 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여되거나 전달될 때 상승적 효과가 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는, 각각의 활성 성분의 유효 투여량이 순차적으로, 즉, 연속적으로 투여되는 반면, 병용 요법에서는, 2개 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다. 상승적 항바이러스 효과는 항바이러스 효과가 복합제의 개별 화합물에 대해 예측되는 단지 상가적인 효과보다 더 크다는 것을 나타낸다.

[0651] **1.뉴모바이러스과의 치료를 위한 병용 요법**

[0652] 본원에 제공된 화합물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 뉴모바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제는 뉴모바이러스과 바이러스 감염, 특히 호흡기 세포융합 바이러스 감염 및/또는 메타뉴모바이러스 감염에 대해 활성인 것이 바람직하다. RSV에 대해 활성인 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV(RespiGam®), MEDI-557, A-60444(RSV604로도 알려짐), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 및 이의 혼합물이다. 호흡기 세포융합 바이러스 감염에 대해 활성인 기타 활성 치료제의 다른 비제한적인 예에는 호흡기 세포융합 바이러스 단백질 F 저해제, 예컨대 AK-0529, RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585, 및 프레사토비르; RNA 폴리머라제 저해제, 예컨대 루미시타빈 및 ALS-8112; 항-RSV G 단백질 항체, 예컨대 항-G-단백질 mAb; 바이러스 복제 저해제, 예컨대 니타조크사나이드가 포함된다.

[0653] 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 이에 국한되지는 않는다.

[0654] 메타뉴모바이러스 감염에 대해 활성인 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 시알리다제 조절제, 예컨대 DAS-181; RNA 폴리머라제 저해제, 예컨대 ALS-8112; 및 메타뉴모바이러스 감염의 치료를 위한 항체, 예컨대 EV-046113.

[0655] 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.

[0656] **2.*피코르나바이러스과*의 치료를 위한 병용 요법**

[0657] 본원에 제공된 화합물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 피코르나바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제는 피코르나바이러스과 바이러스 감염, 특히 엔테로바이러스 감염에 대해 활성인

것이 바람직하다. 이러한 기타 활성 치료제의 비제한적 예에는 플레코나릴, BTA-798(바펜다비르), 및 우(Wu) 등이 개시한 기타 화합물(미국 특허 제7,078,403호)과 왓슨(Watson)이 개시한 기타 화합물(미국 특허 제7,166,604호)과 같은 캡시드 결합 저해제; DAS-181과 같은 융합 시알리다제 단백질; VVX-003 및 AZN-001과 같은 캡시드 단백질 VP1 저해제; CW-33과 같은 바이러스 프로테아제 저해제; GSK-480 및 GSK-533과 같은 포스파티딜이노시톨 4 키나제 베타 저해제; 항-EV71 항체가 있다.

[0658] 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 이에 국한되지는 않는다.

[0659] **3.호흡기 감염을 위한 병용 요법**

[0660] 뉴모바이러스과, 피코르나바이러스과 및 코로나바이러스과 바이러스의 감염의 다수는 호흡기 감염이다. 따라서, 호흡기 증상 및 감염의 후유증을 치료하는 데 사용되는 추가의 활성 치료제가 본원에 제공된 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 추가의 작용제는 바람직하게는 경구 또는 직접 흡입에 의해 투여된다. 예를 들어, 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위하여 본원에 제공된 화합물과 병용되는 다른 바람직한 추가의 치료제는 기관지확장제 및 코르티코스테로이드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0661] 글루코코르티코이드

[0662] 1950년에 천식 치료법으로서 먼저 도입된 글루코코르티코이드(문헌[Carryer, Journal of Allergy, 21개, 2개 82-287, 1950])는 그의 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 그들의 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, 덱사메타손 소듐 포스페이트, 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 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0663] 항염증제

[0664] 항염증성 캐스케이드 기전을 통해 작용하는 다른 항염증제가 또한 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 제공된 화합물과 병용되는 추가의 치료제로서 유용하다. 포스포디에스테라제 저해제(예를 들어, PDE-4, PDE-5, 또는 PDE-7 특이적), 전사 인자 저해제(예를 들어, IKK 억제를 통한 NFκB의 차단), 또는 키나제 저해제(예를 들어, P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR 또는 Syk의 차단)와 같은, "항염증성 신호 전달 조절제"(본원에서 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 추가 치료제는 다음을 포함한다: 5-(2,4-디플루오로-페녹시)-1-이소부틸-1H-인다졸-6-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드(P38 Map 키나제 저해제 ARRY-797); 3-사이클로프로필메톡시-N-(3,5-다이클로로-피리딘-4-일)-4-다이플루오로메톡시-벤즈아미드(PDE-4 저해제 로플루밀라스트); 4-[2-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐-에틸]-피리딘(PDE-4 저해제 CDP-840); N-(3,5-다이클로로-4-피리디닐)-4-(다이플루오로메톡시)-8-[(메틸설포닐)아미노]-1-다이벤조푸란카르복사미드(PDE-4 저해제 오글레밀라스트); N-(3,5-다이클로로-피리딘-4-일)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-하이드록시- 1H-인돌-3-일]-2-옥소-아세트아미드(PDE-4 저해제 AWD 12-281); 8-메톡시-2-트라이플루오로메틸-퀴놀린-5-카르복실산(3,5-다이클로로-1-옥시-피리딘-4-일)-아미드(PDE-4 저해제 Sch 351591); 4-[5-(4-플루오로페닐)-2-(4-메탄설피닐-페닐)- 1H-이미다졸-4-일]-피리딘(P38 저해제 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 저해제 RWJ-67657); 4-시아노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-사이클로헥산카르복실산 2-다이에틸아미노-에틸 에스테르(실로밀라스트의 2-다이에틸-에틸 에스테르 전구약물, PDE-4 저해제); (3-클로로-4-플루오로페닐)-[7-메톡시-6-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-퀴나졸린-4-일]-아민(게피티닙, EGFR 저해제); 및 4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피

리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드(이마티닙, EGFR 저해제).

[0665] β2-아드레날린 수용체 작용제 기관지확장제

[0666] 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 한정되지 않는다.

[0667] 흡입 β2-아드레날린 수용체 작용제 기관지확장제, 예컨대 포르모테롤 또는 살메테롤과 ICS의 병용물이 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, 이에 국한되지는 않는다.

[0668] 베타 2 아드레날린 수용체 작용제의 다른 예는 베도라드린, 빌란테롤, 인다카테롤, 올로다테롤, 툴로부테롤, 포르모테롤, 아베디테롤, 살부타몰, 아르포르모테롤, 레발부테롤, 페노테롤, 및 TD-5471이다.

[0669] 항콜린제

[0670] 폐 기관지-수축의 치료 및 예방을 위해, 항콜린제가 잠재적으로 사용할 수 있으며, 따라서 바이러스성 호흡기 감염의 치료를 위해 본원에 제공된 화합물과 병용되는 추가의 치료제로서 유용하다. 이들 항콜린제는 하기를 포함하지만 이에 국한되지는 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-다이에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-8-아이소프로필-8-메틸-8-아조니아-바이사이클로[3.2.1]옥탄 (이프라트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 1-사이클로헥실-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-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-다이하이드로-벤조푸란-5-일)-에틸]-피롤리딘-3-일}-2,2-다이페닐-아세트아미드(다리페나신); 4-아제판-1-일-2,2-다이페닐-부티르아미드(부제피드); 7-[3-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2-페닐-프로피오닐옥시]-9-에틸-9-메틸-3-옥사-9-아조니아-트라이사이클로[3.3.1.02,4]노난(옥시트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 7-[2-(2-다이에틸아미노-아세톡시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세톡시]-9,9-다이메틸-3-옥사-9-아조니아-트라이사이클로[3.3.1.02,4]노난(티오트로퓸-N,N-다이에틸글리시네이트); 다이메틸아미노-아세트산 2-(3-다이아이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-메틸-페닐 에스테르(톨테로딘-N,N-다이메틸글리시네이트); 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-다이에틸아미노-아세톡시)-2,2-다이-티오펜-2-일-아세톡시]-1-(3-페녹시-프로필)-1-아조니아-바이사이클로[2.2.2]옥탄(아클리디늄-N,N-다이에틸글리시네이트); 또는 (2-다이에틸아미노-아세톡시)-다이-티오펜-2-일-아세트산 1-메틸-1-(2-페녹시-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르; 레베페나신, 글리코피로늄 브로마이드, 우메클리디늄 브로마이드, 티오트로퓸 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 벤사이클로퀴듐 브로마이드.

[0671] 점액용해제

[0672] 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.

[0673] 네뷸라이징된 고장성 식염수가 폐질환 환자의 소기도의 즉각적이고 장기간의 클리어런스를 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 병용은 또한 상기 논의된 임의의 추가의 제제를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 네뷸라이징된 약 3% 고장성 식염수가 사용된다.

[0674] **4.플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0675] 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제는 플라비바이러스과 바이러스 감염에 대해 활성인 것이 바람직하다.

[0676] 뎅기 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 하기와 같다: 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GBV-006; 펜레티니드 ABX-220, BRM-211; 알파-글루코시다제 1 저해제, 예컨대 셀고시비르; 혈소판 활성화 인자 수용체(PAFR) 길항제, 예컨대 모디파판트; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; NS4B 저해제, 예컨대 JNJ-8359; 바이러스 RNA 스플라이싱 조절제, 예컨대 ABX-202; NS5 폴리머라제 저해제; NS3 프로테아제 저해제; 및 TLR 조절제.

[0677] 일부 실시형태에서, 다른 활성 치료제는 뎅기의 치료 또는 예방을 위한 백신일 수 있으며, 이는 테트라백스(TetraVax)-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, 생 약독화 뎅기 백신, 4가 뎅기열 백신, 4가 DNA 백신, rDEN2델타30-7169; 및 DENV-1 PIV를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

[0678] **5.*필로바이러스과* 바이러스 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0679] 본원에 제공된 화합물은 또한 다른 활성 치료제와 병용하여 사용된다. 필로바이러스과 바이러스 감염의 치료를 위하여, 다른 활성 치료제는 필로바이러스과 바이러스 감염, 특히 마르부르크 바이러스, 에볼라 바이러스 및 쿠에바 바이러스 감염에 대해 활성인 것이 바람직하다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적인 예는 다음과 같다: 리바비린, 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-다이올), TKM-에볼라, T-705 모노포스페이트, T-705 다이포스페이트, T-705 트라이포스페이트, FGI-106 (1-N,7-N-비스[3-(다이메틸아미노)프로필]-3,9-다이메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-다이아민), rNAPc2, OS-2966, 브린시도포비르, 렘데시비르; RNA 폴리머라제 저해제, 예컨대 갈리데시비르, 파비피라비르(일명, T-705 또는 Avigan), JK-05; 숙주 세포 인자 조절제, 예컨대 GMV-006; 카드헤린-5/인자 Ia 조절제, 예컨대 FX-06; 및 에볼라 치료를 위한 항체, 예컨대 REGN-3470-3471-3479 및 ZMapp.

[0680] 에볼라에 대해 활성인 다른 비제한적인 활성 치료제는 알파-글루코시다제 1 저해제, 카텝신 B 저해제, CD29 길항제, 수지상 ICAM-3 그래빙 논인테그린 1 저해제, 에스트로겐 수용체 길항제, 인자 VII 길항제 HLA 클래스 II 항원 조절제, 숙주 세포 인자 조절제, 인터페론 알파 리간드, 중성 알파 글루코시다제 AB 저해제, 니만-픽(Niemann-Pick) C1 단백질 저해제, 핵단백질 저해제, 폴리머라제 보조인자 VP35 저해제, 세린 프로테아제 저해제, 조직 인자 저해제, TLR-3 작용제, 바이러스 외피 당단백질 저해제, 및 에볼라 바이러스 침입 저해제(NPC1 저해제)를 포함한다.

[0681] 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 계획, 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 이에 국한되지는 않는다.

[0682] 본원에 제공된 화합물은 또한 포스포르아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)와 병용하여 사용될 수 있는데, 이는 특정 RNA 서열과 염기쌍 이중체를 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 이에 국한되지는 않는다.

[0683] 본원에 제공된 화합물은 또한 필로바이러스과 바이러스 감염을 갖는 환자에게 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 환자 집단에서의 다른 일반적인 질병을 위한 투약제, 예컨대 항말라리아제(아르테메테르 및 아르테수네이트-루메판트린 병용 요법을 포함함), 티포이드(퀴놀론 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 마크롤라이드 항생제, 예컨대 아지트로마이신, 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손, 또는 아미노페니실린, 예컨대 암피실린을 포함함) 또는 시겔로시스를 포함한다.

[0684] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해 더 상세하게 설명될 것이다. 하기 실시예들은 예시 목적으로 제공되는 것이지, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하려는 것이 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변경되거나 변형될 수 있는 다양한 사소한 파라미터를 용이하게 인식할 것이다.

[0685] ***6.코로나바이러스과* 바이러스 감염의 치료를 위한 병용 요법**

[0686] 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 2,5-올리고아데닐레이트 합성효소 자극제, 5-HT 2a 수용체 길항제, 5-리폭시게나제 저해제, ABL 패밀리 티로신 키나제 저해제, Abl 티로신 키나제 저해제, 아세트알데히드 탈수소효소 저해제, 아세틸 CoA 카복실화효소 저해제, 액틴 길항제, 액틴 조절제, 활동 의존성 신경 보호제 조절제, 아데노신 A3 수용체 작용제, 아드레날린 수용체 길항제, 아드레노메둘린 리간드, 아드레노메둘린 리간드 저해제, 고급 글리코실화 생성물 수용체 길항제, 고급 글리코실화 생성물 수용체 조절제, AKT 단백질 키나제 저해제, 알라닌 프로린 풍부 분비 단백질 자극제, 알도스 환원효소 저해제, 알칼리성 인산가수분해효소 자극제, 알파2 아드레노 수용체 길항제, 알파2B 아드레노 수용체 작용제, AMP 활성화 단백질 키나제 자극제, AMPA 수용체 조절제, 아밀로이드 단백질 축적 저해제, 안드로겐 수용체 길항제, 안지오텐신 II AT-1 수용체 길항제, 안지오텐신 II AT-2 수용체 작용제, 안지오텐신 II 수용체 조절제, 안지오텐신 전환 효소 2 저해제, 안지오텐신 전환 효소 2 조절제, 안지오텐신 전환 효소 2 자극제, 안지오텐신 수용체 조절제, 아넥신 A5 자극제, 아녹타민 1 저해제, 항응고제, 항히스타민제, 항저산소제, 항혈전제, AP1 전사 인자 조절제, 아펠린 수용체 작용제, APOA1 유전자 자극제, 아폴리포단백질 A1 작용제, 아폴리포단백질 B 길항제, 아폴리포단백질 B 조절제, 아폴리포단백질 C3 길항제, 아릴 탄화수소 수용체 작용제, 아릴 탄화수소 수용체 길항제, ATP 결합 카세트 수송체 B5 조절제, Axl 티로신 키나제 수용체 저해제, 살균 투과성 단백질 저해제, 바시긴 저해제, 바시긴 조절제, BCL2 유전자 저해제, BCL2L11 유전자 자극제, Bcr 단백질 저해제, 베타 1 아드레노 수용체 조절제, 베타 2 아드레노 수용체 작용제, 베타 아드레노 수용체 작용제, 베타-아레스틴 자극제, 혈액 응고 조절제, BMP10 유전자 저해제, BMP15 유전자 저해제, 골형성 단백질-10 리간드 저해제, 골형성 단백질-15 리간드 저해제, 브라디키닌 B2 수용체 길항제, 뇌유래 신경 영양 인자 리간드, 단백질 2 저해제 함유 브로모도메인, 단백질 4 저해제 함유 브로모도메인, Btk 티로신 키나제 저해제, C-반응성 단백질 조절제, Ca2+ 방출 활성화 Ca2+ 채널 1 저해제, 카데린-5 조절제, 칼슘 활성화 염화물 채널 저해제, 칼슘 채널 조절제, 칼페인-I 저해제, 칼페인-II 저해제, 칼페인-IX 저해제, 카나비노이드 CB2 수용체 작용제, 카나비노이드 수용체 조절제, 카제인 키나제 II 저해제, CASP8-FADD 유사 조절제 저해제, 카스파제 저해제, 카탈라제 자극제, CCL26 유전자 저해제, CCR2 케모카인 길항제, CCR5 케모카인 길항제, CD11a 작용제, CD122 작용제, CD3 길항제, CD4 작용제, CD40 리간드, CD40 리간드 조절제, CD40 리간드 수용체 작용제, CD40 리간드 수용체 조절제, CD49d 작용제, CD70 항원 조절제, CD73 작용제, CD73 길항제, CD95 길항제, CFTR 저해제, CGRP 수용체 길항제, 케모카인 수용체 유사 1 작용제, 염화물 채널 저해제, 염화물 채널 조절제, 콜레라 엔테로톡신 서브유닛 B 저해제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 저해제, 콜라겐 조절제, 보체 C1s 하위 성분 저해제, 보체 C3 저해제, 보체 C5 인자 저해제, 보체 C5a 인자 저해제, 보체 인자 H 자극제, 보체 캐스케이드 저해제, 보체 인자 C2 저해제, 보체 인자 D 저해제, 결합 조직 성장 인자 리간드 저해제, 코로나바이러스 핵단백질 조절제, 코로나바이러스 소형 엔벨로프 단백질 조절제, 코로나바이러스 스파이크 당단백질 저해제, 코로나바이러스 스파이크 당단백질 조절제, COVID19 엔벨로프 소형 막 단백질 조절제, COVID19 비구조적 단백질 8 조절제, COVID19 핵단백질 조절제, COVID19 단백질 3a 저해제, COVID19 복제효소 폴리프로테인 1a 저해제, COVID19 복제효소 폴리프로테인 1a 조절제, COVID19 복제효소 폴리프로테인 1ab 저해제, COVID19 복제효소 폴리프로테인 1ab 조절제, COVID19 스파이크 당단백질 저해제, COVID19 스파이크 당단백질 조절제, COVID19 구조적 당단백질 조절제, CRF-2 수용체 작용제, CSF-1 작용제, CSF-1 길항제, CX3CR1 케모카인 길항제, CXC10 케모카인 리간드 저해제, CXC5 케모카인 리간드 저해제, CXCL1 유전자 조절제, CXCL2 유전자 조절제, CXCL3 유전자 조절제, CXCR1 케모카인 길항제, CXCR2 케모카인 길항제, CXCR4 케모카인 길항제, 사이클린 D1 저해제, 사이클린 E 저해제, 사이클린 의존성 키나제-1 저해제, 사이클린 의존성 키나제-2 저해제, 사이클린 의존성 키나제-5 저해제, 사이클린 의존성 키나제-7 저해제, 사이클린 의존성 키나제-9 저해제, 사이클로옥시게나제 2 저해제, 사이클로옥시게나제 저해제, 사이클로필린 저해제, 시스테인 프로테아제 저해제, 시토크롬 P450 3A4 저해제, 사이토카인 수용체 길항제, 세포독성 T 림프구 단백질 유전자 조절제, 세포독성 T 림프구 단백질-4 저해제, 세포독성 T 림프구 단백질-4 자극제, DDX3 저해제, 탈수소효소 저해제, 디하이드로폽티다제-1 조절제, 디옥시리보뉴클레아제 I 자극제, 디옥시리보뉴클레아제 감마 자극제, 디옥시리보뉴클레아제 자극제, 디하이드로세라마이드 델타 4 불포화효소 저해제, 디하이드로오로테이트 탈수소효소 저해제, 디폽티딜 폽티다제 I 저해제, 디폽티딜 폽티다제 III 저해제, 이뇨제, DNA 결합 단백질 저해제, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, 도파민 수송체 저해제, E 셀렉틴 길항제, 엑토 NOX 이황화물 티올 교환체 2 저해제, EGFR 유전자 저해제, 연장 인자 1 알파 2 조절제, 엔도플라스민 조절제, 엔도리보뉴클레아제 DICER 조절제, 엔도텔린 ET-A 수용체 길항제, 상피 성장 인자 수용체 길항제, E-셀렉틴 길항제, 에스트로겐 수용체 베타 작용제, 에스트로겐 수용체 조절제, 진핵생물 개시 인자 4A-I 저해제, 엑소-알파 시알리다제 조절제, 엑스포틴 1 저해제, 인자 Ia 조절제, 인자 IIa 조절제, 인자 VII 길항제, 인자 Xa 길항제, 인자 XIa 길항제, FGF 수용체 길항제, FGF-1 리간드, FGF-1 리간드 저해제, FGF-2 리간드 저해제, FGF1 수용체 길항제, FGF2 수용체 길항제, FGF3 수용체 길항제, Flt3 티로신 키나제 저해제, 프랙탈키네 리간드 저해제, 자유 지방산 수용체 2 작용제, 자유 지방산 수용체 3 작용제, 퓨린 저해제, Fyn 티로신 키나

제 저해제, FYVE 핑거 포스포이노시타이드 키나제 저해제, G-단백질 결합 담즙산 수용체 1 작용제, GABA A 수용체 조절제, 갈렉틴-3 저해제, 감마-세크레타제 저해제, GDF 작용제, 겔솔린 자극제, 신경아교세포 신경영양 인자 리간드, 글루코코르티코이드 수용체 작용제, 글루타치온 퍼옥시다제 자극제, GM-CSF 리간드 저해제, GM-CSF 수용체 작용제, GM-CSF 수용체 조절제, 그리피스신 조절제, 성장 조절 단백질 알파 리간드 저해제, Grp78 칼슘 결합 단백질 저해제, 열충격 단백질 HSP90 알파 저해제, 열충격 단백질 HSP90 베타 저해제, 열충격 단백질 저해제, 열충격 단백질 자극제, 헤마글루티닌 조절제, 헤모글로빈 조절제, 헤몰리신 알파 저해제, 헤파라나제 저해제, 헤파린 작용제, B형 간염 구조 단백질 저해제, C형 간염 바이러스 NS5B 폴리머라제 저해제, HIF 프로릴 하이드록실화효소 저해제, HIF 프로릴 하이드록실화효소-2 저해제, 고이동성 그룹 단백질 B1 저해제, 히스타민 H1 수용체 길항제, 히스타민 H2 수용체 길항제, 히스톤 탈아세틸화효소-6 저해제, 히스톤 저해제, HIV 프로테아제 저해제, HIV-1 gp120 단백질 저해제, HIV-1 프로테아제 저해제, HIV-1 역전사효소 저해제, HLA 클래스 I 항원 조절제, HLA 클래스 II 항원 조절제, 숙주 세포 인자 조절제, Hsp 90 저해제, 인유두종 바이러스 E6 단백질 조절제, 인유두종 바이러스 E7 단백질 조절제, 저산소 유도 인자 저해제 유전자 저해제, 저산소 유도 인자-2 알파 조절제, I-카파 B 키나제 저해제, I-카파 B 키나제 조절제, ICAM-1 자극제, IgG 수용체 FcRn 대형 서브유닛 p51 조절제, IL-12 수용체 길항제, IL-15 수용체 작용제, IL-15 수용체 조절제, IL-17 길항제, IL-18 수용체 보조 단백질 길항제, IL-2 수용체 작용제, IL-22 작용제, IL-23 길항제, IL-6 수용체 작용제, IL-6 수용체 길항제, IL-6 수용체 조절제, IL-7 수용체 작용제, IL-8 수용체 길항제, IL12 유전자 자극제, IL8 유전자 조절제, 면역글로불린 G 조절제, 면역글로불린 G1 작용제, 면역글로불린 G1 조절제, 면역글로불린 작용제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 I 조절제, 면역글로불린 카파 조절제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 저해제, 인슐린 감작제, 인테그린 작용제, 인테그린 알파-4/베타-7 길항제, 인테그린 알파-V/베타-1 길항제, 인테그린 알파-V/베타-6 길항제, 인터페론 작용제, 인터페론 알파 14 리간드, 인터페론 알파 2 리간드, 인터페론 알파 2 리간드 조절제, 인터페론 알파 리간드, 인터페론 알파 리간드 저해제, 인터페론 알파 리간드 조절제, 인터페론 베타 리간드, 인터페론 감마 리간드 저해제, 인터페론 감마 수용체 작용제, 인터페론 감마 수용체 길항제, 인터페론 수용체 조절제, 인터페론 유형 I 수용체 작용제, 인터루킨 17A 리간드 저해제, 인터루킨 17F 리간드 저해제, 인터루킨 18 리간드 저해제, 인터루킨 22 리간드, 인터루킨-1 베타 리간드 저해제, 인터루킨-1 베타 리간드 조절제, 인터루킨-1 리간드 저해제, 인터루킨-2 리간드, 인터루킨-29 리간드, 인터루킨-6 리간드 저해제, 인터루킨-7 리간드, 인터루킨-8 리간드 저해제, IRAK-4 단백질 키나제 저해제, JAK 티로신 키나제 저해제, Jak1 티로신 키나제 저해제, Jak2 티로신 키나제 저해제, Jak3 티로신 키나제 저해제, Jun N 말단 키나제 저해제, Jun N 말단 키나제 조절제, 칼리크레인 조절제, Kelch 유사 ECH 관련 단백질 1 조절제, Kit 티로신 키나제 저해제, KLKB1 유전자 저해제, 락토페린 자극제, 라노스테롤-14 탈메틸화효소 저해제, Lck 티로신 키나제 저해제, 백혈구 Ig 유사 수용체 A4 조절제, 백혈구 엘라스타제 저해제, 류코트리엔 BLT 수용체 길항제, 류코트리엔 D4 길항제, 류코트리엔 수용체 길항제, 리스테리오리신 자극제, 간 X 수용체 길항제, 저분자량 헤파린, 폐 계면활성제 관련 단백질 B 자극제, 폐 계면활성제 관련 단백질 D 조절제, Lyn 티로신 키나제 저해제, Lyn 티로신 키나제 자극제, 라이신 특정 히스톤 탈메틸화효소 1 저해제, 대식세포 이동 억제 인자 저해제, 만난 결합 렉틴 세린 프로테아제 저해제, 만난 결합 렉틴 세린 프로테아제-2 저해제, MAO B 저해제, MAP 키나제 저해제, MAPK 유전자 조절제, 매트릭스 메탈로프로테아제 조절제, Maxi K 칼륨 채널 저해제, MCL1 유전자 저해제, MEK 단백질 키나제 저해제, MEK-1 단백질 키나제 저해제, 멜라노코르틴 MC1 수용체 작용제, 멜라노코르틴 MC3 수용체 작용제, 메탈로프로테아제-12 저해제, METTL3 유전자 저해제, 모에신 저해제, 모에신 조절제, 단핵구 화학주성 단백질 1 리간드 저해제, 단핵구 분화 항원 CD14 저해제, mRNA 캡 구아닌 N7 메틸트랜스퍼라제 조절제, mTOR 복합체 1 저해제, mTOR 복합체 2 저해제, mTOR 저해제, 무코리핀 조절제, 무스카린 수용체 길항제, 골수 과산화효소 저해제, NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3 저해제, NAD 합성효소 조절제, NADPH 산화효소 저해제, 뉴로필린 2 조절제, 뉴로플라스틴 저해제, NFE2L2 유전자 자극제, NK 세포 수용체 작용제, NK1 수용체 길항제, NMDA 수용체 길항제, NMDA 수용체 엡실론 2 서브유닛 저해제, 비수용체 티로신 키나제 TYK2 길항제, 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 핵 에리트로이드 2 관련 인자 2 자극제, 핵 인자 카파 B 저해제, 핵 인자 카파 B 조절제, 뉴클레아제 자극제, 뉴클레올린 저해제, 핵단백질 저해제, 핵단백질 조절제, 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 오피오이드 수용체 작용제, 오피오이드 수용체 길항제, 오피오이드 수용체 뮤 조절제, 오피오이드 수용체 시그마 길항제 1, 오르니틴 탈탄산효소 저해제, 외막 단백질 저해제, OX40 리간드, p38 MAP 키나제 알파 저해제, p38 MAP 키나제 저해제, p38 MAP 키나제 조절제, p53 종양 억제 단백질 자극제, 팔미토일 단백질 티오에스테라제 1 저해제, 파파인 저해제, PARP 저해제, PARP 조절제, PDE 10 저해제, PDE 3 저해제, PDE 4 저해제, PDGF 수용체 알파 길항제, PDGF 수용체 길항제, PDGF 수용체 베타 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이성화효소 A 저해제, 퍼옥시레독신 6 조절제, PGD2 길항제, PGI2 작용제, P-글리코단백질 저해제, 포스포이노시티드 3-키나제 저해제, 포스포이노시티드-3 키나제 델타 저해제, 포스포이노시티드-3 키나제 감마 저해제, 포스포리파제 A2 저해제, 혈장 칼리크레

인 저해제, 플라스미노겐 활성제 저해제 1 저해제, 혈소판 저해제, 혈소판 당단백질 VI 저해제, 폴로 유사 키나제 1 저해제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 1 저해제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 2 저해제, 폴리머라제 보조인자 VP35 저해제, PPAR 알파 작용제, 프로게스테론 수용체 작용제, 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 조절제, 프로릴 하이드록실화효소 저해제, 프로스타글란딘 E 합성효소-1 저해제, 프로테아제 저해제, 프로테아좀 저해제, 단백질 아르기닌 데이미나제 IV 저해제, 단백질 티로신 키나제 저해제, 단백질 티로신 포스파타제 베타 저해제, 단백질 티로신 포스파타제-2C 저해제, 프로토-온코진 Mas 작용제, 퓨리노셉터 길항제, Raf 단백질 키나제 저해제, RANTES 리간드, Ras 유전자 저해제, 레티노에이트 수용체 반응 단백질 2 자극제, Rev 단백질 조절제, 리보뉴클레아제 자극제, RIP-1 키나제 저해제, RNA 헬리케이스 저해제, RNA 폴리머라제 저해제, RNA 폴리머라제 조절제, S상 키나제 관련 단백질 2 저해제, SARS 코로나바이러스 3C 프로테아제 유사 저해제, 세린 프로테아제 저해제, 세린 트레오닌 단백질 키나제 ATR 저해제, 세린 트레오닌 단백질 키나제 TBK1 저해제, 혈청 아밀로이드 A 단백질 조절제, 신호 변환기 CD24 자극제, 나트륨 채널 자극제, 나트륨 포도당 수송체-2 저해제, 스핑고신 키나제 1 저해제, 스핑고신 키나제 2 저해제, 스핑고신 키나제 저해제, 스핑고신-1-인산 수용체-1 작용제, 스핑고신-1-인산 수용체-1 길항제, 스핑고신-1-인산 수용체-1 조절제, 스핑고신-1-인산 수용체-5 작용제, 스핑고신-1-인산 수용체-5 조절제, 스파이크 당단백질 저해제, Src 티로신 키나제 저해제, STAT-1 조절제, STAT-3 저해제, STAT-5 저해제, STAT3 유전자 저해제, 줄기 세포 항원-1 저해제, 인터페론 유전자 단백질 자극제의 자극제, 설파타제 저해제, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 조절제, 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제 자극제, Syk 티로신 키나아제 저해제, T 세포 면역 수용체 Ig ITIM 단백질 저해제, T 세포 수용체 작용제, T 세포 표면 당단백질 CD28 저해제, T 세포 분화 항원 CD6 저해제, T 세포 표면 당단백질 CD8 자극제, T 세포 전사 인자 NFAT 조절제, 탄키라제-1 저해제, 탄키라제-2 저해제, Tek 티로신 키나아제 수용체 자극제, 텔로머라아제 조절제, 파상풍 독소 조절제, TGF 베타 수용체 길항제, TGFB2 유전자 저해제, 티모신 베타 4 리간드, 갑상선 호르몬 수용체 베타 작용제, 조직 인자 저해제, 조직 플라스미노겐 활성제 조절제, 조직 플라스미노겐 활성제 자극제, TLR 작용제, TLR 조절제, TLR-2 작용제, TLR-2 길항제, TLR-3 작용제, TLR-4 작용제, TLR-4 길항제, TLR-6 작용제, TLR-7 작용제, TLR-7 길항제, TLR-8 길항제, TLR-9 작용제, TMPRSS2 유전자 저해제, TNF 알파 리간드 저해제, TNF 알파 리간드 조절제, TNF 결합제, TNF 유전자 저해제, 토포이소머라제 저해제, 전사 인자 EB 자극제, 트랜스페린 조절제, 트랜스케톨라제 저해제, 전위 관련 단백질 저해제, 막관통 세린 프로테아제 2 저해제, 트랜스티레틴 조절제, TREM 수용체 1 길항제, TRP 양이온 채널 C1 조절제, TRP 양이온 채널 C6 저해제, TRP 양이온 채널 V6 저해제, 트립신 1 저해제, 트립신 2 저해제, 트립신 3 저해제, 트립신 저해제, 튜불린 알파 저해제, 튜불린 베타 저해제, 종양괴사인자 14 리간드 저해제, TYK2 유전자 저해제, I형 IL-1 수용체 길항제, 티로신 단백질 키나제 ABL1 저해제, 유비퀴놀 시토크롬 C 환원효소 14kDa 저해제, 유비퀴틴 리가제 조절제, 상세불명 GPCR 작용제, 상세불명 사이토카인 수용체 조절제, 상세불명 효소 자극제, 상세불명 유전자 저해제, 상세불명 수용체 조절제, 유로키나제 플라스미노겐 활성제 저해제, 혈관세포 접착 단백질 1 작용제, 혈관확장제, VEGF 리간드 저해제, VEGF 수용체 길항제, VEGF-1 수용체 길항제, VEGF-1 수용체 조절제, VEGF-2 수용체 길항제, VEGF-3 수용체 길항제, 비멘틴 저해제, 비멘틴 조절제, VIP 수용체 작용제, 바이러스 외피 단백질 저해제, 바이러스 프로테아제 저해제, 바이러스 프로테아제 조절제, 바이러스 단백질 표적 조절제, 바이러스 리보뉴클레아제 저해제, 바이러스 구조 단백질 조절제, 비타민 D3 수용체 작용제, X-연관 세포사멸 저해제 단백질 저해제, 잔틴 산화효소 저해제, 또는 조눌린 저해제이다.

[0687] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 Sars-Cov-2 치료와 함께, 예컨대 비경구적 액체(덱스트로스 식염수 및 링거 락테이트 포함), 영양제, 항생제(아지트로마이신, 메트로니다졸, 암포테리신 B, 아목시실린/클라불라네이트, 트리메토프림/설파메톡사졸, R-327 및 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리아손 및 세푸록심을 포함), 항진균 예방제, 해열 및 진통제, 구토제(예컨대, 메토클로프라미드) 및/또는 설사 방지제, 비타민 및 미네랄 보충제(비타민 K, 비타민 D, 콜레칼시페롤, 비타민 C 및 황산아연 포함), 항염증제(예컨대, 이부프로펜 또는 스테로이드), 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 모메타손, 면역 조절제 약물(예를 들어, 인터페론), 백신, 진통제와 함께, 투여될 수 있다.

[0688] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Abl 티로신 키나아제 저해제, 예컨대 라도티닙 또는 이마티닙이다.

[0689] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아세트알데히드 탈수소효소 저해제, 예컨대 ADX-629이다.

[0690] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아데노신 A3 수용체 작용제, 예컨대 피클리데노손이다.

[0691] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아드레노메둘린 리간드, 예컨대 아드레노메둘린이다.

[0692] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 KIN-001과 같은 p38 MAPK + PPAR 감마 작용제/인슐린 감작제이다.

[0693] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 DWTC-5101(페노피브레이트 콜린)과 같은 PPAR 알파 작용제이다.

[0694] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 사이클로필린 저해제, 예컨대 렌코필스타트이다.

[0695] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 PRX-201 또는 Gen-1124와 같은 p38 MAP 키나제 저해제이다.

[0696] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 알도오스 리덕타아제 저해제, 예컨대 카피크레스타트이다.

[0697] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 AMPA 수용체 조절제, 예컨대 트라뉴로신이다.

[0698] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아넥신 A5 자극제, 예컨대 AP-01 또는 SY-005이다.

[0699] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아펠린 수용체 작용제, 예컨대 CB-5064MM이다.

[0700] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항응고제, 예컨대 헤파린(헤파린 및 저분자량 헤파린), 아스피린, 아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 아르가트로반, 에녹사파린, 또는 폰다파리눅스와 같은 항응고제이다.

[0701] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 안드로겐 수용체 길항제, 예컨대 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 또는 프룩셀루타미드(프록살루타미드)이다.

[0702] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항저산소제(anti-hypoxic), 예컨대 트랜스-소듐 크로세티네이트이다.

[0703] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항혈전제, 예컨대 데피브로티드, 리바록사반, 알테플라아제, 티로피반, 클로피도그렐, 프라수그렐, 베미파린, 비발리루딘, 설로덱시드, 또는 테넥테플라아제이다.

[0704] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항히스타민제, 예컨대 클로로페라스틴 또는 클레마스틴이다.

[0705] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아폴리포단백 A1 작용제, 예컨대 CER-001이다.

[0706] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스포리파아제 A2 저해제, 예컨대 이코사펜트 에틸이다.

[0707] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 axl 티로신 키나아제 수용체 저해제, 예컨대 벰센티닙이다.

[0708] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드/베타 2 아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 부데소니드 + 포르모테롤 푸마레이트이다.

[0709] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 BET 브로모도메인 저해제/APOA1 유전자 자극제, 예컨대 아파베탈론이다.

[0710] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 혈병 조절제(blood clotting modulator), 예컨대 라나델루맙이다.

[0711] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 브라디키닌 B2 수용체 길항제, 예컨대 이카티반트이다.

[0712] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 EGFR 유전자 저해제/Btk 티로신 키나제 저해제, 예컨대 아비베르티닙이다.

[0713] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Btk 티로신 키나제 저해제, 예컨대 이브루티닙 또는 자누브루티닙이다.

[0714] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 칼파인-I/II/IX 저해제, 예컨대 BLD-2660이다.

[0715] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 칸나비노이드 CB2 수용체 작용제, 예컨대 온테르나베즈 또는 PPP-003이다.

[0716] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Ca2+ 방출 활성화 Ca2+ 채널 1 저해제, 예컨대 제고크랙틴(CM-4620)이다.

[0717] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ATR 저해제, 예컨대 베르조세르티브이다.

[0718] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카데린-5 조절제, 예컨대 FX-06이다.

[0719] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카제인 키나아제 II 저해제, 예컨대 실미타세르팁이다.

[0720] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카스파아제 저해제, 예컨대 엠리카산이다.

[0721] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 카탈라아제 자극제/슈퍼산화물 분해효소 자극제, 예컨대 MP-1032이다.

[0722] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CCR2 케모카인 길항제/CCR5 케모카인 길항제, 예컨대 세니크리비록이다.

[0723] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CCR5 케모카인 길항제, 예컨대 마라비록 또는 레론리맙이다.

[0724] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CD122 작용제/IL-2 수용체 작용제, 예컨대 베엠페갈데스루킨이다.

