(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월01일
(11) 등록번호 10-2307413
(24) 등록일자 2021년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/35 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7002216(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년12월03일
심사청구일자 2020년01월22일
(85) 번역문제출일자 2020년01월22일
(65) 공개번호 10-2020-0013071
(43) 공개일자 2020년02월05일
(62) 원출원 특허 10-2018-7012385
원출원일자(국제) 2010년12월03일
심사청구일자 2018년05월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/058884
(87) 국제공개번호 WO 2011/069063
국제공개일자 2011년06월09일
(30) 우선권주장
61/266,880 2009년12월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP01829869 A1
WO2008155132 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
선오비온 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드 드라이브 84
피지아이 드럭 디스커버리 엘엘시
미국 뉴 저지주 07652 패러머스 칼리지 로드 215
(72) 발명자
샤오 리밍
미국 매사추세츠주 01773 링컨 사우쓰 그레이트 로드 158
캠벨 존 엠머슨
미국 매사추세츠주 02138 캠브릿지 마운트 오번 스트리트 581
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **다환형 화합물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 다환형 화합물, 이의 합성 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다. 본원에 제공되는 화합물은, 정신병 및 정신분열증을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 다양한 신경학적 장애의 치료, 예방 및/또는 관리에 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/381 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
(72) 발명자
휴이트 마이클 찰스
미국 매사추세츠주 02144 소머빌 유닛 2 홀랜드 스트리트 186
캠벨 우나
미국 매사추세츠주 01752 말보로우 랭겔리어 레인 81
하나니아 탈린 지
미국 뉴욕주 10595 발할라 르로이 애비뉴 44 아파트 2

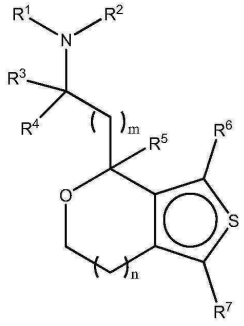
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 IIIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:

[화학식 IIIa]



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소이고;

R^5는 수소이고;

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

m은 0이고;

n은 1이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 중에서 하나는 수소이고 다른 하나는 C_{1-4}알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^1, R^2, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

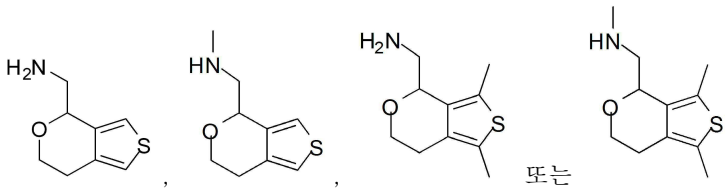
제 6 항에 있어서,

R^1, R^2, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이

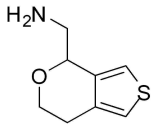


, , 또는

인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 9

화학식이



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 정신병 또는 정신분열증을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 다양한 신경학적 장애의 치료에 유용한 다환형 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 이들의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[0002] 관련 출원의 상호 참고

[0003] 본 출원은 2009년 12월 4일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/266,880호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용을 전체적으로 본원에 참고로 인용한다.

배 경 기 술

[0004] 중추 신경계 장애는 상이한 중증도를 갖는 넓은 범위의 집단에 영향을 미친다. 일반적으로, 이런 부류의 장애의 주요 특징은 이전 수준의 기능으로부터의 현저한 감퇴를 나타내는 인지 또는 기억의 상당한 손상을 포함한다.

[0005] 정신분열증은 기원이 알려지지 않은 정신병 장애이며, 이는 보통 성인 시절 초기에 첫번째로 나타나고, 정신병 증상, 상(phasic) 진행 및 발달, 및/또는 사회적 행동 및 전문적 능력에서의 황폐화와 같은 특징들로 나타난다. 특징적 정신병 증상은 사고 내용(예컨대, 다중적, 단편적, 비일관적, 믿기 어려운 또는 단순 망상적인 내용 또는 괴롭히는 아이디어) 장애, 및 정신 장애(예컨대, 연합(loss of association) 손실, 상상 비행, 이해불가능할 정도의 비일관성), 뿐만 아니라 인식 장애(예컨대, 환각), 감정(예컨대, 표면적 또는 부적절한 감정), 자가-인식, 의도, 충동, 및/또는 인간 상호간 관계, 및 정신운동 장애(예컨대, 긴장증)이다. 다른 증상도 또한 이 장애에 관련된다. 문헌[Diagnostic and statistical Manual of mental disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™)] 참조.

[0006] 정신분열증은 하위그룹으로 나뉠 수 있다. 파라노이드 유형은 망상 및 환각, 사고 부재 장애, 무질서(deorganized) 행동, 및 정동 둔마(affective flattening)에 의한 특징을 갖는다. "파괴형 정신분열증"으로도 불리는 무질서 유형은 사고 장애 및 정동 둔마가 함께 존재한다. 카타곤 유형은 현저한 정신운동 혼란이 명확하고, 증상은 긴장성 혼미 및 납굴증을 포함할 수 있다. 미분화된 유형에서는, 정신병 증상이 존재하지만, 파라노이드, 무질서 또는 카타곤 유형에 대한 기준이 만족되지 않는다. 정신분열증의 증상은 그 자체로 보통 세 가지의 넓은 카테고리(즉, 양성, 음성 및 인지적 증상) 내에 분명하게 포함된다. 양성 증상은 "과도한" 정상 경험을 나타내는 것으로서, 예컨대 환각 및 망상이 있다. 음성 증상은 환자가 정상 경험의 소실을 겪는 것으로서, 예컨대 무쾌감증 및 사회적 상호작용의 소실이 있다. 인지적 증상은 정신분열증 환자에서의 인지 손상과 관련되며, 예컨대 지속적 주의력 소실 및 결단성 결핍이 있다. 현재 항정신병제는 양성 증상의 치료에 성공적일 수 있지만, 음성 및 인지적 증상에 대해서는 훨씬 덜 성공적이다.

[0007] 인지 손상은 인지 기능 또는 인지 도메인, 예컨대 작업 기억, 주의력 및 각성, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 합리화 및 문제 해결력(예컨대, 실행성 기능, 연산 속도 및/또는 사회적 인지)에서의 감퇴를 포함한다. 특히, 인지 손상은 주의력 결핍, 무질서한 사고, 느린 사고, 이해 어려움, 집중 불량, 문제 해결 손상, 기억 불량, 사고 표현에서의 어려움, 및/또는 사고, 감정 및 행동 통합에서의 어려움, 또는 무관한 사고의 소거에서의 어려움을 가리킬 수 있다.

[0008] 초조는 적개심, 극도 흥분, 충동 제어 불량, 긴장 및/또는 비협조성을 비롯한 증상 범위를 갖는 잘 알려진 행동 장애이다. 초조는 노년에서 통상적이고, 종종 치매, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병에 의해 유발된 것 및 혈관에 영향을 미치는 질병, 예컨대 뇌졸증에 의해 유발된 것, 또는 다발경색 치매(이는 뇌에서의 다발성 뇌졸증에 의해 유발됨)와 관련된다. 65세 이상의 인구 중 약 5% 및 80세 이상의 인구 중 20% 이하가 치매에 의해 영향을 받으며, 이런 환자들 중, 거의 반은 행동 혼란, 예컨대 초조, 배회, 및 폭력적 폭발성을 보인다. 초조한 행동은 또한 인지적으로 비손상된 노년에서 및 치매 외의 정신 장애를 가진 사람들에서 잘 나타날 수 있다.

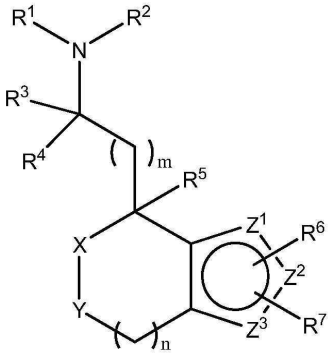
[0009] 치매는 상당한 기억 결핍을 비롯한 몇몇 인지 손상을 특징으로 하고, 단독으로 나타날 수도 있고, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다발성 경화증을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 다양한 질병의 기저 특징일 수도 있다.

[0010] 그러므로, 정신병 및 정신분열증을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 다양한 신경학적 장애의 효과적 치료에 대한 큰 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0011] 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0012] [화학식 I]

[0013] 

[0014] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z^1, Z^2, Z^3, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다. 상기 화합물은, 정신병 또는 정신분열증을 포함하지만 이로 한정되지는 않는 신경학적 장애와 같은 다양한 장애의 치료에 유용하다.

[0015] 또한, 본원에 제공된 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물 및 제형(dosage form)이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 조성물 및 제형은 하나 이상의 추가의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 및 조성물을 사용하여 중추 신경계(CNS)의 장애를 비롯한 다양한 신경학적 장애의 치료, 예방 및/또는 관리 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 신경학적 장애의 하나 이상의 증상의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 이런 신경학적 장애는 정신분열증, 정신분열증 범주 장애, 급성 정신분열증, 만성 정신분열증, NOS 정신분열증, 정신분열성 인격 장애, 분열형 인격 장애, 망상 장애, 정신병, 정신병적 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적 의학 상태에 기인한 정신병적 장애, 약물-유도 정신병(예컨대, 코카인, 알콜, 암페타민), 정신정동(psychoaffective) 장애, 공격성, 섬망, 파킨슨 정신병, 흥분성 정신병, 뚜렛 증후군, 유기 또는 NOS 정신병, 발작, 초조, 외상후 스트레스 장애, 행동 장애, 신경변성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 운동이상증, 헌팅턴병, 치매, 기분 장애, 불안증, 정동 장애(예컨대, 우울증, 예를 들면 주요 우울 장애, 기분저하증; 양극성 장애, 예를 들면 양극성 우울 장애; 조증 장애; 계절성 정동 장애; 및 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD)), 강박 장애, 현기증, 간질, 통증(예컨대, 신경병성 통증, 신경병성 통증을 수반하는 민감증, 및 염증성 통증), 섬유근육통, 편두통, 인지 손상, 운동 장애, 하지 불안 증후군(RLS), 다발성 경화증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 수면발작, 주간 수면 과다증, 비행 시차증, 약제의 졸음 부작용, 불면증, 물질 남용 또는 의존증(예컨대, 니코틴, 코카인), 중독증, 섭식 장애, 성기능 장애, 고혈압, 구토, 레쉐-니하네병(Lesche-Nyhane disease), 윌슨병, 자폐, 헌팅턴 무도병, 또는 월경전 불쾌증을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

[0017] 하나의 실시양태에서, 정신병 또는 정신분열증의 치료, 예방 및/또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 정신병 또는 정신분열증의 하나 이상의 증상의 치료 또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 대상, 예컨대 포유류, 예를 들면 특히 인간, 설치류(예: 마우스 및 래트), 고양이, 개, 비인간 유인원에서 정신병 또는 정신분열증의 치료, 예방 및/또는 관리 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 제공된 화합물을 중추 신경계의 하나 이상의 수용체와 접촉시키는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 세포와 본원에 제공된 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다. 예시적 실시양태에서, 상기 세포는 뇌 세포, 예컨대 신경 세포 또는 신경교 세포이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당해 분야 숙련자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 특정 실시양태에서, 약어는 문헌[J. Org. Chem. 2007, 72, 23A]에 정의된 바와 같다. 본원에서 인용한 모든 간행물 및 특허문헌은 그 전체를 본원에 참고로 인용된다.

[0019] A. 정의

[0020] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥에서 달리 명확하게 기재되어 있지 않는 한, 그의

단수 형태뿐만 아니라 복수 형태도 포함한다.

[0021] 본원에 사용된 "알킬"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬은 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킬은 탄소수 1 내지 20(C_{1-20}), 1 내지 15(C_{1-15}), 1 내지 12(C_{1-12}), 1 내지 10(C_{1-10}) 또는 1 내지 6(C_{1-6})의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 6(C_{3-6})의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본원에 사용된 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬 기는 또한 "저급 알킬"로도 지칭된다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태를 포함함), n-프로필, 이소프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태를 포함함), n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 (모든 이성질체 형태를 포함함) 및 헥실(모든 이성질체 형태를 포함함)을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0022] 본원에 사용된 "알켄일"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 하나 이상(하나의 실시양태에서는 1 내지 5개)의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알켄일은 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. "알켄일"이란 용어는 또한 당해 분야 숙련자가 알 수 있는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 구조, 또는 다르게는 "E" 및"Z" 구조를 갖는 라디칼을 포함한다. 예를 들면, C_{2-6} 알켄일은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알켄일은 탄소수 2 내지 20(C_{2-20}), 2 내지 15(C_{2-15}), 2 내지 12(C_{2-12}), 2 내지 10(C_{2-10}) 또는 2 내지 6(C_{2-6})의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 6(C_{3-6})의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알켄일 기의 예는 에텐일, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부텐일 및 4-메틸부텐일을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 알켄일은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0023] 본원에 사용된 "알킨일"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 하나 이상(하나의 실시양태에서는 1 내지 5개)의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킨일은 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킨일은 탄소수 2 내지 20(C_{2-20}), 2 내지 15(C_{2-15}), 2 내지 12(C_{2-12}), 2 내지 10(C_{2-10}) 또는 2 내지 6(C_{2-6})의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 6(C_{3-6})의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알킨일 기의 예는 에텐일(-C≡CH) 및 프로파길(-CH_2C≡CH)을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 예를 들면, C_{2-6} 알킨일은 탄소수 2 내지 6의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킨일은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0024] 본원에 사용된 "사이클로알킬"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 환형 포화 가교된 및/또는 비-가교된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬은 탄소수 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 7(C_{3-7})이다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 데칼린일 및 아다만틸을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0025] 본원에 사용된 "헤테로알킬"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 상기 언급된 탄소수, 및 O, N, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자(여기서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고 질소 헤테로원자는 임의적으로 4급화될 수 있음)로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환형 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로원자 O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 위치할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 헤테로원자 Si는, 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 비롯한 헤테로알킬 기의 임의의 위치(예컨대, 내부 또는 말단 위치)에 위치할 수 있다. 예로는 -CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-NH-CH_3, -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3, -CH_2-S-CH_2-CH_3, -CH_2-CH_2-S(O)-CH_3, -CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3, -CH=CH-O-CH_3, -Si(CH_3)$_3$, -CH_2=CH=N-OCH_3 및 -CH=CH-N(CH_3)-CH_3가 포함된다. 예를 들면, -CH_2-NH-OCH_3 및 -CH_2-O-Si(CH_3)$_3$과 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬은 본원에 기재된 바와 같이 임

의적으로 치환된다.