[0725] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CD73 작용제/인터페론 베타 리간드, 예컨대 FP-1201이다.

[0726] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 저해제, 예컨대 달세트라핍이다.

[0727] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 만난(Mannan) 결합 렉틴 세린 프로테아제/보체 C1s 하위 성분 저해제/골수과산화효소 저해제, 예컨대 RLS-0071이다.

[0728] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 C5 인자 저해제/류코트리엔 BLT 수용체 길항제, 예컨대 노마코판이다.

[0729] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 C5 인자 저해제, 예컨대 에쿨리주맙, STSA-1002, 질루코플란이다.

[0730] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CXCR4 케모카인 길항제, 예컨대 플레릭사포르 또는 모틱사포르타이드이다.

[0731] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시토크롬 P450 3A4 저해제/펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 A 저해제, 예컨대 알리스포리비르이다.

[0732] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 시스테인 프로테아제 저해제, 예컨대 SLV-213이다.

[0733] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 디하이드로오로테이트 탈수소효소 저해제, 예컨대 Meds-433, 브레퀴나, RP-7214, 또는 엠보도드스타트이다.

[0734] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 데하이드로펩티다아제-1 조절제, 예컨대 메타블록(Metablok)이다.

[0735] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 디하이드로오로테이트 탈수소효소 저해제/IL-17 길항제, 예컨대 비도플루디무스이다.

[0736] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 이뇨제, 예컨대 알도스테론 길항제, 예컨대 스피로노락톤이다.

[0737] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 데옥시리보뉴클레아제 I 자극제, 예컨대 GNR-039 또는 도나제 알파이다.

[0738] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NET 저해제, 예컨대 NTR-441이다.

[0739] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 디하이드로세라마이드 델타 4 불포화효소 저해제/스핑고신 키나제 2 저해제, 예컨대 오파가닙이다.

[0740] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, 예컨대 아자시티딘이다.

[0741] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 LXR 길항제, 예컨대 라르스코스테롤이다.

[0742] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 디펩티딜 펩티다제 I 저해제, 예컨대 브렌소카티브이다.

[0743] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 단백질 아르기닌 데이미나제 IV 저해제, 예컨대 JBI-1044이다.

[0744] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 연장 인자 1 알파 2 조절제, 예컨대 플리티뎁신이다.

[0745] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 진핵생물 개시 인자 4A-I 저해제, 예컨대 조타티핀이다.

[0746] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 엑소-알파 시알리다제 조절제, 예컨대 DAS-181이다.

[0747] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 엑스포르틴 1 저해제, 예컨대 셀리넥소르이다.

[0748] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 프랙탈카인 리간드 저해제, 예컨대 KAND-567이다.

[0749] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 FYVE 핑거 포스포이노시티드 키나제 저해제/IL-12 수용체 길항제/IL-23 길항제, 예컨대 아필리모드 디메실레이트이다.

[0750] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 GABA A 수용체 조절제, 예컨대 브렉사놀론이다.

[0751] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 글루코코르티코이드 수용체 작용제, 예컨대 시클레소니드, 하이드로코르티손, 덱사메타손, 덱사메타손 인산염, 또는 101-PGC-005이다.

[0752] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 GM-CSF 수용체 작용제, 예컨대 사르그라모스팀이다.

[0753] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 GPCR 작용제, 예컨대 에수베라프로스트 나트륨이다.

[0754] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 그리피스신 조절제, 예컨대 Q-그리피스신이다.

[0755] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 류코트리엔 D4 길항제, 예컨대 몬텔루카스트이다.

[0756] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 히스타민 H1 수용체 길항제, 예컨대 에바스틴(ebastine), 이염산염이다.

[0757] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 히스타민 H2 수용체 길항제, 예컨대 파모티딘이다.

[0758] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 열충격 단백질 자극제/인슐린 감작제/PARP 저해제, 예컨대 BGP-15이다.

[0759] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 히스톤 저해제, 예컨대 STC-3141이다.

[0760] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 히스톤 데아세틸라아제-6 저해제, 예컨대 CKD-506이다.

[0761] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIF 프로릴 하이드록실화효소-2 저해제, 예컨대 데시두스타트이다.

[0762] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIF 프로릴 하이드록실화효소 저해제, 예컨대 바다두스타트이다.

[0763] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-8 수용체 길항제, 예컨대 레파릭신이다.

[0764] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-7 수용체 작용제, 예컨대 CYT-107이다.

[0765] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-7 수용체 작용제/인터루킨-7 리간드, 예컨대 에피넵타킨 알파이다.

[0766] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-22 작용제, 예컨대 에프마로도코킨 알파이다.

[0767] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-22 작용제/인터루킨 22 리간드, 예컨대 F-652이다.

[0768] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-33을 표적으로 삼는 것, 예컨대 토조라키맙이다.

[0769] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-15 작용제, 예컨대 노가펜데킨 알파이다.

[0770] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인테그린 알파-V/베타-1 길항제/인테그린 알파-V/베타-6 길항제, 예컨대 벡소테그라스트이다.

[0771] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 알파 2 리간드, 예컨대 인터페론 알파-2b 또는 바이라핀(Virafin)이다.

[0772] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 베타 리간드, 예컨대 인터페론 베타-1a 후속 생물학적 제제, 인터페론 베타-1b, 또는 SNG-001이다.

[0773] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 수용체 조절제, 예컨대 페긴터페론 람다-1a이다.

[0774] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터루킨-2 리간드, 예컨대 알데스루킨이다.

[0775] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IRAK-4 단백질 키나아제 저해제, 예컨대 짐로비세르팁이다.

[0776] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 JAK 저해제이고, 예컨대 추가의 치료제는 바리시티닙, 필고티닙, 작티닙, 토파시티닙, 또는 네줄시티닙(TD-0903)이다.

[0777] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 호중구 엘라스타제 저해제, 예컨대 알벨레스타트이다.

[0778] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 폐 계면활성제 관련 단백질 D 조절제, 예컨대 AT-100이다.

[0779] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 혈장 칼리크레인 저해제, 예컨대 도니달로센이다.

[0780] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 리신 특이적 히스톤 데메틸라아제 1/MAO B 저해제, 예컨대 바피뎀스타트이다.

[0781] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 만난 결합 렉틴 세린 프로테아제 저해제, 예컨대 콘에스타트 알파이다.

[0782] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 맥시 K 칼륨 채널 저해제, 예컨대 ENA-001이다.

[0783] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 MEK 단백질 키나아제 저해제, 예컨대 자프노메티닙이다.

[0784] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 MEK-1 단백질 키나제 저해제/Ras 유전자 저해제, 예컨대 안트로퀴노놀이다.

[0785] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 멜라노코르틴 MC1 수용체 작용제, 예컨대 PL-8177이다.

[0786] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 멜라노코르틴 MC1/MC3 수용체 작용제, 예컨대 레소멜라곤 아세테이트이다.

[0787] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 매트릭스 메탈로프로테아제-12 저해제, 예컨대 FP-025이다.

[0788] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3 저해제, 예컨대 다판수트릴, DFV-890,또는 ZYIL-1이다.

[0789] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NADPH 산화효소 저해제, 예컨대 시브이다.

[0790] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴로필린 2 조절제, 예컨대 프조피티맙이다.

[0791] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NK1 수용체 길항제, 예컨대 아프레피탄트 또는 트라디피탄트이다.

[0792] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 NMDA 수용체 길항제, 예컨대 트랜스크로세틴 또는 이펜프로딜이다.

[0793] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 핵 인자 카파 B 저해제/p38 MAP 키나아제 저해제, 예컨대 제누조락이다.

[0794] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 오르니틴 데카르복실라아제 저해제, 예컨대 에플로르니틴이다.

[0795] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 오피오이드 수용체 시그마 길항제 1, 예컨대 MR-309이다.

[0796] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 PGD2 길항제, 예컨대 아사피프란트이다.

[0797] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 PDGF 수용체 길항제/TGF 베타 수용체 길항제/p38 MAP 키나아제 저해제, 예컨대 듀피르페니돈이다.

[0798] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스포리파아제 A2 저해제, 예컨대 바레스플라딥 메틸이다.

[0799] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스포이노시티드 3-키나제 저해제/mTOR 복합체 저해제, 예컨대 닥톨리십이다.

[0800] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 mTOR 저해제, 예컨대 시롤리무스이다.

[0801] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포스포이노시티드-3 키나제 델타/감마 저해제, 예컨대 두벨리십이다.

[0802] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 플라스미노겐 활성화제 저해제 1 저해제, 예컨대 TM-5614이다.

[0803] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 단백질 티로신 인산가수분해효소 베타 저해제, 예컨대 라주프로타닙이다.

[0804] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RIP-1 키나제 저해제, 예컨대 DNL-758 또는 SIR-0365이다.

[0805] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Rev 단백질 조절제, 예컨대 오베파지맙이다.

[0806] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 S상 키나제 관련 단백질 2 저해제, 예컨대 니클로사마이드, SCAI-502, 또는 DWRX-2003이다.

[0807] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 신호 변환기 CD24 자극제, 예컨대 EXO-CD24이다.

[0808] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 나트륨 포도당 수송체-2 저해제, 예컨대 다파글리플로진 프로판디올이다.

[0809] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 나트륨 채널 자극제, 예컨대 솔나티드이다.

[0810] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 스핑고신-1-인산 수용체-1 작용제/스핑고신-1-인산 수용체-5 작용제, 예컨대 오자니맙이다.

[0811] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비스테로이드성 항염제, 예컨대 암피온이다.

[0812] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 수퍼옥시드 디스뮤타아제 자극제, 예컨대 아바소파셈 망간이다.

[0813] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Syk 티로신 키나아제 저해제, 예컨대 포스타마티닙 디소듐이다.

[0814] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Tie2 티로신 키나아제 수용체 자극제, 예컨대 AV-001이다.

[0815] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TGFB2 유전자 저해제, 예컨대 트라베데센이다.

[0816] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 조직 인자 저해제, 예컨대 AB-201이다.

[0817] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-3 길항제, 예컨대 린타톨리맙이다.

[0818] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-4 길항제, 예컨대 ApTLR-4FT, EB-05, 또는 에리토란이다.

[0819] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-7/8 길항제, 예컨대 엔파토란이다.

[0820] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-2/6 작용제, 예컨대 INNA-051이다.

[0821] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-7 작용제, 예컨대 PRTX-007 또는 APR-002이다.

[0822] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR 작용제, 예컨대 PUL-042이다.

[0823] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-4 작용제, 예컨대 REVTx-99이다.

[0824] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TLR-2/4 길항제, 예컨대 VB-201이다.

[0825] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TNF 알파 리간드 저해제, 예컨대 페기파네르민이다.

[0826] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 I형 IL-1 수용체 길항제, 예컨대 아나킨라이다.

[0827] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TREM 수용체 길항제 1, 예컨대 난지보타이드이다.

[0828] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 트립신 저해제, 예컨대 울리나스타틴이다.

[0829] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 튜불린 저해제, 예컨대 사비자불린, CCI-001, PCNT-13, CR-42-24, 알벤다졸, 엔타소불린, SAR-132885, 또는 ON-24160이다.

[0830] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 VIP 수용체 작용제, 예컨대 아비프타딜이다.

[0831] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 크산틴 산화효소 저해제, 예컨대 옥시퓨리놀이다.

[0832] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 혈관 확장제, 예컨대 일로프로스트, 에포프로스테놀(VentaProst), 자베게판트, TXA-127, USB-002, 암브리센탄, 일산화질소 비강 스프레이(NORS), 펜톡시필린, 프로프라놀롤, RESP301, 아질산나트륨, 또는 디피리다몰이다.

[0833] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비타민 D3 수용체 작용제, 예컨대 콜레칼시페롤이다.

[0834] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 조늘린 저해제, 예컨대 라라조티드 아세테이트이다.

[0835] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 합성 레티노이드 유도체, 예컨대 펜레티나이드이다.

[0836] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 포도당 대사 저해제, 예컨대 WP-1122 또는 WP-1096이다.

[0837] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아달리무맙, AT-H201개, 2개-데옥시-D-글루코스, AD-17002, AIC-649, AMTX-100, 아스토드리머, AZD-1656, 벨라펙틴, 바이트피라마이신, 부실라민, 부데소니드, CNM-AgZn-17, 코디비르, CT-38, 다니코판, 디도데실 메토트렉세이트, DW-2008S(DW-2008), EDP-1815, EG-009A, 파벤코브, 가무넥스, 제니스타인, GLS-1200, hzVSF-v13, 이미다졸릴 에탄아마이드 펜탄디오산, IMM-101, MAS-825, MRG-001, 나시트롤, 나일렉사, 올베렘바티닙, OP-101, OPN-019, 오리노타이드 리서스 세타 디펜신-1, 피로나리딘 + 아르테수네이트, 다프손, RPH-104, 피루브산 나트륨, 설포라덱스, 타페노퀸, TB-006, 텔라세백, 템폴, TL-895, 티메소랄, 트리모듈린, XC-221, XC-7, 준세메티닙, 메트포르민 글리시네이트, 루시낙탄트, EOM-613, 모세디피맙, 이베르멕틴, 레플루노마이드, 이부딜라스트, RBT-9, 랄록시펜, 프로티온, 젬카벤, 또는 이드론옥실이다.

[0838] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CD73 길항제, 예컨대 AK-119이다.

[0839] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CD95 단백질 융합체, 예컨대 아수네르셉트이다.

[0840] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 인자 C2 조절제, 예컨대 ARGX-117이다.

[0841] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 C3 저해제, 예컨대 AMY-101 또는 NGM-621이다.

[0842] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CXC10 케모카인 리간드 저해제, 예컨대 EB-06이다.

[0843] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 세포독성 T-림프구 단백질-4 융합 단백질, 예컨대 아바타셉트이다.

[0844] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-S 아우레스 항체, 예컨대 토사톡수맙이다.

[0845] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-LPS 항체, 예컨대 IMM-124-E이다.

[0846] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 아드레노메둘린 리간드 저해제, 예컨대 에니바르시맙이다.

[0847] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 바시진 저해제, 예컨대 메플라주맙이다.

[0848] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 CD3 길항제, 예컨대 포랄루맙이다.

[0849] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 결합 조직 성장 인자 리간드 저해제, 예컨대 PRS-220, 파므레블루맙이다.

[0850] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 C5a 인자 저해제, 예컨대 BDB-1 또는 빌로벨리맙이다.

[0851] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 보체 C5 인자 저해제, 예컨대 라불리주맙이다.

[0852] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 만난 결합 렉틴 세린 프로테아제-2 저해제, 예컨대 나르소플리맙이다.

[0853] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 GM-CSF 조절제, 예컨대 STSA-1005, 짐실루맙, 나밀루맙, 플론마를리맙, 오틸리맙, 또는 렌질루맙이다.

[0854] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 열충격 단백질 저해제/IL-6 수용체 길항제, 예컨대 실툭시맙이다.

[0855] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-6 수용체 길항제, 예컨대 클라자키주맙, 레빌리맙, 올로키주맙, 토실리주맙, 또는 시루쿠맙이다.

[0856] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IL-8 수용체 길항제, 예컨대 BMS-986253이다.

[0857] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터루킨-1 베타 리간드 저해제, 예컨대 카나키누맙이다.

[0858] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 인터페론 감마 리간드 저해제, 예컨대 에마팔루맙이다.

[0859] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-ILT7 항체, 예컨대 닥스딜리맙이다.

[0860] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 단핵구 분화 항원 CD14 저해제, 예컨대 아티부클리맙이다.

[0861] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 혈장 칼리크레인 저해제, 예컨대 라나델루맙이다.

[0862] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 혈소판 당단백질 VI 저해제, 예컨대 글렌조시맙이다.

[0863] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 T세포 분화 항원 CD6 저해제, 예컨대 이톨리주맙이다.

[0864] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 TNF 알파 리간드 저해제/TNF 결합제, 예컨대 인플릭시맙이다.

[0865] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항-LIGHT 항체, 예컨대 AVTX-002이다.

[0866] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 IMC-2(발라사이클로비르 + 셀레콕십) 또는 AXA-1125이다.

[0867] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 COVID-HIG이다.

[0868] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 COVID-19의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 제제와 병용 투여된다.

[0869] 이러한 약제의 비제한적 예에는 덱사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 또는 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드; 토실리주맙, 또는 사릴루맙과 같은 인터루킨-6(IL-6) 수용체 차단제; 바리시티닙, 룩솔리티닙, 또는 토파시티닙과 같은 야누스 키나제(JAK) 저해제; 몰누피라비르, 소트로비맙, 또는 렘데시비르와 같은 항바이러스제가 포함된다.

[0870] 추가 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 COVID-19의 치료에 유용한 2종 이상의 제제와 병용 투여된다. COVID-19의 치료 및/또는 예방에 유용한 제제는 본 개시내용의 화합물과, 니르마트렐비르 및 리토나비르, 카시리비맙 및 임데비맙, 또는 룩솔리티닙 및 토파시티닙과 같은 두 가지 추가 치료제를 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0871] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항바이러스제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 침입 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 프로테아제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 RNA 중합효소 저해제이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 저해제이다.

[0872] 일부 실시형태에서, 항바이러스제는 앙지오텐신 전환 효소 2 저해제, 앙지오텐신 전환 효소 2 조절제, 앙지오텐신 전환 효소 2 자극제, 앙지오텐신 II AT-2 수용체 작용제, 앙지오텐신 II AT-2 수용체 길항제, 앙지오텐신 II 수용체 조절제, 코로나바이러스 핵단백질 조절제, 코로나바이러스 소형 엔벨로프 단백질 조절제, 코로나바이러스 스파이크 당단백질 저해제, 코로나바이러스 스파이크 당단백질 조절제, SARS-CoV-2 엔벨로프 소형 막 단백질 저해제, SARS-CoV-2 엔벨로프 소형 막 단백질 조절제, SARS-CoV-2 MPro 저해제, SARS-CoV-2 비구조적 단백질 8 조절제, SARS-CoV-2 핵단백질 저해제, SARS-CoV-2 핵단백질 조절제, SARS-CoV-2 단백질 3a 저해제, SARS-CoV-2

복제효소 다단백질 1a 저해제, SARS-CoV-2 복제효소 다단백질 1a 조절제, SARS-CoV-2 복제효소 다단백질 1ab 저해제, SARS-CoV-2 복제효소 다단백질 1ab 조절제, SARS-CoV-2 스파이크 당단백질 저해제, SARS-CoV-2 스파이크 당단백질 조절제, SARS-CoV-2 구조적 당단백질 조절제, 파파인 저해제, 프로테아제 저해제, 프로테아제 조절제, RNA 중합효소 저해제, RNA 중합효소 조절제, RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 저해제, SARS 코로나바이러스 3C 프로테아제 유사 저해제, SARS-CoV-2 nsp14 메틸트랜스퍼라제 효소 저해제, 3CLpro/Mpro 저해제, 세린 프로테아제 저해제, 막관통 세린 프로테아제 2 저해제, 막관통 세린 프로테아제 2 조절제, 바이러스성 엔벨로프 단백질 저해제, 바이러스성 프로테아제 저해제, 바이러스성 프로테아제 조절제, 바이러스성 단백질 표적 조절제, 바이러스성 리보뉴클레아제 저해제, 및 바이러스성 구조 단백질 조절제로부터 선택된다.

[0873] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 침입 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ACE2 저해제, 융합 저해제, 또는 프로테아제 저해제이다.

[0874] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 앙지오텐신 전환 효소 2 저해제, 예컨대 SBK-001이다.

[0875] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 앙지오텐신 전환 효소 2 조절제, 예컨대 뉴미필 또는 JN-2019이다.

[0876] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 침입 저해제, 예컨대 MU-UNMC-1이다.

[0877] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 앙지오텐신 전환 효소 2 자극제, 예컨대 알루나세다제 알파이다.

[0878] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 앙지오텐신 II AT-2 수용체 작용제, 예컨대 VP-01이다.

[0879] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ACE II 수용체 길항제, 예컨대 DX-600이다.

[0880] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 앙지오텐신 II 수용체 조절제, 예컨대 TXA-127이다.

[0881] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 막관통 세린 프로테아제 2 조절제, 예컨대 BC-201이다.

[0882] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 바이러스 엔벨로프 단백질 저해제, 예컨대 MXB-9 또는 MXB-004이다.

[0883] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNAi 제제, 예컨대 ARO-COV 또는 SNS-812이다.

[0884] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 백신이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 DNA 백신, RNA 백신, 생-약독화 백신, 불활성화 백신(즉, 불활성화 SARS-CoV-2 백신), 치료용 백신, 예방용 백신, 단백질 기반 백신, 바이러스 벡터 백신, 세포 백신, 또는 수지상 세포 백신이다.

[0885] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 백신이고, 예컨대 토지나메란, NVX-CoV2373, 엘라소메란, KD-414, Ad26.COV2-S, Vaxzevria, SCB-2019, AKS-452, VLA-2001, HDT-301, S-268019, MVC-COV1901, mRNA-1273.214, mRNA-1273.213, mRNA-1273.222, NVX-CoV2515, Covaxin, BBIBP-CorV, GBP-510, mRNA-1273.351+mRNA-1273.617(SARS-CoV-2 다가 mRNA 백신, COVID-19), Ad5-nCoV, 오미크론 기반 COVID-19 백신(mRNA 백신, COVID-19), mRNA-1073, mRNA-1273.214, mRNA-1230, mRNA-1283, 오미크론 기반 COVID-19 백신, SARS-CoV-2 단백질 서브유닛 재조합 백신, 스푸트니크 M, ZyCoV-D, COVID-19 XWG-03, mRNA-1273.529, mRNA-1010, CoronaVac, AZD-2816, 스푸트니크 V, 불활성화된 SARS-CoV-2 백신(베로 세포, COVID-19), DS-5670, PHH-1V, INO-4800, UB-612, 코로나바이러스 백신(전체 바이러스, 불활성화됨/정제됨), ReCOV, MT-2766, ARCT-154, SP-0253, CORBEVAX, mRNA-1273.211, ZF-2001, 스푸트니크 라이트, 재조합 단백질 백신(COVID-19/SARS-CoV-2 감염), 스파이크 당단백질을 표적으로 하는 VSV 벡터 기반 백신(COVID-19), VLA-2101, GRT-R912, GRAd-COV2, VPM-1002, COViran Barekat, Ad5-nCoV-IH, ARCoV, Covax-19, 재조합 SARS-CoV-2 백신(단백질 서브유닛/CHO 세포, COVID-19), BBV-154, RAZI Cov Pars, COVID-19 백신(불활성화됨/베로 세포/근육 내, SARS-CoV-2 감염), COVID-19 백신(불활성화됨, 베로 세포/근육 주사), BNT-162b2s01, BNT-162b4, BNT-162b5, BNT-162b2 Omi, BNT-162b2 이중백신, CIGB-66, mRNA-1273.617, Mycobacterium w, ERUCOV-VAC, AG-0301-COVID19, fakhravac, AV-COVID-19, 펩타이드 백신(COVID-19), Nanocovax, SARS-CoV-2 백신(불활성화됨/베로 세포/근육 주사, COVID-19), QAZCOVID-IN, S-875670 비강 백신, VTP-500, 또는 BNT162b5이다.

[0886] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 프로테아제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 3C 유사 시스테인 프로테아제 저해제(3CLpro, Main 프로테아제(Mpro)라고도 함), 파파인 유사 프로테아제 저해제(PLpro), 세린 프로테아제 저해제, 또는 막관통 세린 프로테아제 2 저해제(TMPRSS2)이다.

[0887] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 3CLpro/Mpro 저해제, 예컨대 CDI-873, GC-373, GC-376, PBI-0451, UCI-1, 보푸트렐비르(FB-2001, DC-402234), DC-402267, GDI-4405, RAY-1216, MPI-8, SH-879, SH-580, EDP-235, VV-

993, CDI-988, MI-30, 니르마트렐비르, 엔시트렐비르, ASC-11, EDDC-2214, SIM-0417, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, TJC-642, CVD-0013943, 에라바사이클린, 시나린, 또는 프렉사세르티브이다.

[0888] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 파파인 유사 프로테아제 저해제(PLpro), 예컨대 SBFM-PL4 또는 GRL-0617이다.

[0889] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2 헬리카제 Nsp13 저해제, 예컨대 EIS-4363이다.

[0890] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2 헬리카제 Nsp14 저해제, 예컨대 TO-507이다.

[0891] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2 스파이크(S) 및 프로테아제 조절제, 예컨대 ENU-200이다.

[0892] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 프로테아제, 예컨대 ALG-097558 또는 MRX-18이다.

[0893] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 세린 프로테아제 저해제, 예컨대 우파모스타트, 나파모스타트, 카모스타트 메실레이트, 나파모스타트 메실레이트, 또는 카모스타트이다.

[0894] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 3CLpro/막관통 세린 프로테아제 2 저해제, 예컨대 SNB-01(펜타를란디르) 또는 SNB-02이다.

[0895] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 바이러스성 프로테아제 저해제, 예컨대 Pan-Corona, Cov-X, 또는 베프리딜이다.

[0896] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA 폴리머라제 저해제이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA 중합효소 저해제 또는 RNA 의존성 RNA 중합효소(RdRp) 저해제이다.

[0897] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA-의존성 RNA 중합효소(RdRp) 저해제, 예컨대 렘데시비르, NV-CoV-2-R, NV-CoV-1 캡슐화 렘데시비르, GS-621763, GS-5245, GS-441524, DEP 렘데시비르, ATV-006, VV-116, LGN-20, CMX-521, 및 WO2022142477, WO2021213288, WO2022047065에 개시된 화합물이다.

[0898] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 RNA 중합효소 저해제, 예컨대 몰누피라비르(EIDD-2801), 파비피라비르, 베므니포스부비르, 소포스부비르, ASC-10, 또는 갈리데시비르이다.

[0899] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 바이러스성 침입 저해제, 예컨대 브릴라시딘이다.

[0900] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 코로나바이러스에 결합하는 항체, 예컨대 SARS 또는 MERS에 결합하는 항체이다.

[0901] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 항체, 예를 들어 단일클론 항체이다. 예를 들어, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2에 대한 항체, 중화 나노바디, SARS-CoV-2 스파이크 단백질을 표적으로 하는 항체, 융합 단백질, 다중 특이적 항체, 및 SARS-CoV-2를 중화할 수 있는 항체(SARS-CoV-2 중화 항체)이다.

[0902] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ACE2 상의 특이적 부위를 표적화하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2 스파이크 단백질(S-단백질)을 표적화하는 폴리펩티드이다.

[0903] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-CoV-2 바이러스 항체이다.

[0904] 일부 실시형태에서, 항체는 ABBV-47D11, COVI-GUARD(STI-1499), C144-LS + C135-LS, DXP-604, JMB-2002, LY-CovMab, 밤라니비맙(LY-CoV555), GIGA-2050, IBI-314, S309, SAB-185, 에테세비맙(CB6), COR-101, JS016, VNAR, VIR-7832 및/또는 소트로비맙(VIR-7831), 카시리비맙 + 임데비맙(REGN-COV2 또는 REGN10933 + RGN10987), BAT2020, BAT2019, 47D11, YBSW-015, 또는 PA-001이다.

[0905] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 STI-9199(COVI-SHIELD), STI-9167, 또는 AR-701(AR-703 및 AR-720)이다.

[0906] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 BRII-196, BRII-198, ADG-10, 아인트레비맙(ADG-20), ABP-300, BA-7208, BI-767551, BHV-1200, CT-P63, JS-이다. 026, 소트로비맙(GSK-4182136), 틱사게비맙 + 실가비맙(AZD-7442), 레그단비맙, SAB-301, AOD-01, 플루타비맙(COVI-AMG), 9MW-3311(MW-33), DXP-593, BSVEQAb, 항-SARS-CoV-2 IgY, COVID-EIG, CSL-760, F-61, REGN-3048-3051, SARS-CoV-2 단클론 항체(COVID-19, ADM-03820), 에누조비맙(HFB-30132A), INM-005, SCTA01, TY-027, XAV-19, 아무바르비맙 + 롬루세비맙, SCTA-01, 베브텔로비맙, 벨루다비맙, IBI-0123, IGM -6268. FYB-207, FS-2101, RBT-0813, REGN-14256, REGN-14284, SPKM-001, XVR-011, TB202-3, TB181-36, TB339-031, LMN-301, LQ-050, COVAB- 36, MAD-0004J08, STI-2099, TATX-03, TZLS-501, ZCB-11, 또는 ACV-200-17이다.

[0907] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SARS-Cov-2 RBD를 표적으로 하는 조작된 ACE-2-IgG1-Fc-융합 단백질, 예컨대 EU-129, 2가 ACE2-IgG Fc null 융합 단백질(SI-F019)이다.

[0908] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 ACE2-Fc 수용체 융합 단백질, 예컨대 HLX-71이다.

[0909] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 엔소비벱이다.

[0910] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 SYZJ-001이다.

[0911] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV-1 프로테아제 저해제, 예컨대 ASC-09F(ASC-09 + 리토나비르) 또는 로피나비르 + 리토나비르이다.

[0912] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 예컨대 엘설파비린이다.

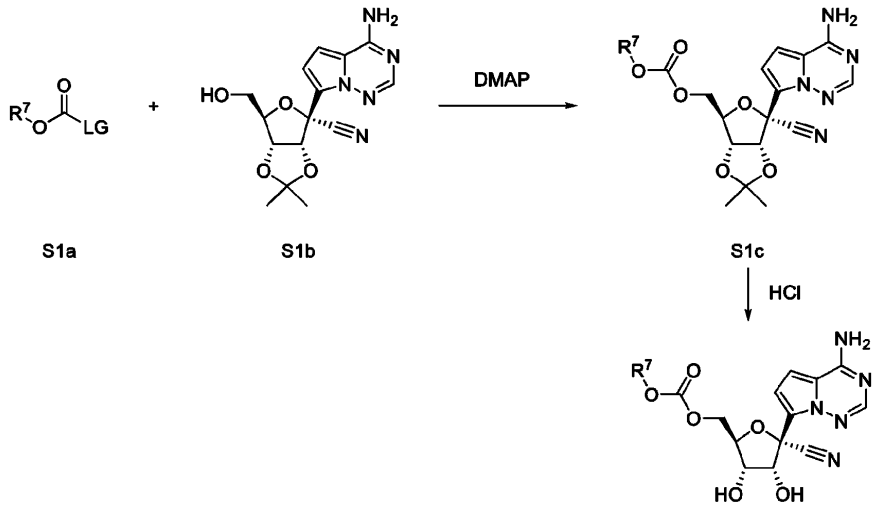
[0913] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 예컨대 아즈부딘이다.

[0914] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 Abbv-990, BAT-2022, NED-260, ALG-097431, 바독솔론, 델세트라비르, ESFAM-289, ENOB-CV-01, ENOB-CV-11, EIS-10700, 베타이다. -521, SIM-0417, 몰누피라비르, Pan-Corona, 톨로비르, 니르마트렐비르 + 리토나비르(Paxlovid®), 파비피라비르, GC-376, 우파모스타트, LeSoleil-01, LeSoleil-02+, 벤포비르, VV-116, VV-993, SNB-01, EDP-235, Cov-X, 엔시트렐비르, MPI-8, 마시티닙, ALG-097558, ASC-11, PBI-0451, 나파모스타트, 나파모스타트 메실레이트, CDI-45205, COR-803, ALG-097111, BC-201, SH-879, CDI-873, CDI-988, 렘데시비르, NV-CoV-2-R, NV-CoV-1 캡슐화된 렘데시비르, NA-831 + 렘데시비르, DEP 렘데시비르, GS-621763, GS-5245, GLS-5310, 베므니포스부비르, QLS-1128, ASC-10, SBFM-PL4, 카모스타트 메실레이트, UCI-1, FB-2001(DC-402234), 엡셀렌, SH-580, 르솔레일-01, 르솔레일-02+, MRX-18, MXB-9, MI-09, MI-30, SNB-02, SJP-002C, TJC-642, ENU-200, CVD-0013943, GS-441524, 베프리딜, MXB-004, 에라바사이클린, GRL-0617, 카모스타트, GC-373, 니타족사니드, 시나린, 프리크사서팁, RAY-1216, SACT-COVID-19, MP-18, EIDD-1931, EDDC-2214, 산화질소, 아파베탈론, AnQlar, SBK-001, LQ-050, CG-스파이크다운, 밤라니비맙, HLX-71, HT-002, HY-209, HY-3000, FYB-207, 엔소비벱, SYZJ-001, EU-129, 뉴미필, JN-2019, AR-701, 보스테실, PLM-402, PJS-539, CTB-ACE2, TB181-36, TB202-3, ABP-300, XVR-011, MSP-008-22, MU-UNMC-1, MU-UNMC-2, 알루나세다제 알파, VP-01, TRV-027, DX-600,TXA-127, NVX-CoV2515, 리아밀로비르, 토지나메란, 엘라소메란, Ad5-nCoV, BBIBP-CorV, CoronaVac, MVC-COV1901, NVX-CoV2373, 소트로비맙, 스푸트니크 V, TEE-001, Tyme-19, 박세브리아, ZF-2001, 또는 ZyCoV-D이다.

[0915] **X.실시예**

[0916] **일반적 합성:**

[0917] **스킴 1**

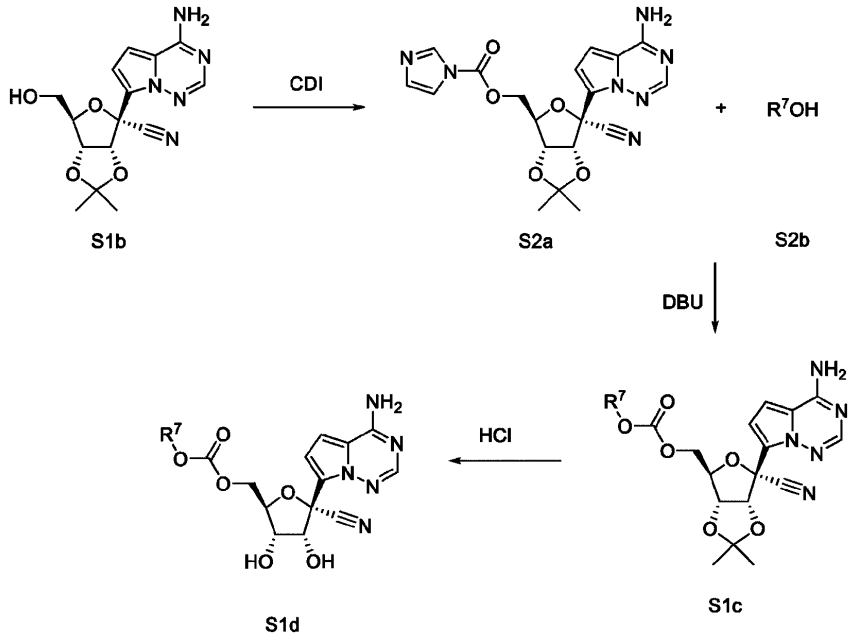


[0918]

[0919] 스킴 1은 염기성 조건(예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)) 하에서 S1a와 뉴클레오시드 S1b의 반응으로 시작하여 S1c를 제공하는 본 발명의 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. LG는 이탈기(leaving group)를 나타낸

다. 예시적인 이탈기는 클로라이드, 브로마이드, 메실레이트, 토실레이트, 트라이플레이트, 4-니트로벤젠설포네이트, 4-클로로벤젠설포네이트, 4-니트로페녹시, 및 펜타플루오로페녹시를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 이 반응에 이어 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 아세토나이드 분해가 이루어져 유형 S1d인 본 발명의 최종 화합물이 제공된다.

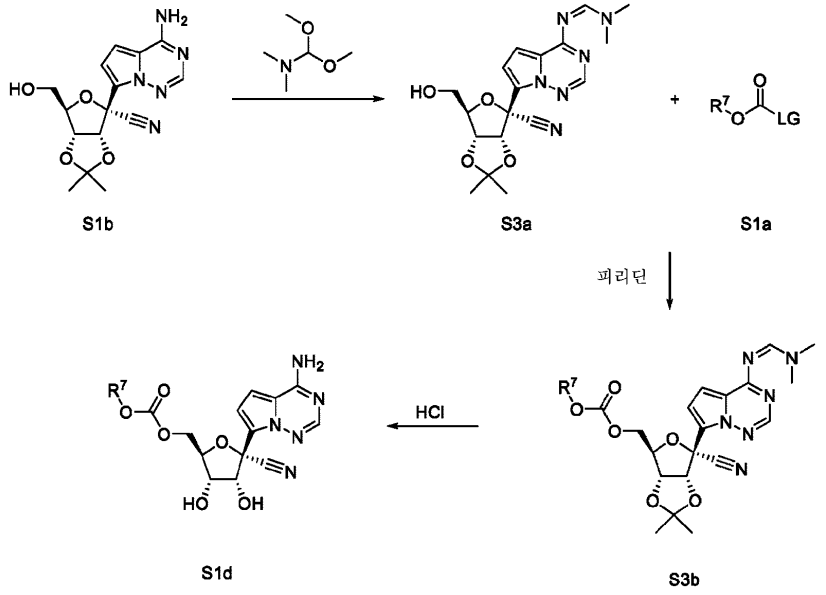
[0920] 스킴 2



[0921]

[0922] 스킴 2는 뉴클레오시드 S1b와 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)의 반응으로 시작하여 중간체 S2a를 생성하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 염기성 조건(예를 들어, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU)) 하에서 이미다졸이 알코올 S2b로 대체됨으로써 끝에서 두 번째 중간체 S1c가 생성된다. 그런 다음 아세토나이드가 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 분해되어 유형 S1d인 본 발명의 최종 화합물이 생성된다.

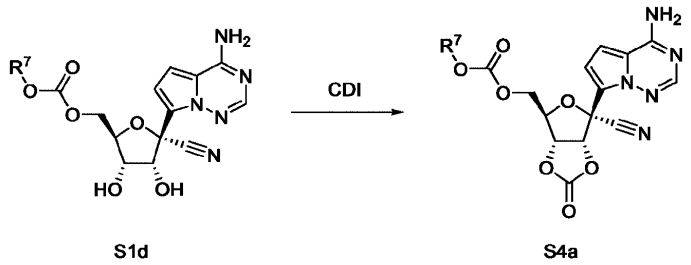
[0923] 스킴 3



[0924]

[0925] 스킴 3은 뉴클레오시드 S1b의 N6에 보호기(예를 들어, 디메틸포름아미딘)를 첨가하는 것으로 시작하여 S3a를 제공하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 염기성 조건(예를 들어, 피리딘) 하에서의 S3a와 S1a의 반응으로 중간체 S3b가 생성되고, 이는 이어서 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 처리되어 유형 S1d인 본 발명의 최종 화합물이 제공된다.