[0026] 달리 기재되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알콕실"은, 전술된 수의 탄소 원자 및 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 3개의 O 원자로 이루어진, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 환형 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 알콕실의 예는 $-O-CH_3$, $-O-CF_3$, $-O-CH_2-CH_3$, $-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, 및 $-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,를 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 알콕실은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다.

[0027] 달리 기재되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은, 전술된 수의 탄소 원자 및 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 3개의 N 원자로 이루어진, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 환형 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 아미노알킬의 예는 $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH_2-CH_3$, $-N(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-NH-CH-(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, 및 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$를 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 아미노알킬은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0028] 본원에 사용된 "아릴"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 하나 이상의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 임의적으로 치환되는 단환형 또는 다환형 라디칼 또는 고리계를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아릴은 6 내지 20, 6 내지 15 또는 6 내지 10의 고리 원자를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오렌일, 아줄렌일, 안트릴, 페난트릴, 피렌일, 바이페닐 및 터페닐을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 아릴은 또한 2환, 3환 또는 4환 탄소 고리를 지칭하며, 여기서 고리들 중 하나는 방향족이고 고리들 중 다른 것은 포화, 부분 불포화되거나 또는 방향족일 수 있으며, 예컨대 다이하이드로나프틸, 인덴일, 인단일 또는 테트라하이드로나프틸 (테트랄린일)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 아릴은 2환, 3환 또는 4환 고리계일 수 있으며, 여기서 고리들 중 하나는 방향족이고 고리들 중 하나 이상은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하며 포화, 부분 불포화된다. 특정 실시양태에서, 아릴은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다.

[0029] 본원에 사용된 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 아릴로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 및 아릴 둘 다는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0030] 본원에 사용된 "사이클로알킬알킬"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 사이클로알킬로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 및 사이클로알킬 모두는 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 "헤테로아릴"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 임의적으로 치환되는 1환 또는 다환 라디칼 또는 고리계를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자 및/또는 1 내지 4개의 N 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 중의 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이고 각각의 고리는 하나 이상의 탄소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20, 5 내지 15, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 또한 2환, 3환 또는 4환 고리계를 지칭하며, 여기서 고리들 중 하나는 방향족이고 고리들 중 하나 이상은 포화, 부분 불포화되거나 또는 방향족일 수 있고, 카보환형일 수 있거나 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 1환 헤테로아릴 기의 예는 푸란일, 이미다졸일, 이소티아졸일, 이소옥사졸일, 옥사다이아졸일, 옥사졸일, 피라진일, 피라졸일, 피리다진일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤일, 티아다이아졸일, 티아졸일, 티엔일, 테트라졸일, 트라이아진일 및 트라이아졸일을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 2환 헤테로아릴 기의 예는 벤조푸란일, 벤즈이미다졸일, 벤조이소옥사졸일, 벤조피란일, 벤조티아다이아졸일, 벤조티아졸일, 벤조티엔일, 벤조티오펜일, 벤조트라이아졸일, 벤즈옥사졸일, 퓨로피리딜, 이미다조피리딘일, 이미다조티아졸일, 인돌리진일, 인돌일, 인다졸일, 이소벤조푸란일, 이소벤조티엔일, 이소인돌일, 이소퀴놀린일, 이소티아졸일, 나프티리딘일, 옥사졸로피리딘일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퀴나졸린일, 티아다이아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 3환 헤테로아릴 기의 예는 아크리딘일, 벤즈인돌일, 카바졸일, 다이벤조푸란일, 퍼이미딘일, 페난트롤린일, 페난트리딘일, 페나르사진일, 페나진일, 페놀티아진일, 페녹사진일 및 잔텐일을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 하나 이상의 비-방향족 고리를 함유하는 임의적으로 치환되는 1환 또는 다환 라디칼 또는 고리계를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리는 독립적으로 O, S 및 N으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클로알킬 기는 3 내지 20, 3 내지 15, 3 내지 10, 3 내지 8, 4 내지 7, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 1환, 2환, 3환 또는 4환 고리계이고, 이는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있으며, 여기서 질소 또는 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자는 임의적으로 4급화되고, 일부 고리는 분분적으로 또는 전체적으로 포화되거나 또는 방향족일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은, 안정한 화합물의 생성을 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착될 수 있다. 예는 아제핀일, 벤조다이옥산일, 벤조다이옥솔일, 벤조퓨라논일, 벤조피라논일, 벤조피란일, 벤조테트라하이드로푸란일, 벤조테트라하이드로티엔일, 벤조티오피란일, 벤즈옥사진일, β-카볼린일, 크로만일, 크로몬일, 시놀린일, 쿠마린일, 데카하이드로이소퀴놀린일, 다이하이드로벤즈이소티아진일, 다이하이드로벤즈이소옥사진일, 다이하이드로푸릴, 다이하이드로이소인돌일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로피라졸일, 다이하이드로피라진일, 다이하이드로피리딘일, 다이하이드로피리미딘일, 다이하이드로피롤일, 다이옥솔란일, 1,4-다이티안일, 푸라논일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 인돌린일, 이소벤조테트라하이드로푸란일, 이소벤조테트라하이드로티엔일, 이소크로만일, 이소쿠마린일, 이소인돌린일, 이소티아졸리딘일, 이소옥사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌일, 옥타하이드로이소인돌일, 옥사졸리디논일, 옥사졸리딘일, 옥시란일, 피페라진일, 피페리딘일, 4-피페리돈일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 피롤리딘일, 피롤린일, 퀴뉴클리딘일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티엔일, 티아모폴린일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퀴놀린일 및 1,3,5-트라이티안일을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클로알킬 고리가 하나 이상의 O를 함유하는 경우, 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클로알킬은 또한 "사이클로 알콕실"로도 불릴 수 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0033] 본원에 사용된 "할로겐", "할라이드" 또는 "할로"란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