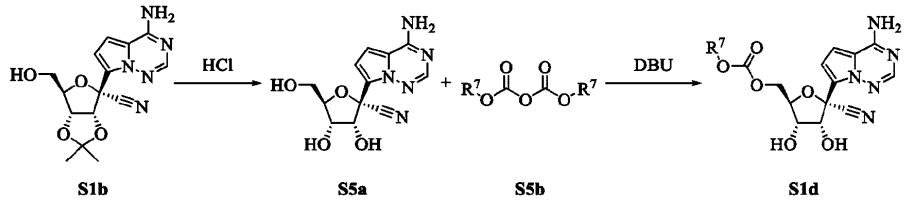
[0926] 스킴 4



[0927]

[0928] 스킴 4는 S1d와 CDI 또는 디페닐 카르보네이트의 반응으로 시작하여 유형 S4a인 본 발명의 최종 화합물을 제공하는 일반적인 합성을 보여준다.

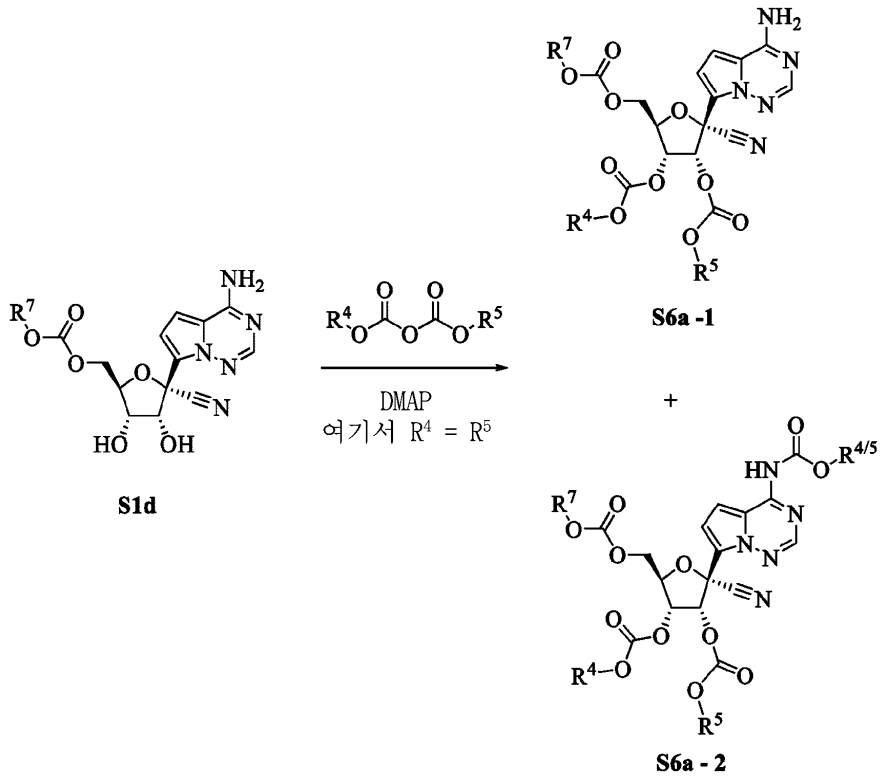
[0929] 스킴 5



[0930]

[0931] 스킴 5는 S1b의 아세토나이드 탈보호로 시작하여 뉴클레오시드 S5a를 생성하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 염기성 조건(예를 들어, DBU) 하에서의 S5a와 무수물 S5b의 반응이 유형 S1d인 본 발명의 최종 화합물을 제공한다.

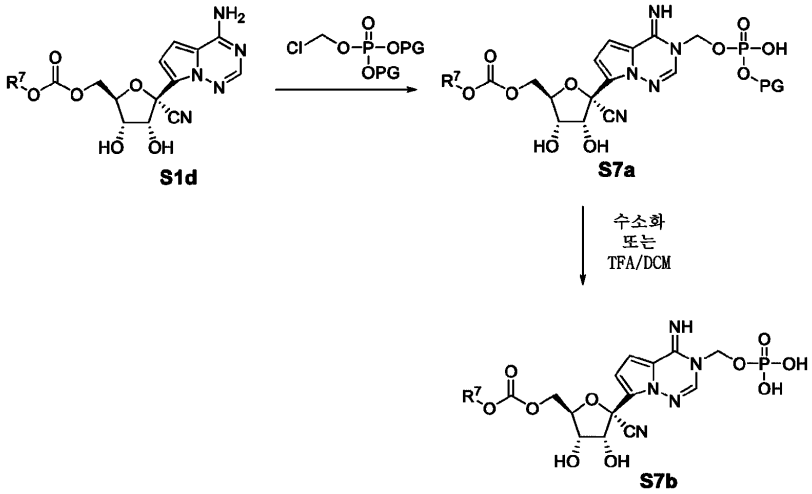
[0932] 스킴 6a



[0933]

[0934] 스킴 6a는 S1d 로 시작하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 테트라하이드로푸란(THF) 중의 DMAP의 존재 하에서의 S1d와 중탄산염의 반응은 유형 S6a-1 및 S6a-2인 본 발명의 최종 화합물을 제공한다.

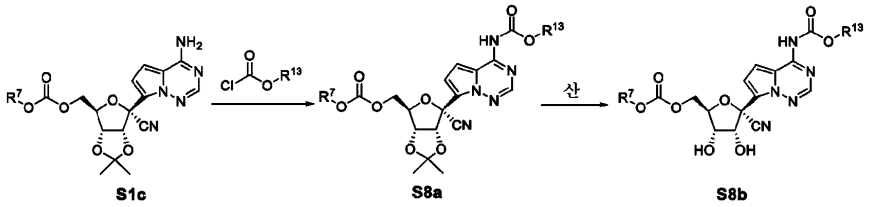
[0935] 스킴 7



[0936]

[0937] 스킴 7은 S1d로 시작하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 기술한다. 용매(예를 들어, 아세톤) 중의 요오드화나트륨의 존재 하에서의 화합물 S1d와 클로로메틸 이중 치환 인산염과의 반응이 중간체 S7a를 제공한다. PG는 보호기(protecting group)이다. 예시적인 보호기는 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬기, 아세틸 및 프로피오닐과 같은 아실기, 메탄설포닐, 및 p-톨루엔설포닐을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 보호기의 제거는 수소화 또는 산 처리를 통해 달성되며, 이를 통해 유형 S7b인 본 발명 화합물이 제공된다.

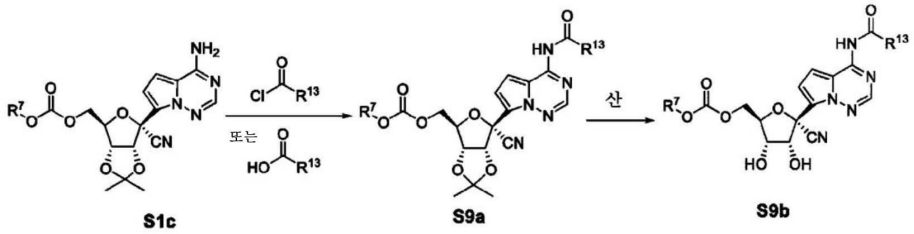
[0938] 스킴 8



[0939]

[0940] 스킴 8은 S1c로 시작하여 S8b와 같은 본 발명의 N6-카바메이트의 일반적인 합성을 기술한다. 염기성 조건(예를 들어, 피리딘) 하에서의 S1c와 산 염화물의 반응으로 중간체 S8a가 생성되고, 이는 이어서 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 처리되어 유형 S8b인 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0941] 스킴 9



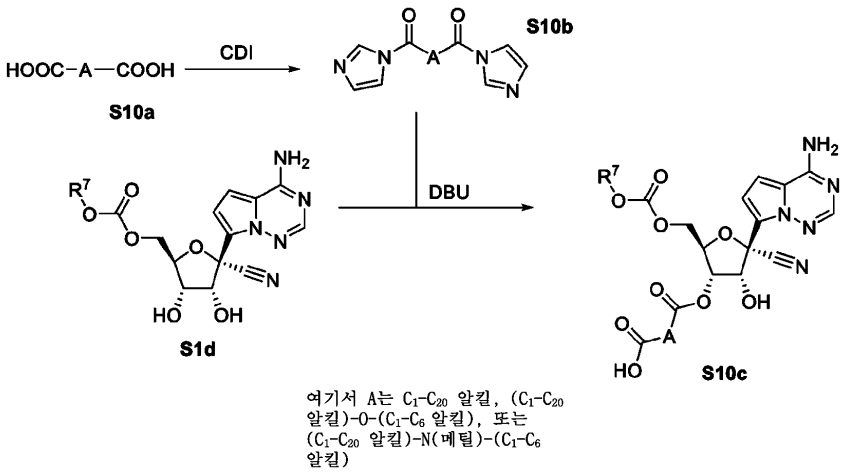
[0942]

[0943] 스킴 9는 S1c로 시작하여 S9b와 같은 본 발명의 N6-아미드 유사체의 일반적인 합성을 기술한다. 염기성 조건(예를 들어, 피리딘) 하에서의 S1c와 산 염화물( ) 의 반응으로 중간체 S9a가 생성되고, 이는 이어서 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 처리되어 유형 S9b인 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0944] S9b와 같은 본 발명의 화합물은 S1c와 상응하는 산을 반응시켜 얻을 수도 있다. 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아

미노프로필)카르보디이미드(EDCI)의 존재 하에서의 S1c와 산의 반응( )으로 중간체 S9a가 생성되고, 이는 이어서 산성 조건(예를 들어, HCL) 하에서 처리되어 유형 S9b인 본 발명의 화합물이 제공된다.

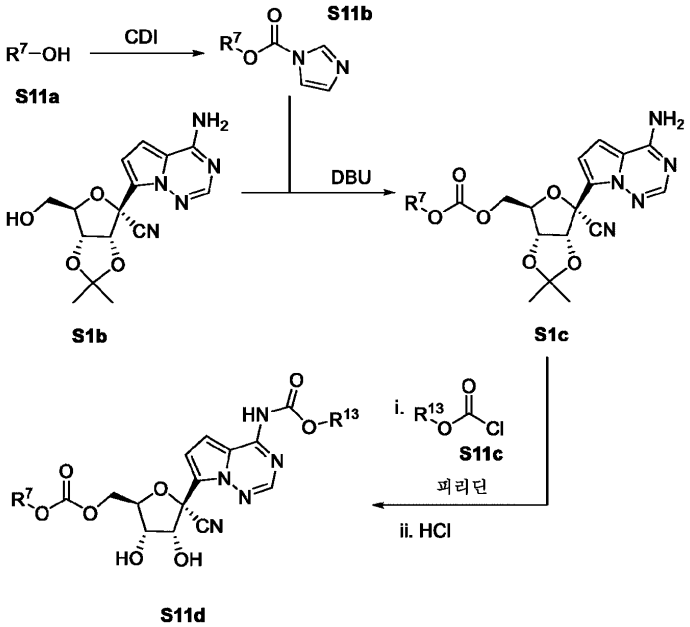
[0945] 스킴 10



[0946]

[0947] 스킴 10은 이산 S10a 와 1,1'-카르보닐디이미다졸의 반응으로 시작하여 시약 S10b를 제공하는 본 발명의 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. S10b와 뉴클레오시드 S1d 간의 반응은 또한 유형 S10c인 본 발명의 최종 화합물을 제공할 수 있다.

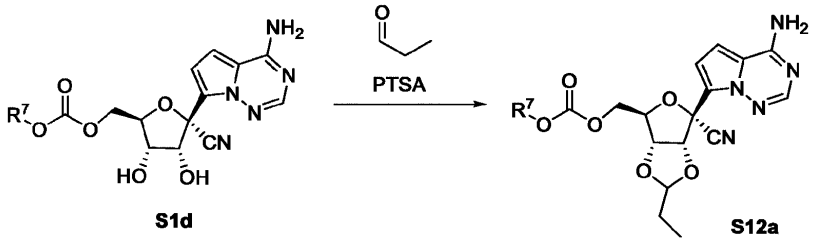
[0948] 스킴 11



[0949]

[0950] 스킴 11은 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI)을 사용하여 알코올 S11a를 아실화하는 것으로 시작하여 시약 S11b를 제공하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU)를 사용한 S11b와 S1b 간의 반응이 중간체 S1c를 생성한다. 피리딘을 염기로 사용한 S1c와 S11c 간의 반응을 거친 후 산성 처리(예를 들어, HCL)를 통해 유형 S11d인 본 발명의 최종 화합물이 제공된다.

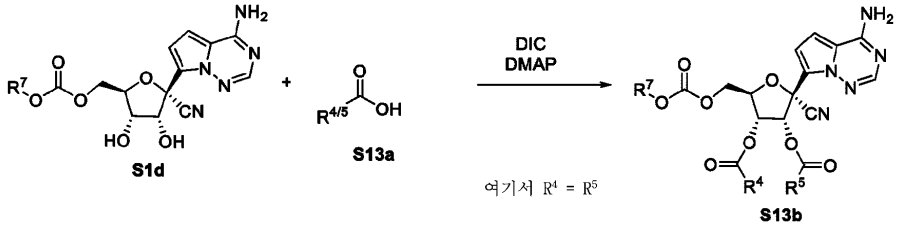
[0951] 스킴 12



[0952]

[0953] 스킴 12는 산성 조건(예를 들어, PTSA) 하에서 프로피온알데히드 알코올 S1d를 아세탈화하여 유형 S12a인 본 발명의 최종 화합물을 제공하는 일반적인 합성을 보여준다.

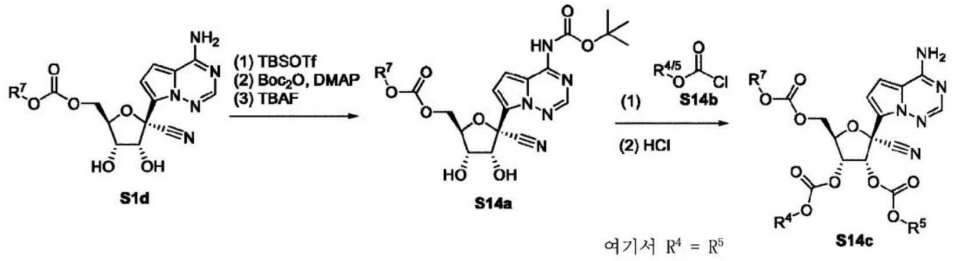
[0954] 스킴 13



[0955]

[0956] 스킴 13은 카르보디이미드 시약(예를 들어, N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC))과 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)을 사용하여 산 S13a으로 알코올 S1d를 에스테르화하여 유형 S13b인 본 발명의 최종 화합물을 제공하는 일반적인 합성을 보여준다.

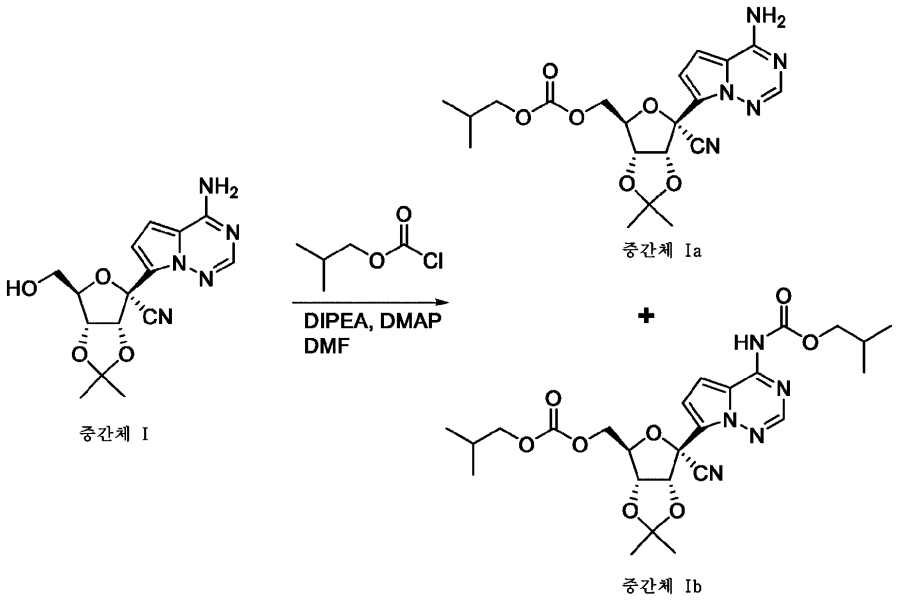
[0957] 스킴 14



[0958]

[0959] 스킴 14는 뉴클레오시드 S1d의 유리 아민에 대한 보호기 조작을 시작하여 S14a를 제공하는 본 발명 화합물의 일반적인 합성을 보여준다. 염기성 조건(예를 들어, 피리딘) 하에서의 S14a와 클로로포르메이트 S14b의 반응을 거친 후 산성 처리(예를 들어, HCL)를 통해 유형 S14c인 본 발명의 최종 화합물이 제공된다.

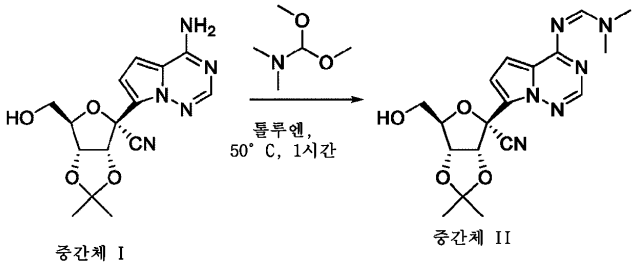
[0960] **중간체 Ia와 Ib의 합성 :**



[0961]

[0962] DMF(5 mL) 중의 (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴인 중간체 I(1000 mg, 3.0 mmol) (문헌[Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661] 참조)의 용액에 디이소프로필 에틸 아민(780 mg, 6 mmol)을 첨가한 다음 4-디메틸 아미노피리딘(369 mg, 3 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액에 실온에서 이소부틸 클로로포르메이트(495 mg, 3.6 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 N6-카바메이트와 함께 5'-카르보네이트와 5'-카르보네이트의 두 가지 생성물이 형성되었음을 보여준다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였고 두 생성물을 분리하였다. 중간체 Ia: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소부틸 카르보네이트. LCMS: MS m/z: 432.1 (M+1). 중간체 Ib: 이소부틸(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-6-(((이소부톡시카르보닐)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트. LCMS: MS m/z: 532.2 (M+1)

[0963] **중간체 II의 합성:**

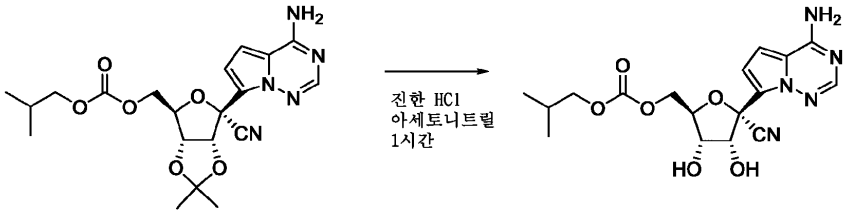


[0964]

[0965] 톨루엔(20 mL) 중의 (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴인 중간체 I(3000 mg, 9.0 mmol) (문헌[Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661] 참조)의 용액에 N,N-디메틸포름아마이드 디메틸 아세탈(2158 mg, 18 mmol)을 첨가하고 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 녹였다. 용매를 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜서 중간체 N'-[7-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일]-N,N-디메틸-포름아미딘인 중간체 II를 얻었다. LCMS: MS m/z: 387.2

[0966] **실시예 1: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라**

하이드로푸란-2-일)메틸 이소부틸 카르보네이트 (화합물 1)

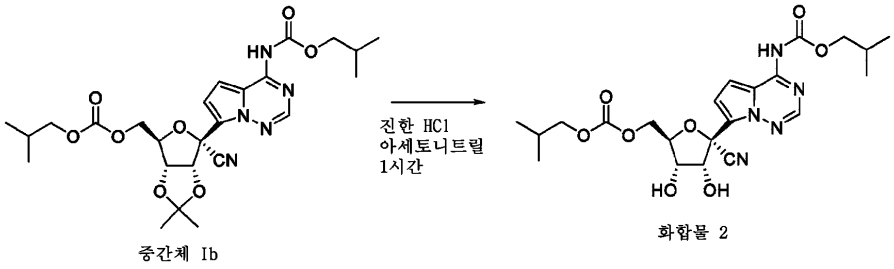


중간체 Ia 화합물 1

[0967]

[0968] 아세토니트릴(10mL) 중의 ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소부틸 카르보네이트, 중간체 Ia(1300 mg, 3 mmol)의 용액에 농축 Hcl(1.3 mL, 15 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화하고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 1을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS: MS m/z: 392.1 (M+1)

[0969] **실시예 2: 이소부틸(7-((2R,3R,4S,5R)-2-시아노-3,4-디하이드록시-5-(((이소부톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카바메이트(화합물 2)**

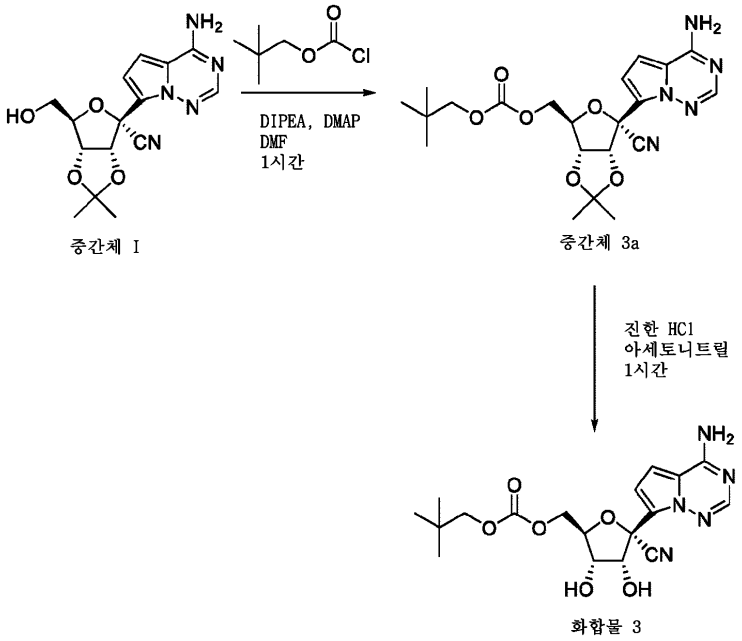


중간체 Ib 화합물 2

[0970]

[0971] 아세토니트릴(10 mL) 중의 이소부틸(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-6-(((이소부톡시카르보닐)옥시)메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카바메이트 중간체 Ib(650 mg, 1.2 mmol)의 용액에 진한 HCl(0.6 mL, 6 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화하고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.13 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 16.0, 6.2 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS: MS m/z: 492.2 (M+1)

[0972] **실시예 3: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 네오펜틸 카르보네이트 (화합물 3)**

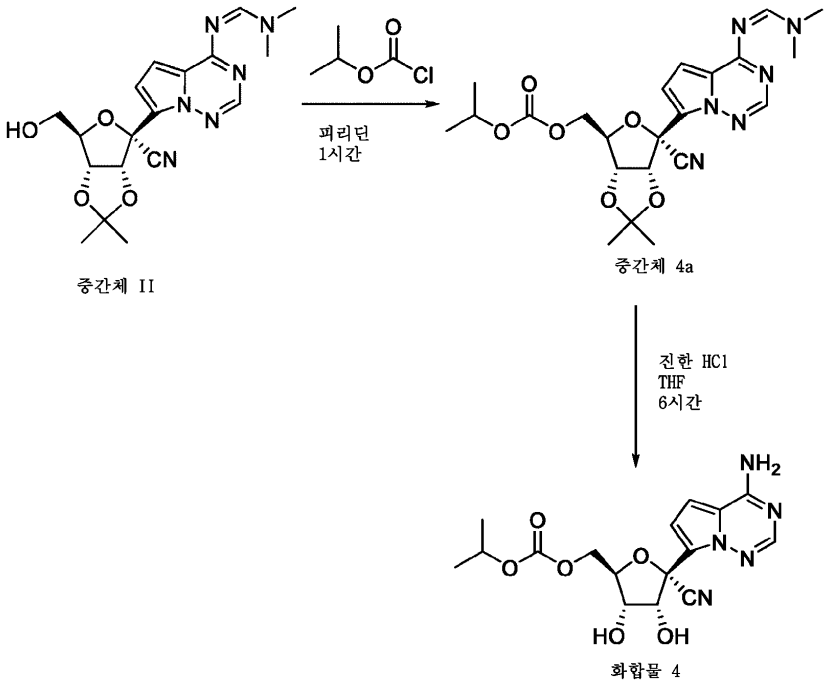


[0973]

[0974] DMF(5 mL) 중의 (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴인 중간체 I(2000 mg, 6.0 mmol)의 용액에 디이소프로필 에틸아민(1560 mg, 12 mmol)을 첨가한 다음 4-디메틸 아미노피리딘(737 mg, 6 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액에 실온에서 네오펜틸 클로로포르메이트(1091 mg, 7.2 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 3a를 제공하였다.

[0975] 아세토니트릴(5 mL) 중의 중간체 3a(2400 mg, 5.4 mmol)를 진한 HCl(2.2 mL, 27 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화하고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 8.8, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H). LCMS: MS m/z: 406.2 (M+1).

[0976] **실시예 4: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트 (화합물 4)**



중간체 II　　중간체 4a　　화합물 4

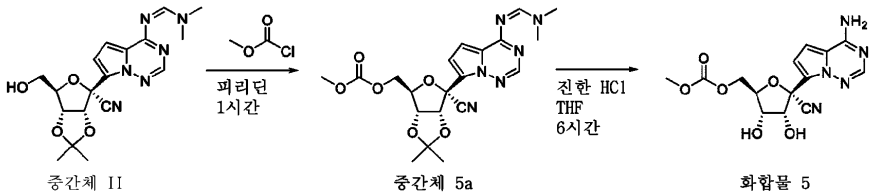
[0977]

[0978] 디클로로메탄(20 mL) 중의 중간체 II(850 mg, 2.2 mmol) 용액에 피리딘(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 디클로로메탄(5 mL) 중의 이소프로필 클로로포르메이트(270 mg, 2.2 mmol)를 천천히 첨가하였고, 첨가가 완료되었을 때 냉각조를 제거하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 이소프로필 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체)인 중간체 4a를 얻었다. LCMS: MS m/z: 473.2 (M+1).

[0979] 중간체 4a와 같은 화합물은 E 또는 Z 이성질체가 될 수 있음을 주지해야 한다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 Z 이성질체가 그려졌지만, E 이성질체도 생성되어 분리될 수 있다.

[0980] 얼음욕으로 냉각한, 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 중간체 4a(1300 mg, 2.8 mmol) 용액에 진한 HCl(1.3 mL, 43 mmol)을 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 6 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물인 [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트인 화합물 4를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 7.94 (s, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 3H), 4.83 – 4.69 (m, 3H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS: MS m/z: 378.1

[0981] **실시예 5: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 메틸 카르보네이트 (화합물 5)**



중간체 II　　중간체 5a　　화합물 5

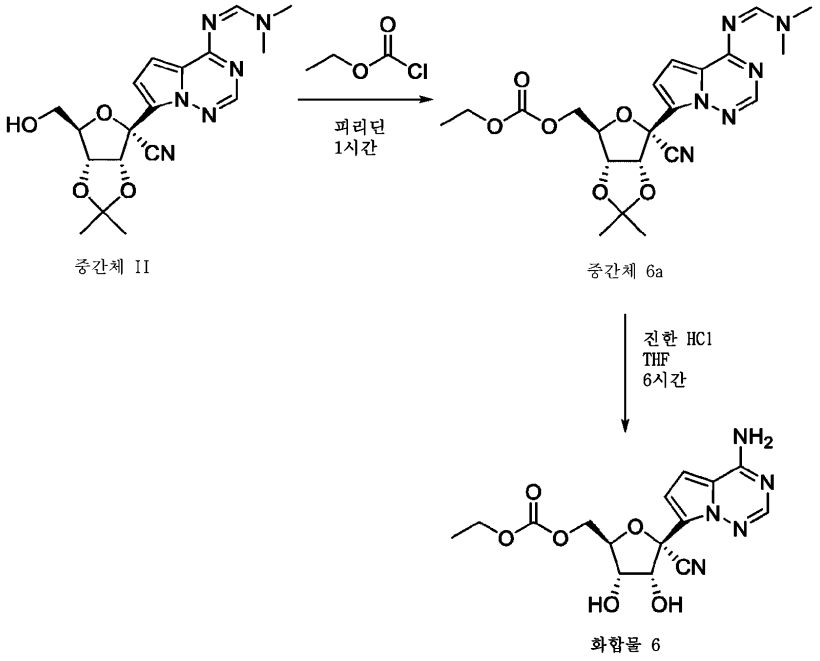
[0982]

[0983] 화합물 5는 이소프로필 클로로포르메이트 대신 메틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[0984] **중간체 5a**: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 메틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 445.1(M+1)

[0985] **화합물 5**: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.75 (s, OH), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 3.70 (s, 3H). LCMS: MS m/z = 350.1 (M+1)

[0986] **실시예 6: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 에틸 카르보네이트 (화합물 6)**



화합물 6

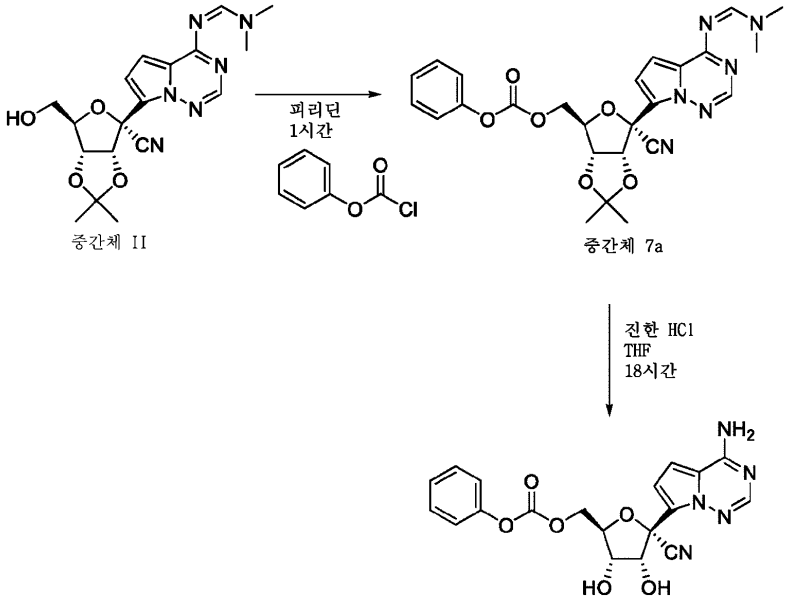
[0987]

[0988] 화합물 6은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 에틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[0989] **중간체 6a**: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 에틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 459.2 (M+1)

[0990] **화합물 6**: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.39 (dd, J = 10.3, 4.1 ㎐, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 ㎐, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z = 363.9 (M+1)

[0991] **실시예 7: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 펜틸 카르보네이트 (화합물 7)**



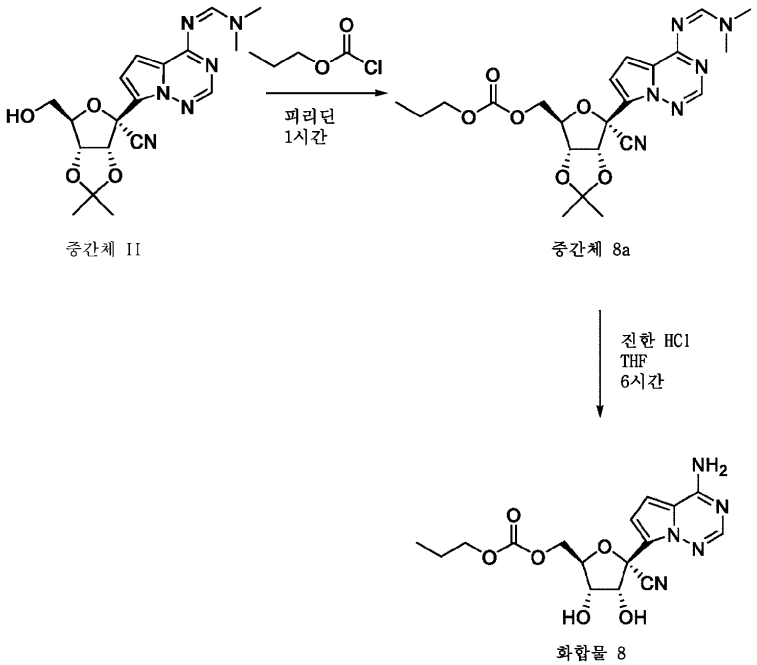
[0992]

[0993] 화합물 7은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 펜틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[0994] 중간체 7a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 펜틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 507.1 (M+1)

[0995] 화합물 7: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 4.01 (q, J = 5.7 Hz, 1H). LCMS: MS m/z = 412.1 (M+1)

[0996] **실시예 8: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 프로필 카르보네이트 (화합물 8)**



[0997]

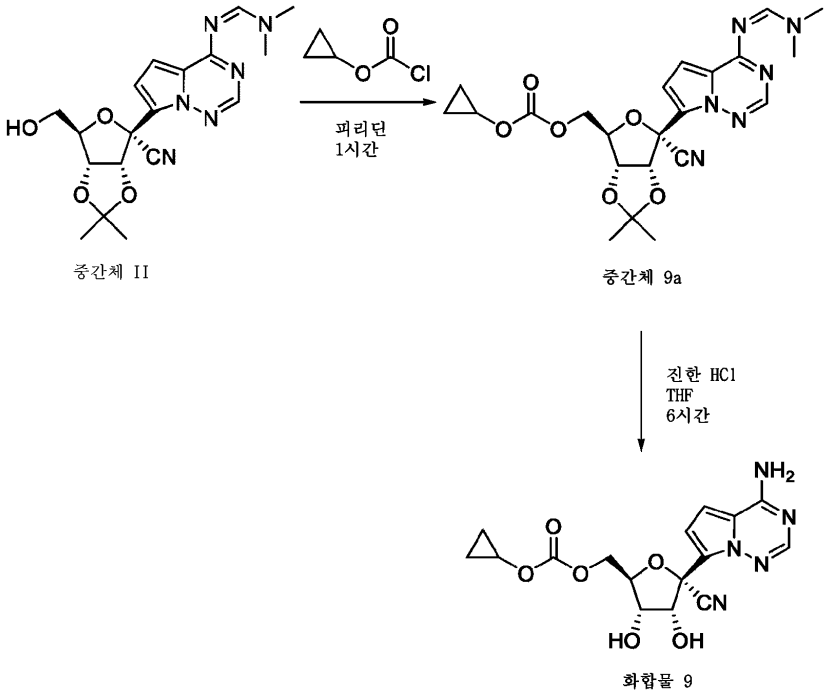
[0998] 화합물 8은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 프로필 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명

한 바와 같이 합성되었다.

[0999] 중간체 8a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 프로필 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 473.1 (M+1)

[1000] 화합물 8: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 1.60 (dt, J = 7.5, 6.6 ㎐, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z = 378.1 (M+1)

[1001] **실시예 9: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로프로필 카르보네이트 (화합물 9)**



화합물 9

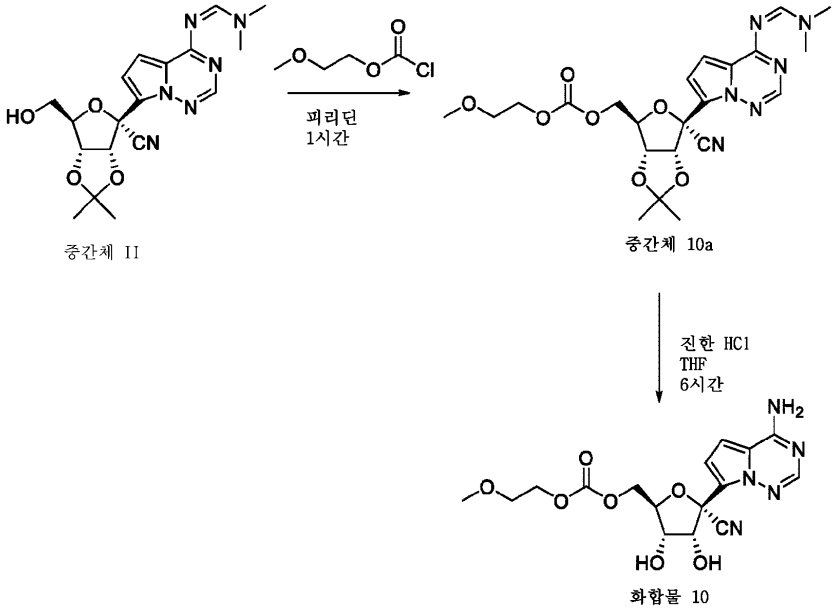
[1002]

[1003] 화합물 9는 이소프로필 클로로포르메이트 대신 사이클로프로필 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[1004] 중간체 9a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 사이클로프로필 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 471.1 (M+1)

[1005] 화합물 9: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.94 (q, J = 5.5 ㎐, 1H), 0.68 (m, 4H). LCMS: MS m/z = 376.1 (M+1)

[1006] **실시예 10: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-메톡시에틸) 카르보네이트 (화합물 10)**



중간체 II　　중간체 10a　　화합물 10

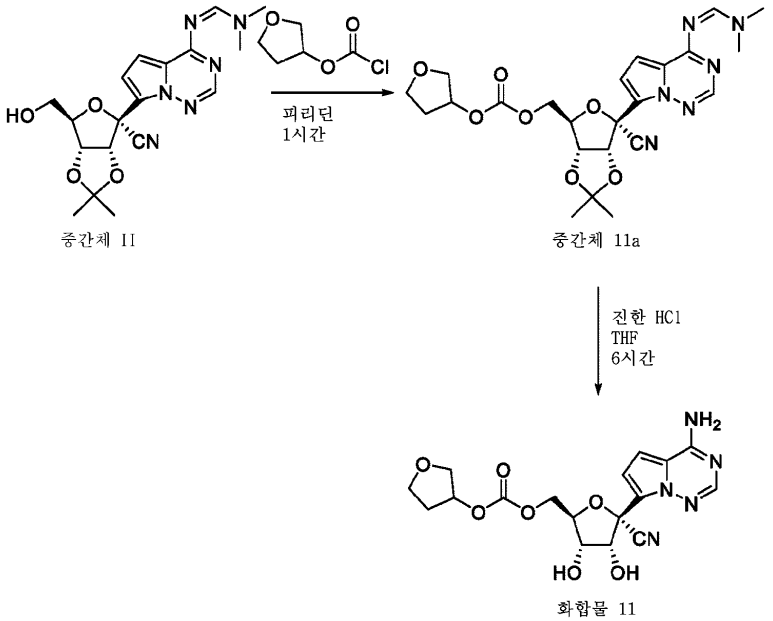
[1007]

[1008] 화합물 10은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 메톡시 에틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[1009] 중간체 10a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 2-메톡시에틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 489.3 (M+1)

[1010] 화합물 10: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 4H), 3.94 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.26 (s, 3H). LCMS: MS m/z = 394.2 (M+1)

[1011] **실시예 11: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(테트라하이드로푸란-3-일) 카르보네이트 (화합물 11)**



중간체 II　　중간체 11a　　화합물 11

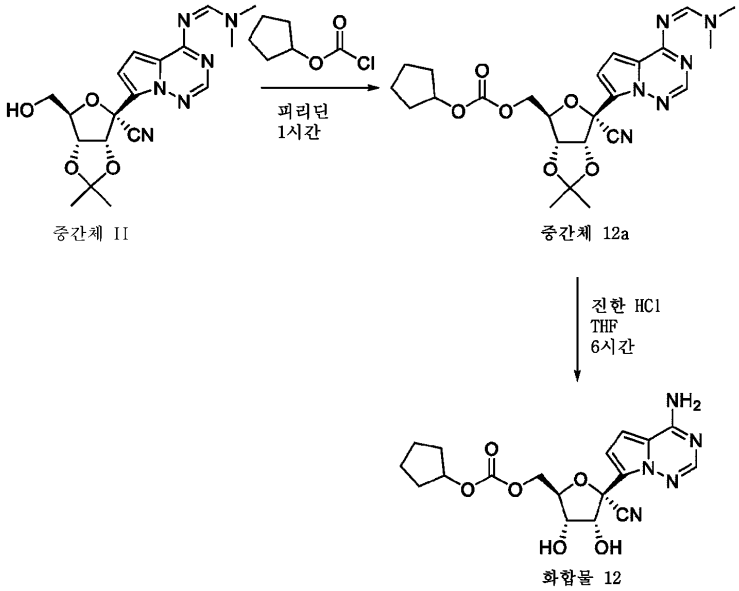
[1012]

[1013] 화합물 11은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 테트라하이드로푸란-3-일 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[1014] 중간체 11a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 테트라하이드로푸란-3-일 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체); LCMS: MS m/z = 501.3 (M+1)

[1015] 화합물 11: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.15 (ddt, J = 5.9, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.15 (m, 2H), 3.95 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 5H), 2.25 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 1H). LCMS: MS m/z = 406.1 (M+1)

[1016] **실시예 12: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로펜틸 카르보네이트 (화합물 12)**



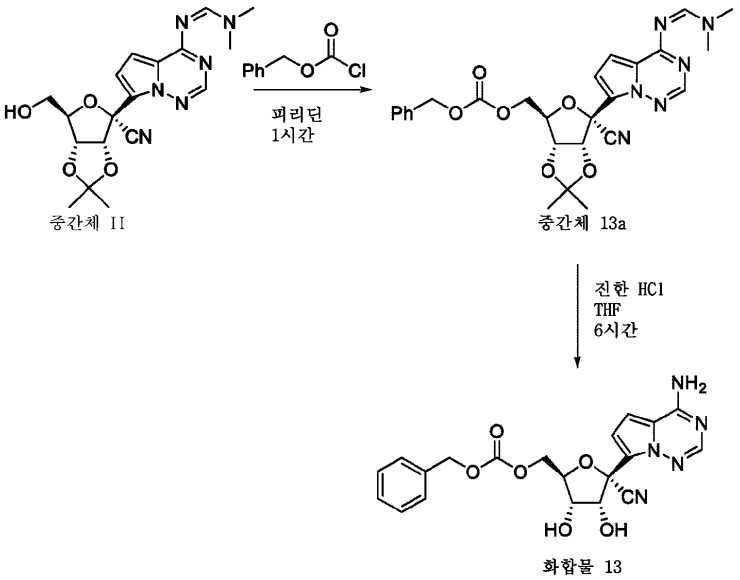
[1017]

[1018] 화합물 12는 이소프로필 클로로포르메이트 대신 사이클로펜틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[1019] 중간체 12a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 사이클로펜틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체). LCMS: MS m/z = 499.3 (M+1)

[1020] 화합물 12: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (tt, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 4H), 1.74 – 1.45 (m, 4H). LCMS: MS m/z = 404.2 (M+1)

[1021] **실시예 13: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤질 카르보네이트 (화합물 13)**



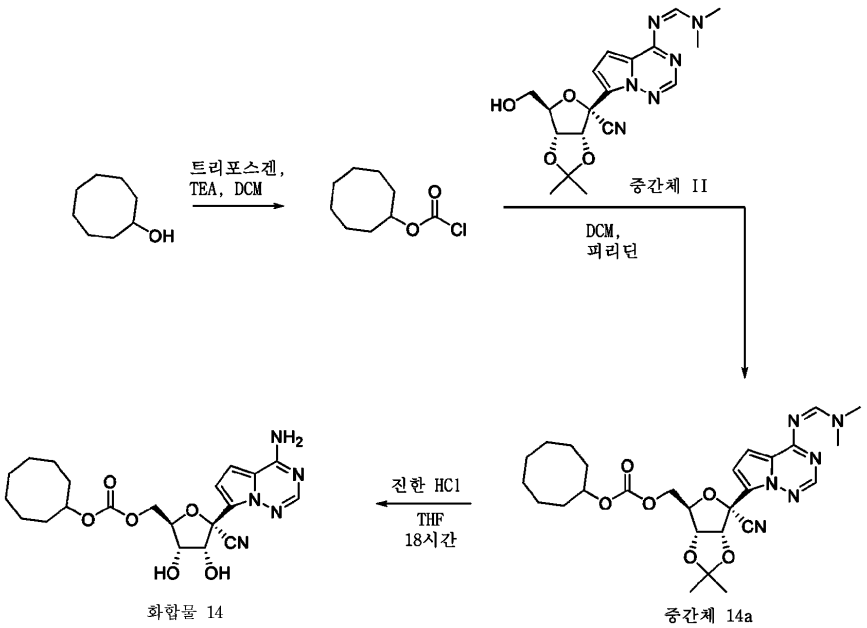
[1022]

[1023] 화합물 13은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 벤질 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명한 바와 같이 합성되었다.

[1024] 중간체 13a: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 벤질 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체). LCMS: MS m/z = 521.3 (M+1)

[1025] 화합물 13: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 5H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H). LCMS: MS m/z = 426.2 (M+1)

[1026] **실시예 14: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트 (화합물 14)**



[1027]

[1028] 0℃에서 디클로로메탄(20 mL) 중의 트리포스겐(393 mg, 1.3 mmol, 0.34 당량) 용액에 사이클로옥탄올(500 mg, 3.9 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 디클로로메탄(5 mL)에 녹인 트리에틸아민(395 mg, 3.9 mmol) 용액에 얼음 온도에서 천천히 첨가하였다. 10분 후 반응 혼합물을 얼음욕에서 꺼내어 실온에서 2시간 동안 교반하였다.

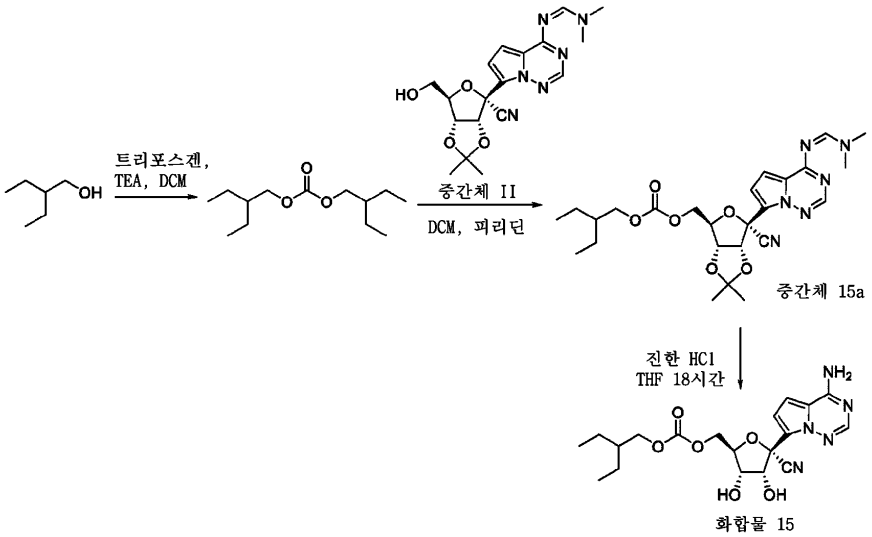
LCMS는 생성물인 사이클로옥타닐 클로로포르메이트가 형성되었음을 보여준다. 반응 혼합물을 다음 단계에서 바로 사용하였다. LCMS: MS m/z = 212.9 (M+Na)

[1029] 디클로로메탄 중의 중간체 II(150 mg, 0.39 mmol)와 피리딘(1 mL)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 사이클로옥타닐 클로로포르메이트 반응 혼합물을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물인 [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체)인 중간체 14a의 형성을 보여준다. 반응 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 농축시키고, 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS: MS m/z = 541.2 (M+1)

[1030] 0℃에서 THF(5 mL) 중의 [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체)인 14a(190 mg, 0.35 mmol)의 용액에 진한 HCl(0.2 mL)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. LCMS는 제목의 화합물로의 완전한 전환을 보여준다.

[1031] 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(25 mL)로 희석하고 포화 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 9.8, 7.1, 4.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 7H), 1.49 (dt, J = 11.3, 7.4 Hz, 8H). LCMS: MS m/z = 446.2 (M+1)

[1032] **실시예 15: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-에틸부틸) 카르보네이트 (화합물 15)**



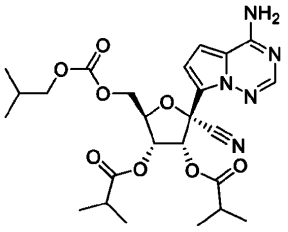
[1033]

[1034] 실시예 14에서 사이클로옥타닐 클로로포르메이트를 제조하는 것에 대해 기재한 조건을 사용하여 사이클로옥탄올 대신 2-에틸 부탄올을 사용하여 비스(2-에틸부틸) 카르보네이트를 합성하였다. LCMS: MS m/z = 230.3

[1035] 중간체 15a를 실시예 14에서 설명한 바와 같이 비스(2-에틸부틸) 카르보네이트와 중간체 II를 사용하여 합성하여 중간체인 [(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-4-[4-[(Z)-디메틸아미노메틸렌아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 2-에틸부틸 카르보네이트(및/또는 이의 (E)-이성질체)인 중간체 15a를 얻었다. LCMS: MS m/z = 515.3 (M+1)

[1036] 화합물 15는 중간체 15a를 사용하여 실시예 14에 설명된 바와 같이 합성되었다. 화합물 15: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.01 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.49 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.30 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H). LCMS: MS m/z = 420.2 (M+1)

[1037] **실시예 16: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소부톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트) (화합물 16)**

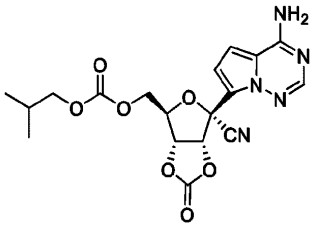


화합물 16

[1038]

[1039] THF(10 mL) 중의 화합물 1(150 mg, 0.38 mmol) 용액에 이소부티르산 무수물(78 mg, 0.77 mmol)을 첨가한 다음 디메틸 아미노피리딘(7 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 농축하고 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 16을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 4.9, 3.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 2.61 (dp, J = 11.8, 7.0 Hz, 2H), 1.85 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS: MS m/z = 532.3 (M+1)

[1040] **실시예 17: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소부틸 카르보네이트 (화합물 17)**

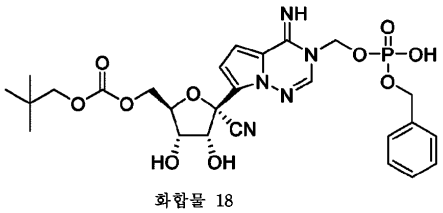


화합물 17

[1041]

[1042] DMF(2 mL) 중의 화합물 1(100 mg, 0.26 mmol) 용액에 디페닐 카르보네이트(66 mg, 0.31 mmol)와 트리에틸아민(26 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 보여준다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산염, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 농축하여, 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 정제하여 화합물 17을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 5.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (dt, J = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS: MS m/z = 418.1 (M+1).

[1043] **실시예 18: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((((벤질옥시)(하이드록시)포스포릴)옥시)메틸)-4-이미노-3,4-디하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 네오펜틸 카르보네이트 (화합물 18)**



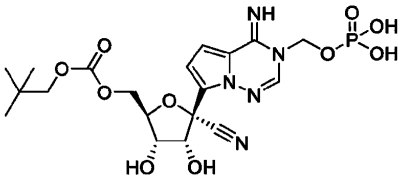
화합물 18

[1044]

[1045] 아세톤(20 mL) 중의 화합물 3(750 mg, 1.9 mmol)과 요오드화 나트륨(832 mg, 5.6 mmol)의 용액에 아세톤(5 mL)

중의 디벤질 클로로메틸 인산(1813 mg, 5.6 mmol)을 천천히 첨가한 후 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 증류하여 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼에 넣고 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 용출하여 화합물 18을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 1.5 ㎐, 1H), 7.46 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 7.32 (d, J = 4.1 ㎐, 3H), 7.16 (d, J = 4.5 ㎐, 4H), 6.96 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 5.66 (d, J = 12.0 ㎐, 2H), 5.17 (t, J = 14.2 ㎐, 1H), 4.81 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 4.71 (d, J = 7.1 ㎐, 2H), 4.52 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.41 (dd, J = 12.2, 2.7 ㎐, 1H), 4.34 — 4.26 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 12.1, 5.1 ㎐, 1H), 3.92 (dd, J = 6.8, 4.9 ㎐, 1H), 3.76 (d, J = 3.4 ㎐, 2H), 0.86 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -1.89 (dt, J = 15.2, 7.9 ㎐). LCMS: MS m/z = 606.1 (M+1)

[1046] **실시예 19: ((2R,3S,4R,5R)-5-시아노-3,4-디하이드록시-5-(4-이미노-3-((포스포노옥시)메틸)-3,4-디하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 네오펜틸 카르보네이트 (화합물 19)**

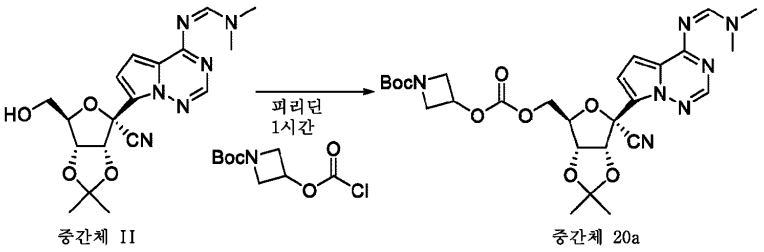


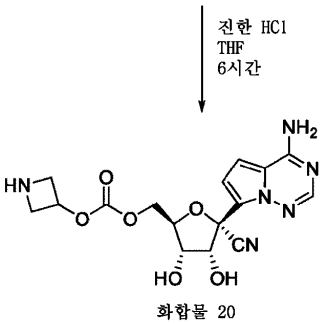
화합물 19

[1047]

[1048] 에탄올 중의 화합물 18(350 mg, 0.58 mmol) 용액에 5% 팔라듐 탄소(Palladium on Carbon)(30 mg)을 첨가하고 수소 풍선 하에서 48시간 동안 교반하였다. 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트로 여과하고 세척한 후, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 중의 0.1% 삼불화아세트산(TFA)과 물 중의 0.1% TFA를 용출제로 사용하여 제조 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서의 화합물 19를 얻었다. 화합물 19: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 7.37 — 7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 ㎐, 2H), 4.88 — 4.65 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.47 — 4.33 (m, 1H), 4.27 (ddd, J = 7.3, 5.1개, 2개.6 ㎐, 1H), 4.18 (dd, J = 12.1, 5.1 ㎐, 1H), 3.83 — 3.65 (m, 2H), 0.86 (s, 9H); ^{31}P NMR (162 ㎒, DMSO-d6) δ -0.30 (t, J = 10.6 ㎐). LCMS: MS m/z = 516.2 (M+1).

[1049] **실시예 20: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 아제티딘-3-일 카르보네이트 (화합물 20)**





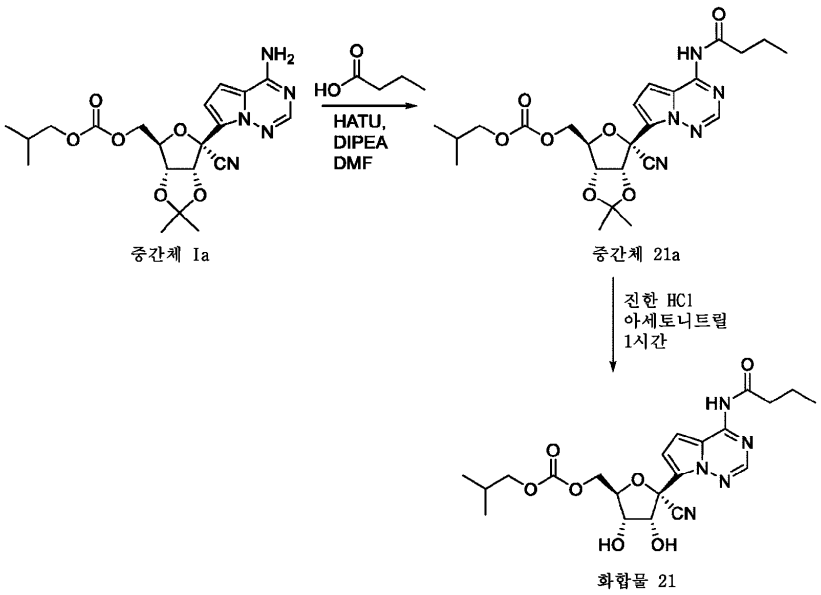
화합물 20

[1050]

[1051] 화합물 20은 이소프로필 클로로포르메이트 대신 tert-부틸 3-((클로로카르보닐)옥시)아제티딘-1-카복실레이트를 출발 물질로 하여 실시예 4에서 설명된 바와 같이 합성되었다. 중화 후, 유기층을 분리하고, 수용액층을 농축시키고, 아세토니트릴 중의 0.1% TFA와 물 중의 0.1% TFA를 용출제로 사용하여 제조 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서의 화합물 20을 얻었다. 중간체 20a: tert-부틸 3-(((((3aR,4R,6R,6aR)-6-시아노-6-(4-(((Z)-(디메틸아미

노)메틸렌)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)카르보닐)옥시)아제티딘-1-카복실레이트. LCMS: MS m/z = 586.3 (M+1). 화합물 20: ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.03 (d, J = 39.0 ㎐, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 5.18 (tt, J = 6.9, 5.1 ㎐, 1H), 4.71 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.27 (td, J = 6.7, 6.0, 3.1 ㎐, 6H), 3.98 – 3.91 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 ㎒, DMSO-d6) δ -74.34. LCMS: MS m/z = 391.2 (M+1)

[1052] **실시예 21: [(2R,3S,4R,5R)-5-[4-(부타노일아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소부틸 카르보네이트 (화합물 21)**

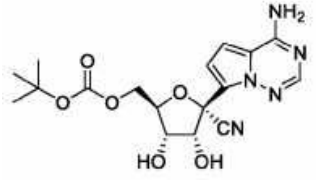


[1053]

[1054] DMF(5 mL) 중의 부티르산(490 mg, 5.6 mmol)과 HATU(1767 mg, 4.6 mmol)의 용액에 중간체 Ia(2000 mg, 4.6 mmol)를 첨가한 다음 디이소프로필 에틸 아민(599 mg, 4.6 mmol)을 첨가하고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물(5 mL)과 염수(10 ml)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 [(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-(부타노일아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-4-시아노-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 이소부틸 카르보네이트인 중간체 21a를 얻었다. LCMS: MS m/z = 502.2 (M+1).

[1055] 아세토니트릴(10 mL) 중의 중간체 21a(1550 mg, 3.1 mmol) 용액에 진한 HCl(1.4 mL, 15 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화하고, 유기층을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 21을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 7.03 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 6.43 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.45 (d, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 ㎐, 1H), 4.43 (dd, J = 11.7, 2.4 ㎐, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.6 ㎐, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 ㎐, 2H), 3.14 (qd, J = 7.4, 4.2 ㎐, 2H), 1.88 (dt, J = 13.3, 6.7 ㎐, 1H), 1.63 (p, J = 7.3 ㎐, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 ㎐, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 ㎐, 6H). LCMS: MS m/z = 462.1 (M+1).

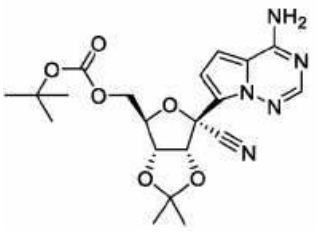
[1056] **실시예 22: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 tert-부틸 카르보네이트 (화합물 46)**



[1057]

[1058] *단계 1: 중간체 22a - ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 tert-부틸 카르보네이트*

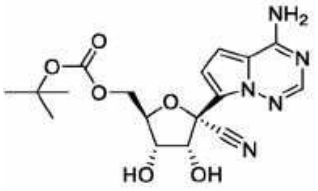
[1059] **중간체 22a**

[1060] 

[1061] THF(30 mL) 중의 (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴(중간체 I, 3.0 g, 9.1 mmol) 및 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(2.17 g, 10 mmol)의 용액에 촉매 DMAP를 첨가하고 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *진공 중에서* 농축한 후, 디클로로메탄과 메탄올을 용출체로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 22a를 얻었다. LCMS: MS m/z: 432.0 (M+1).

[1062] *단계 2: 화합물 46 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 tert-부틸 카르보네이트*

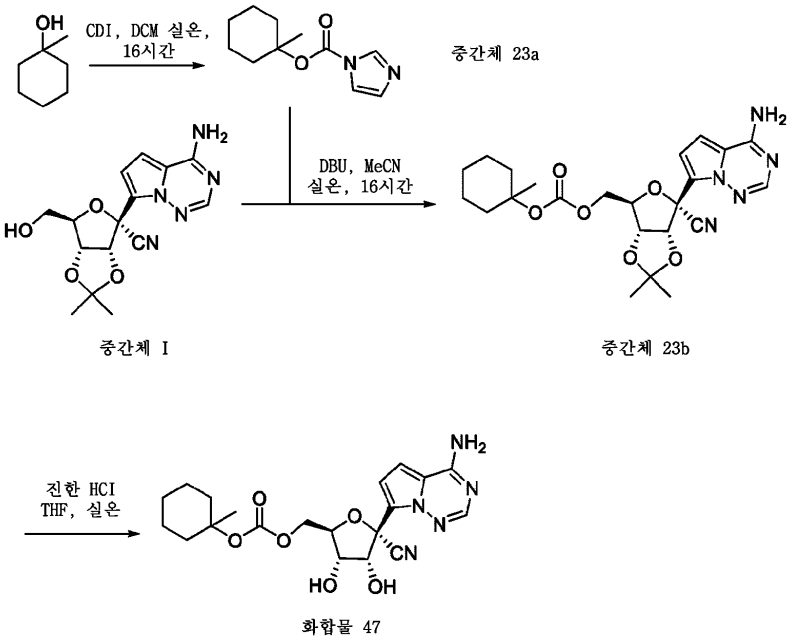
[1063] **화합물 46**

[1064] 

[1065] 0℃에서 THF(30 mL) 중의 ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 tert-부틸 카르보네이트(중간체 22a, 3.2 g, 7.4 mmol) 용액에 진한 HCl(3.1 mL, 37 mmol)을 첨가하였다. 약 10분 후, 반응 혼합물을 실온이 되게 하여 6시간 동안 교반하였다.

[1066] 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시키고, 유기물을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 46을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 2H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H). LCMS: MS m/z: 392.0 (M+1).

[1067] **실시예 23: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트 (화합물 47)**



[1068]

[1069] *단계 1: 중간체 23a*

[1070] 0℃에서 DCM(53 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(3.91 g, 24.1 mmol)의 교반 용액에 1-메틸사이클로헥사놀(2 mL, 16.1 mmol)을 적가한 다음 가온하여 실온이 되게 하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 23a를 NMR을 사용하여 정량화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

[1071] *단계 2: 중간체 23b*

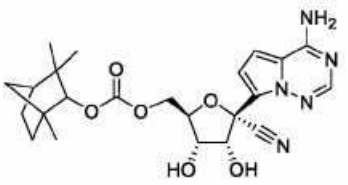
[1072] 중간체 23a(2.21 g, 10.6 mmol) 및 중간체 I(3.2 g, 9.66 mmol)을 실온에서 MeCN(27 mL)에 용해한 다음 후속해서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(0.29 mL, 1.93 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 이상성 혼합물을 EtOAc를 사용하여 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 중간체 23b를 정량적 수율을 가정하여 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS m/z 494.1 (M + 23).

[1073] *단계 3: 화합물 47 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트*

[1074] 0℃에서 THF(77 mL) 중의 중간체 23b(3.62 g, 1 mmol) 용액을 진한 HCl(6 mL, 72.6 mmol)로 처리한 다음, 반응물을 가온하여 실온이 되게 하여 6.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화하고, EtOAc로 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 47을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 7.68 (m, 3H), 7.04 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 5.51 – 5.32 (m, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.55 – 1.13 (m, 11H). LCMS: MS m/z: 454.1 (M+23).

[1075] **실시예 24: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1,3,3-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일) 카르보네이트 (화합물 48)**

[1076] **화합물 48**

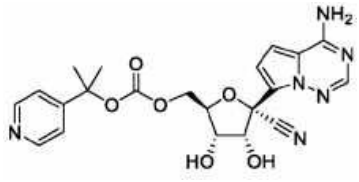


[1077]

[1078] 화합물 48은, 1-메틸사이클로헥사놀을 펜킬 알코올(라세미체)로 대체하여, 화합물 47인 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트)와 유사한 방식으로 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 1H), 6.36 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.64 (dd, J = 5.9, 4.8 ㎐, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.16 (t, J = 3.1 ㎐, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 4H), 1.50 – 1.34 (m, 1H), 1.17 (dt, J = 10.1개, 2개.1 ㎐, 1H), 1.05 (s, 7H), 0.71 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1).

[1079] **실시예 25: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-(피리딘-4-일)프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 49)**

[1080] **화합물 49**

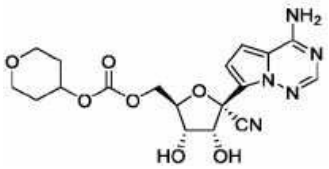


[1081]

[1082] 화합물 49인 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (2-(피리딘-4-일)프로판-2-일) 카르보네이트)는, 1-메틸사이클로헥산올을 2-(피리딘-4-일)프로판-2-올로 대체하여, 화합물 47인 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트)와 유사한 방식으로 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.53 – 8.42 (m, 2H), 7.93 (s, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.93 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.33 (dd, J = 11.6, 2.7 ㎐, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 1.69 (d, J = 2.8 ㎐, 6H). LCMS: MS m/z: 455.1 (M+1)

[1083] **실시예 26: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(테트라하이드로-2H-피란-4-일) 카르보네이트 (화합물 50)**

[1084] **화합물 50**

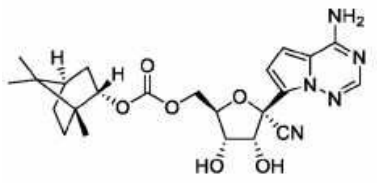


[1085]

[1086] 화합물 50은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 테트라하이드로-2H-피란-4-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.95 (q, *J* = 5.9 ㎐, 1H), 3.78 (dq, *J* = 12.5, 4.4 ㎐, 2H), 3.45 (tdd, *J* = 9.0, 4.5, 3.0 ㎐, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 420.01 (M+1).

[1087] **실시예 27: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1R,2S,4R)-1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일) 카르보네이트 (화합물 51)**

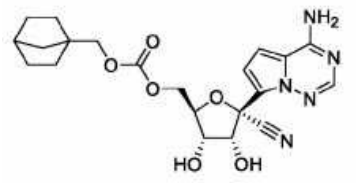
[1088] **화합물 51**

[1089] 

[1090] 화합물 51은 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (+)-보르네올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 *진공 중에서* 농축시키고, 생성된 중간체 27a를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 567.3 (M+1). 화합물 51을 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 15% MeOH/DCM)로 정제하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.35 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.73 (ddd, J = 9.9, 3.4, 1.9 ㎐, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.45 (dd, J = 11.4, 2.3 ㎐, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (td, J = 6.2, 4.9 ㎐, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 13.0, 9.2, 4.2 ㎐, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.30 (tt, J = 11.9, 2.8 ㎐, 1H), 1.20 (ddd, J = 11.3, 9.2, 4.3 ㎐, 1H), 0.99 (dd, J = 13.7, 3.4 ㎐, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 471.98 (M+1).

[1091] **실시예 28: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(비사이클로[2.2.1]헵탄-1-일메틸) 카르보네이트 (화합물 52)**

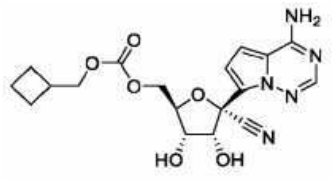
[1092] **화합물 52**

[1093] 

[1094] **화합물 52** 는 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용 하고 사이클로옥탄올을 비사이클로[2.2.1]헵탄-1-일메탄올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 444.10 (M+1). 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.42 (d, J = 9.0 ㎐, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 4H), 3.94 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 2.19 (dd, J = 5.3, 3.6 ㎐, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.43 (tt, J = 13.2, 3.1 ㎐, 2H), 1.31 – 1.12 (m, 6H).

[1095] **실시예 29: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (사이클로부틸메틸) 카르보네이트 (화합물 53)**

[1096] **화합물 53**

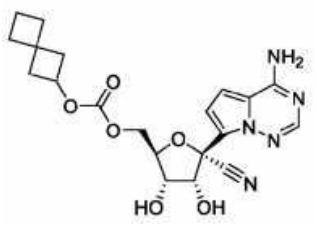
[1097] 

[1098] 화합물 53은 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단

계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 사이클로부틸메틸로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 404.10 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H).

[1099] **실시예 30: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 스피로[3.3]헵탄-2-일 카르보네이트 (화합물 29)**

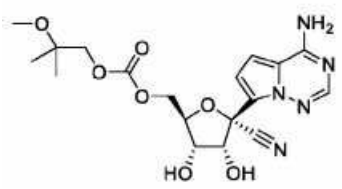
[1100] **화합물 29**

[1101] 

[1102] 화합물 29는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 스피로[3.3]헵탄-2-올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 430.10 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 6H), 1.85 – 1.72 (m, 2H).

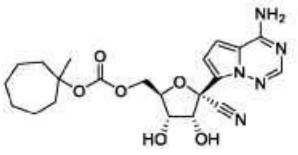
[1103] **실시예 31: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-메톡시-2-메틸프로필) 카르보네이트 (화합물 54)**

[1104] **화합물 54**

[1105] 

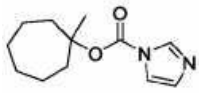
[1106] 화합물 54는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 2-메톡시-2-메틸프로필-1-올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 422.10 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.00 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.11 (s, 6H).

[1107] **실시예 32: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸) 카르보네이트 (화합물 55)**

[1108] 

[1109] *단계 1: 중간체 32a - 1,1-메틸사이클로헵틸 1H-이미다졸-1-카복실레이트*

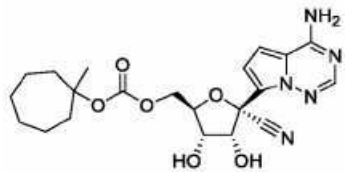
[1110] **중간체 32a**

[1111] 

[1112] 톨루엔(10.0 mL) 중의 1-메틸사이클로헵탄-1-올(0.272 mL, 1.95 mmol)과 1,1'-카르보닐디이미다졸(474 mg, 2.92 mmol)과 수산화칼륨(5.47 mg, 0.0975 mmol)의 혼합물을 60℃로 밤새 가열하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 H_2O로 두 번 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 중간체 32a를 NMR을 사용하여 정량화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

[1113] *단계 2: 화합물 55 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸) 카르보네이트*

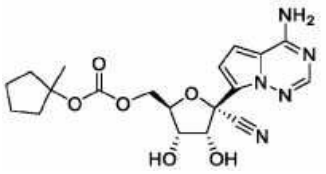
[1114] **화합물 55**

[1115] 

[1116] 화합물 55인 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸) 카르보네이트는, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 중간체 23a를 중간체 32a로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.39 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.36 (dd, J = 11.9, 2.9 ㎐, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 ㎐, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 5.7 ㎐, 1H), 3.92 (dt, J = 6.9, 5.7 ㎐, 1H), 2.01 (dt, J = 15.0, 7.9 ㎐, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 – 1.31 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 446.1 (M+1).

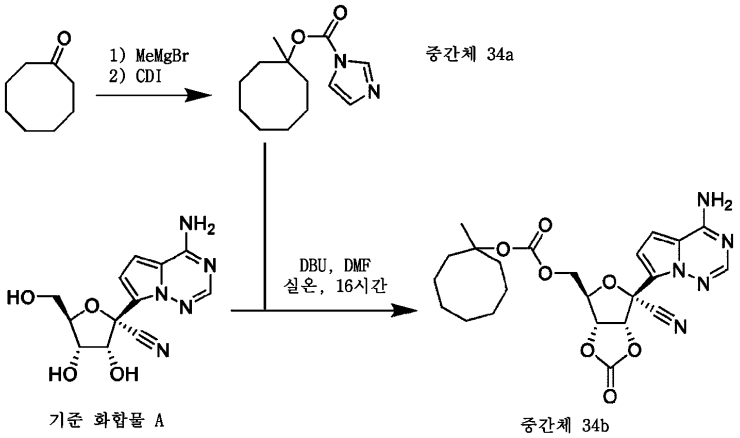
[1117] **실시예 33: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로펜틸) 카르보네이트 (화합물 56)**

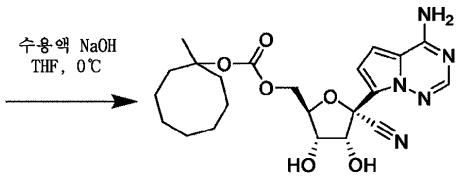
[1118] **화합물 56**

[1119] 

[1120] 화합물 56인 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로펜틸) 카르보네이트는, 화합물 55인 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸) 카르보네이트와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헵탄-1-올을 1-메틸사이클로펜탄-1-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.66 (t, J = 5.5 ㎐, 1H), 4.36 (dd, J = 11.8, 2.8 ㎐, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.7 ㎐, 1H), 4.13 (dd, J = 11.8, 5.9 ㎐, 1H), 3.92 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.63 (ttd, J = 13.5, 9.1, 8.4, 3.8 ㎐, 6H), 1.50 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 418.1 (M+1).

[1121] **실시예 34: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로옥틸) 카르보네이트 (화합물 57)**





화합물 57

[1122]

[1123] *단계 1: 중간체 34a*

[1124] 디에틸 에테르(181 mL) 중의 교반된 사이클로옥타논(10.5 mL, 79.7 mL) 용액을 0℃로 냉각한 다음 MeMgBr(디에틸 에테르 중에 3 M, 79.7 mL, 239 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 천천히 실온이 되게 가온한 다음 0℃로 냉각하고 포화 염화암모늄 수용액을 적가하여 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 수용액층을 디에틸 에테르로 3번 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축하고, 헥산과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-메틸사이클로옥탄올을 얻었다.

[1125] 0℃에서 DCM(69 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(5.1 g, 31.6 mmol)의 교반 용액에 1-메틸사이클로헥사놀(3.0 g, 21.1 mmol)을 적가한 다음 가온하여 실온이 되게 하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 34a를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1126] *단계 2: 중간체 34b*

[1127] 실온에서 DMF(17 mL) 중의 기준 화합물 A(1.0 g, 3.43 mmol)과 중간체 34a(1.78 g, 7.55 mmol)의 교반 용액을 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(0.1 mL, 0.69 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 1:1의 헥산:EtOAc를 사용하여 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류 DMF는 헵탄과의 공비반응에 의해 제거되었다. 생성된 미정제물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 34b를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.18 – 7.92 (m, 3H), 6.96 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.91 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 ㎐, 1H), 5.47 (dd, J = 7.6, 3.9 ㎐, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 12.0, 4.0 ㎐, 1H), 4.18 (dd, J = 12.0, 5.9 ㎐, 1H), 1.98 (q, J = 9.7, 8.5 ㎐, 2H), 1.72 (dd, J = 15.0, 7.8 ㎐, 2H), 1.40 (s, 13H).

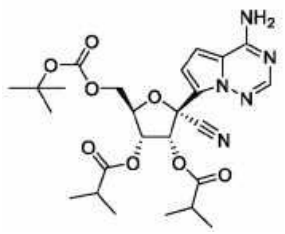
[1128] *단계 3: 화합물 57 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로옥틸) 카르보네이트*

[1129] THF(30.8 mL) 중의 중간체 34b(374 mg, 0.77 mmol) 교반 용액을 0℃로 냉각시키고 수성 NaOH(616 mg, 15.4 mmol, 30.8 mL H_2O)로 처리하였다. 30분 후 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 산성화시키고, 유기층을 분리하였다. 수용액층을 EtOAc로 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 생성

된 미정제물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 57을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.91 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 4.65 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 2.9 ㎐, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (dt, J = 13.9, 8.7 ㎐, 2H), 1.48 (d, J = 40.7 ㎐, 13H).

[1130] **실시예 35: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-(((tert-부톡시카르보닐)옥시)메틸)-2-시아노테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트) (화합물 58)**

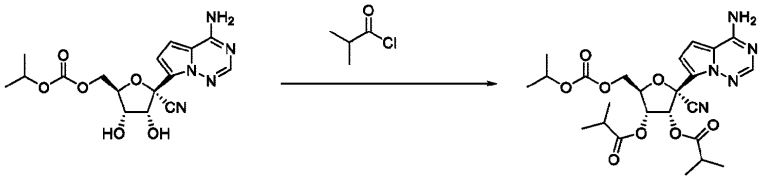
[1131] **화합물 58**



[1132]

[1133] DCM 중의 [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 tert-부틸 카르보네이트(화합물 46, 1.00 g, 2.56 mmol) 용액에 트리에틸아민(2.79 mL, 20.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 출발 물질이 완전히 전환되는 것이 관찰될 때까지 이소부티릴 클로라이드를 별개의 분량들로 적가하였다(총 3.0 당량 사용됨). 반응 혼합물을 *진공 중에서* 농축시키고, 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 58을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.14 – 7.95 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.08 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 5.40 (t, J = 5.0 ㎐, 1H), 4.57 (q, J = 4.4 ㎐, 1H), 4.39 (dd, J = 12.2, 3.5 ㎐, 1H), 4.26 (dd, J = 12.1, 5.2 ㎐, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.22 – 1.02 (m, 12H). LCMS: MS m/z: 532.0 (M+1).