[0034] 본원에 사용되고 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "수소"는, 양성자(^{1}H), 중수소(^{2}H), 삼중수소(^{3}H) 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물에서, 수소가 차지하고 있는 하나 이상의 위치는 중수소 및/또는 삼중수소로 풍부화될 수 있다. 이런 동위원소적으로 풍부화된 유사체는 상업적 공급원으로부터 입수하거나 공지 문헌 절차를 이용하여 제조된 적합한 동위원소적으로 표지된 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 "임의적으로 치환된"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 등과 같은 기가 독립적으로 예를 들면 (a) 각각 임의적으로 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체 Q^{1}으로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (b) 할로, 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), $-C(O)R^{a}$, $-C(O)OR^{a}$, $-C(O)NR^{b}R^{c}$, $-C(NR^{a})NR^{b}R^{c}$, $-OR^{a}$, $-OC(O)R^{a}$, $-OC(O)OR^{a}$, $-OC(O)NR^{b}R^{c}$, $-OC(=NR^{a})NR^{b}R^{c}$, $-OS(O)R^{a}$, $-OS(O)_2R^{a}$, $-OS(O)NR^{b}R^{c}$, $-OS(O)_2NR^{b}R^{c}$, $-NR^{b}R^{c}$, $-NR^{a}C(O)R^{d}$, $-NR^{a}C(O)OR^{d}$, $-NR^{a}C(O)NR^{b}R^{c}$, $-NR^{a}C(=NR^{d})NR^{b}R^{c}$, $-NR^{a}S(O)R^{d}$, $-NR^{a}S(O)_2R^{d}$, $-NR^{a}S(O)NR^{b}R^{c}$, $-NR^{a}S(O)_2NR^{b}R^{c}$, $-SR^{a}$, $-S(O)R^{a}$, $-S(O)_2R^{a}$, $-S(O)NR^{b}R^{c}$, 및 $-S(O)_2NR^{b}R^{c}$,(여기서, 각각의 R^{a}, R^{b}, R^{c} 및 R^{d}는 독립적으로, (i) 수소; (ii) 각각 임의적으로 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체 Q^{1}으로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (iii) R^{b} 및 R^{c}는 이들이 부착된 N 원자와 함께, 임의적으로 하나 이상, 하나의 실시양태에서는, 1, 2, 3 또는 4개의 치환체 Q^{1}으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하고자 한다. 달리 기재되지 않는 한, 본원에 사용된, 치환될 수 있는 모든 기는 "임의적으로 치환"된다.

[0036] 하나의 실시양태에서, 각각의 Q^1은 독립적으로 (a) 시아노, 할로 및 니트로; 및 (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$, 및 $-S(O)_2NR^fR^g$(여기서, 각각의 R^e, R^f, R^g 및 R^h는 독립적으로, (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴; 또는 (iii) R^f 및 R^g는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0037] 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 무기산 및 유기산을 비롯한 약학적으로 허용가능한 비-독성 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 적합한 비-독성 산은 무기산 및 유기산, 예를 들면 비-제한적으로, 아세트산, 알긴산, 안트란일산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 폼산, 푸마르산, 퓨로산, 글루콘산, 글루탐산, 글루코렌산, 갈락투론산, 글리시드산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 프로피온산, 인산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 들 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 "용매화물"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

[0039] 본원에 사용된 "입체이성질체"란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 모든 거울상 이성질체적으로/부분입체이성질체적으로/입체이성질체적으로 순수한 본원에 제공된 화합물 및 본원에 제공된 거울상 이성질체/부분입체이성질체/입체이성질체-풍부 화합물을 포함한다.

[0040] 본원에 사용된 "입체이성질체적으로 순수한"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 한 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고 그 화합물의 다른 입체이성질체는 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들면, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 반대의 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 그 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과의 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과의 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과의 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 약 97 중량% 초과의 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체, 또는 약 99 중량% 초과의 상기 화합물의 한 입체이성질체 및 약 1 중량% 미만의 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다.

[0041] 본원에 사용된 "입체이성질체-풍부"란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 약 55 중량% 초과의 한 화합물의 한 입체이성질체, 약 60 중량% 초과의 한 화합물의 한 입체이성질체, 약 70 중량% 초과의 한 화합물의 한 입체이성질체, 또는 약 80 중량% 초과의 한 화합물의 한 입체이성질체를 포함하는 조성물을 의미한다.

[0042] 본원에 사용된 "거울상 이성질체적으로 순수한"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게, "거울상 이성질체-풍부"란 용어는 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체-풍부 조성물을 의미한다.

[0043] 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 "광학적으로 활성" 및 "거울상 이성질체적으로 활성"이란 표현은, 달리 기재되지 않는 한, 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상, 또는 약 99.8% 이상의 거울상 이성질체 과잉 또는 부분입체이성질체 과잉을 갖는 분자 집합을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 약 95% 이상의 목적하는 거울상 이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 거울상 이성질체를 포함한다.

[0044] 광학적으로 활성인 화합물을 기술할 때, 그의 키랄 중심(들) 주변 분자의 절대 구조를 나타내는 데 접두사 R 및

S를 사용한다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉 광학적으로 활성인 화합물에 의해 편광된 빛의 면이 회전하는 방향을 나타내는 데 사용된다. (-) 접두사는 화합물이 좌선성, 즉 화합물이 편광 면을 좌측 또는 시계 반대 방향으로 회전시키는 것을 나타낸다. (+) 접두사는 화합물이 우선성, 즉 화합물이 편광 면을 우측 또는 시계 방향으로 회전시키는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전 기호, (+) 또는 (-)는 분자의 절대 구조, R 또는 S와는 관계없다.

[0045] 본원에 사용된 "약" 또는 "대략"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 당해 분야 숙련자에 의해 결정되는 특정 값에 대해 허용가능한 오차를 의미하며, 이는 부분적으로 값의 측정 방법 또는 결정 방법에 따라 달라진다. 특정 실시양태에서, "약" 또는 "대략"이란 용어는 1, 2, 3 또는 4의 표준 편차 이내인 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, "약" 또는 "대략"이란 용어는 주어진 값 또는 범위의 50%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내인 것을 의미한다.

[0046] 본원에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체", "약학적으로 허용가능한 부형제", "생리학적으로 허용가능한 담체" 또는 "생리학적으로 허용가능한 부형제"란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클(vehicle), 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 각각의 성분은 약학적 제형의 다른 성분들과 상용성이라는 점에서 "약학적으로 허용가능"하고 합리적인 유익성/위험성 비율과 같은 정도로 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과의 접촉에 사용하는 데 적합하다. 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott William & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005]; [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005]; [*Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007]; 및 [*Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, , 2009] 참조.

[0047] 본원에 사용된 "활성 성분" 및 "활성 물질"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 하나 이상의 병태, 장애 또는 질환 증상을 치료, 예방 또는 완화시키기 위해 대상에게 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합되어 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학적으로 활성인 이성질체일 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 "약물" 및 "치료제"란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 하나 이상의 병태, 장애 또는 질환 증상을 치료, 예방 또는 완화시키기 위해 대상에게 투여되는 화합물, 또는 이의 약학적 조성물을 지칭한다.