[1134] **실시예 36: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트) (화합물 59)**

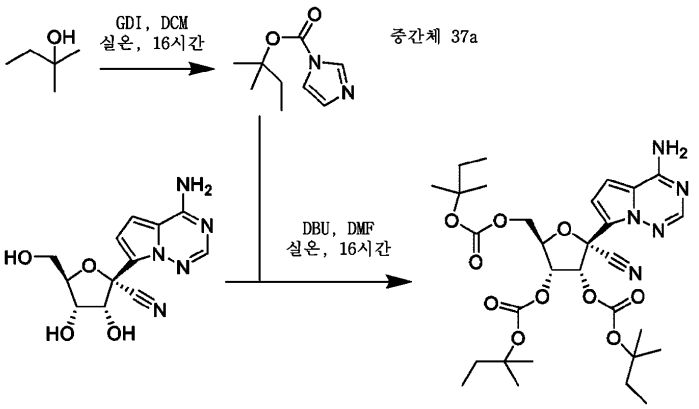


화합물 59

[1135]

[1136] DCM(1 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)(800 mg, 2.27 mmol) 및 *N,N'*-디숙신이미딜 카르보네이트(133 mg, 0.52 mmol)에 2-메틸프로파노일 클로라이드(497 mg, 4.66 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중에 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 화합물 59를 제공하였다. LCMS: MS m/z: 518.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-*d*6) δ 7.92 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.07 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 5.42 (dd, J = 5.8, 4.1 ㎐, 1H), 4.72 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.59 (dt, J = 5.0, 3.7 ㎐, 1H), 4.45 (dd, J = 12.1, 3.5 ㎐, 1H), 4.32 (dd, J = 12.1, 5.1 ㎐, 1H), 2.60 (ddq, J = 13.9, 11.3, 7.0 ㎐, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 12H), 1.10 (d, J = 7.0 ㎐, 6H).

[1137] **실시예 37: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-((((tert-펜틸옥시)카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디-tert-펜틸 비스(카르보네이트) (화합물 60)**



[1138]

[1139] *단계 1: 중간체 37a*

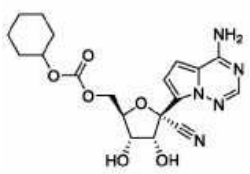
[1140] 0℃에서 DCM(30 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(2.22 g, 13.7 mmol)의 교반 용액에 2-메틸-2-부탄올(1.0 mL, 9.13 mmol)을 적가한 다음 가온하여 실온이 되게 하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 37a를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1141] *단계 2: 화합물 60*

[1142] 실온에서 DMF(2 mL) 중의 기준 화합물 A(210 mg, 0.721 mmol)과 중간체 37a(657 mg, 3.6 mmol)의 교반 용액을 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(22 mg, 0.144 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 1:1의 헥산:EtOAc를 사용하여 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류 DMF는 헵탄과의 공비반응에 의해 제거되었다. 생성된 미정제물을 헥산과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 60을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 3H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.93 – 4.73 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 2.18 – 1.85 (m, 6H), 1.71 – 1.66 (m, 12H), 1.64 – 1.61 (m, 6H), 1.25 – 0.93 (m, 9H). LCMS: MS m/z 656.2 (M+23).

[1143] **실시예 38: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로헥실 카르보네이트 (화합물 35)**

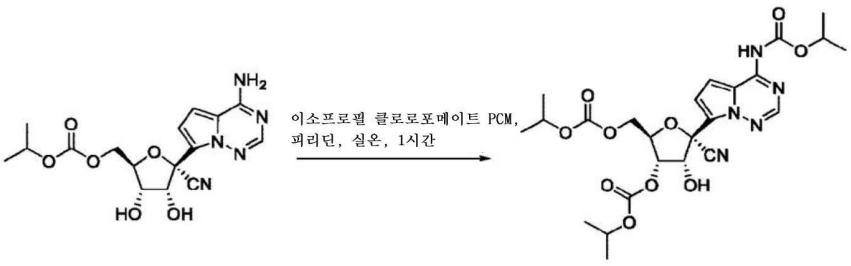
[1144] **화합물 35**



[1145]

[1146] 화합물 35는 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 사이클로헥실로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.52 (ddt, J = 12.7, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.93 (td, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.15 (m, 6H). LCMS: MS m/z 418.0 (M + 1).

[1147] **실시예 39: 이소프로필(7-((2R,3R,4S,5R)-2-시아노-3-하이드록시-4-((이소프로폭시카르보닐)옥시)-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트 (화합물 62)**



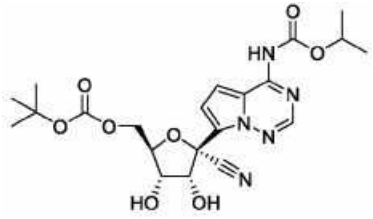
화합물 4 화합물 62

[1148]

[1149] 디클로로메탄(10 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트인 화합물 4(1300 mg, 3.4 mmol)의 용액에 피리딘(0.4 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 이소프로필 클로로포르메이트(8.5 mL, 톨루엔 중에 1.0 M, 8.5 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 62를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 3H), 4.84-4.71 (m, 2H), 4.60 – 4.35 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 18H). LCMS: MS m/z: 550.02 (M+1).

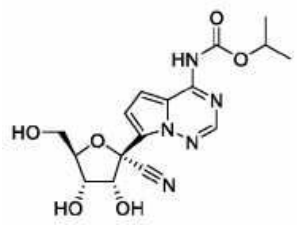
[1150] **실시예 40: 이소프로필(7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((tert-부톡시카르보닐)옥시)메틸)-2-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트 (화합물 63)**

[1151] **화합물 63**



[1152]

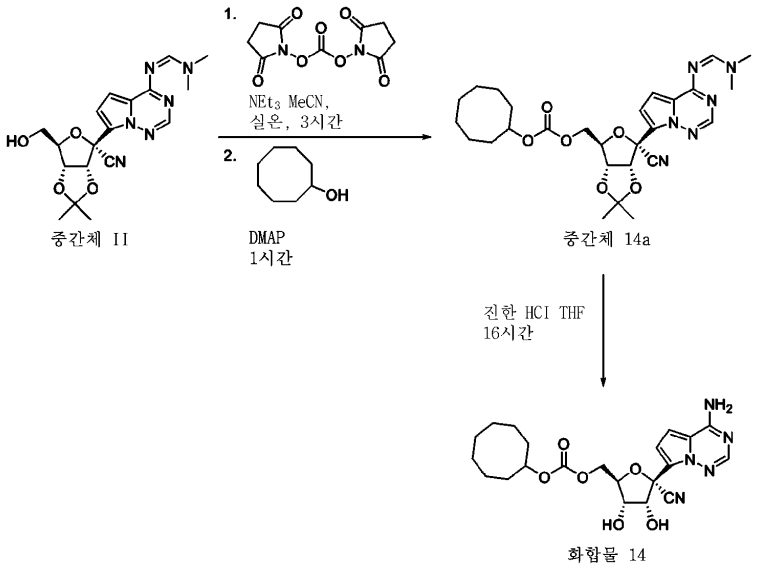
[1153] 디클로로메탄(16 mL) 중의 ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 tert-부틸 카르보네이트(중간체 22a, 1.9 g, 4.6 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘(0.56 mL, 6.9 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이소프로필 클로로포르메이트(1N 톨루엔 용액 5.5 mL, 5.5 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 가온하여 실온이 되게 하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 후속하여 DCM/물로 희석하고, DCM으로 두 번 추출하고, 합쳐진 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, *진공 중에서* 농축시켰다. 미정제 생성물인 이소프로필(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((tert-부톡시카르보닐)옥시)메틸)-4-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트를 THF(14 mL)에 용해시키고 진한 HCl(1.9 mL, 23 mmol, 5.0 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 가온하여 실온이 되게 하고 5시간 동안 교반한 다음 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석하고, EtOAc로 두 번 추출하고, 합쳐진 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, *진공 중에서* 농축시켰다. 생성된 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(10 내지 75% EtOAc/DCM)를 사용하여 정제하였다. LCMS: MS m/z: 478.10 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H).



[1154]

[1155] 해당 5' 하이드록시 화합물인 이소프로필(7-((2R,3R,4S,5R)-2-시아노-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카바메이트도 위에서 기술한 탈보호 반응으로부터 생성물로서 분리되었다. LCMS: MS m/z: 378.10 (M+1). 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.51 (dt, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[1156] **실시예 41: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트 (화합물 14; 대안적 합성)**



[1157]

[1158] *단계 1: 중간체 14a*

[1159] MeCN(1 mL) 중의 N'-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-N,N-디메틸포름이미다마이드인 중간체 II(100 mg, 0.26 mmol)와 *N,N'*-디숙신이미딜 카르보네이트(133 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.14 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 사이클로옥탄올(0.21 mL, 1.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 14a를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: MS m/z: 541.0 (M+1).

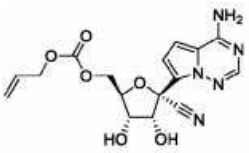
[1160] *단계 2: 화합물 14 - ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트*

[1161] 중간체 14a(140 mg, 0.26 mmol)를 THF(1.5 mL)에 용해시키고 진한 HCl(0.43mL, 5.2mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 14를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (ddd, J = 10.9, 7.2, 4.6 Hz, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.25 –

4.13 (m, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 1.83 – 1.38 (m, 14H). LCMS: MS m/z: 446.0 (M+1).

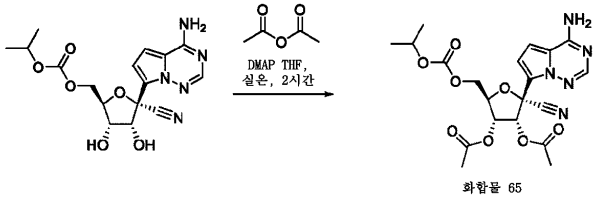
[1162] **실시예 42: (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸) 카르보네이트 (화합물 64)**

[1163] **화합물 64**

[1164] 

[1165] 디클로로메탄(10 mL) 중의 N'-[7-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-시아노-6-(하이드록시메틸)-2,2-디메틸-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일]-N,N-디메틸-포름아미딘(중간체 II, 150 mg, 0.39 mmol) 용액에 알릴 클로로포르메이트(1170 mg, 9.7 mmol)를 첨가한 다음 피리딘(0.78 mL, 9.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 합쳐진 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, *진공 중에서* 농축시켰다. 생성된 잔류물을 THF(2 mL)로 희석하고, 0℃로 냉각시키고, 진한 HCl(0.32 mL, 3.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하여 실온으로 따뜻해지도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시키고, 유기물을 분리하고, 로 세척한 다음, 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, *진공 중에서* 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 64를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.5 ㎐, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 5.37 – 5.20 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.60 (dt, J = 5.6, 1.4 ㎐, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 ㎐, 1H). LCMS: MS m/z: 376.0 (M+1).

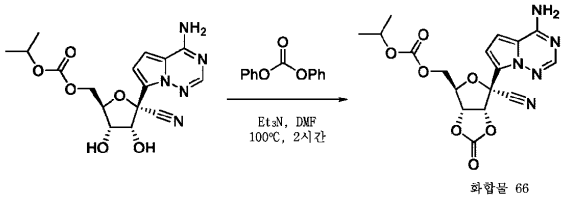
[1166] **실시예 43: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (화합물 65)**



[1167]

[1168] THF(5 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트인 화합물 4(200 mg, 0.53 mmol)와 아세트산 무수물(129 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 4-디메틸아미노피리딘(9.7 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 65를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.05 (br, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.06 (d, *J* = 5.9 ㎐, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.9, 4.8 ㎐, 1H), 4.73 (hept, *J* = 6.3 ㎐, 1H), 4.60 (td, *J* = 4.9, 3.2 ㎐, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12.1, 3.3 ㎐, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.2, 5.2 ㎐, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.21-1.18 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 462.03 (M+1).

[1169] **실시예 44: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소프로필 카르보네이트 (화합물 66)**



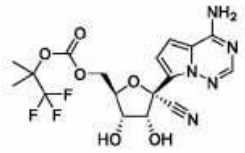
화합물 66

[1170]

[1171] THF(3.6 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트인 화합물 4(189 mg, 0.5 mmol)와 디페닐 카르보네이트(129 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.07 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 100℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 66을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.10 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 7.7 ㎐, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.7, 3.9 ㎐, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.0, 3.9 ㎐, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.0, 5.7 ㎐, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 ㎐, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.2 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 404.01 (M+1).

[1172] **실시예 45: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 67)**

[1173] **화합물 67**

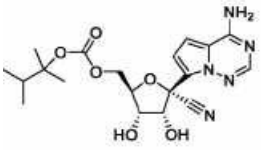


[1174]

[1175] 화합물 67은, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 1,1,1-트리플루오로-2-메틸-2-프로판올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.35 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 446.1 (M+1).

[1176] **실시예 46: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2,3-디메틸부탄-2-일) 카르보네이트 (화합물 68)**

[1177] **화합물 68**

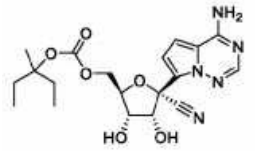


[1178]

[1179] 화합물 68은 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 2,3-디메틸-2-부탄올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.68 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.39 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.36 (dd, J = 11.8, 2.8 ㎐, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.91 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 0.86 (d, J = 6.8 ㎐, 6H). LCMS: MS m/z: 442.1 (M+23).

[1180] **실시예 47: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)메틸(3-메틸펜탄) 카르보네이트 (화합물 69)**

[1181] **화합물 69**

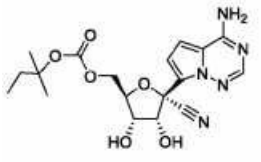


[1182]

[1183] 화합물 69는, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 3-메틸-3-펜탄올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.08 – 7.77 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 11.7, 2.8 ㎐, 1H), 4.21 (td, J = 6.2, 2.7 ㎐, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 0.85 – 0.74 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 442.1 (M+23).

[1184] **실시예 48: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 tert-펜틸 카르보네이트 (화합물 70)**

[1185] **화합물 70**

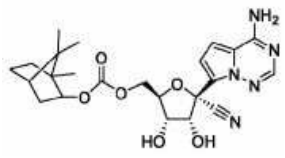


[1186]

[1187] 화합물 70은 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 2-메틸-2-부탄올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.01 – 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.8 ㎐, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.8 ㎐, 1H), 4.12 (dd, J = 11.7, 5.9 ㎐, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.83 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 406.1 (M+1).

[1188] **실시예 49: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일) 카르보네이트 (화합물 71)**

[1189] **화합물 71**

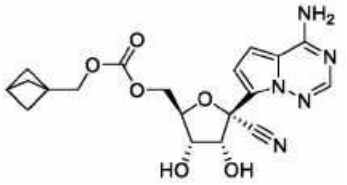


[1190]

[1191] 화합물 71은, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 이소보르네올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.10 – 7.70 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 4.6, 1.0 ㎐, 1H), 6.79 (dd, J = 5.9, 4.5 ㎐, 1H), 6.36 (dd, J = 5.9, 1.3 ㎐, 1H), 5.39 (dd, J = 5.9, 1.4 ㎐, 1H), 4.61 (ddd, J = 5.9, 4.8, 3.0 ㎐, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 4H), 1.51 (tt, J = 10.2, 3.0 ㎐, 1H), 1.16 – 1.01 (m, 2H), 0.93 (d, J = 3.7 ㎐, 3H), 0.87 – 0.76 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1).

[1192] **실시예 50: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸) 카르보네이트 (화합물 72)**

[1193] **화합물 72**

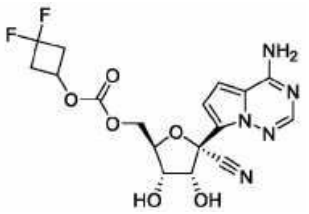


[1194]

[1195] 화합물 72는 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용 하고 사이클로옥탄올을 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메탄올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 생성된 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 416.00 (M+1). 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.41 (dd, J = 9.4, 4.6 ㎐, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.72 (s, 6H).

[1196] **실시예 51: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(3,3-디플루오로사이클로부틸) 카르보네이트 (화합물 73)**

[1197] **화합물 73**

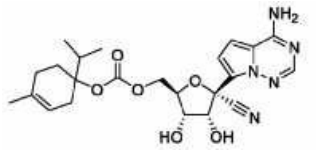


[1198]

[1199] 화합물 73은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 3,3-디플루오로사이클로부탄-1-올로 대체하여 합성되었다. 미정제 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 생성된 중간체를 탈보호 단계에 직접 사용하였다. LCMS: MS m/z: 425.90 (M+1). 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.85 (dddd, J = 12.2, 7.6, 4.7, 2.8 ㎐, 1H), 4.70 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 3.96 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 3.06 (ddddd, J = 19.3, 11.9, 7.4, 5.3, 2.5 ㎐, 2H), 2.84 – 2.64 (m, 2H).

[1200] **실시예 52: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-이소프로필-4-메틸사이클로헥스-3-엔-1-일) 카르보네이트 (화합물 74)**

[1201] **화합물 74**



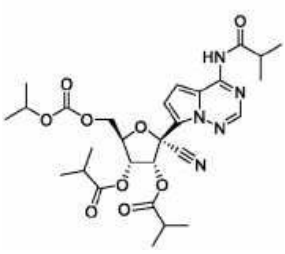
[1202]

[1203] 화합물 74는, 실시예 32에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸) 카르보네이트(화합물 55)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헵탄-1-올을 4-카르보멘테놀로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 4.5, 2.7 ㎐, 1H), 6.78 (dd, J = 4.5, 3.4 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.38 (dd, J = 5.9, 1.0 ㎐, 1H), 5.23 (d, J = 12.0 ㎐, 1H), 4.64 (dt, J = 7.6, 5.7 ㎐, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 2.55 (q, J = 6.9 ㎐, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 4H), 0.89 – 0.78 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1).

[1204] **실시예 53: (2R,3R,4R,5R)-2-시아노-2-(4-이소부티르아미도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-(((이소프로**

폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트) (화합물 75)

[1205] **화합물 75**

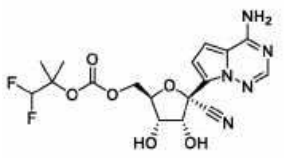


[1206]

[1207] 화합물 75는, 실시예 36에서의 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(2-메틸프로파노에이트)(화합물 59)와 유사한 방식으로, 2.1 당량 대신 4.0 당량의 2-메틸프로파노일 클로라이드를 사용하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 클로로포름-*d*) δ 7.97 (s, 1H), 7.12 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.7 ㎐, 1H), 6.30 (d, *J* = 5.9 ㎐, 1H), 5.59 – 5.50 (m, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 1.35 – 1.18 (m, 24H). LCMS: 1.15분, MS m/z: 588.2 (M+1).

[1208] **실시예 54: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 76)**

[1209] **화합물 76**



[1210]

[1211] *단계 1: 중간체 54a - 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올*

[1212] **중간체 54a**



[1213]

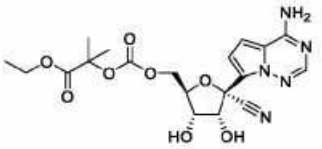
[1214] -10℃(염수욕)에서 디에틸 에테르(2 mL) 중의 1,1-디플루오로프로판-2-온(0.172 mL, 2.13 mmol)의 혼합물에 MeMgBr(3.00 mol/L, 0.851 mL, 2.55 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하여 실온으로 따뜻해지도록 하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 2 M HCl로 켄칭하였다. 물과 에테르로 나누고, 층들을 분리하고, 수용액 상을 추가 에테르로 추출하였다. 합해진 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[1215] *단계 2: 화합물 76*

[1216] 화합물 76은 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥사놀을 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-올(중간체 54a)로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 6.16 (t, J = 55.5 ㎐, 1H), 5.42 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 ㎐, 1H), 1.46 (d, J = 1.7 ㎐, 6H). ^{19}F NMR (376 ㎒, DMSO-d6) δ -132.88 – -133.31 (m). LCMS: MS m/z: 428.0 (M+1).

[1217] **실시예 55: 에틸 2-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (화합물 77)**

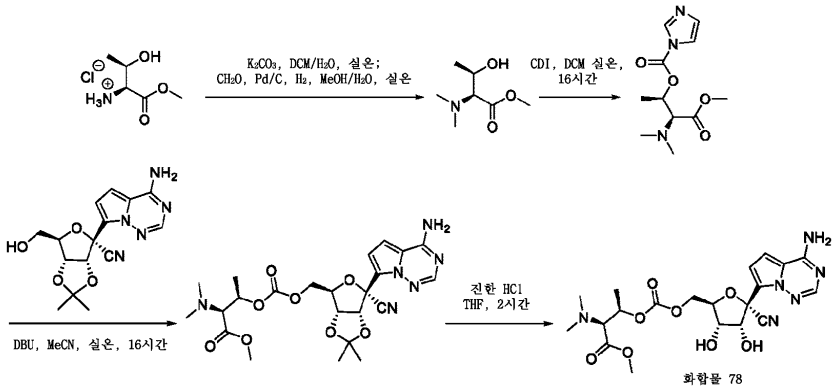
[1218] **화합물 77**



[1219]

[1220] 화합물 77은 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 2-하이드록시-2-메틸프로파노에이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 1.51 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: 0.68분, MS m/z: 450.0 (M+1).

[1221] **실시예 56: 메틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트 (화합물 78)**



[1222]

[1223] *단계 1: 메틸 디메틸-L-트레오니네이트*

[1224] DCM:H_2O(2:1, 50 mL) 중에 L-트레오닌 메틸 에스테르 염산염(2 g, 11.8 mmol)을 격렬하게 교반한 용액을 실온에서 탄산칼륨으로 처리하였다. 15분간 계속 교반한 후, 두 층을 분리하고, 수용액층을 DCM(30 mL × 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 황산마그네슘으로 건조시키고 천천히 농축시켰다. 생성된 유리 아민을 MeOH(20 mL)에 용해한 다음, 포름알데히드(물 중 37 중량%, 5.3 mL, 70.8 mmol)와 Pd/C(5 중량%, 3.02 g, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 장치에 H_2를 다시 채운 다음 실온에서 72시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과액을 서서히 농축시켰다. 미정제물을 EtOAc와 헥산을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 3차 아민을 얻었다.

[1225] *단계 2: (2R,3S)-3-(디메틸아미노)-4-메톡시-4-옥소부탄-2-일 1H-이미다졸-1-카복실레이트*

[1226] DCM(9.5 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(691 mg, 4.26 mmol)의 교반 용액을 3차 아민(458 mg, 2.84 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 분액 깔때기로 옮기고 H2O(10 mL × 2)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 미정제 카르바메이트를 추가 정제 없이 바로 사용하였다.

[1227] *단계 3: 메틸 O-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트*

[1228] 아세토니트릴(7 mL) 중의 뉴클레오시드(700 mg, 2.11 mmol)와 카르바메이트(593 mg, 2.32 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(0.06 mL, 0.423 mmol)으로 처리한 다음 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 수용액 염화암모늄(10 mL)으로 처리한 다음 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 미정제 카르보네이트를 추가 정제 없이 바로 사

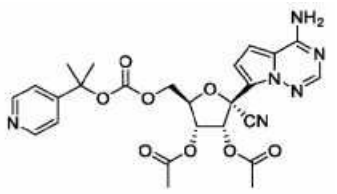
용하였다.

[1229] *단계 4: 화합물 78 - 메틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트*

[1230] THF(13 mL) 중에 탄산염(652 mg, 1.26 mmol)을 교반한 용액을 실온에서 진한 HCl(1.04 mL, 12.6 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 가스 발생이 없을 때까지 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(25 mL × 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층들을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 미정제 생성물을 디클로로메탄 및 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 최종 5' 카르보네이트 뉴클레오시드 유사체인 화합물 78을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 479.1 (M+1).

[1231] **실시예 57: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((((2-(피리딘-4-일)프로판-2-일)옥시)카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (화합물 79)**

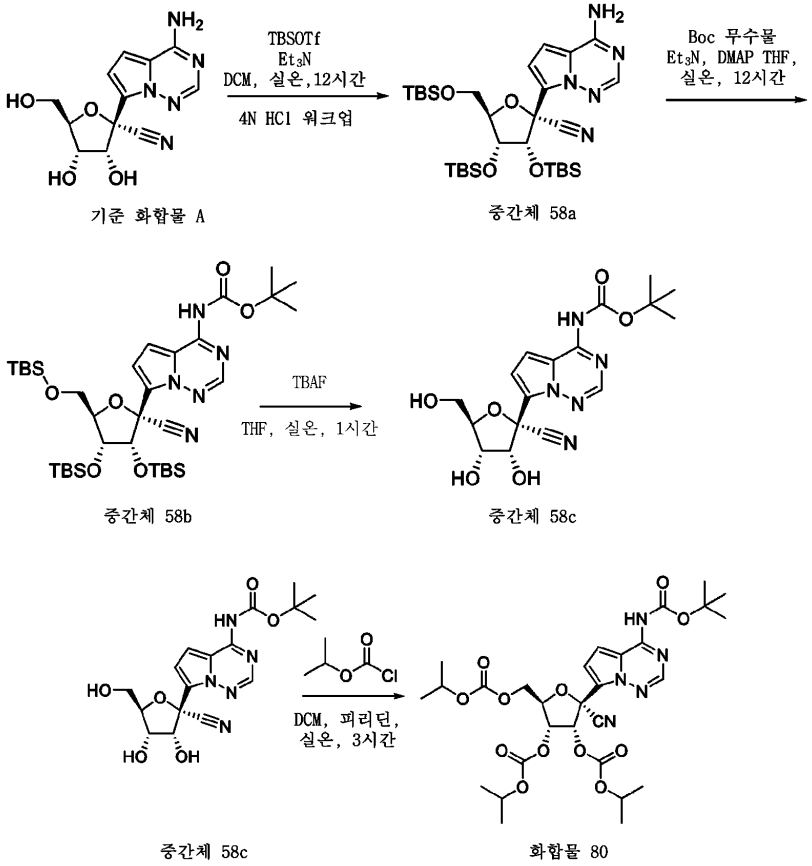
[1232] **화합물 79**



[1233]

[1234] 화합물 79는, (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트(화합물 65)와 유사한 방식으로, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)를 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (2-(피리딘-4-일)프로판-2-일) 카르보네이트(화합물 49)로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 – 8.42 (m, 2H), 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 539.02 (M+1).

[1235] **실시예 58: tert-부틸 (7-((2R,3R,4R,5R)-2-시아노-3,4-비스((이소프로폭시카르보닐)옥시)-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트 (화합물 80)**



[1236]

[1237] *단계 1: 중간체 58a*

[1238] 디클로로메탄(20 mL) 중의 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-카르보니트릴인 기준 화합물 A(1000 mg, 3.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(7.7 mL, 55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(9.5 mL, 41 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 4N HCl 수용액, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 헥산과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 58a를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 5.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.14 (s, 3H), -0.54 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 634.23 (M+1).

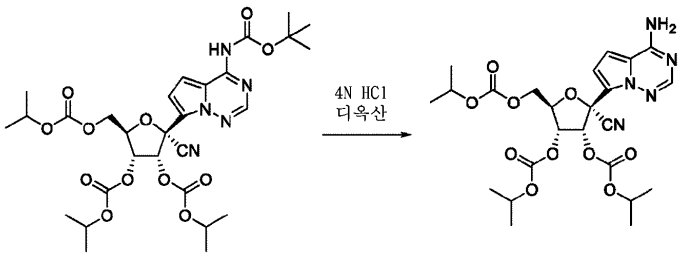
[1239] *단계 2: 중간체 58c*

[1240] THF(16 mL) 중의 중간체 58a(1000 mg, 1.6 mmol)와 Boc 무수물(350 mg, 1.6 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(0.23 mL, 1.6 mmol)을 첨가한 다음 4-디메틸아미노피리딘(98 mg, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 중간체 58b를 THF(1.2 mL)에 직접 용해시키고 *테트라-n*-부틸암모늄 플루오라이드(0.74 mL, THF 중에 1.0 M, 0.74 mmol)로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 58c 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LCMS: MS m/z: 391.788 (M+1).

[1241] *단계 3: 화합물 80*

[1242] 디클로로메탄(1 mL) 중의 중간체 58c(50 mg, 0.13 mmol) 용액에 피리딘(0.05 mL, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물에 이소프로필 클로로포르메이트(0.52 mL, 톨루엔 중에 1.0 M, 0.52 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 80을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 1H), 4.87 – 4.59 (m, 4H), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 3.4 ㎐, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 4.8 ㎐, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.31 – 1.09 (m, 18H). LCMS: MS m/z: 649.80 (M+1).

[1243] **실시예 59: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디이소프로필 비스(카르보네이트) (화합물 81)**

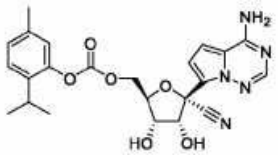


[1244]

[1245] 화합물 80(57 mg, 0.09 mmol)에 디옥산(0.76 mL, 3.1 mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 81을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.0, 5.0 ㎐, 1H), 4.86 – 4.66 (m, 3H), 4.61 (td, *J* = 5.0, 3.2 ㎐, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 3.3 ㎐, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.2, 5.1 ㎐, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 18H). LCMS: MS m/z: 549.95 (M+1).

[1246] **실시예 60: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-이소프로필-5-메틸페닐)카르보네이트(화합물 82)**

[1247] **화합물 82**

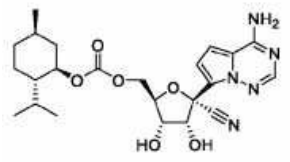


[1248]

[1249] 화합물 82는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 2-이소프로필-5-메틸페놀로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.15 – 7.89 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.9 ㎐, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.91 – 6.90 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.9 ㎐, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.10 (dd, *J* = 6.9, 2.7 ㎐, 6H). LCMS: 0.86분, MS m/z: 468.0 (M+1).

[1250] **실시예 61: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실) 카르보네이트 (화합물 83)**

[1251] **화합물 83**

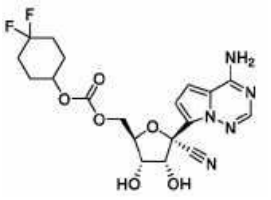


[1252]

[1253] 화합물 83은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥산-1-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.05 – 7.86 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (t, J = 3.9 ㎐, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.28 (m, 2H), 1.10 – 0.95 (m, 2H), 0.91 – 0.78 (m, 7H), 0.78 – 0.67 (m, 3H). LCMS: 0.94분, MS m/z: 474.0 (M+1).

[1254] **실시예 62: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(4,4-디플루오로사이클로헥실) 카르보네이트 (화합물 84)**

[1255] **화합물 84**

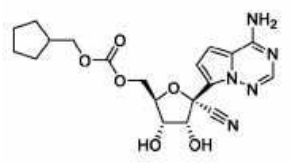


[1256]

[1257] 화합물 84는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 4,4-디플루오로사이클로헥사놀로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.08 – 7.76 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.76 (tq, J = 6.0, 2.7 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 6H), 1.82 – 1.67 (m, 2H). LCMS: MS m/z 453.9 (M + 1).

[1258] **실시예 63: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (사이클로펜틸메틸) 카르보네이트 (화합물 85)**

[1259] **화합물 85**



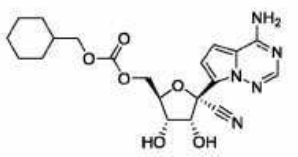
[1260]

[1261] 화합물 85는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 사이클로펜틸메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.8, 6.3 ㎐, 3H), 2.14 (h, J = 7.5 ㎐, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 4H), 1.21 (dq, J = 11.0, 6.8 ㎐, 2H). LCMS: MS m/z 418.0 (M + 1).

[1262] **실시예 64: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라**

하이드로푸란-2-일)메틸 (사이클로헥실메틸) 카르보네이트 (화합물 86)

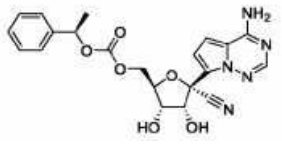
[1263] **화합물 86**

[1264] 

[1265] 화합물 86은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 사이클로헥실메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 6H), 1.28 – 1.03 (m, 3H), 1.00 – 0.82 (m, 2H). LCMS: MS m/z 432.0 (M + 1).

[1266] **실시예 65: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((R)-1-페닐에틸) 카르보네이트 (화합물 87)**

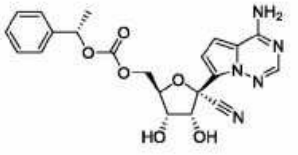
[1267] **화합물 87**

[1268] 

[1269] 화합물 87은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (1R)-1-페닐에탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.74 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.92 (td, J = 6.2, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: MS m/z 439.9 (M + 1).

[1270] **실시예 66: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((S)-1-페닐에틸) 카르보네이트 (화합물 88)**

[1271] **화합물 88**

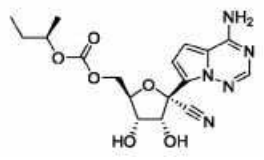
[1272] 

[1273] 화합물 88은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (1S)-1-페닐에탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.79 (m, 3H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.67 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS: MS m/z 440.0 (M + 1).

[1274] **실시예 67: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라**

하이드로푸란-2-일)메틸 ((R)-sec-부틸) 카르보네이트 (화합물 89)

[1275] 화합물 89

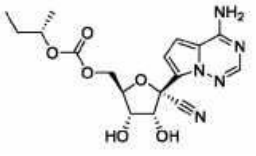


[1276]

[1277] 화합물 89는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (2R)-부탄-2-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.02 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.59 (h, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 1.54 (dtd, J = 13.3, 7.4, 3.0 ㎐, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 ㎐, 3H), 0.84 (t, J = 7.4 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z 392.0 (M + 1).

[1278] 실시예 68: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((S)-sec-부틸) 카르보네이트 (화합물 90)

[1279] 화합물 90

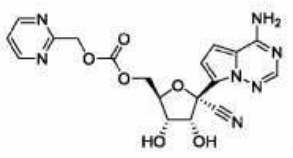


[1280]

[1281] 화합물 90은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 (2S)-부탄-2-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.03 – 7.78 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.66 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.59 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z 392.0 (M + 1).

[1282] 실시예 69: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (피리미딘-2-일메틸) 카르보네이트 (화합물 91)

[1283] 화합물 91



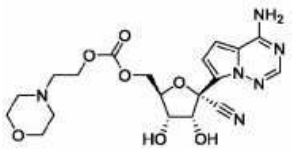
[1284]

[1285] 화합물 69는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 피리미딘-2-일메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.81 (d, J = 4.9 ㎐, 2H), 8.05 – 7.74 (m, 3H), 7.46 (t, J = 4.9 ㎐, 1H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.44 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 3.97 (q, J = 5.7 ㎐, 1H). LCMS: MS m/z 427.9 (M + 1).

[1286] 실시예 70: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라

하이드로푸란-2-일)메틸 (2-모르폴리노에틸) 카르보네이트 (화합물 92)

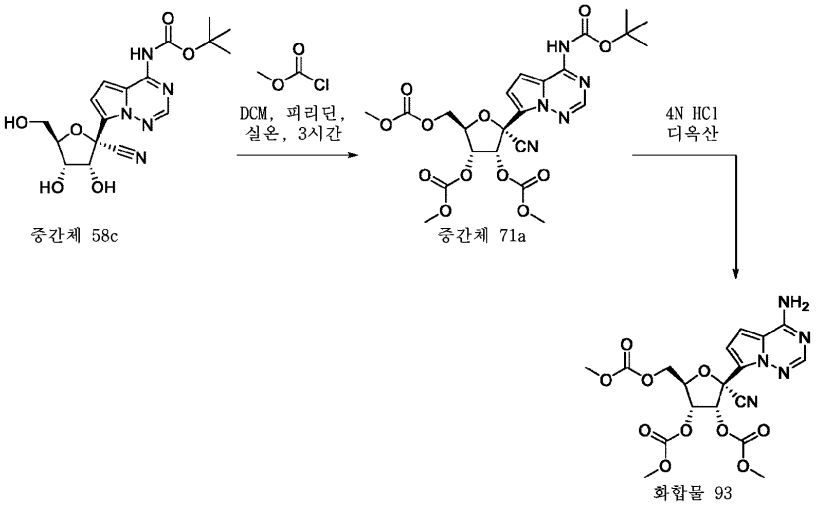
[1287] 화합물 92



[1288]

[1289] 화합물 92는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린으로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.06 – 7.78 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 2.53 (t, J = 5.6 ㎐, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 4H). LCMS: MS m/z: 449.1 (M+1).

[1290] 실시예 71: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((메톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디메틸 비스(카르보네이트) (화합물 93)

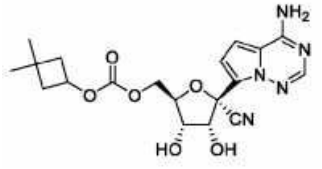


[1291]

[1292] 디클로로메탄(1 mL) 중의 중간체 58c(50 mg, 0.13 mmol) 용액에 피리딘(0.05 mL, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물에 메틸 클로로포르메이트(0.04 mL, 0.52 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 중간체 71a를 얻었다. 미정제 중간체 71a에 디옥산 중의 4N HCl(0.76 mL, 3.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 93을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.05 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.38 (dd, J = 6.0, 4.1 ㎐, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 12.1, 3.3 ㎐, 1H), 4.37 (dd, J = 12.1, 5.0 ㎐, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 466.03 (M+1).

[1293] 실시예 72: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (3,3-디메틸사이클로부틸) 카르보네이트 (화합물 31)

[1294] **화합물 31**

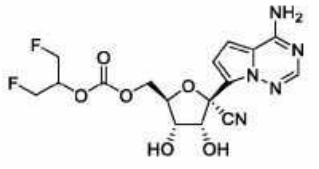


[1295]

[1296] 화합물 31은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 3,3-디메틸사이클로부탄-1-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.12 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 418.02 (M+1).

[1297] **실시예 73: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (1,3-디플루오로프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 94)**

[1298] **화합물 94**

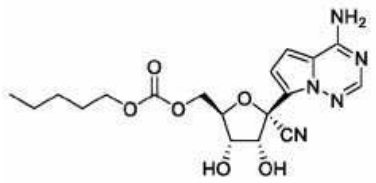


[1299]

[1300] 화합물 94는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 1,3-디플루오로프로판-2-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.44 (br, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 3H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.96 (m, 1H). LCMS: MS m/z: 414.13 (M+1).

[1301] **실시예 74: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 펜틸 카르보네이트 (화합물 27)**

[1302] **화합물 27**

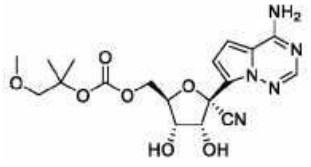


[1303]

[1304] 화합물 27은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 2단계 절차를 사용하고 사이클로옥탄올을 펜탄-1-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.53 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.6 ㎐, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 2H), 1.42 – 1.18 (m, 4H), 0.90 – 0.84 (m, 3H). LCMS: MS m/z: 406.04 (M+1).

[1305] **실시예 75: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (1-메톡시-2-메틸프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 96)**

[1306] **화합물 96**

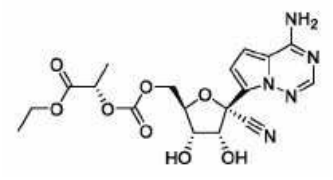


[1307]

[1308] 화합물 96은, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 1-메톡시-2-메틸-프로판-2-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.7, 2.8 ㎐, 1H), 4.22 (td, *J* = 6.3, 2.8 ㎐, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.7, 6.1 ㎐, 1H), 3.94 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.37 (s, 6H). LCMS: MS m/z: 421.90 (M+1).

[1309] **실시예 76: 에틸 (S)-2-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)프로파노에이트 (화합물 97)**

[1310] **화합물 97**

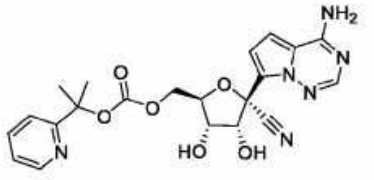


[1311]

[1312] 화합물 97은, 실시예 14에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 에틸 (S)-(-)-락테이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.5 ㎐, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.97 (q, *J* = 7.0 ㎐, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.2 ㎐, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.16 (qd, *J* = 7.2, 2.9 ㎐, 2H), 3.93 (q, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.0 ㎐, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 436.04 (M+1).

[1313] **실시예 77: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일]메틸[1-메틸-1-(2-피리딜)에틸] 카르보네이트 (화합물 98)**

[1314] **화합물 98**

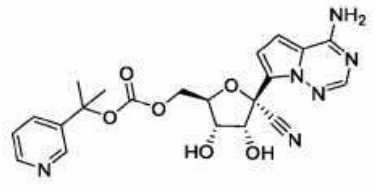


[1315]

[1316] 화합물 98은, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 2-(2-피리딜)프로판-2-올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.52 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 ㎐, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 3H), 7.75 (td, J = 7.8, 1.9 ㎐, 1H), 7.38 (dt, J = 8.0, 1.0 ㎐, 1H), 7.28 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 ㎐, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.83 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.69 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.32 (dd, J = 11.8, 2.8 ㎐, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 6.0 ㎐, 1H), 3.93 (q, J = 5.7 ㎐, 1H), 1.71 (s, 6H). LCMS: MS m/z 455.1 (M+1).

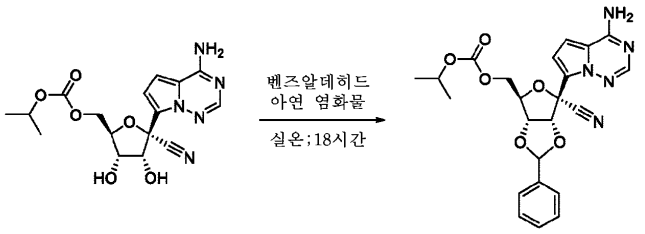
[1317] **실시예 78: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일]메틸[1-메틸-1-(3-피리딜)에틸] 카르보네이트 (화합물 99)**

[1318] **화합물 99**

[1319] 

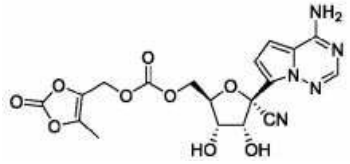
[1320] 화합물 99는, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 2-(3-피리딜)프로판-2-올로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.61 (d, J = 2.4 ㎐, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 1H), 8.03 – 7.82 (m, 3H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 4.7 ㎐, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 11.7, 2.8 ㎐, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.7, 6.0 ㎐, 1H), 3.92 (q, J = 5.8 ㎐, 1H), 1.75 (s, 6H). LCMS: MS m/z 455.1 (M+1).

[1321] **실시예 79: [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-시아노-2-페닐-6,6a-디하이드로-3aH-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일]메틸 이소프로필 카르보네이트 (화합물 100)**

[1322] 

[1323] 아세토니트릴 중의 [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트인 화합물 4(100 mg, 0.27 mmol)와 벤즈알데히드(84 mg, 0.8 mmol)의 용액에 염화아연(36 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 및 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 헥산에서 에틸 아세테이트(0% 내지 50%)로 용출하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인 화합물 100을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 3H), 7.69 (dd, J = 6.8, 2.9 ㎐, 2H), 7.47 (dd, J = 5.0, 1.8 ㎐, 3H), 6.93 (dd, J = 4.6, 0.8 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.55 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 5.04 (dd, J = 6.8, 3.4 ㎐, 1H), 4.69 (qd, J = 7.4, 6.3, 4.3 ㎐, 2H), 4.32 (dd, J = 11.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8, 6.2 ㎐, 1H), 1.18 (dd, J = 7.7, 6.3 ㎐, 6H); LCMS: MS m/z: 466.2 (M+1)

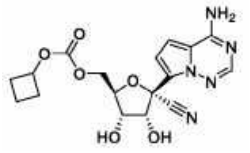
[1324] **실시예 80: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸) 카르보네이트 (화합물 26)**

[1325] 

[1326] 화합물 26은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 4-(하이드록시메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온으로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.43

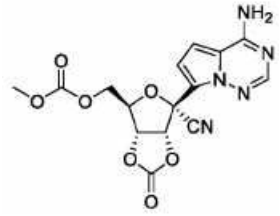
(d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 448.09 (M+1).

[1327] **실시예 81: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로부틸 카르보네이트 (화합물 37)**

[1328] 

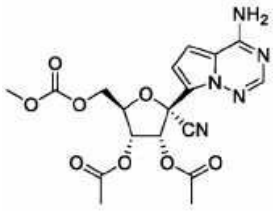
[1329] 화합물 37은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 사이클로부탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.73 (ddddd, J = 10.9, 9.9, 7.2, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 1H). LCMS: MS m/z: 390.00 (M+1)

[1330] **실시예 82: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 메틸 카르보네이트 (화합물 127)**

[1331] 

[1332] 화합물 127은, 실시예 44에서의 ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-옥소테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 66)와 유사한 방식으로, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)를 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 메틸 카르보네이트(화합물 5)로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (br, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 376.04 (M+1).

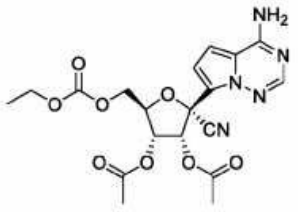
[1333] **실시예 83: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((메톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (화합물 128)**

[1334] 

[1335] 화합물 128은, 실시예 43에서의 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트(화합물 65)와 유사한 방식으로, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)를 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 메틸 카르보네이트(화합물 5)로 대체하여 합성

되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.04 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.94 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.07 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.41 (dd, J = 5.9, 4.5 ㎐, 1H), 4.61 (td, J = 4.7, 3.2 ㎐, 1H), 4.47 (dd, J = 12.1, 3.2 ㎐, 1H), 4.34 (dd, J = 12.1, 5.0 ㎐, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 434.02 (M+1).

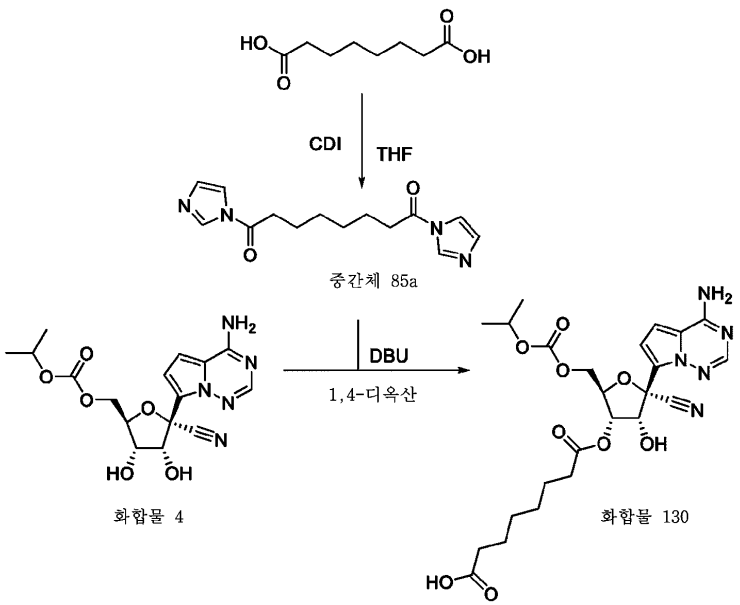
[1336] **실시예 84: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((에톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (화합물 129)**



[1337]

[1338] 화합물 129는, 실시예 43에서의 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트(화합물 65)와 유사한 방식으로, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)를 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 에틸 카르보네이트(화합물 6)로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.95 (s, 3H), 6.95 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.08 (d, J = 5.9 ㎐, 1H), 5.41 (dd, J = 6.0, 4.6 ㎐, 1H), 4.61 (td, J = 4.9, 3.2 ㎐, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 3.2 ㎐, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 5.1 ㎐, 1H), 4.14 — 4.06 (m, 2H), 2.12 (d, J = 1.5 ㎐, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 447.99 (M+1).

[1339] **실시예 85: 8-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-4-하이드록시-2-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일)옥시)-8-옥소옥탄산 (화합물 130)**



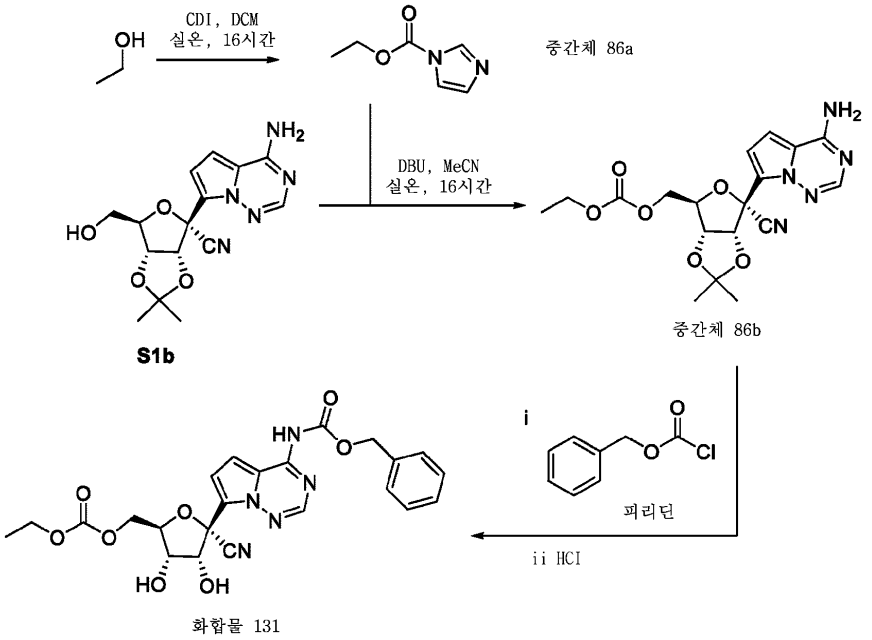
[1340]

[1341] THF(30 mL) 중의 수베르산(2.0 g, 11 mmol) 교반 용액에 실온에서 1,1'-카르보닐디이미다졸(5.0 g, 31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 중간체 85a는 흰색 고체로 침전되고, 그런 다음 이를 여과하고 공기로 건조시켰다.

[1342] 무수 1,4-디옥산(100 mL) 중의 중간체 85a(604 mg, 2.2 mmol) 현탁액에 화합물 4(755 mg, 2.0 mmol)를 실온에서 강렬하게 교반하면서 첨가하였다. 반응 매질에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 촉매(3방울)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 15 내지 20시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물과 아세토니트릴을 용출제로

사용하여 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 화합물 130을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br, 1H), 7.93 (s, 3H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.78 — 4.69 (m, 1H), 4.46 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (dq, J = 14.2, 8.3, 7.3 Hz, 4H), 1.21 (t, J = 6.1 Hz, 6H). LCMS: MS m/z: 534.06 (M+1).

[1343] **실시예 86: 벤질(7-((2R,3R,4S,5R)-2-시아노-5-(((에톡시카르보닐)옥시)메틸)-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트 (화합물 131)**



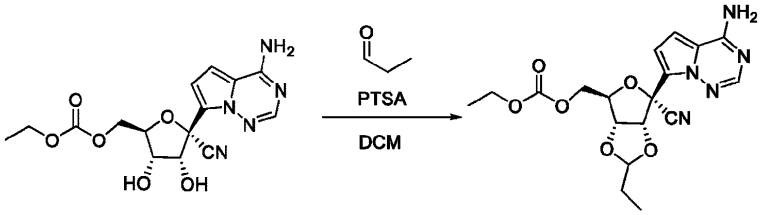
[1344]

[1345] 0℃에서 DCM(80 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(6.08 g, 37.5 mmol) 교반 용액에 에탄올(1.46 mL, 25 mmol)을 적가한 다음 가온하여 실온이 되게 하여 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 86a를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1346] 중간체 86a(1.40 g, 10.0 mmol) 및 S1b(3.0 g, 9.0 mmol)을 실온에서 MeCN(27 mL)에 용해한 다음 후속해서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(0.27 mL, 1.81 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 이상성 혼합물을 EtOAc를 사용하여 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 중간체 86b를 정량적 수율을 가정하여 추가 정제 없이 사용하였다.

[1347] 0℃에서 DCM(100 mL) 중의 중간체 86b(4.0 g, 10 mmol) 용액에 피리딘(2.46 mL, 30 mmol)을 첨가한 다음 벤질 클로로포르메이트(6.1 mL, 18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 유기층을 농축시켰다. 그런 다음 미정제 생성물을 1,4-디옥산(24 mL) 중의 4N HCl로 실온에서 밤새 직접 처리하였다. 그런 다음 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화하고, EtOAc로 세 번 추출하였다. 합해진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 131을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 — 4.35 (m, 1H), 4.31 — 4.17 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 497.99 (M+1).

[1348] **실시예 87: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-에틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 에틸 카르보네이트 (화합물 132)**

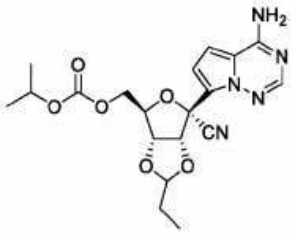


화합물 6 화합물 132

[1349]

[1350] 프로피온알데히드(1.6 mL, 22 mmol)와 화합물 6(1080 mg, 3.0 mmol)을 DCM(30 mL)에 첨가하였다. 얼음욕에서 p-메틸벤젠설폰산(PTSA)(1131 mg, 2.0 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 밤새 교반하였다. 그런 다음 반응 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고 DCM으로 추출하였다. 유기층에 암모니아 에탄올 용액을 첨가하고 농축하여 미정제 오일을 얻었다. 그런 다음 미정제 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 그런 다음 유기층을 건조시키고, 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 132를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.01 (br, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 6.5 ㎐, 1H), 5.17 (t, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.87 (dd, J = 6.6, 3.0 ㎐, 1H), 4.59 (dt, J = 6.9, 3.8 ㎐, 1H), 4.31 (dd, J = 11.8, 4.1 ㎐, 1H), 4.18 (dd, J = 11.8, 5.9 ㎐, 1H), 4.06 (qd, J = 7.1, 1.4 ㎐, 2H), 1.86 (qd, J = 7.5, 4.8 ㎐, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 ㎐, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 403.98 (M+1).

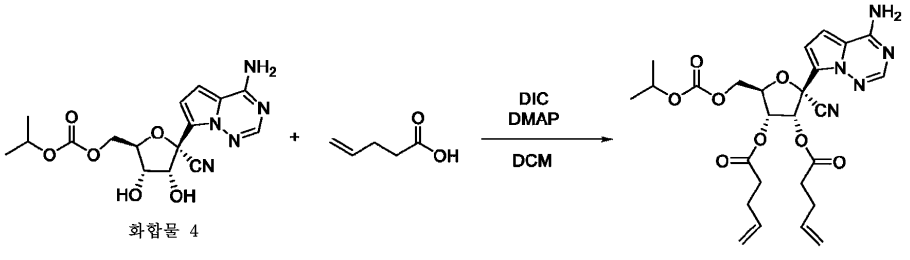
[1351] **실시예 88: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-에틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 이소프로필 카르보네이트 (화합물 133)**



[1352]

[1353] 화합물 133은, 실시예 87에서의 ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2-에틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸 에틸 카르보네이트(화합물 132)와 유사한 방식으로, ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 에틸 카르보네이트(화합물 6)를 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 5.40 (d, J = 6.5 ㎐, 1H), 5.17 (t, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.87 (dd, J = 6.6, 3.0 ㎐, 1H), 4.69 (hept, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.59 (dt, J = 6.7, 3.8 ㎐, 1H), 4.29 (dd, J = 11.8, 4.2 ㎐, 1H), 4.16 (dd, J = 11.7, 6.1 ㎐, 1H), 1.86 (qd, J = 7.5, 4.8 ㎐, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 ㎐, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 418.02 (M+1).

[1354] **실시예 89: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 비스(펜트-4-에노에이트) (화합물 134)**

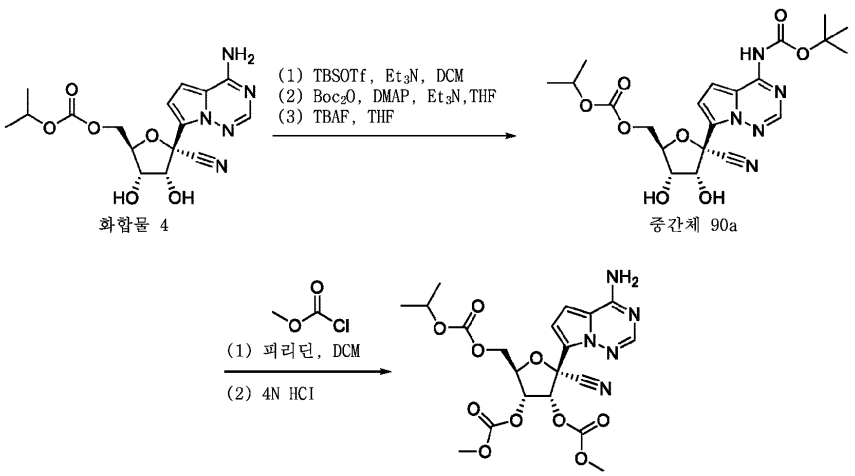


화합물 4 화합물 134

[1355]

[1356] DCM(5 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)(377 mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 4-펜텐산(200 mg, 2.0 mmol), N,N′ -디이소프로필카르보디이미드(DIC, 252 mg, 2.0 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(61 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고 DCM으로 3번 추출하였다. 그런 다음 유기층을 합치고, 건조시키고, 농축시키고, 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 134를 얻었. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 3H), 6.94 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.11 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 5.82 (dddt, J = 25.0, 16.7, 10.3, 6.3 ㎐, 2H), 5.43 (dd, J = 5.9, 4.4 ㎐, 1H), 5.14 — 4.91 (m, 4H), 4.73 (hept, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.60 (q, J = 4.4 ㎐, 1H), 4.46 (dd, J = 12.2, 3.4 ㎐, 1H), 4.31 (dd, J = 12.1, 5.2 ㎐, 1H), 2.61 — 2.51 (m, 2H), 2.50 — 2.42 (m, 2H), 2.41 — 2.24 (m, 4H), 1.22-1.18 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 542.07 (M+1).

[1357] **실시예 90: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디메틸 비스(카르보네이트) (화합물 135)**



화합물 4 중간체 90a 화합물 135

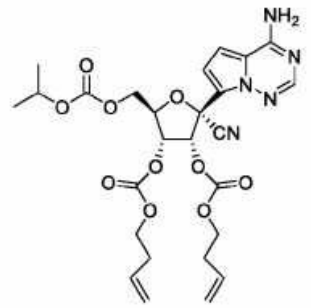
[1358]

[1359] 디클로로메탄(35 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)(1.1 g, 3.0 mmol)의 용액에 트리에틸아민(4.2 mL, 30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(4.8 mL, 21 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 4N HCl 수용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 그런 다음, 미정제 생성물을 30 mL의 THF에 용해시킨 다음, Boc 무수물(2.0 g, 9 mmol), 트리에틸아민(2.1 mL, 15 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(367 mg, 3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 그런 다음, 농축된 잔류물을 THF(30 mL)에 용해시키고, *tetra-n*-부틸암모늄 플루오라이드(13 mL, THF 중에 1.0M, 13 mmol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축시켜 중간체 90a를 얻었다. LCMS: MS m/z: 477.71 (M+1).

[1360] 디클로로메탄(2 mL) 중의 중간체 90a(111 mg, 0.23 mmol) 용액에 피리딘(0.1 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물에 메틸 클로로포르메이트(0.08 mL, 0.1 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 그런 다음, 잔류물에 디옥산(1 mL, 4 mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산염으로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 물과 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 135를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.08 (br, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H) 6.89 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.27 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 5.38 (dd, J = 6.3, 5.0 ㎐, 1H), 4.84 — 4.77 (m, 1H), 4.63 (td, J = 5.5, 3.0 ㎐, 1H), 44.48 (dd, J = 12.3, 3.0 ㎐,

1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 493.98 (M+1).

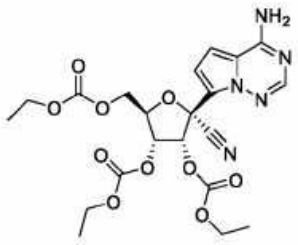
[1361] **실시예 91: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디(부트-3-엔-1-일)비스(카르보네이트) (화합물 136)**



[1362]

[1363] 화합물 136은, 실시예 90에서의 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디메틸 비스(카르보네이트)(화합물 135)와 유사한 방식으로, 메틸 클로로포르메이트를 3-부테닐 클로로포르메이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.08 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 5.92 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 5.48 – 5.36 (m, 3H), 4.73 (p, J = 6.3 ㎐, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 12.3, 5.1 ㎐, 1H), 4.10 (dq, J = 10.9, 5.9 ㎐, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 ㎐, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 546.02 (M+1).

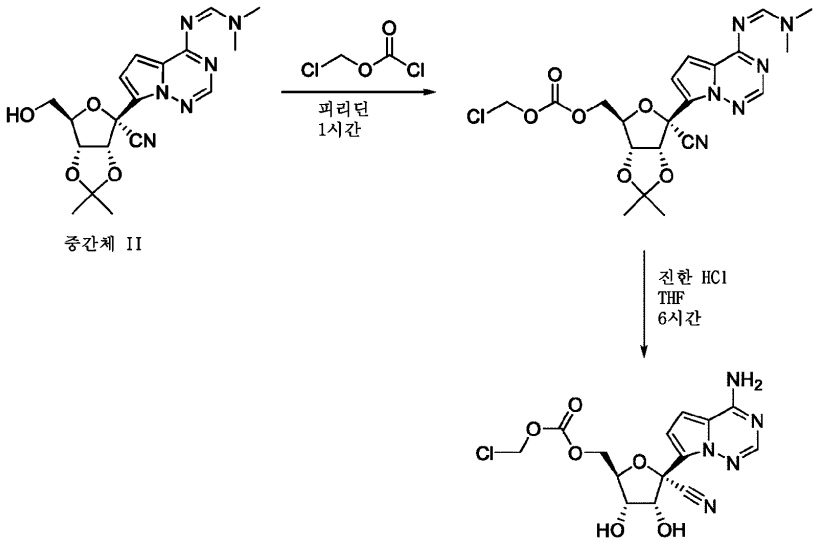
[1364] **실시예 92: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((에톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디에틸 비스(카르보네이트) (화합물 106)**



[1365]

[1366] 화합물 106은, 화합물 81과 유사한 방식으로, 이소프로필 클로로포르메이트를 에틸 클로로포르메이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.07 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.03 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.36 (dd, J = 6.0, 4.5 ㎐, 1H), 4.65 (td, J = 4.7, 3.3 ㎐, 1H), 4.49 (dd, J = 12.2, 3.3 ㎐, 1H), 4.35 (dd, J = 12.2, 5.0 ㎐, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 5.2 ㎐, 4H), 4.10 (qd, J = 7.1, 1.9 ㎐, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 ㎐, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 ㎐, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 507.96 (M+1).

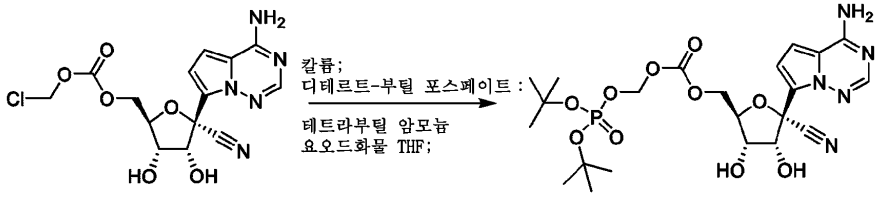
[1367] **실시예 93: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (클로로메틸) 카르보네이트 (화합물 101)**



[1368]

[1369] 화합물 101은, 실시예 4에서의 화합물 4와 유사한 방식으로, 이소프로필 클로로포르메이트 대신 클로로메틸 클로로포르메이트를 출발 물질로 하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.00 – 5.82 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H). LCMS: MS m/z = 384.1 (M+1).

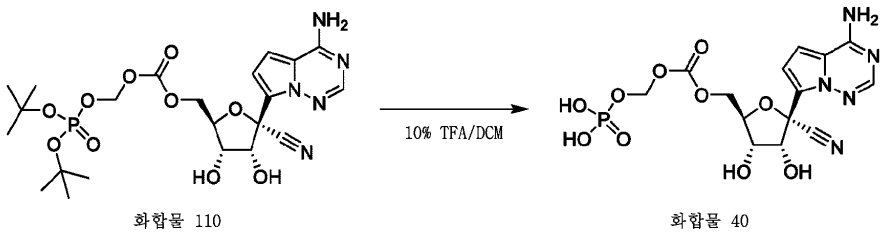
[1370] **실시예 94: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (((디-tert-부톡시포스포릴)옥시)메틸) 카르보네이트 (화합물 110)**



[1371]

[1372] THF(10 mL) 중의 화합물 101(200 mg, 0.52 mmol) 용액에 테트라부틸 암모늄 요오드화물(77 mg, 0.21 mmol)을 첨가한 다음 칼륨 디테르트-부틸 인산(259 mg, 1 mmol)을 첨가하고 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고, 아세토니트릴/물을 용출제로 사용하여 제조 HPLC로 정제하여 제목의 화합물 110을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 18H). LCMS: MS m/z = 446.0 (M-112, 탈보호).

[1373] **실시예 95: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((포스포노옥시)메틸) 카르보네이트 (화합물 40)**

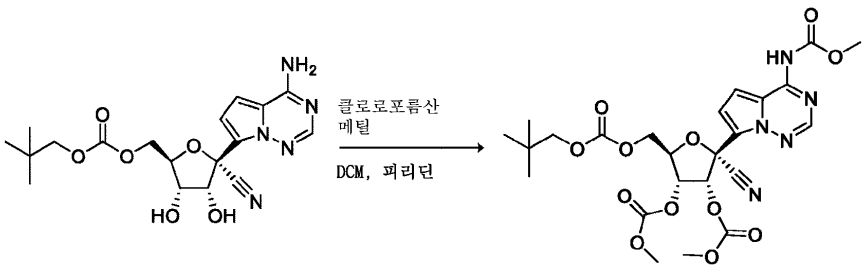


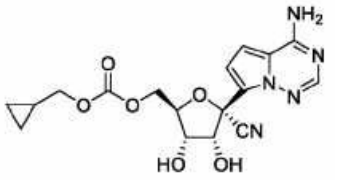
[1374]

[1375] 10% TFA/DCM 10 mL 중의 화합물 110(100 mg, 0.18 mmol) 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질

이 완성된 후, 용매를 증류하여 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴(0.1% TFA)과 물(0.1% TFA)을 용출제로 사용하여 제조 HPLC로 정제하여 제목의 화합물 40을 TFA 염으로 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 9.25 – 9.10 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 4.6, 1.4 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.67 (d, J = 13.6 ㎐, 2H), 5.87 (d, J = 5.0 ㎐, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 2H), 5.21 – 5.09 (m, 1H). LCMS: MS m/z = 446.0 (M+1)

[1376] **실시예 96: 메틸(7-((2R,3R,4R,5R)-2-시아노-3,4-비스((메톡시카르보닐)옥시)-5-(((네오펜틸옥시)카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카르바메이트(화합물 103)**

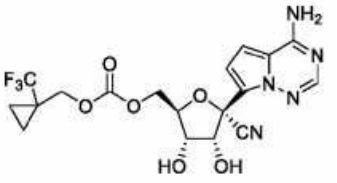

NH2
N
O
HO
OH
클로로포름산 메틸
DCM, 피리딘
HN
O
N
O
O
O



[1383]

[1384] 화합물 125는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 사이클로프로필메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.41 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.68 (dd, J = 6.1, 5.0 ㎐, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.9, 6.3 ㎐, 3H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.57 – 0.48 (m, 2H), 0.33 – 0.23 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 390.0 (M+1).

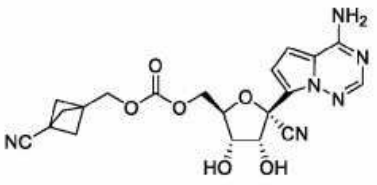
[1385] **실시예 99: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메틸) 카르보네이트 (화합물 120)**



[1386]

[1387] 화합물 120은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 ㎐, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 4H), 3.93 (q, J = 5.7 ㎐, 1H), 1.10 – 1.04 (m, 2H), 1.04 – 0.96 (m, 2H). 19F NMR (376 ㎒, DMSO-d6) δ -68.66; LCMS: MS m/z: 457.90 (M+1).

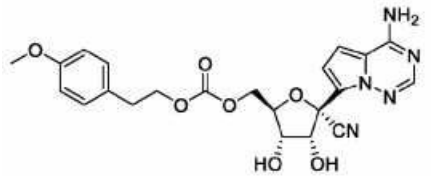
[1388] **실시예 100. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((3-시아노비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸) 카르보네이트 (화합물 121)**



[1389]

[1390] 화합물 121은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 3-(하이드록시메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르보니트릴로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 ㎐, 1H), 2.20 (s, 6H). MS m/z: 440.97 (M+1).

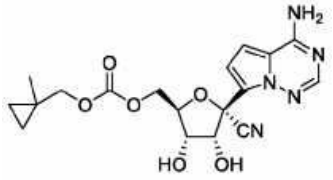
[1391] **실시예 101: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (4-메톡시펜에틸) 카르보네이트 (화합물 112)**



[1392]

[1393] 화합물 112는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 2-(4-메톡시페닐)에탄-1-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 7.56 – 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.8, 4.4 ㎐, 1H), 4.23 (td, *J* = 6.0, 5.0, 3.5 ㎐, 4H), 3.93 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.8 ㎐, 2H). LCMS: MS m/z: 470.04 (M+1).

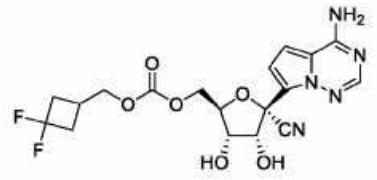
[1394] **실시예 102: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-메틸사이클로프로필)메틸) 카르보네이트 (화합물 114)**



[1395]

[1396] 화합물 114는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (1-메틸사이클로프로필)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.55 – 0.43 (m, 2H), 0.43 – 0.26 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 403.97 (M+1).

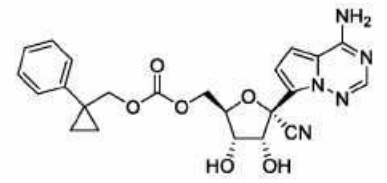
[1397] **실시예 103: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((3,3-디플루오로사이클로부틸)부틸) 카르보네이트 (화합물 115)**



[1398]

[1399] 화합물 115는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 6.2 ㎐, 2H), 3.95 (q, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 3H). LCMS: MS m/z: 440.06 (M+1).

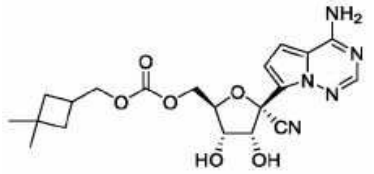
[1400] **실시예 104: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-페닐사이클로프로필)메틸) 카르보네이트 (화합물 116)**



[1401]

[1402] 화합물 116은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (1-페닐사이클로프로필)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 3H), 7.30 (d, *J* = 4.3 ㎐, 4H), 7.20 (dt, *J* = 8.6, 4.1 ㎐, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 ㎐, 1H), 5.40 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 4H), 3.91 (q, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 1.03 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 466.01 (M+1).

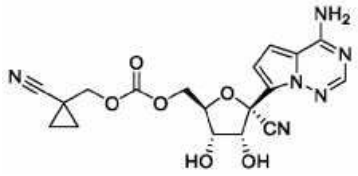
[1403] **실시예 105: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((3,3-디메틸사이클로부틸)메틸) 카르보네이트 (화합물 117)**



[1404]

[1405] 화합물 117은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (3,3-디메틸사이클로부틸)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.79 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 4.68 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.7 ㎐, 2H), 3.94 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 432.02 (M+1).

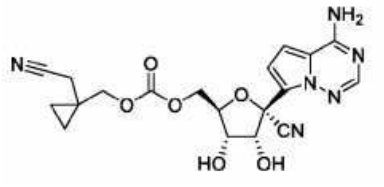
[1406] **실시예 106: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-시아노사이클로프로필)메틸) 카르보네이트 (화합물 118)**



[1407]

[1408] 화합물 118은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판-1-카르보니트릴로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.7 ㎐, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.6, 5.1 ㎐, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (q, *J* = 5.6 ㎐, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 415.11 (M+1).

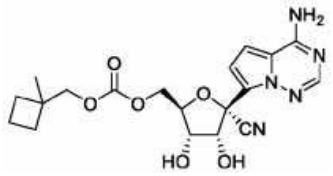
[1409] **실시예 107: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-(시아노메틸)사이클로프로필)메틸) 카르보네이트 (화합물 119)**



[1410]

[1411] 화합물 119는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 2-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아세토니트릴로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 0.73 – 0.66 (m, 2H), 0.66 – 0.59 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 429.15 (M+1).

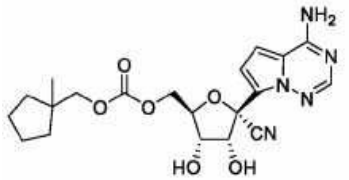
[1412] **실시예 108: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-메틸사이클로부틸)메틸) 카르보네이트 (화합물 122)**



[1413]

[1414] 화합물 122는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (1-메틸사이클로부틸)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.03 – 3.90 (m, 3H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.11 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 418.04 (M+1).

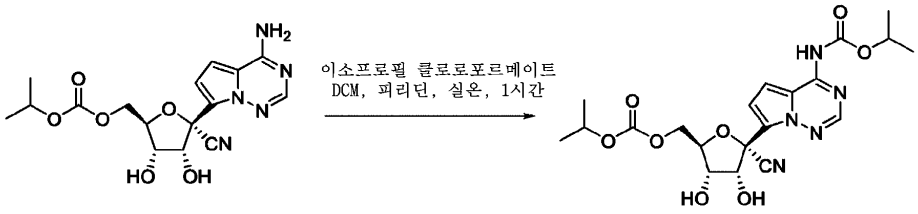
[1415] **실시예 109: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1-메틸사이클로펜틸)메틸) 카르보네이트 (화합물 123)**



[1416]

[1417] 화합물 123은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 (1-메틸사이클로펜틸)메탄올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.00 – 3.84 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.98 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 432.06 (M+1).

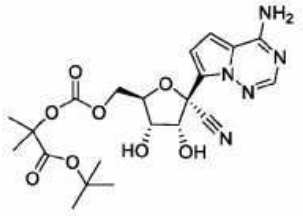
[1418] **실시예 110: 이소프로필(7-((2R,3R,4S,5R)-2-시아노-3,4-디하이드록시-5-(((이소프로폭시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)카바메이트(화합물 137)**



[1419]

[1420] 디클로로메탄(10 mL) 중의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)(1300 mg, 3.4 mmol)의 용액에 피리딘(0.4 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 이소프로필 클로로포르메이트(3.4 mL, 톨루엔 중에 1.0 M, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물과 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 137을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 4.7 ㎐, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.1 ㎐, 1H), 5.46 (d, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 6.0, 4.9 ㎐, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.8, 2.6 ㎐, 1H), 4.27 (td, *J* = 6.2, 2.6 ㎐, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.7, 5.8 ㎐, 1H), 3.95 (q, *J* = 5.8 ㎐, 1H), 1.32-1.21 (m, 12H). LCMS: MS m/z: 464.02 (M+1).

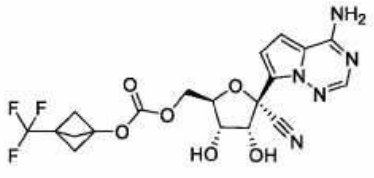
[1421] **실시예 111: tert-부틸 2-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-메틸-프로파노에이트 (화합물 138)**



[1422]

[1423] 화합물 138은, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실)카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 tert-부틸 2-하이드록시-2-메틸-프로파노에이트로 대체하고 C18 컬럼과 물과 아세토니트릴에 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.81 – 8.30 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.96 – 6.83 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 3.45 – 3.28 (m, 1H), 1.55 – 1.29 (m, 15H). LCMS: MS m/z: 478.1 (M+1).

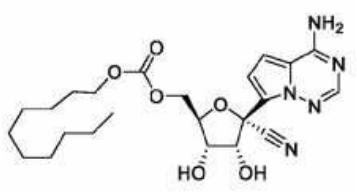
[1424] **실시예 112: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일]메틸 [3-(트리플루오로메틸)-1-비사이클로[1.1.1]펜타닐] 카르보네이트 (화합물 139)**



[1425]

[1426] 화합물 139는, 실시예 23에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실) 카르보네이트(화합물 47)와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥산올을 3-(트리플루오로메틸)비사이클로[1.1.1]펜탄-1-올로 대체하고 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.01 – 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.34 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.43 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.96 (q, J = 5.5 ㎐, 1H), 2.41 (s, 6H). LCMS: MS m/z: 470.0 (M+1).

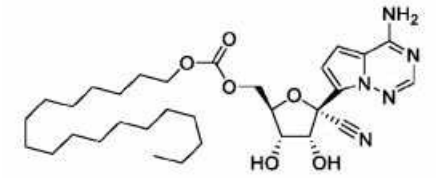
[1427] **실시예 113: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 데실 카르보네이트 (화합물 124)**



[1428]

[1429] 화합물 124는, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 1-데칸올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 16H), 0.97 – 0.73 (m, 3H). LCMS: MS m/z 476.20 (M + 1).