[0049] 본원에 사용된 "치료" 및 "치료하는"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 질환 또는 장애, 또는 질환 또는 장애 관련 하나 이상의 증상의 제거 또는 완화를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이들 용어는 이와 같은 질환 또는 장애를 갖는 대상에게 하나 이상의 예방 또는 치료제를 투여함으로써 질환 또는 장애의 전파 또는 악화를 최소화하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이들 용어는 특정 질환 증상의 발생 후, 다른 추가적인 활성제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 본원에 제공된 화합물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0050] 본원에 사용된 "예방" 및 "예방하는"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 질환 또는 장애, 또는 이들의 하나 이상의 증상의 발생, 재발 또는 전파를 방지하는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이들 용어는 특히 본원에 제공된 질환 또는 장애 위험이 있는 환자에게, 증상 발생 이전에, 다른 추가적인 활성 화합물을 사용하거나 사용하지 않고 본원에 제공된 화합물에 의해 또는 이의 투여에 의해 처리하는 것을 지칭한다. 이들 용어는 특정 질환의 증상을 억제하거나 감소시키는 것을 포함한다. 질환의 가족력이 있는 환자는 특히 특정 실시양태에서는 예방적 처방에 대한 후보이다. 증상 재발의 병력을 가진 환자가 또한 이 예방에 대한 잠재적 후보이다. 이와 관련하여, "예방"이란 용어는 "예방 치료"란 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 "관리" 및 "관리하는"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 질환 또는 장애, 또는 이들 하나 이상의 증상의 진행, 전파 또는 악화를 방지하거나 늦추는 것을 일컫는다. 종종, 예방 및/또는 치료제로부터 대상이 얻는 유익한 효능으로 인해 질환 또는 장애가 치유되지는 않는다. 이와 관련하여, "관리"란 용어는 질환의 재발을 예방하거나 최소화하려는 의도로 특정 질환으로 고생하는 환자를 치료하는 것을 포함한다.

[0052] 본원에 사용된 화합물의 "치료 효과량"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에 치료적 유익을 제공하거나, 또는 이러한 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키기에 충분한 양이다. 한 화합물의 치료 효과량은, 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에 치료적 유익을 제공하는, 단독 또는 다른 치료제와 조합되는, 치료제의 양을 의미한다. "치료 효과량"이란 용어는, 전체

치료법을 개선하거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소 또는 피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료적 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 화합물의 "예방 효과량"이란 표현은, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 질환 또는 장애를 방지하거나 또는 이의 재발을 방지하기에 충분한 양이다. 한 화합물의 예방 효과량은, 질환의 예방에 예방적 유익을 제공하는, 단독 또는 다른 제제와 조합되는, 치료제의 양을 의미한다. "예방 효과량"이란 용어는, 전체 예방을 개선하거나, 또는 또 다른 예방제의 예방적 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.

[0054] 본원에 사용된 "대상(subject)"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 비롯한 이에 한정되지 않는 포유류와 같은 동물을 포함하는 것으로 본원에서 정의된다. 특정 실시양태에서, 대상은 인간이다.

[0055] 본원에 사용된 "신경학적 장애"란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 포유류의 중추 또는 말초 신경계의 임의의 병태를 지칭한다. "신경학적 장애"란 용어는 신경변성 질환(예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 근위축성 측색 경화증), 신경정신 질환(예컨대, 정신분열증 및 불안증, 예컨대 범불안 장애), 및 정동 장애(예컨대, 우울증, 양극성 장애, 조증 병태 및 주의력 결핍 장애)를 포함하나 이로 한정되지 않는다. 예시적인 신경학적 장애는 MLS(소뇌성 운동 실조증), 헌팅턴 병, 다운 증후군, 다발경색 치매, 간질중첩증, 타박 손상(예컨대, 척수 손상 및 두부 손상), 바이러스성 감염으로 유발된 신경퇴화(예컨대, AIDS, 뇌질환), 간질, 양성 건망증, 폐쇄성 뇌손상, 수면 장애, 주요 우울 장애, 기분저하, 계절성 정동 장애, 치매, 운동 장애, 정신병, 알코올 중독, 외상후 스트레스 장애 등을 포함하나 이로 한정되지 않는다. "신경학적 장애"는 또한 상기 장애와 관련된 임의의 병태를 포함한다. 예컨대, 신경변성 장애의 치료 방법은 신경변성 장애와 관련된 기억력 상실 및/또는 인지능력 상실을 치료하는 방법을 포함한다. 예시적인 방법은 또한 신경변성 장애의 뉴런의 기능적 특징의 손실을 치료하거나 예방하는 것을 포함할 것이다. "신경학적 장애"는 또한 모노아민(예컨대, 노르에피네프린) 신경전달 경로(예컨대, 심혈관계 질환)와 관련된 임의의 질환 또는 병태를 포함한다.

[0056] 본원에 사용된 "정신병", "정신분열증", "강박 장애", "물질 남용", "불안", "섭식 장애", "편두통"이란 용어 및 본원에 기재된 다른 CNS 및 신경학적 장애는, 달리 기재되지 않는 한, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997)(DSM-IV™)]에서 확인되는 바와 같은 용인된 의미에 따라 본원에서 사용된다.

[0057] 본원에 사용된 "발작"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 신경학적 장애를 지칭하며 "경련"과 호환적으로 사용될 수 있으며, 발작에는 많은 유형이 있으며, 이중 일부는 경련 대신에 희미하거나 순한 증상들을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본원에 사용된 "발작"이라는 용어는 "경련"을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 발작은 뇌에서의 무질서하고 갑작스러운 전기 활동에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경련은 빠르고 통제할 수 없는 흔들림이며, 경련중에 근육은 수축과 이완을 반복한다. 본원에 사용된 "경련" 및 "발작"이란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997)(DSM-IV™)]에서 확인되는 바와 같은 용인된 의미에 따라 본원에서 사용된다.

[0058] 본원에 사용된 "정동 장애"란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 우울증, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과다활동 장애, 양극성 장애 및 조증 장애 등을 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 "우울증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 주요 우울 장애(MDD) 또는 일극성 장애, 기분저하증, 계절성 정동 장애(SAD) 및 양극성 장애를 비롯한 이들에 한정되지 않는 모든 우울증 형태를 포함한다. "주요 우울 장애"는 "단극성 우울증" 및 "주요 우울증"과 상호교환적으로 본원에서 사용된다. "우울증"은 또한 통상적으로 우울증과 관련된 임의의 병태, 예컨대 모든 형태의 피로(예컨대, 만성 피로 증후군) 및 인지 결함 등을 포함할 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 "양극성 장애" 및 "조증 장애"란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997)(DSM-IV™)]에서 확인되는 바와 같은 용인된 의미에 따라 본원에서 사용된다.

[0061] 본원에 사용된 "주의력 결핍 장애"(ADD) 및 "주의력 결핍 과다활동 장애"(ADDH), 또는 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD)란 용어는, 달리 기재되지 않는 한, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997)(DSM-IV™)]에서 확인되는 바와 같은 용인된 의미에 따라 본원에서 사용된다.