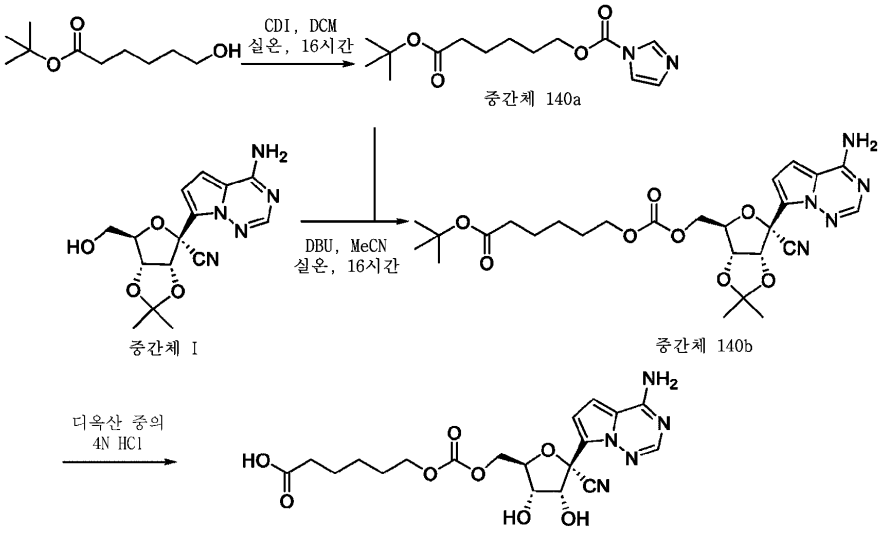
[1430] **실시예 114: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 옥타데실 카르보네이트 (화합물 126)**



[1431]

[1432] 화합물 126은, 실시예 41에서의 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 사이클로옥틸 카르보네이트(화합물 14)와 유사한 방식으로, 사이클로옥탄올을 1-옥타데칸올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.32 – 1.14 (m, 32H), 0.91 – 0.78 (m, 3H).

[1433] **실시예 115: 6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)헥산산 (화합물 140)**



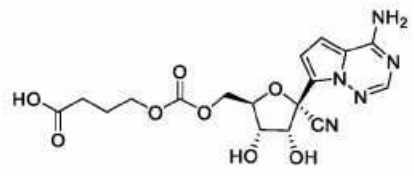
[1434]

[1435] *tert*-부틸 6-하이드록시헥사노에이트(584 mg, 3.1 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.754 g, 4.65 mmol) 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분별 깔때

기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 중간체 140a를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1436] MeCN(8 mL) 중의 중간체 140a(870 mg, 3.1 mmol) 용액에 실온에서 중간체 I(928 mg, 2.8 mmol)을 첨가한 다음 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(85.3 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 이상성 혼합물을 EtOAc를 사용하여 3회 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 중간체 140b를 얻었고, 이를 디옥산(14 mL) 중의 4N HCl로 밤새 직접 처리하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 농축시키고, (ACN+0.1%TFA/물+0.1%TFA)를 사용하여 HPLC로 정제하여 화합물 140을 TFA 염으로 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 11.99 (br, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.27 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.34 (br, 2H), 4.67 (d, J = 4.9 ㎐, 1H), 4.40 (d, J = 9.8 ㎐, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 3.94 (t, J = 5.6 ㎐, 1H), 2.21 (t, J = 7.4 ㎐, 2H), 1.63-48 (m, 4H), 1.37 – 1.27 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 449.98(유리 염기, M+1).

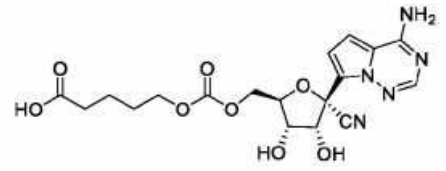
[1437] **실시예 116: 4-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)부탄산 (화합물 141)**



[1438]

[1439] TFA 염으로서의 화합물 141은, 실시예 115에서의 6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)헥산산(화합물 140)과 유사한 방식으로, *tert*-부틸 6-하이드록시헥사노에이트를 *tert*-부틸 4-하이드록시부타노에이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 10.87 (br, 3H), 9.09 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.91 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.8 ㎐, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.4, 2.2 ㎐, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.5 ㎐, 2H), 3.94 (dd, *J* = 6.3, 4.9 ㎐, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.3 ㎐, 2H), 1.83 (p, *J* = 6.9 ㎐, 2H). LCMS: MS m/z: 421.99 (M+1).

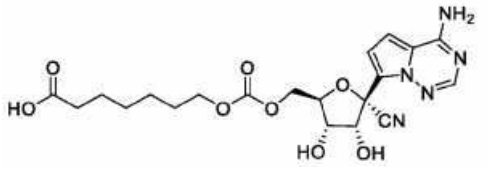
[1440] **실시예 117: 5-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)펜탄산 (화합물 142)**



[1441]

[1442] TFA 염으로서의 화합물 142는, 실시예 115에서의 6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)헥산산(화합물 140)과 유사한 방식으로, *tert*-부틸 6-하이드록시헥사노에이트를 *tert*-부틸 5-하이드록시펜타노에이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 11.94 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.33 (br, 2H), 4.65 (d, J = 4.8 ㎐, 1H), 4.41 (d, J = 11.1 ㎐, 1H), 4.24 (t, J = 10.1 ㎐, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 ㎐, 2H), 3.94 (t, J = 5.5 ㎐, 1H), 2.25 (t, J = 6.9 ㎐, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H). LCMS: MS m/z: 435.99 (M+1).

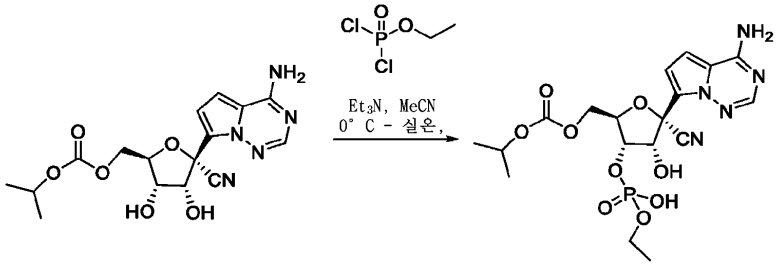
[1443] **실시예 118: 7-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)헵탄산 (화합물 143)**



[1444]

[1445] TFA 염으로서의 화합물 143은, 실시예 115에서의 6-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)옥시)헥산산(화합물 140)과 유사한 방식으로, *tert*-부틸 6-하이드록시헥사노에이트를 *tert*-부틸 7-하이드록시헵타노에이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.26 (br, 3H), 4.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 4H), 1.29 (h, J = 3.2 Hz, 4H). LCMS: MS m/z: 464.02 (M+1).

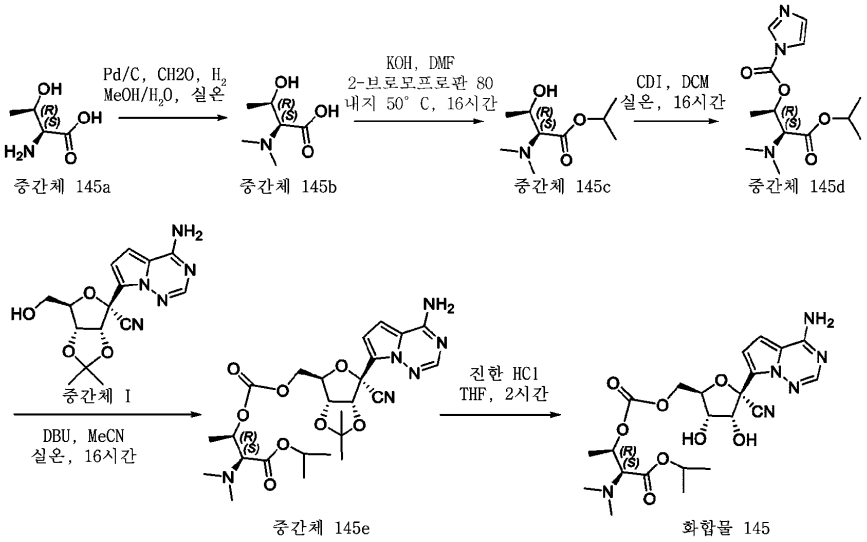
[1446] **실시예 119: [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3-[에톡시(하이드록시)포스포릴]옥시-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트 (화합물 144)**



[1447]

[1448] 0℃에서 MeCN(2.6 mL) 중의 [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)(100 mg, 0.265 mmol)와 트리에틸아민(0.2 mL, 1.46 mmol)의 교반 용액을 에틸 디클로로포스페이트(0.04 mL, 0.32 mmol)로 처리하고 2시간에 걸쳐 실온이 되게 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 수용액 염화암모늄(3 mL)으로 처리하고 EtOAc(5 mL × 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시키고, 미정제 잔류물을 아세토니트릴과 물을 용출제로 사용하여 C18 컬럼을 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 144를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 – 7.79 (m, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 1H), 4.83 – 4.68 (m, 2H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 2H), 1.15 – 1.03 (m, 3H). LCMS: MS: m/z 486.0 (M+1).

[1449] **실시예 120: 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트 (화합물 145)**



[1450]

[1451] MeOH(70 mL) 중의 L-트레오닌(중간체 145a, 5 g, 42 mmol) 용액을 포름알데히드(물에 37 중량%, 18.7 mL, 252 mmol)와 Pd/C(탄소에 5 중량%, 10.7 g, 5.04 mmol)로 처리하였다. 반응 장치에 H_2를 다시 채운 다음, 반응 혼합물을 72시간 동안 격렬하게 교반하였다. 생성된 혼합물을 Celite®로 여과하고, 여과액을 농축 건조시켜 원하는 N-메틸화 L-트레오닌(중간체 145b)을 얻었다.

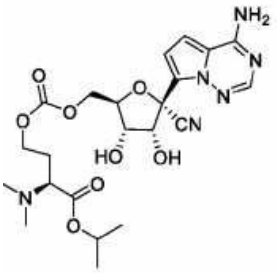
[1452] DMF(136 mL) 중의 중간체 145b(2 g, 13.6 mmol) 용액을 KOH(762 mg, 13.6 mmol)로 처리한 다음, 반응 혼합물을 80℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 50℃로 냉각한 다음, 2-브로모프로판(1.4 mL, 14.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 생성된 흰색 현탁액을 실온으로 냉각시키고 H_2O(150 mL)를 첨가한 다음, 디에틸 에테르(100 mL × 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 H_2O(100 mL × 3)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시킨 후, 서서히 농축시켜 N-디메틸-O-iPr-L-트레오닌(중간체 145c)을 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1453] DCM(35 mL) 중의 1,1'-카르보닐디이미다졸(2.4 g, 14.7 mmol) 용액을 중간체 145c(1.86 g, 9.82 mmol)로 처리한 다음 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 H_2O(50 mL × 2)로 세척하고, 유기층을 $MgSO_4$로 건조한 다음, 농축 건조시켜 원하는 카바메이트를 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1454] MeCN(16 mL) 중의 중간체 I(1.5 g, 4.53 mmol)과 중간체 145d의 용액을 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(138 mg, 0.905 mmol)으로 처리한 다음 16시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 용액을 포화 수용액 염화암모늄(20 mL)으로 처리하고 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고, 건조 농축시켰다. 생성된 미정제 중간체 145e를 정량적 수율을 가정하여 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1455] THF(45 mL) 중의 미정제 중간체 145e(2.48 g, 4.53 mmol) 용액을 진한 HCl(3.74 mL, 45.3 mmol)로 처리한 다음, 2시간 동안 교반한 후에 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성이 될 때까지 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음, 농축 건조시켰다. 생성된 미정제 잔류물을 디클로로메탄과 메탄올을 용출제로 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 145를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 – 7.75 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.97 (dp, J = 12.6, 6.5 Hz, 2H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 4.02 – 3.84 (m, 1H), 3.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.34 – 1.02 (m, 9H). LCMS: MS m/z: 507.2 (M+1).

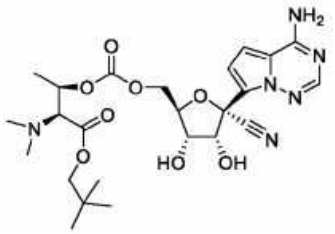
[1456] **실시예 121: 이소프로필 (2S)-4-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트 (화합물 146)**



[1457]

[1458] 화합물 146은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, L-트레오닌을 L-호모세린으로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 8.05 – 7.78 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.94 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 4.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 6H). LCMS: MS m/z: 507.1 (M+1).

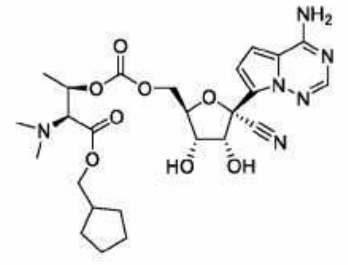
[1459] **실시예 122: 네오펜틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트 (화합물 147)**



[1460]

[1461] 화합물 147은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, 2-브로모프로판을 1-브로모-2,2-디메틸프로판으로 대체하고 10 mM 수용액 포름산 암모늄과 아세토니트릴을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하여 합성되었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO) δ 7.97 – 7.80 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 1H), 4.65 (dd, *J* = 5.8, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 13.0 Hz, 9H). LCMS: MS m/z: 535.5 (M+1).

[1462] **실시예 123: (2S,3R)-사이클로펜틸메틸 3-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2일)메톡시)카르보닐)옥시)-2-(디메틸아미노)부타노에이트 (화합물 148)**

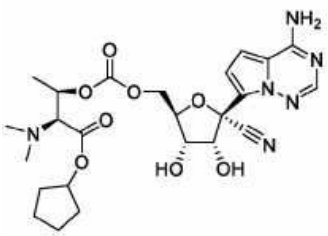


[1463]

[1464] 화합물 148은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, 2-브로모프로판을 (브로모메틸)사이클로펜탄으로 대체하고 10 mM 포름

산 암모늄 수용액과 아세토니트릴을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 3H), 6.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.55 – 6.40 (m, 1H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.70 – 4.61 (m, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.08 (s, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.20 – 1.13 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 547.4 (M+1).

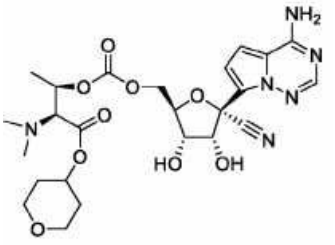
[1465] **실시예 124: 사이클로펜틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트 (화합물 149)**



[1466]

[1467] 화합물 149는, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, 2-브로모프로판을 브로사이클로펜탄으로 대체하고 10 mM 수용액 포름산 암모늄과 아세토니트릴을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하여 합성되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 – 7.80 (m, 3H), 6.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 5.6, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, >99.5% 4H), 1.56 – 1.48 (m 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 533.4 (M+1).

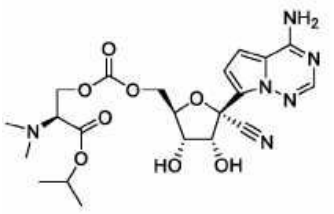
[1468] **실시예 125: 테트라하이드로-2H-피란-4-일 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-트레오니네이트 (화합물 150)**



[1469]

[1470] 화합물 150은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, 2-브로모프로판을 4-브로모테트라하이드로피란으로 대체하고 10 mM 포름산 암모늄 수용액과 아세토니트릴을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 – 7.82 (m, 3H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.90 – 1.74 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 549.4 (M+1).

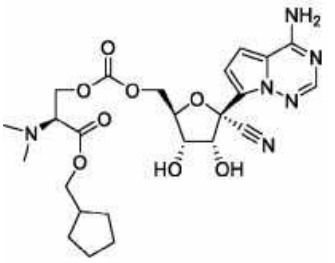
[1471] **실시예 126: 이소프로필 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-세리네이트 (화합물 151)**



[1472]

[1473] 화합물 151은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, L-트레오닌을 L-세린으로 대체하고 아세토니트릴 및 물 중의 0.1% v/v 삼불화 아세트산 수용액을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하여 합성되어 상응하는 TFA 염을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO) δ 8.24 – 8.01 (m, *J* = 61.2 ㎐, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.39 (br. s, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 1H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 3H), 4.59 (br.s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.7, 2.6 ㎐, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.25 (td, *J* = 6.8, 2.5 ㎐, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.6, 5.0 ㎐, 1H), 2.83 (s, *J* = 29.0 ㎐, 6H), 1.22 (d, *J* = 6.3 ㎐, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 ㎐, 3H). LCMS: MS m/z: 493.4 (M+1).

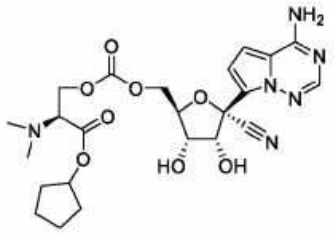
[1474] **실시예 127: 사이클로펜틸메틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-세리네이트 (화합물 152)**



[1475]

[1476] 화합물 152는, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, L-트레오닌을 L-세린으로 대체하고 2-브로모프로판을 (브로모메틸)사이클로펜탄으로 대체하고 아세토니트릴 및 물 중의 0.1% v/v 삼불화 아세트산을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하여 합성되어 상응하는 TFA 염을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO) δ 8.21 – 7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.41 (br. s, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 4H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 2.1 ㎐, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.6, 7.0 ㎐, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.6, 5.0 ㎐, 1H), 2.83 (s, *J* = 15.1 ㎐, 6H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, *J* = 13.0, 8.1 ㎐, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 4H), 1.21 – 1.10 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 533.5 (M+1).

[1477] **실시예 128: 사이클로펜틸 O-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)카르보닐)-N,N-디메틸-L-세리네이트 (화합물 153)**

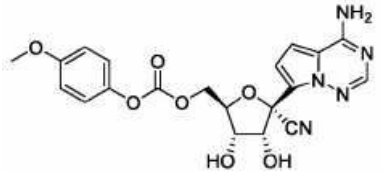


[1478]

[1479] 화합물 153은, 실시예 120에서의 이소프로필 (2S,3R)-3-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리

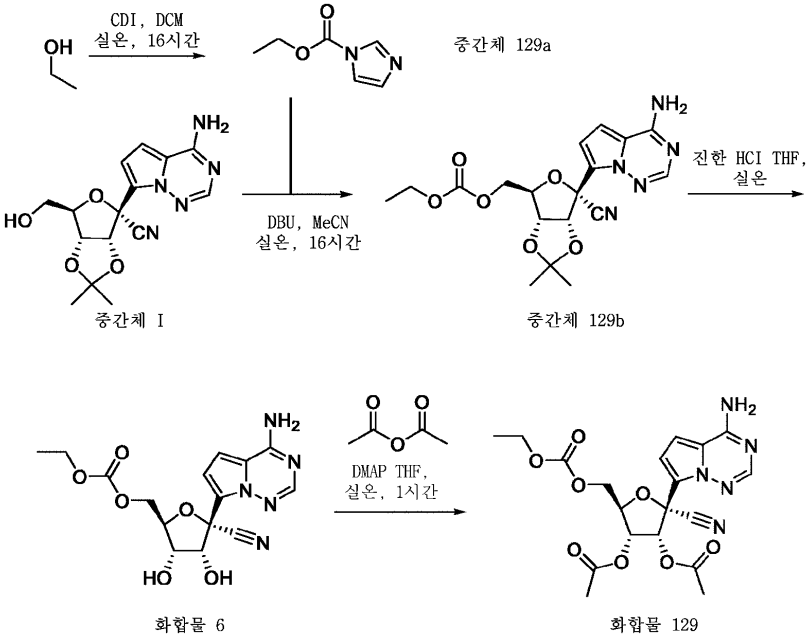
아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시카르보닐옥시]-2-(디메틸아미노)부타노에이트(화합물 145)와 유사한 방식으로, L-트레오닌을 L-세린으로 대체하고 2-브로모프로판을 브로모사이클로펜탄으로 대체하고 아세토니트릴 및 물 중의 0.1% v/v 삼불화 아세트산 수용액을 용출제로 사용하여 HPLC로 정제하여 합성되어 상응하는 TFA 염을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO) δ 8.36 – 8.04 (m, *J* = 54.1 ㎐, 2H), 7.97 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.5 ㎐, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 ㎐, 1H), 6.42 (br. s, 1H), 5.42 (br. s, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 4H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 6.1, 5.2 ㎐, 1H), 2.84 (s, *J* = 13.1 ㎐, 6H), 1.90 – 1.41 (m, 8H). LCMS: MS m/z: 519.3 (M+1).

[1480] **실시예 129: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (4-메톡시페닐) 카르보네이트 (화합물 111)**

[1481] 

[1482] 화합물 111은, 실시예 4에서의 [(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 이소프로필 카르보네이트(화합물 4)와 유사한 방식으로, 이소프로필 클로로포르메이트를 4-메톡시페닐 카르보노클로리데이트로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 7.93 (s, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 3H), 6.82 (d, J = 4.5 ㎐, 1H), 6.36 (d, J = 6.1 ㎐, 1H), 5.46 (d, J = 5.7 ㎐, 1H), 4.71 (dd, J = 6.1, 4.9 ㎐, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 4.00 (q, J = 5.6 ㎐, 1H), 3.75 (s, 3H). LCMS: MS m/z: 441.93 (M+1)

[1483] **실시예 130: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-시아노-5-(((에톡시카르보닐)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3,4-디일 디아세테이트 (화합물 129)**

[1484] 

[1485] 1,1'-카르보닐디이미다졸(1.5 당량)을 DCM(1,1'-카르보닐디이미다졸에 대해 1 M) 중에 녹인 교반 용액에 에탄올(1 당량)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물로 두 번 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켜 중간체 129a를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

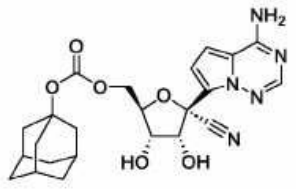
[1486] 중간체 129a(1.1 당량)를 MeCN(중간체 129a에 대해 0.4 M)에 녹인 용액에 실온에서 중간체 I(1 당량)을 첨가한 다음 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔(0.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 이상성 혼합물을 EtOAc를 사용하여 3번 추출하였고, 합쳐

진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켜 중간체 129b를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1487] 중간체 129b(1 당량)를 THF(중간체 129b에 대해 1.2 M)에 녹인 용액에 실온에서 진한 HCl(5 당량)을 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 그런 다음 반응물을 6.5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화하고, EtOAc로 3번 추출하고, 합쳐진 유기층들을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 농축시켰다. 미정제 생성물을 에탄올에 재용해시키고, 전체 부피를 약 7 mL/g로 조정하였다. 실온에서 슬러리 형성이 관찰되었고, 그 후 헵탄(7 mL/g)을 천천히 첨가하였다. 슬러리를 밤새 교반한 다음 고형물을 여과하고 에탄올(1.5 mL/g)과 헵탄(1.5 mL/g)의 혼합물로 헹구었다. 고형물을 진공 하에 건조시켜 화합물 6을 얻었다(수율 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (br, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 363.9 (M+23).

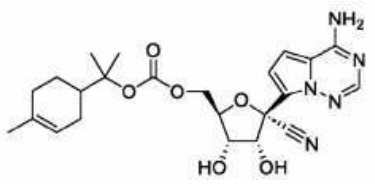
[1488] 화합물 6(1 당량)과 아세트산 무수물(2 당량)을 THF(화합물 6에 대해 0.5 M)에 녹인 혼합물에 4-디메틸아미노피리딘(0.15 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 용출제로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 129을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br, 3H), 6.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 2.12 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: MS m/z: 447.99 (M+1).

[1489] **실시예 131: (3S,5S,7S)-아다만탄-1-일(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸) 카르보네이트 (화합물 154)**

[1490] 

[1491] 화합물 154는, 실시예 23에서의 화합물 47인 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실)카르보네이트)과 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥사놀을 1-아다만톨로 대체하여 합성되었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 – 7.63 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.19 (td, J = 6.1개, 2개.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 6H), 1.65 – 1.48 (m, 6H).). LCMS: MS m/z: 492.1 (M+23).

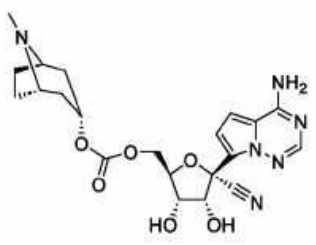
[1492] **실시예 132: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(2-(4-메틸사이클로헥스-3-엔-1-일)프로판-2-일) 카르보네이트 (화합물 155)**

[1493] 

[1494] 화합물 155는, 실시예 32에서의 화합물 55인 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헵틸)카르보네이트와 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헵탄-1-올을 2-(4-메틸사이클로헥스-3-엔-1-일)프로판-2-올로 대체하여 합성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J =

6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.67 (m, 6H), 1.64 – 1.56 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 1.28 – 1.13 (m, 1H). LCMS: MS m/z: 472.1 (M+1).

[1495] **실시예 133: ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸 ((1R,3r,5S)-8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일) 카르보네이트 (화합물 156)**

[1496] 

[1497] 화합물 156은, 실시예 23에서의 화합물 47인 (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸(1-메틸사이클로헥실)카르보네이트)과 유사한 방식으로, 1-메틸사이클로헥사놀을 트로핀으로 대체하고 디클로로메탄, 메탄올, 및 트리에틸아민을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 합성되었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H). LCMS: MS m/z: 459.1 (M+1).

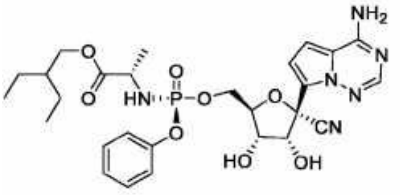
[1498] **실시예 A: *HEp-2 RSV-Luc5 384-웰 분석***

[1499] HEp-2 세포주를 ATCC(미국 버지니아주 머내서스 소재, Cat # CCL-23)에서 구입하여, 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, 계대 5 내지 계대 20에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5)(≥_1 x10^7 TCID50/ml)를 마이크로바이오로직스(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구입하였다. 바이러스 복제를 다음과 같이 HEp-2 세포에서 측정하였다.

[1500] 화합물을 10개의 연속 희석된 농도(1:3)에서 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트 당 8개의 화합물을 사용하여 384-웰 폴리프로필렌 플레이트(*Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재,* Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에서 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적(dead volume)의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)에 옮겼다.

[1501] 시험 화합물을 384-웰 분석 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 웰당 200 nL로 스폿팅하였다. HEp-2 세포를 채취하여 DMEM(10% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민이 보충됨)에 현탁하고, 30 μL인 웰당 4,000개의 세포로 미리 스폿팅된 분석 플레이트에 시딩하였다. RSV-Luc5 바이러스를 DMEM(10% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민이 보충됨)에 mL당 200,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 세포와 화합물을 함유하는 분석 플레이트에 웰당 10 μL 첨가하여 MOI=0.5가 되도록 하였다. 분석 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)을 준비하였다. 분석 플레이트와 One-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. One-Glo 시약을 웰당 40 μL 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후에, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 리딩하였다. 렘데시비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 값들을 정규화하고, 데이터를 길리어드의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 그런 다음, 각 화합물에 대한 EC_{50} 값을, 바이러스 복제를 50%로 감소시키는 농도로 결정하였다.

[1502] 렘데시비르:



[1503]

[1504] **실시예 B: A549-hACE2 SARS-CoV2-NLuc 384-웰 분석**

[1505] A549-hACE2 세포주를, 10% 소태아 혈청(FBS)(Hyclone, 미국 유타주 로건 소재, # SH30071-03), 1X 페니실-스트렙토마이신-L-글루타민(Corning, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재, Cat #30-009-CI), 및 10 μg/mL 블라스티시딘(Life Technologies Corporation, 미국 캘리포니아주 칼스바드 소재, Cat #A11139-03)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, 계대 5 내지 계대 20에서 실험에 사용하였다. NanoLuc와 재조합된 SARS 코로나바이러스 2(SARS-CoV2-NLuc)는 텍사스 대학교 의과대학(텍사스주 갤버스턴)에서 얻었다. 바이러스 복제를 다음과 같이 A549-hACE2 세포에서 측정하였다.

[1506] 화합물을 10개의 연속 희석된 농도(1:3)에서 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트 당 8개의 화합물을 사용하여 384-웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에서 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적(dead volume)의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)에 옮겼다.

[1507] 시험 화합물을 Echo 음향 디스펜서(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여, 384-웰 분석 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 웰당 200 nL로 스폿팅하였다. A549-hACE2 세포를 채취하여 DMEM(2% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민이 보충됨)에 현탁하고, 30 μL인 웰당 10,000개의 세포로 미리 스폿팅된 분석 플레이트에 시딩하였다. SARS-CoV2-NLuc 바이러스를 DMEM(2% FBS 및 1X 페니실린-스트렙토마이신-L-글루타민이 보충됨)에 mL당 350,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 세포와 화합물을 함유하는 분석 플레이트에 웰당 10 μL 첨가하여 MOI가 0.35가 되도록 하였다. 분석 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 2일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, Nano-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat # N1150)을 준비하였다. 분석 플레이트와 Nano-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. Celltiter-Glo 시약을 웰당 40 μL 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후에, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 리딩하였다. 렘데시비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 값들을 정규화하고, 데이터를 길리어드의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 각 화합물에 대한 EC_{50} 값을, 바이러스 복제를 50%로 감소시키는 농도로 정의하였다.

[1508] **실시예 C: NHBE RSV-Luc5 384-웰 분석**

[1509] 정상 인간 기관지 상피(NHBE) 세포를 Lonza(미국 메릴랜드주 워커스빌 소재, Cat # CC2540)로부터 구입하여, BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit(Lonza CC-3170)에서 유지하였다.

[1510] 세포를 해동하고 증식하여, 계대 2에서 실험에 사용하였다. 루시퍼라제와의 호흡기 세포융합 바이러스 재조합체(RSV-Luc5) ($TCID_{50}$에 의해 측정된 > 1 $\times 10^7$ 감염 단위/ml(IU/ml))를 마이크로바이올로직스(미국 미네소타주 세인트클라우드 소재)에서 구입하였다. 바이러스 복제를 다음과 같이 NHBE 세포에서 측정하였다.

[1511] 화합물을 10개의 연속 희석된 농도(1:3)에서 4개의 그룹화된 복제물로 플레이트 당 8개의 화합물을 사용하여 384-웰 폴리프로필렌 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 784201)에서 100% DMSO 중에서 제조하였다. 연속 희석된 화합물을 낮은 사용적(dead volume)의 Echo 플레이트(Labcyte, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재, Cat# LP-0200)에 옮겼다.

[1512] 시험 화합물을 384-웰 분석 플레이트(Greiner, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재, Cat# 781091)에 웰당 200 nL로 스폿팅하였다. NHBE 세포를 채취하여 BEGM 기관지 상피 세포 성장 배지 BulletKit에 현탁하고, 30 μL인 웰당 5,000개의 세포로 미리 스폿팅된 분석 플레이트에 시딩하였다. RSV-Luc5 바이러스를 BEGM 기관지 상피 세포

성장 배지 BulletKit에 mL당 500,000 감염 단위(IU)로 희석하고, 세포와 화합물을 함유하는 분석 플레이트에 웰당 10 μL 첨가하여 MOI가 1이 되도록 하였다. 분석 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 3일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, One-Glo 시약(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재, Cat #E6120)을 준비하였다. 분석 플레이트와 One-Glo 시약을 적어도 15분간 실온으로 평형화시켰다. One-Glo 시약을 웰당 40 μL 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후에, EnVision 멀티모드 플레이트 리더(Perkin Elmer, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에서 발광 신호를 리딩하였다. 렘데시비르를 양성 대조군으로 사용하고, DMSO를 음성 대조군으로 사용하였다. 양성 대조군 및 음성 대조군(각각, 0% 및 100% 복제)에 대해 값들을 정규화하고, 데이터를 길리어드의 용량 반응 도구에 의한 비선형 회귀 분석을 사용하여 피팅하였다. 각 화합물에 대한 EC_{50} 값을, 바이러스 복제를 50%로 감소시키는 농도로 정의하였다.

[1513] **실시예 D: CC50 MT4**

[1514] 화합물의 세포독성을, 다른 세포 유형에 대해 이전에 기재된 것과 유사한 방식으로, 세포 생존율 시약을 사용하여 비감염된 세포에서 측정하였다(문헌[Cihlar et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008,52(2):655-65] 참조). HEp-2(1.5×10^3개의 세포/웰) 및 MT-4(2×10^3개의 세포/웰) 세포를 384웰 플레이트에 플레이팅하고, 15 nM 내지 100,000 nM 범위의 3배 연속 희석된 화합물을 함유하는 적절한 배지를 사용하여 인큐베이션하였다. 세포를 37℃에서 4 내지 5일간 배양하였다. 인큐베이션 후에, 세포를 25℃로 평형화시키고, 세포 생존율을 Cell-Titer Glo 생존율 시약을 첨가하여 측정하였다. 혼합물을 10분간 인큐베이션하고, 발광 신호를 Envision 플레이트 리더를 사용하여 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. 각각의 시험된 화합물 농도에 대해 세포 생존율 백분율을 0% 및 100% 대조군과 비교하여 계산하고, CC_{50} 값을 세포 생존율을 50% 감소시키는 화합물 농도로서 비선형 회귀에 의해 측정하였다.

[1515] [표 D1]

[1516]

실시예	화합물 번호	RSV Hep2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	SARS-CoV2 EC_{50} (nM)	MT4 CC_{50} (μM)
실시예 1	1	422	2184	1871	>46443
실시예 2	2	6608	9599	>50000	>50000
실시예 3	3	545	1597	796	>50000
실시예 4	4	606	774	2672	>50000
실시예 5	5	2903	3550	13227	>50000
실시예 6	6	1115	1008	4416	>50000
실시예 7	7	416	1341	915	47440
실시예 8	8	301	1838	1014	>50000
실시예 9	9	784	1809	2276	>50000
실시예 10	10	3965	2990	14065	>50000
실시예 11	11	4940	2920	20589	>50000
실시예 12	12	659	1584	2349	>50000
실시예 13	13	444	1533	1249	39140
실시예 14	14	350	380	1557	>50000
실시예 15	15	530	900	1236	>50000
실시예 16	16	1151	981	2570	27787
실시예 17	17	412	1902	814	>50000
실시예 18	18	2872	12124	12375	>50000
실시예 19	19	1241	5402	7701	>50000
실시예 20	20	2019	4354	8985	>50000
실시예 21	21	2383	2253	12903	>50000

[1517] [표 D2]

실시예 번호	화합물 번호	RSV Hep2 EC_{50} (nM)	RSV NHBE EC_{50} (nM)	SARS-CoV2 EC_{50} (nM)	MT4 CC_{50} (μM)
실시예 22	46	2324	1182	4297	>50000
실시예 23	47	2331	1476	3358	>50000
실시예 24	48	2348	167	14195	25480
실시예 25	49	>50000	17653	14251	>50000
실시예 26	50	1916	1371	20444	>50000
실시예 27	51	2140	727	7834	38296
실시예 28	52	100	919	574	38813
실시예 29	53	98	833	662	>50000
실시예 30	29	109	1305	835	>50000
실시예 31	54	587	1015	5691	>50000
실시예 32	55		1336	2895	>50000
실시예 33	56	1262	1212	2521	>50000
실시예 34	57		2451	2291	>50000
실시예 35	58	1359	1067	2241	27077
실시예 36	59	786	811	4164	>50000
실시예 37	60		1582	2685	32945
실시예 38	35	650.55	1007	1907.3	>50000
실시예 39	62	>50000	5000	5000	>50000
실시예 40	63		41618	>50000	>50000
실시예 42	64		2656.4	4205.4	>50000
실시예 43	65	1080.1	184.94	3639.6	>50000
실시예 44	66	847.01	499.24	3207.5	>50000
실시예 45	67		1516.4	12832	>50000
실시예 46	68		1302.5	3134.8	>50000
실시예 47	69	1047	987.97	2830.7	>50000
실시예 48	70	1721.9	2183.9	2813.1	>50000
실시예 49	71	3014.8	531.5	7821.4	47754
실시예 50	72	779.49	1823.9	1125.9	>50000
실시예 51	73	206.06	1104.6	1899.7	>50000
실시예 52	74		955.83	2401.3	>50000
실시예 53	75	1029.6	321.26	5061	>50000
실시예 54	76		3398.6	>50000	>50000
실시예 55	77		>50000	>50000	>50000
실시예 56	78		3599.4	3579.7	>50000
실시예 57	79		>50000	>50000	>50000
실시예 58	80		2043.8	>50000	>50000
실시예 59	81		996.33	24444	48302
실시예 60	82		2410.6	1550.3	>50000
실시예 61	83		2322.7	24534	20973
실시예 62	84	311.46	205.36	1540.3	>50000
실시예 63	85	165.82	776.15	416.99	>50000
실시예 64	86	371.12	1219.1	623.01	>50000
실시예 65	87	344.61	559.34	1052.8	>50000
실시예 66	88	381.87	70.228	1627.6	>50000
실시예 67	89	664.66	977.86	2689.6	>50000
실시예 68	90	248.91	180.43	1842.9	>50000
실시예 69	91	3641.3	5837.2	14745	>50000
실시예 70	92	1804.2	3044.8	5630.6	>50000
실시예 71	93		11095	10611	31711
실시예 72	31	321.66	802.6	1083.1	>50000

[1518]

실시예 73	94	1018.6	922.57	3630.3	>50000
실시예 74	27	144.96	1007.7	657.85	>50000
실시예 75	96		>50000		>50000
실시예 76	97		6158		
실시예 77	98		8999		
실시예 78	99		3153		
실시예 79	100	>50000	16023		>50000
실시예 81	37		4746	3152	>50000
실시예 80	26	942	844	2389	>50000
실시예 82	127		5059.8	13659	>50000
실시예 83	128		2038.1	7232	>50000
실시예 84	129		672.72	5831.3	>50000
실시예 85	130		2961.7	9042.9	>50000
실시예 86	131		4786.5	8260.1	>50000
실시예 87	132		>50000	>50000	>50000
실시예 88	133		>50000	>50000	>50000
실시예 89	134		1403.6	5134	>50000
실시예 90	135		>50000	>50000	>50000
실시예 91	136		2033	4695.8	>50000
실시예 92	106		1396	4560.4	>50000

[1519]

[1520] [표 D3]

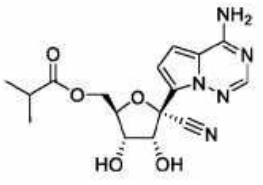
실시예 번호	화합물 번호	EC50 SARS CoV2 NanoLuc A549 384	EC50 RSVFluc-NHBE 384 V2	EC50 RSVFluc-Hep2 384 V2	CC50 MT4 384	DM logD
93	101	3208.9	1961.1	1844.5	>50000	0.9
94	110		20370	10833	>50000	1.7
95	40		3691.5	3552.2	>50000	<0.3
96	103	>50000	17666	20673	>50000	3.2
97	107	>50000	>50000	>50000	>50000	2.5
98	125	1789.8	645.07	219.77	>50000	1.1
99	120	1412.7	1255.6	816.34	>50000	1.6
100	121	7965.6	1556.7	1506	>50000	1.1
101	112	2110.6	453.83	181.13	>50000	1.8
102	114	1116.1	965.54	122.66	>50000	1.5
103	115	1756.1	989.53	227.55	>50000	1.4
104	116	822.27	864.47	320.84	>50000	2.1
105	117	777.79	1376.3	493.91	>50000	2.3
106	118	6803.9	1819.5	1763.4	>50000	0.7
107	119	8824.9	2193.2	2204.4	>50000	0.9
108	122	707.08	1044.3	289.92	>50000	1.9
109	123	1161.1	1805.6	719.86	>50000	2.2
110	137	>50000	9519.7	>50000	>50000	2
111	138	21191	>50000		>50000	2
112	139	808.09	1638.9		>50000	2.2
113	124	1140.4	624.88	723.04	27580.7	3.7
114	126	1608.8	517.37		27659.6	>5.7
115	140	>50000	>50000		>50000	<0.3
116	141	>50000	>50000		>50000	<0.3
117	142	>50000	>50000		>50000	<0.3
118	143	35388	>50000		>50000	<0.3
119	144	>50000	3056.6		>50000	0.4
120	145	3484.7	3148.8		>50000	1.85
121	146	7678.9	8252.4		>50000	1.5
122	147	2849.4	2467.2		>50000	2.5
123	148	2050.9	2104.7		>50000	2.7
124	149	2420.7	2548		>50000	2.2
125	150	2368.9	3075.3		>50000	1.3
126	151	2756.1	2892.3		>50000	1.3
127	152	1280.5	3633.4		>50000	2.2
128	153	2673.9	3237.3		>50000	1.7
129	111	3424.1	1298	220.04	>50000	1.5
131	154	33999	10998	11717	>50000	2.6
133	156	31442	49847		>50000	0.3
132	155	3186.1	1123.3	1566.7	>50000	2.8

[1521]

[1522] **실시예 E: 랫트 약동학 분석**

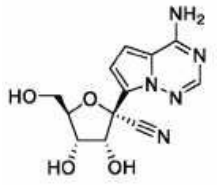
[1523] 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 및 화합물 10을 수컷 Sprague-Dawley 쥐(n=3/군)에게 위관 영양법으로 경구 투여하였다. 2.5% 디메틸 설폭사이드 중의 6 mg/kg의 에스테르 기준 화합물; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물, pH 2.5 2.5% 디메틸 설폭사이드 중의 6.7 mg/kg의 화합물 1 및 7.0 mg/kg의 화합물 3; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물, pH 5.9 10% 디메틸 설폭사이드 중의 8.4 mg/kg의 화합물 2; 40% 콜리포르 HS-15; 2.5% 디메틸 설폭사이드 중의 40% 라브라솔과 10% 프로필렌 글리콜과 6.7mg/kg의 제3 에스테르 기준 화합물, 6.5 mg/kg화합물 4, 6.2 mg/kg의 화합물 6, 6.8 mg/kg의 화합물 10, 및 75 mg/kg의 화합물 128 및 화합물 129; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물, pH 5.8 혈액 샘플을 K_2EDTA를 함유한 사전 냉각된 수집 튜브 내로 수집하고, 투여 전에서부터 투여 후 24시간까지의 기간에 걸쳐 10개 시점에서 혈장에 처리하였다. 혈장 샘플을 12.5배 부피의 메탄올로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 질소 하에 증발 건조시키고, 수중 5% 아세토니트릴로 재구성하였다. Phenomenex Synergi Polar-RP 컬럼에서 분리하였는데, 이동상 A는 수중 0.1% 포름산을 갖는 10 mM 포름산암모늄이고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이고, 이동상 B의 5 내지 95%가 단계식 선형 구배를 이루었다. LCMS/MS 방법을 사용하여 혈장 중의 기준 화합물 A과 에스테르 기준 화합물, 제3 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 화합물 10, 화합물 128, 또는 화합물 129의 농도를 측정하였다. 에스테르 기준 화합물, 제3 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 화합물 10, 화합물 128, 또는 화합물 129를 경구 투여한 후의 기준 화합물 A 에 대한 데이터를 아래에 표로 나타내었다.