[0062] 본원에 사용된 "통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 불쾌한 감각 및 감정 경험을 지칭한다. 본원에 사용된 "통증"이란 용어는 모든 범주의 통증을 의미하며, 예를 들면 자극 또는 신경 반응의 관점에서 설명되는 통증, 예를 들어 신체 통증(유해 자극에 대한 정상적인 신경 반응) 및 신경병성 통증(종종 분명한 유해 입력 없이도 손상되거나 변경된 감각 경로의 비정상적인 반응); 시간상으로 분류되는 통증, 예를 들어 만성 통증 및 급성 통증; 중증도의 관점에서 분류되는 통증, 예를 들어 경증, 중간 또는 중증; 및 증상, 또는 질환 상태 또는 증상의 결과인 통증, 예를 들어 염증성 통증, 암 통증, AIDS 통증, 관절병, 편두통, 삼차 신경통, 심장 허혈, 및 당뇨병성 말초 신경병성 통증을 포함한다(예컨대, 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson et al., eds., 12th ed. 1991); Williams et al., J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999)] 참조, 이들 각각은 그 전체로 본원에 참고로 인용한다). "통증"은 또한 혼합된 병인 통증, 이중 기전 통증, 이질통, 작열통, 중추신경계 통증, 감각과민, 통각과민, 감각이상 및 통각과잉을 포함한다. 하나의 실시양태에서, "통증"이란 용어는 신경계의 기능장애로 인한 통증: 신경병성 통증의 임상적 특징 및 가능한 통상의 병태생리학적 기전은 공유하지만, 임의의 신경계 부분에서 확인가능한 장애에 의해 촉발되지는 않는 기관 통증 상태를 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 "신체 통증"은 상해 또는 질병, 예를 들어 외상, 화상, 감염, 염증 또는 암과 같은 질환 진행 등의 유해 자극에 대한 정상적인 신경 반응을 지칭하며, 표재성 통증(예컨대, 피부, 근육 또는 관절 유래된) 및 내장 통증(예컨대, 장기 유래된)을 모두 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 "신경병성 통증"은 신경계 손상으로부터 생기는 신경학적 병태의 이질적인 그룹을 지칭한다. 상기 용어는 또한 말초 및/또는 중추 감각 경로의 손상 또는 기능장애, 및 신경계의 기능장애로부터 생기는 통증을 지칭하며, 이때 상기 통증은 종종 명백한 유해 입력 없이 발생하거나 지속된다. 이는 말초 신경병리학과 관련된 통증뿐만 아니라 중추 신경병성 통증을 포함한다. 통상적인 말초 신경병성 통증 유형은 당뇨병성 신경병증(이는 또한 당뇨병성 말초 신경병성 통증 또는 DN, DPN, 또는 DPNP라고 함), 대상포진 후 신경통(PHN) 및 삼차 신경통(TGN)을 포함한다. 뇌 또는 척수에 대한 손상을 수반하는 중추 신경병성 통증은 발작, 척수 손상에 이어서, 그리고 다발성 경화증의 결과로서 발생할 수 있으며, 이 또한 상기 용어에 의해 포함된다. 신경병성 통증의 정의에 포함되는 의미의 다른 유형의 통증은 신경병성 암 통증, HIV/AIDS 유발된 통증, 환각지 통증 및 복합 부위 통증 증후군에 기인한 통증을 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 상기 용어는 또한 신경병성 통증의 통상적인 임상적 특징, 예를 들어 감각 상실, 이질통(비-유해 자극 생성 통증), 통각과민 및 통각과잉(지연된 인식, 가중 및 고통스러운 잔류감각)을 포함하나 이로 한정되지 않는다. 통증은 아픔을 주는 유형과 신경병성 유형의 조합, 예를 들어 기계적 척수 통증과 신경근병증 또는 골수병증의 조합일 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 "급성 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 전형적으로 침습성 과정, 외상 및 질병과 관련이 있는 유해한 화학, 열 또는 기계 자극에 대한 정상적인 예견된 생리적 반응을 지칭한다. 이는 일반적으로 시간 제한적이며 조직 손상 위험이 있고/있거나 조직 손상을 일으키는 자극에 대한 적합한 반응으로 판단될 수 있다. 상기 용어는 또한 짧은 지속기간 또는 갑작스러운 개시를 특징으로 하는 통증을 지칭한다.

[0066] 본원에 사용된 "만성 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 광범위한 장애, 예를 들어 외상, 암 및 만성 염증 질환, 예컨대 류마티스성 관절염에서 발생하는 통증을 포함한다. 만성 통증은 약 6 개월 넘게 지속될 수 있다. 또한, 만성 통증의 강도는 유해 자극 또는 근원적인 과정의 강도에 반비례할 수 있다. 상기 용어는 또한 만성 장애와 관련된 통증, 또는 근원적인 장애의 해결 또는 손상의 치유를 넘어서 지속되고 종종 근원적인 과정으로 예견되는 것보다 더 심각한 통증을 지칭한다. 이는 빈번히 재발할 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 "염증성 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 조직 손상 및 생성되는 염증 과정에 대해 반응하는 통증이다. 염증성 통증은 상기 통증이 치유를 촉진하는 생리학적 반응을 유도해낸다는 점에서 적응력이 있다. 그러나, 염증은 또한 신경 기능에 영향을 줄 수 있다. 염증성 매개체, 예를 들어 COX_2 효소에 의해 유도되는 PGE_2, 브래디키닌 및 다른 물질들은 통증 전달 뉴런 상의 수용체에 결합하여 그의 기능을 변경시킴으로써 민감성을 증가시키고 따라서 통증 감각을 증가시킨다. 매우 만성인 통증은 염증 성분을 갖는다. 상기 용어는 또한 증상으로서 또는 염증 또는 면역계 장애로 인해 생성되는 통증을 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 "내장 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 내부 기관에 위치한 통증을 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 "혼합 병인 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 염증 및 신경병성 성분 모두를 함유하는 통증을 지칭한다.

[0070] 본원에 사용된 "이중 기전 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 말초 및 중추 감각화 모두에 의해

증폭되고 유지되는 통증을 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 "작열통"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 종종 혈관운동 및 발한운동 장애 및 후기 영양 변화와 병행되는, 외상 신경 병변 후 지속되는 화끈거림, 이질통 및 통각과잉 증상을 지칭한다. 본원에 사용된 "중추 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 1차 병변 또는 중추 신경계의 기능이상에 의해 개시되는 통증을 지칭한다.

[0072] 본원에 사용된 "감각과민(hyperesthesia)"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 특별한 감각을 제외하고는, 자극에 대해 증가된 민감성을 지칭한다.

[0073] 본원에 사용된 "통각과잉(hyperpathia)"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 자극, 특히 반복적인 자극에 대한 비정상적으로 고통스러운 반응뿐만 아니라 증가된 역치를 특징으로 하는 고통스러운 증상을 지칭한다. 이는 이질통, 감각과민, 통각과민 또는 이상감각증과 함께 발생할 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 "이상감각증"란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 자발적이든 환기되든 간에 불쾌한 비정상적인 감각을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 감각장애는 통각과민 및 이질통을 포함한다.

[0075] 본원에 사용된 "통각과민(hyperalgesia)"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 통상적으로 고통스러운 자극에 대한 증가된 반응을 지칭한다. 이는 초역치상 자극에 대해 증가된 통증을 반영한다.

[0076] 본원에 사용된 "이질통(allodynia)"이란 용어는 통상적으로 통증을 유발하지 않는 자극으로 인한 통증을 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 "당뇨성 말초 신경병성 통증"(DPNP, 이는 또한 당뇨성 신경병증(DN) 또는 당뇨성 말초 신경병증이라고도 함)이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 당뇨병과 관련된 신경병증에 의해 유발되는 만성 통증을 지칭한다. DPNP의 전통적인 표시는 "화끈거림" 또는 "욱신거림"뿐만 아니라 심하게 쑤시는 통증으로 기술될 수 있는 발의 통증 또는 따끔거림이다. 덜 통상적으로, 환자는 상기 통증을 가려움, 찢김 또는 치통 같은 것으로서 기술할 수 있다. 상기 통증은 이질통 및 통각과민 및 증상의 부재, 예를 들어 무감각(numbness) 동반될 수 있다.

[0078] 본원에 사용된 "대상포진 후 신경통"(PHN)이란 용어는 신경 섬유 및 피부에 침범하는 고통스러운 상태를 지칭한다. 특정 이론에 한정되는 것은 아니지만, 이는 수두-대상포진 바이러스(VZV)(처음에 수두를 일으킨다)의 두 번째 발발인 대상포진의 합병증이다.

[0079] 본원에 사용된 "신경병성 암 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 암의 결과로서 말초 신경병성 통증을 지칭하며 종양에 의한 신경의 침윤 또는 압박에 의해 직접적으로, 또는 방사선 요법 및 화학요법(화학요법-유발된 신경병증)과 같은 암 치료에 의해 간접적으로 유발될 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 "HIV/AIDS 말초 신경병증" 또는 "HIV/AIDS 관련된 신경병증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, HIV/AIDS에 의해 유발된 말초 신경병증, 예를 들어 급성 또는 만성 염증성 수초제거 신경병증(각각 AIDP 및 CIDP)뿐만 아니라 HIV/AIDS 치료에 사용된 약물의 부작용으로서 발생하는 말초 신경병증을 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 "환각지 통증"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 사지 절단으로부터 발생하는 것으로 보이는 통증을 지칭한다. 환각지 통증은 또한 마비에 이어서(예를 들어, 척수 손상 이후) 발생할 수 있다. "환각지 통증"은 대개 본질적으로 만성적이다.

[0082] 본원에 사용된 "삼차 신경통"(TN)이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 신경 가지가 분포되어 있는 안면부(입술, 눈, 코, 머릿가죽, 이마, 위턱 및 아래턱)에서 격심하고, 통렬한, 전기 충격과 같은 통증 에피소드를 유발하는 제 5 두개(삼차) 신경의 장애를 지칭한다. 이는 또한 "자살 질환"으로서도 알려져 있다.

[0083] 본원에 사용된 "복합 부위 통증 증후군(CRPS)"(이전에 반사성 교감신경 이영양증(RSD)으로서 알려진 것)이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 이의 주요 증상이 손상의 중증도에 비례하지 않는 연속적이고 격심한 통증이며 시간에 따라 나아지기보다는 오히려 악화되는 만성적인 통증 상태이다. 이는 말초 신경 이외의 조직 손상에 의해 유발되는 상태를 포함하는 유형 1 CRPS와, 증상이 주요 신경 손상에 의해 발발하고 때때로 작열통이라 지칭되는 유형 2 CRPS로 분류된다.

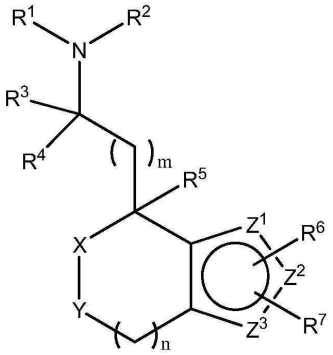
[0084] 본원에 사용된 "섬유근육통"이란 용어는, 달리 명백히 정의되지 않는 한, 피로 및 일정 범위의 다른 증상들과 함께, 널리 퍼지거나 특이한 근육, 관절 또는 골 통증을 특징으로 하는 만성적인 상태를 지칭한다. 종래, 섬유근육통은 섬유염, 만성 근육 통증 증후군, 심인성 류머티즘 및 긴장성 근육통과 같은 다른 이름으로 알려져 있

다.

[0085] B. 화합물

[0086] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0087] [화학식 I]

[0088] 

[0089] X 및 Y 중 하나는 O이고, 다른 것은 CH_2이거나; 또는 X 및 Y는 둘다 CH_2이고;

[0090] Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나는 S이고; (i) Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 2개가 C이거나, 또는 (ii) Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나는 C이며 Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나가 N이고;

[0091] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^8$(이때 R^8은 SO_2알킬 또는 SO_2아릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0092] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$(이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고; 또는 (iv) R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 상기 (i) 또는 (ii)이고; 또는 (v) R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸 또는 티아졸)을 형성하고;

[0093] R^5는, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$(이때 R^{10}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^5 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0094] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로, (i) 수소, 할로, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$(이때 R^{11}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 사이클로알콕실, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; 단, Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나가 N인 경우, R^7은 존재하지

않고;

[0095] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0096] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0097] 각 경우에서의 p는 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0098] 하나의 실시양태에서, 본원에서 정의된 화학식 I에서 하기 정의를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0099] X 및 Y 중 하나는 O이고, 다른 것은 CH_2이거나; 또는 X 및 Y는 둘다 CH_2이고;

[0100] Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 2개가 C이고, Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나는 S이고;

[0101] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^8$(이때 R^8은 SO_2알킬 또는 SO_2아릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0102] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$(이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고; 또는 (iv) R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 상기 (i) 또는 (ii)이고; 또는 (v) R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸일 또는 티아졸일)을 형성하고;

[0103] R^5는 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$(이때 R^{10}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^5 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0104] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로, (i) 수소, 할로, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$(이때 R^{11}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 사이클로알콕실, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0105] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0106] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0107] 각 경우에서의 p는 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0108] 하나의 실시양태에서, X는 O이고, Y는 CH_2이다. 하나의 실시양태에서, X는 CH_2이고, Y는 O이다. 하나의 실시양태에서, X 및 Y는 둘다 CH_2이다.

[0109] 하나의 실시양태에서, Z^1은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^2는 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1 및 Z^2는 C이고, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1 및 Z^3은 C이고, Z^2는 S이다. 하나

의 실시양태에서, Z^2 및 Z^3은 C이고, Z^1은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 N이고, Z^2는 C이고, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 C이고, Z^2는 N이고, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 N이고, Z^2는 S이고, Z^3은 C이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 C이고, Z^2는 S이고, Z^3은 N이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 S이고, Z^2는 N이고, Z^3은 C이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 S이고, Z^2는 C이고, Z^3은 N이다. 하나의 실시양태에서, Z^1, Z^2 및 Z^3은 중 하나가 N인 경우, R^7은 부재하고, R^6은 탄소 고리 원자를 치환한다.

[0110] 하나의 실시양태에서, R^1은 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_p-SO_2$알킬이며, 이때 상기 알킬은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_p-SO_2$알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_p-SO_2$아릴이며, 이때 상기 아릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-(CH_2)_p-SO_2$아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-SO_2$알킬 또는 $-SO_2$아릴로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이며, 이들 각각은 추가로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^1은 $-SO_2$알킬 또는 $-SO_2$아릴로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0111] 하나의 실시양태에서, R^2는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-(CH_2)_p-SO_2$알킬이며, 이때 상기 알킬은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-(CH_2)_p-SO_2$알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-(CH_2)_p-SO_2$아릴이며, 이때 상기 아릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-(CH_2)_p-SO_2$아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-SO_2$알킬 또는 $-SO_2$아릴로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이며, 이들 각각은 추가로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^2는 $-SO_2$알킬 또는 $-SO_2$아릴로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0112] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 헤테로아릴을 형성한다.

[0113] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$(이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고; 또는 (iv) R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 상기 (i) 또는 (ii)이고; 또는 (v) R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸일)을 형성한다.