[1524] **에스테르 기준 화합물:**



[1525]

[1526] **기준 화합물 A:**



[1527]

[1528] [표 E1]

화합물 번호	경구 용량 mg/kg	경구 용량 (mg-당량 기준 화합물 A)/kg	기준 화합물 A C_{max} (nM)	기준 화합물 A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	기준 화합물 A F%[a]
에스테르 기준 화합물	6	4.8	2100	7570	63.6
제 3 에스테르 기준 화합물	6.7	5	4910	12000	101
1	6.7	5	2760	9720	77.1
2	8.4	5	2000	8620	68.4
3	7.0	5	5330	12200	96.6
4	6.5	5	5470	10200	81.0
6	6.2	5	2130	7630	60.6
10	6.8	5	1790	6320	50.1
128	75	50.4	37600	136000	107
129	75	48.8	29300	132000	107

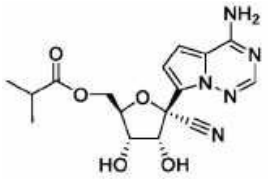
[a] 기준 화합물 A mg-당량/kg 용량 기준임; 기준 화합물 A 의 1 mg/kg 용량으로부터의 IV 데이터를 사용함.

[1529]

[1530] **실시예 F: 원숭이 약동학 분석**

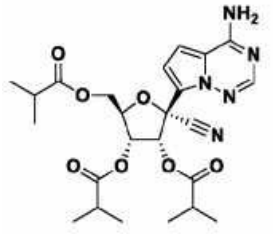
[1531] 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 및 화합물 10을 수컷 리서스 원숭이(n=3/군)에게 위관 영양법으로 경구 투여하였다. 2.5% DMSO 중의 12.4 mg/kg의 에스테르 기준 화합물 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물, pH 2.2 2.5% DMSO 중의 13.4 mg/kg의 화합물 1 및 13.9 mg/kg의 화합물 3; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물; 10% 디메틸 설폭사이드 중의 16.9 mg/kg의 화합물 2; 40% 콜리포르 HS-15; 2.5% 디메틸 설폭사이드 중의 40% 라브라솔과 10% 프로필렌 글리콜과 13.0 mg/kg의 화합물 4, 12.5 mg/kg의 화합물 6, 및 13.5 mg/kg의 화합물 10; 10% 콜리포르 HS-15; 10% 라브라솔; 2.5% 프로필렌글리콜과 75% 물, pH 5.8 혈액 샘플을 디클로르보스와 K_2EDTA를 함유한 사전 냉각된 수집 튜브에 수집하고(혈액이 첨가된 최종 농도 2 mM), 투여 전부터 투여 후 24시간의 기간에 걸쳐 10개의 시점에서 혈장으로 처리하였다. 혈장 샘플을 12.5배 부피의 메탄올로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 질소 하에 증발 건조시키고, 수중 5% 아세토니트릴로 재구성하였다. Phenomenex Synergi Polar-RP 컬럼에서 분리하였는데, 이동상 A는 수중 0.1% 포름산을 갖는 10 mM 포름산암모늄이고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이고, 이동상 B의 5 내지 95%가 단계식 선형 구배를 이루었다. LC-MS/MS 방법을 사용하여 혈장 중의 기준 화합물 A와 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 또는 화합물 10의 농도를 측정하였다. 에스테르 기준 화합물, 화합물 1 내지 4, 화합물 6, 또는 화합물 10을 경구 투여한 후의 기준 화합물 A에 대한 데이터를 아래에 표로 나타내었다.

[1532] **에스테르 기준 화합물**



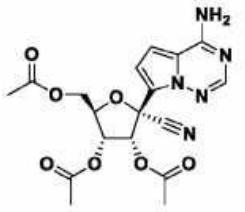
[1533]

[1534] **제2 에스테르 기준 화합물**



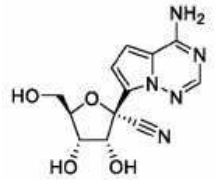
[1535]

[1536] **제3 에스테르 기준 화합물**



[1537]

[1538] **기준 화합물 A:**



[1539]

[1540] [표 F1]

화합물 번호:	경구 용량 mg/kg	경구 용량 (mg-당량 기준 화합물 A)/kg	기준 화합물 A C_{max} (nM)	기준 화합물 A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	기준 화합물 A F%[a]
에스테르 기준 화합물	12.4	10	4100	11300	18.9
1	13.4	10	5770	21900	36.4
2	16.9	10	1600	12500	20.8
3	13.9	10	10500	26400	43.9
4	13.0	10	6650	25700	42.8
6	12.5	10	7790	27300	45.6
10	13.5	10	3300	11600	19.3

[a] 기준 화합물 A mg-당량/kg 용량 기준임; **기준 화합물 A** 의 1 mg/kg 용량으로부터의 IV 데이터를 사용함. 화합물 4, 화합물 48, 화합물 97, 화합물 128, 화합물 129, 화합물 145, 에스테르 기준 화합물, 제 2 에스테르 기준 화합물, 및 제 3 에스테르 기준 화합물의 PK 를 리서스 원숭이에 대해 위에서 설명한 유사 절차를 통해 사이노몰거스 원숭이에서 측정하였음.

[1541]

화합물 번호	실시예 번호	경구 용량 (mg-당량 기준 화합물 A)/kg	기준 화합물 A C_{max} (nM)	기준 화합물 A $AUC_{inf.}$ (nM.h)	기준 화합물 A F%[a]
4	4	25.5	14900	74800	47
48	24	31.3	8270	44100	23
145	120	31.8	6510	25200	13
97	76	28.2	10900	44500	25
128	83	26.5	20500	78900	48
129	84	25.2	32200	90200	58
기준 에스테르 화합물	-	9.43	7570	21800	37
제 2 기준 에스테르 화합물	-	11.6	7830	34300	48
제 3 기준 에스테르 화합물	-	11.6	10500	37900	53

[1542]

[1543] **실시예 G: GI S9 안정성**

[1544] 시험 화합물 또는 양성 대조군 기질(GS-7340)의 반복 분취량(duplicate aliquot)을 pH 7.4의 100 mM 인산염 완충 식염수로 희석된 S9 스톡에 첨가하여, 1.0 mg/mL의 단백질 농축물을 획득하였다. 2 μM의 최종 농도로 S9 반응 혼합물에 기질을 첨가하여 S9 대사 반응을 개시하였다. 0분, 10분, 20분, 30분, 60분, 및 120분에 반응

혼합물의 25 mL 분취량을 225 ml의 IS/Q 용액을 함유한 플레이트로 옮겼다. 켄칭 후, 플레이트를 30분 동안 3000 ' g으로 원심분리시키고, 각각의 상청액의 150 μL 분취량을 150 μL 물로 희석시켰다. 희석된 상청액의 분취량(10 mL)을 후술되는 바와 같이 Thermo Q-Exactive 질량분석기에서 분석하였다.

[1545] **GI S9 안정성 – 페닐메틸설포닐플루오라이드(PMSF) 없음**: 위에 설명한 절차와 유사하게, 시험 화합물을 1 mg/mL 무-PMSF 장내 S9 분획과 함께 2 μM로 배양하였다. 120분 실험 과정에 걸쳐 6개 시점에서 샘플을 채취하고, 모화합물의 소멸과 기준 화합물 A의 형성을 질량분석법으로 측정한다.

[1546] 선정한 화합물에 대한 G1 안정성 데이터가 아래 표 K1과 도 1에 제시되어 있다.

[1547] **실시예 H: 혈장 안정성**

[1548] 혈장의 반복 분취량을 37℃로 가온하고, 2 μM의 최종 기질 농도를 얻기 위해 시험 화합물(6 mL의 0.1 mM DMSO 스톡) 또는 혈장 안정성 표준물(GS-7340)을 첨가하여 대사 반응을 개시하였다. 0.05시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간 및 4시간에, 반응 혼합물의 25 mL 분취량을 225 ml의 IS/Q 켄칭 용액을 함유한 플레이트로 옮겼다. 켄칭 후, 플레이트를 30분 동안 3000 ' g으로 원심분리시키고, 150 μL 상청액을 150 μL 물로 희석시켰다. 희석된 상청액의 분취량(10 mL)을 후술되는 바와 같이 Thermo Q-Exactive 질량분석기에서 분석하였다.

[1549] **실시예 I: CES1/2 안정성**

[1550] 37C에서 0.1 M 인산칼륨 완충액(pH 7.4) 중에 개별 Supersome 제제(최종 CES 농도 1.5 mg/ml)와 함께 시험 화합물 또는 양성 대조군 기질(CES1 효소의 경우 오셀타미비르 또는 CES2의 경우 프로카인)을 인큐베이션하였다. 2 μM의 최종 농도로 기질을 첨가하여 반응을 개시하였다. 최종 배양 부피는 250 mL이었다. 0, 10, 30, 60, 및 120분 동안 인큐베이션한 후 분취량을 제거하였다. IS/Q를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 단백질 침전 및 원심분리 후에, 150 mL의 상청액을 LC-MS 분석 전에 동일한 부피의 물로 희석시켰다. 프로카인의 경우, 150 mL의 상청액을 건조시키고, 250 mL의 물로 재구성하였다. 모든 샘플을 LC-MS로 분석하고, 정량화를 위해 PAR 값을 사용하였다.

[1551] **실시예 J: 간 S9 안정성**

[1552] 시험 화합물 또는 양성 대조군 기질(GS-7340)의 반복 분취량을 pH 7.4의 100 mM 인산칼륨 완충액으로 희석된 S9 스톡에 첨가하여, 2.4 mg/mL의 단백질 농축물을 획득하였다. 2 μM의 최종 농도로 S9 반응 혼합물에 기질을 첨가하여 S9 대사 반응을 개시하였다. 2분, 12분, 25분, 45분, 65분, 및 90분에 반응 혼합물의 25 mL 분취량을 225 ml의 IS/Q 용액을 함유한 플레이트로 옮겼다. 켄칭 후, 플레이트를 30분 동안 3000 ' g으로 원심분리시키고, 각각의 상청액의 150 μL 분취량을 150 μL 물로 희석시켰다. 희석된 상청액의 분취량(10 mL)을 후술되는 바와 같이 Thermo Q-Exactive 질량분석기에서 분석하였다.

[1553] **실시예 K: S9 및 혈장 안정성에 대한 액체 크로마토그래피/질량 분광법**

[1554] Leap Technologies HTC PAL 자동 샘플러가 장착된 Dionex UltiMate 3000 HPLC와 결합된Thermo Q-Exactive 질량분석기에서 측정한 분석물/내부 표준 피크 면적 비율(PAR) 값을 통해 시험 화합물, 기준 화합물 A(S9 안정성 분석 뉴클레오시드 대사산물), 및 대조군의 정량화를 수행하였다. 시험 화합물과 기준 화합물 A의 분석에 사용된 컬럼은 Waters Acquity BEH C18(입자 크기 1.7mm, 2.1 ' 50 mm)이었다. 대조군(GS-7340)에 사용된 컬럼은 Thermo Hypersil GOLD(입자 크기 1.9 mm, 2.1 ' 50 mm)였다. 이동상 A는 수중 0.1%(v/v) 포름산으로 구성된다. 이동상 B는 아세토니트릴 중의 0.1%(v/v) 포름산으로 구성된다. 분석물의 용리를 0.1%(v/v) 포름산을 함유하는 물 중의 아세토니트릴의 일련의 선형 구배에 의해 달성하였다. 질량분석기는 매주 보정되고, 5 ppm의 질량 공차를 사용하였다.

[1555] [표 K1]

실시예 번호	화합물 번호	GIS9 인간 T1/2	GIS9-인간-NoPMSF T1/2	STA 인간 혈장 37
1	1	112.79	1.45	28.434
2	2	156.56		344.3
3	3	81.045	0.8	82.745
4	4	252.67	0.903	107.92
5	5	789	74.831	1388.9
6	6	712.67	4.085	55.852
7	7	53.99		6.563
8	8	159.49	0.58	11.698
9	9	311.41		156.68
10	10	789		43.569
11	11	789		135.19
12	12	57.974		35.623
13	13	35.305		3
14	14	56.255	1.067	262.42
15	15	33.113		40.503
16	16	1.007		30.6
17	17			
18	18			
19	19	27.405		1584
20	20			
21	21			
22	46	439.12	144.53	553.13
23	47		151.4	1584
24	48		10.1	1584
25	49		521.7	1584
26	50		15.231	430.4
27	51		10.969	1366.8
28	52		0.655	85
29	53		0.636	13
30	29		0.617	139
31	54	692.28	4.325	108
32	55		0.596	75.665
33	56		16.5	77.644
34	57			317.5
35	58		1.191	1584
36	59	1.435	0.869	84.318
37	60		44.853	1584
38	35		0.593	139.6
39	62	31.066		488.7
40	63		181.47	1584
42	64		0.993	3
43	65		0.621	14.9
44	66		0.491	24.2
45	67		10.467	1177.1
46	68		46.06	266.43
47	69		48.7	294.49
48	70		72.972	1399.3
49	71		25.8	1584
50	72		0.623	31.1
51	73		0.588	70
52	74		30.32	205.11
53	75		0.884	277.1
54	76		38.86	1584
55	77		792	383.67
56	78		72.07	336.23
57	79		0.681	17.837
58	80		0.847	604.23

[1556]

59	81		0.688	195.87
60	82		2	193.22
61	83		12.1	1584
62	84		0.955	327.2
63	85		0.621	38.6
64	86		0.684	48.6
65	87		1.248	28.7
66	88		4.912	1584
67	89		0.59	188.5
68	90		0.591	169.9
69	91		41.971	285
70	92		237.8	139.9
71	93		1.017	28.444
72	31		0.857	32.4
73	94		1.13	105.4
74	113		0.605	35.4
75	96		789	1584
76	97		3.645	6.669
77	98		789	884.09
78	99		96.647	173.49
79	100			
80	26		0.487	33.7
81	37		0.589	53
82	127		0.957	12.071
83	128		0.59	9.735
84	129		0.623	3
85	130		1.586	409.28
86	131		2.64	150.92
87	132		0.624	12.304
88	133		0.623	73.357
89	134			65.405
90	135		0.653	96.462
91	136		1.013	463.08
92	106		0.66	30.917
98	125		0.582	12.2
99	120		0.605	38.7
100	121		1.583	107.7
101	112		1.774	28.8
102	114		1.212	26.8
103	115		0.581	41.2
104	116		0.63	26.4
105	117		0.616	86
106	118		4.115	59.4
107	119		2.982	40.7
108	122		0.637	34.1
109	123		0.615	96.5
110	137		8.055	676.3
112	139		1.368	150.07
113	124		0.744	192.3
114	126		97.584	79.1
115	140		783.41	1322.1
116	141		789	902.37
117	142		789	1584
118	143		789	800.58
120	145		32.763	299.49
121	146		174.12	497.93
129	111	53.11	3.928	35
131	154		278.9	1584
133	156		789	248.79
132	155		77.5	1584

[1557]

[1558] **실시예 L: CACO-2 투과도**

[1559] 사전 플레이팅된 Caco-2 세포(클론 C2BBe1)를 Sigma-Aldrich, Inc.(조지아주 애틀랜타 소재)에서 구입했다. 세포 단층을 24웰 트랜스웰 플레이트에서 콜라겐으로 코팅된 미세다공성 폴리카르보네이트 막 위에서 컨플루언스 상태까지 21일 동안 배양했다. 기증자 웰의 투과도 분석 완충액은 200 μM BNPP를 함유하는 pH 6.5의 15 mM 포도당 및 10 mM HEPES를 함유한 핸크스 평형 염 용액(HBSS)이었다. 수용자 웰에는 pH 7.4의 15 mM 포도당 및 10 mM HEPES를 함유하고 1% BSA가 보충된 HBSS 완충액을 사용하였다. 수송 완충액으로 초기 평형을 이룬 후, TEER 값을 읽어 막 무결성을 테스트하였다. 시험 화합물이 함유된 완충액을 정단측 챔버 및 기저외측 챔버에 각각 200 μl와 1000 μl 첨가하여 실험을 시작하였다. 투여 후 0시간과 2시간에 기증자 구획에서 10 μL를 샘플 채취하여 20% 메탄올 190 μL에 즉시 희석하였다. 투여 후 1시간과 2시간에 수용자 구획에서 100 μl의 용액을 채취하여 20% 메탄올 100 μl에 즉시 희석하였다. 제거된 완충액을 새로운 완충액으로 대체하고, 제거된 물질에 대한 모든 계산에 보정을 적용하였다. 각 화합물을 각 조건에 대해 2개의 별개의 반복 웰에서 테스트하였다. 그런 다음 모든 샘플을 내부 표준물을 갖는 100% 아세토니트릴 400 μl로 추출하여 단백질을 침전시켰다. 세포를 정단측 또는 기저외측에 투여하여 정방향(A에서 B로) 및 역방향(B에서 A로) 투과도를 측정하였다. 비특이적 결합과 화합물 불안정성을 테스트하기 위해, 실험이 끝난 후 약물의 총량을 정량화하고, 원

래 투여 용액에 존재하는 물질과 회수율로 비교하였다. 전구약물을 투여한 분석 웰에서 모화합물(GS-441524; 기준 화합물 A)의 형성을 모니터링하였다. 샘플을 LC-MS/MS로 분석하였다.

[1560] [표 L1]

실시예 번호	화합물 번호	DM Caco2 A 에서 B 로	DM Caco2 B 에서 A 로
1	1	0.275	3.853
2	2	1.17	8.69
3	3	1.23	9.8
4	4	0.545	5.29
5	5		
6	6	0.21	2.77
7	7	0.52	8.98
8	8		
9	9	0.39	5.17
10	10	0.08	1.39
11	11		
12	12	1.15	13.73
13	13	0.59	8.8
14	14	1.84	21.7
15	15	1.46	12
16	16		
17	17		
18	18		
19	19		
20	20		
21	21	1.36	8.33
22	46	0.76	10.66
23	47	1.68	11.38
24	48	6.19	12.52
25	49	0.13	3.48
26	50	0.13	2.76
27	51	4.35	17.19
28	52	6.95	13.04
29	53	2.34	10.58
30	29	1.91	12.29
31	54	0.25	3.8
32	55	0.38	1.89
33	56	0.35	1.83
34	57		
35	58	5.67	6.86
36	59	11.61	17.7
37	60	0.12	0.32
38	35	0.95	10.64
39	62	4.19	12.12
40	63	1.18	12.46
42	64	0.39	4.6
43	65	3.07	7.23
44	66		
45	67	0.99	9.76
46	68	0.98	7.09
47	69	1	4.74
48	70	0.88	6.91
49	71	4.02	13.65
50	72	2.52	10.69
51	73	0.48	4.69
52	74	3.25	9.88
53	75		
54	76	2.13	12.17
55	77	0.27	5.58
56	78	0.2	4.2
57	79	0.61	9.26
58	80	1.35	0.95
59	81	7.77	14.74

[1561]

60	82	2.73	20.67
61	83	5.3	25.42
62	84	0.27	6.99
63	85		
64	86		
65	87	1.79	10.98
66	88	2.72	12.82
67	89		
68	90	0.9	7.41
69	91	0.02	0.5
70	92	0.07	0.48
71	93	1.2	8.3
72	31	0.68	13
73	94	0.13	2.19
74	113	5.21	13.91
75	96	0.09	4.05
76	97	0.04	2.15
77	98	0.02	5.65
78	99	0.11	2.47
79	100	11.73	22.71
80	26	0.07	0.36
81	37	0.5	7.54
82	127		
83	128	3.35	5.69
84	129	3.505	6.635
85	130	0.12	2.54
86	131	2.01	15.52
87	132	12.34	13.86
88	133	17.25	16.82
89	134		
90	135	3.87	18.05
91	136	4.33	5.7
92	106	4.975	9.5
99	120	0.77	8.35
100	121	0.08	4.15
101	112	2.53	15.81
102	114	2.07	11.26
103	115	0.91	8.32
104	116	4.18	17.53
105	117	6.18	10.53
106	118	0.07	1.67
107	119	0.07	1.91
109	123	3.18	9.88
110	137	0.98	11.37
112	139	0.99	12.98
113	124	0.08	7.35
114	126	0.01	0.03
115	140	0.04	0.12
116	141	0.05	0.08
117	142	0.02	0.07
120	145	0.2	8.475
121	146	0.06	7.15
129	111	0.625	11.22
131	154	2.08	14.67
133	156	0.12	0.13
132	155	3.06	10.35
기준 에스테르 화합물		0.12	0.62
제 2 기준 에스테르 화합물		11.97	6.74
제 3 기준 에스테르 화합물		5.07	8.91
기준 화합물 A		0.12	1.52

[1562]

[1563] **실시예 M: pH7 완충 용액에서의 열역학적 용해도**

[1564] 화합물의 수성 용해도를 24시간에 걸쳐 평가하였다. 용해도를 150 mM NaCl(등장성 달성)이 있는 50 mM 인산 완충 pH7 용액에서 주변 온도에서 측정하였다. 고형물을 1.5 mL Eppendorf 튜브 내 완충 용액에 첨가하고 1분 동안 와동(vortex)시킨 다음, Eppendorf ThermoMixer C에서 24시간 동안 진탕하였다. 용액 내 농도를 측정하기 위해 현탁액을 15,000 rpm에서 15분 동안 원심분리하였다. 상층액을 30:70 v/v인 아세토니트릴:물로 희석하여 1 mL의 용량으로 만들었다. 모든 희석된 상층액을 PDA UV 검출기가 있는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 UPLC로 분석하였다.

[1565] [표 M1]

예시 및 기준 화합물의 용해도

실시예 번호	화합물 번호	용액 pH 7
4	4	1.85
6	6	3.02
13	13	0.12
14	14	0.21
15	15	0.26
21	21	-
36	59	0.01
39	62	0.1
22	46	0.45
53	75	-
27	51	0.08
110	137	0.13
44	66	-
35	58	0.02
43	65	0.045
23	47	0.1
25	49	2.03
24	48	0.19
37	60	-
40	63	0.82
59	81	0.06
57	79	0.26
45	67	-
56	78	0.89
54	76	0.37
55	77	4.64
120	145	2.35
71	93	0.62
75	96	1.25
76	97	6.02
88	133	0.24
83	128	1.42
84	129	0.72
92	106	0.08
N/A	에스테르 기준 화합물	0.96
N/A	제 2 에스테르 기준 화합물	0.01
N/A	제 3 에스테르 기준 화합물	1.38

[1566]

[1567] **실시예 N: pH2 및 pH7 완충용액에서의 안정성**

[1568] 40℃에서 24시간 동안 화합물의 수용액 안정성을 평가하였다. 150 mM NaCl(등장성 달성을 위해)이 있는 pH2와 pH7의 50 mM 인산 완충용액에서 안정성을 측정하였다. 7 mL 섬광 바이알에 3 내지 5 mg의 고형물 화합물을 첨가하였다. 각 바이알에 아세토니트릴을 첨가하여 1 mg/mL의 원료 용액이 생성되도록 하였다. 원료 용액을 pH2 또는 pH7 인산 완충액에 50 μg/mL로 희석하여 1 mL의 부피가 되게 하였다. 각 화합물과 pH 조건에 대해, 50 μg/mL 샘플을 2부씩 준비하였다. 한 샘플은 분석을 위해 40℃의 UPLC 트레이에 두었고, 두 번째 샘플은 보관을 위해 40℃ 오븐에 두었다. UPLC에서의 실행 시간을 감안하여 각 화합물의 샘플 준비에 40분씩 차감하였다.

[1569] PDA UV 검출기가 장착된 Waters Acquity UPLC를 사용하여 UPLC 트레이의 샘플을 UPLC로 분석하였다. 농도 시점을 0, 3, 6, 9, 12시간에 측정하였다. 24시간 후, 40℃ 오븐에 있던 샘플을 꺼내어 UPLC로 분석하였다.

[1570] 예시적인 화합물에 대한 결과가 아래의 표 N1 및 N2에 요약되어 있으며 도 2에도 제공되어 있다. 도 2에서, %AN은 % 면적 정규화를 나타낸다. 즉, %AN은 UPLC 크로마토그램의 모든 피크 면적의 합에 대한 화합물 피크의 면적이다. 예를 들어, 면적이 9인 화합물 피크와 면적이 1인 또 다른 피크인 두 개의 피크가 있는 경우, 화합물 피크의 %AN은 90%가 된다.

[1571] [표 N1]

pH2 에서 예시적 화합물과 기준 화합물의 안정성

	실시예 84 의 화합물 129	실시예 83 의 화합물 128	제 3 에스테르 기준 화합물	실시예 36 의 화합물 59	제 2 에스테르 기준 화합물	실시예 4 의 화합물 4	에스테르 기준 화합물
0 시간	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.5	98.5
3 시간	98.4	98.3	96.3	100.0	100.0	98.3	97.8
6 시간	96.9	96.7	93.8	100.0	100.0	98.5	97.3
9 시간	95.5	95.2	91.5	100.0	98.3	98.4	96.7
12 시간	94.0	93.8	88.7	98.9	97.7	98.5	96.1
24 시간	89.4	89.3	82.1	97.9	96.2	98.3	94.4

[1572] 나열된 모든 값은 %AN 값임.

[1573] [표 N2]

pH2 와 pH7 에 따른 예시적 화합물과 기준 화합물의 안정성.

화합물 번호	pH2 안정성 24 시간 %AN	pH7 안정성 24 시간 %AN
제 3 에스테르 기준 화합물	82	79
4	98	97
6	100	100
13	98	97
14	97	97
15	98	97
21	0	92
46	4	8
47	1	3
48	100	99
49	97	94
51	98	97
58	2	7
59	98	93
60	0	0
62	61	10
63	3	0
65	90	80
66	2	0
67	95	91
75	0	-
76	92	91
77	98	95
78	90	0
79	88	77
81	100	98
93	94	75
96	96	95
97	98	85
106	100	91
128	89	78
129	89	78
133	95	98
137	80	97
145	93	0

[1574]

[1575] **실시예 0: 원숭이 약동학 분석(고형물/현탁액)**

[1576] 수컷 및/또는 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/군)에게 에스테르 기준 화합물, 화합물 4, 화합물 128, 및 화합물 129를 4% 크로스포비돈; 1% 스테아르산 마그네슘 및 45% 셀룰로스 중에 100 mg 당량으로 고정한 정제로 경구 투여하였고; 제3 에스테르 기준 화합물을 1% 폴록사머 188; 99% 물 중에 100 mg 당량으로 고정한 현탁액으로 경구 투여하였고; 화합물 13 내지 15, 화합물 46, 화합물 48 내지 49, 화합물 58 내지 59, 화합물 62 내지 63, 화합물 76, 화합물 79, 화합물 93, 및 화합물 106을 100 mg 당량으로 고정하고 화합물 65를 20 mg 당량으로 고정한 0.5% 메틸셀룰로스 0.1% 폴리소르베이트 80; 99.4% 물 중의 현탁액으로 경구 위관 영양법으로 투여하였다. 혈액 샘플을 디클로르보스와 K_2EDTA를 함유한 사전 냉각된 수집 튜브에 수집하고(혈액이 첨가된 최종 농도 2 mM), 투여 전부터 투여 후 24시간의 기간에 걸쳐 10개의 시점에서 혈장으로 처리하였다. 혈장 샘플을 12.5배 부피의 메탄올로 단백질을 침전시키고, 와류시키고, 원심분리하였다. 상청액을 옮기고, 질소 하에 증발 건조시키고, 수중 5% 아세토니트릴로 재구성하였다. Phenomenex Synergi Polar-RP 컬럼에서 분리하였는데, 이동상 A는 수중 0.1% 포름산을 갖는 10 mM 포름산암모늄이고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이고, 이동상 B의 5 내지

95%가 단계식 선형 구배를 이루었다. LC-MS/MS 방법을 사용하여 혈장 중 기준 화합물 A와 에스테르 기준 화합물, 제3 에스테르 기준 화합물, 화합물 4, 화합물 13 내지 15, 화합물 46, 화합물 48 내지 49, 화합물 58 내지 59, 화합물 62 내지 63, 화합물 65, 화합물 76, 화합물 79, 화합물 93, 화합물 106, 화합물 128, 또는 화합물 129의 농도를 측정하였다. 에스테르 기준 화합물, 제3 에스테르 기준 화합물, 화합물 4, 화합물 13 내지 15, 화합물 46, 화합물 48 내지 49, 화합물 58 내지 59, 화합물 62 내지 63, 화합물 65, 화합물 76, 화합물 79, 화합물 93, 화합물 106, 화합물 128, 또는 화합물 129를 경구 투여한 후의 기준 화합물 A에 대한 데이터를 아래 표로 나타내었다.

[1577] [표 01]

예시적 화합물 및 기준 화합물에 대한 PK 데이터

화합물 번호:	경구 용량 mg/kg	경구 용량 (mg 당량 기준 화합물 A)/kg	기준 화합물 A C_{max} (nM)	기준 화합물 A AUC_{inf} (nM.h)	기준 화합물 A F%[a]
에스테르 기준 화합물	29	100	5540	27100	18
제 3 에스테르 기준 화합물	33	100	15800	45000	32
4	32	100	10600	29500	19
14	40	100	8640	50000	27
65	8	20	4490	12500	37
128	38	100	13600	65500	41
129	46	100	27400	87400	51

[a] 기준 화합물 A mg-당량/kg 용량 기준임; 기준 화합물 A 의 1 mg/kg 용량으로부터의 IV 데이터를 사용함.

[1578]

[1579] [표 02]

추가 예시적 화합물에 대한 F%

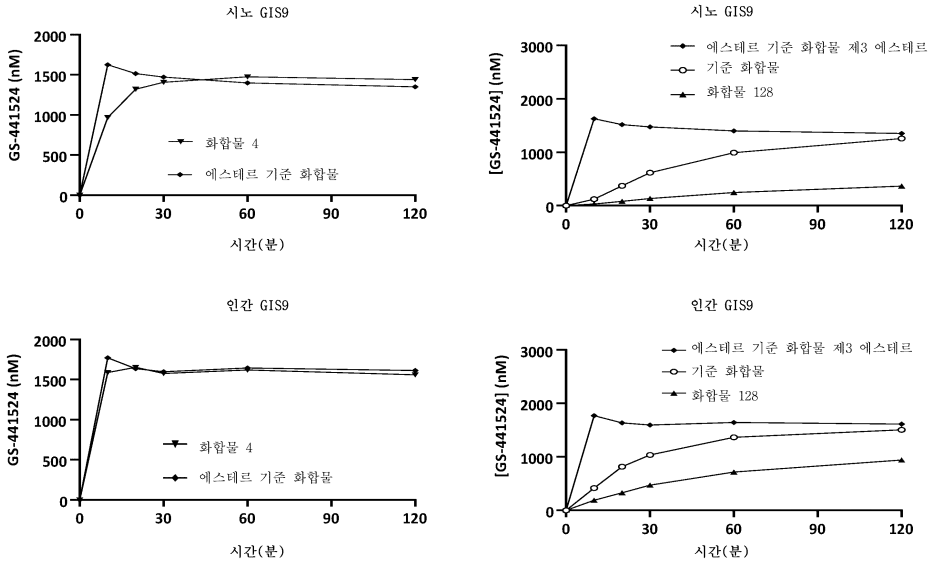
화합물 번호	Cyno F% 현탁액(별도로 언급되지 않은 경우)
13	10
15	18
46	30
48	12
49	6
58	6
59	5
62	18
63	12
76	34
79	8
93	47
106	13

[1580]

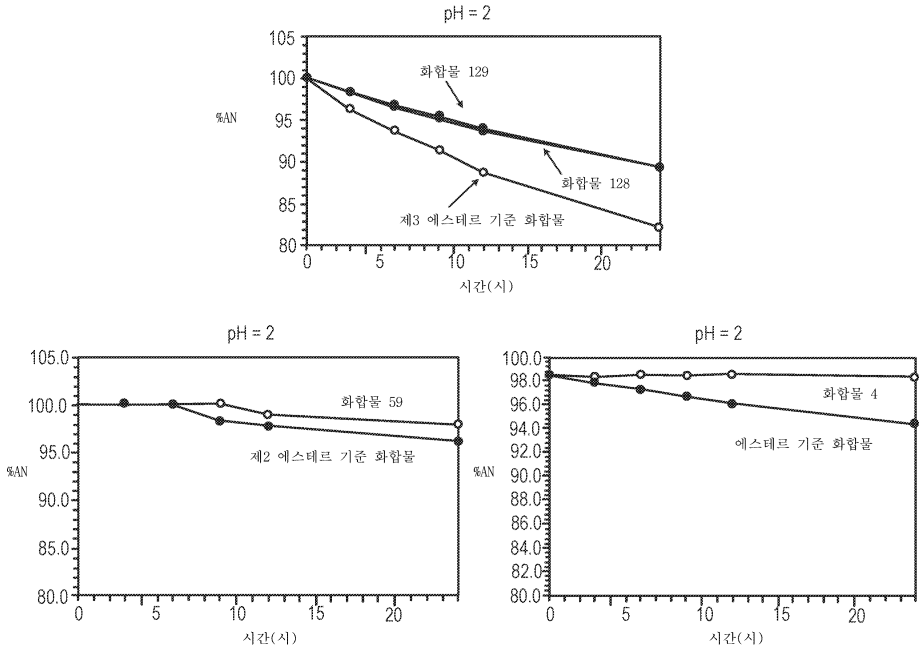
[1581] 간행물, 특허 및 특허 문서를 포함하는 모든 참고문헌은, 이들이 개별적으로 참조로 인용된 바와 같이 본원에 참조로 인용된다. 본 개시내용은 다양한 실시형태와 기술에 대한 참조를 제공한다. 하지만, 본 개시내용의 사상 및 범위를 유지하는 한 다수의 변경과 변형이 이루어질 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 개시의 설명은, 청구된 주제의 예시로서 간주되어야 하고, 첨부된 청구범위를 예시된 특정 실시형태로 제한하고자 하는 것이 아니라는 이해를 바탕으로 이루어진다.

도면

도면1


시노 GIS9
GS-441524 (nM)
2000
1500
1000
500
0
화합물 4
에스테르 기준 화합물
0
30
60
90
120
시간(분)
시노 GIS9
[GS-441524] (nM)
3000
2000
1000
0
에스테르 기준 화합물 제3 에스테르
기준 화합물
화합물 128
0
30
60
90
120
시간(분)
인간 GIS9
GS-441524 (nM)
2000
1500
1000
500
0
화합물 4
에스테르 기준 화합물
0
30
60
90
120
시간(분)
인간 GIS9
[GS-441524] (nM)
3000
2000
1000
0
에스테르 기준 화합물 제3 에스테르
기준 화합물
화합물 128
0
30
60
90
120
시간(분)

도면2


pH = 2
%AN
105
100
95
90
85
80
화합물 129
화합물 128
제3 에스테르 기준 화합물
0
5
10
15
20
시간(시)
pH = 2
%AN
105.0
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
화합물 59
제2 에스테르 기준 화합물
0
5
10
15
20
시간(시)
pH = 2
%AN
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
화합물 4
에스테르 기준 화합물
0
5
10
15
20
시간(시)