[0114] 하나의 실시양태에서, R^3은 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-CF_3$이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-CN$이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$니트로이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$아미노이며, 이때 상기 아미노는 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$아미노이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이며, 이때 상기 하이드록실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이며, 이때 상기 사이클로알콕실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^3은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이며, 이들 각각은 추가로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0115] 하나의 실시양태에서, R^4는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 알킨일

이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-CF_3$이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-CN$이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$니트로이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$아미노이고, 이때 상기 아미노는 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$아미노이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$하이드록실이고, 이때 상기 하이드록실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$하이드록실이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이며, 이때 상기 사이클로알콕실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^4는 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^4는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이며, 이들 각각은 추가로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^4는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0116] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 사이클로알킬을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 사이클로알킬을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0117] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$이며, 이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬이거나; 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$이며, 이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이다.

[0118] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, 또한 이들이 부착된 원자 및 R^1과 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸)을 형성한다. R^3 및 R^4가 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, 또한 이들이 부착된 원자 및 R^1과 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성하는 경우, 이 실시양태는 또한 다음과 같이 기재될 수도 있음을 당업자는 이해할 것이다: R^3 및 R^4 중 하나는 부재하고, R^3 및 R^4 중 나머지는 이들이 부착된 원자 및 R^1과 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸)을 형성하고, 이는 R^2(예컨대, 고리 질소 원자 상의 치환체)에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, 또한 이들이 부착된 원자 및 R^1과 함께, 헤테로아릴을 형성한다. 상기 헤테로아릴의 예는 이미다졸일, 피롤릴, 벤즈이미다졸일, 또는 인다졸일을 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2는 또한 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^3 및 R^4 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 티아졸)을 형성한다. R^1 및 R^2는 또한 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^3

및 R^4 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성하는 경우, 이 실시양태는 또한 다음과 같이 기재될 수도 있음을 당업자는 이해할 것이다: R^3 및 R^4 중 하나는 부재하고, R^1 및 R^2 중 하나가 부재하고, R^3 및 R^4 중 다른 것이 R^1 및 R^2 중 다른 것 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 티아졸)을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2는 또한 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^3 및 R^4 및 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로아릴을 형성한다. 상기 헤테로아릴의 예는 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 피리딜, 또는 벤즈옥사졸일을 포함하지만 이로 한정되지는 않는다. 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, 및 R^4는 결합되어, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴(예컨대, 이미다졸 또는 티아졸)을 형성한다.

[0119] 하나의 실시양태에서, R^5는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-CF_3$이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-CN$이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$니트로이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$아미노이고, 이때 상기 아미노는 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$아미노이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$하이드록실이고, 이때 상기 하이드록실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$하이드록실이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이고, 이때 상기 사이클로알콕실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^5는 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이며, 이들 각각은 추가로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^5는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실로 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0120] 하나의 실시양태에서, R^5 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^5 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0121] 하나의 실시양태에서, R^6은 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 할로이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬

이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-CF_3$이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-CN$이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$니트로이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$아미노이고, 이때 상기 아미노는 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$아미노이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이고, 이때 상기 하이드록실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이고, 이때 상기 사이클로알콕실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$헤테로아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$헤테로사이클릴이고, 이때 상기 헤테로사이클릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6은 $-(CH_2)_p-$헤테로사이클릴이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0122] 하나의 실시양태에서, R^7은 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 할로이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 알켄일이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 알킨일이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 사이클로알킬알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 임의적으로 치환되는 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 아르알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-CF_3$이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-CN$이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$니트로이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$아미노이고, 이때 상기 아미노는 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$아미노이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이고, 이때 상기 하이드록실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$하이드록실이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이고, 이때 상기 사이클로알콕실은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$사이클로알콕실이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$헤테로아릴이고, 이때 상기 헤테로아릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$헤테로아릴이다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$헤테로사이클릴이고, 이때 상기 헤테로사이클릴은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^7은 $-(CH_2)_p-$헤테로사이클릴이다. 하나의 실시양태에서, 상기 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 및 사이클로알킬은 하나 이상의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0123] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴을 형성한다. 하나의

실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 부분적으로 포화된 임의적으로 치환되는 사이클로알킬을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 부분적으로 포화된 사이클로알킬을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0124] 하나의 실시양태에서, m은 0이다. 하나의 실시양태에서, m은 1이다. 하나의 실시양태에서, m은 2이다.

[0125] 하나의 실시양태에서, n은 0이다. 하나의 실시양태에서, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 2이다.

[0126] 하나의 실시양태에서, p는 0이다. 하나의 실시양태에서, p는 1이다. 하나의 실시양태에서, p는 2이다.

[0127] 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6 중 하나 이상은 수소가 아니다(예컨대, R^7이 부재하는 경우). 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6 중 하나 이상은 수소가 아니다(예컨대, R^7이 부재하는 경우). 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^5가 수소가 아닌 경우, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7 중 하나 이상은 수소가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^5가 수소가 아닌 경우, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6 중 하나 이상은 수소가 아니다(예컨대, R^7이 부재하는 경우). 하나의 실시양태에서, R^5는 하이드록실이 아니다. 하나의 실시양태에서, R^5는 치환된 하이드록실(예컨대, 알콕시)이 아니다. 하나의 실시양태에서, R^5는 알킬이 아니다. 하나의 실시양태에서, R^5는 메틸이 아니다.

[0128] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 임의적으로 치환되는 아실이 아니다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 임의적으로 치환되는 아마이드가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^{11}은 임의적으로 치환되는 아마이드가 아니다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 임의적으로 치환되는 아실이 아니다. 하나의 실시양태에서, R^{11}은 임의적으로 치환되는 아실이 아니다.

[0129] 하나의 실시양태에서, X 및 Y가 CH_2인 경우, R^3 및 R^4는 R^1 또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 결합되지 않고 고리(예컨대, 이미다졸 또는 이미다졸린)를 형성한다. 하나의 실시양태에서, X 및 Y가 CH_2인 경우, R^3 및 R^4는 R^1 및 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 결합되지 않고 고리(예컨대, 티아졸)를 형성한다.

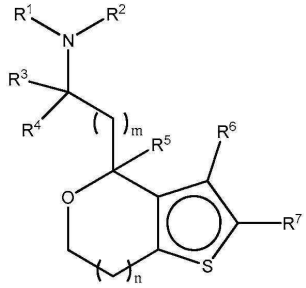
[0130] 하나의 실시양태에서, X 및 Y가 CH_2인 경우, R^1(또는 R^2) 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 결합되지 않고 고리(예컨대, 피롤리딘 또는 아제티딘)를 형성한다.

[0131] 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 또는 R^7 중 임의의 하나가 알킬 또는 사이클로알킬인 경우, 상기 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 할로(예컨대, 플루오로)로 임의적으로 치환된다.

[0132] X, Y, Z^1, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, n, 및 p의 임의의 조합은 본 개시 내용에 포함되고, 본원에 구체적으로 제공된다.

[0133] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0134] [화학식 IIa]

[0135] 

[0136] 상기 식에서,

[0137] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0138] 하나의 실시양태에서, m은 0 또는 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 하나의 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 0이다.

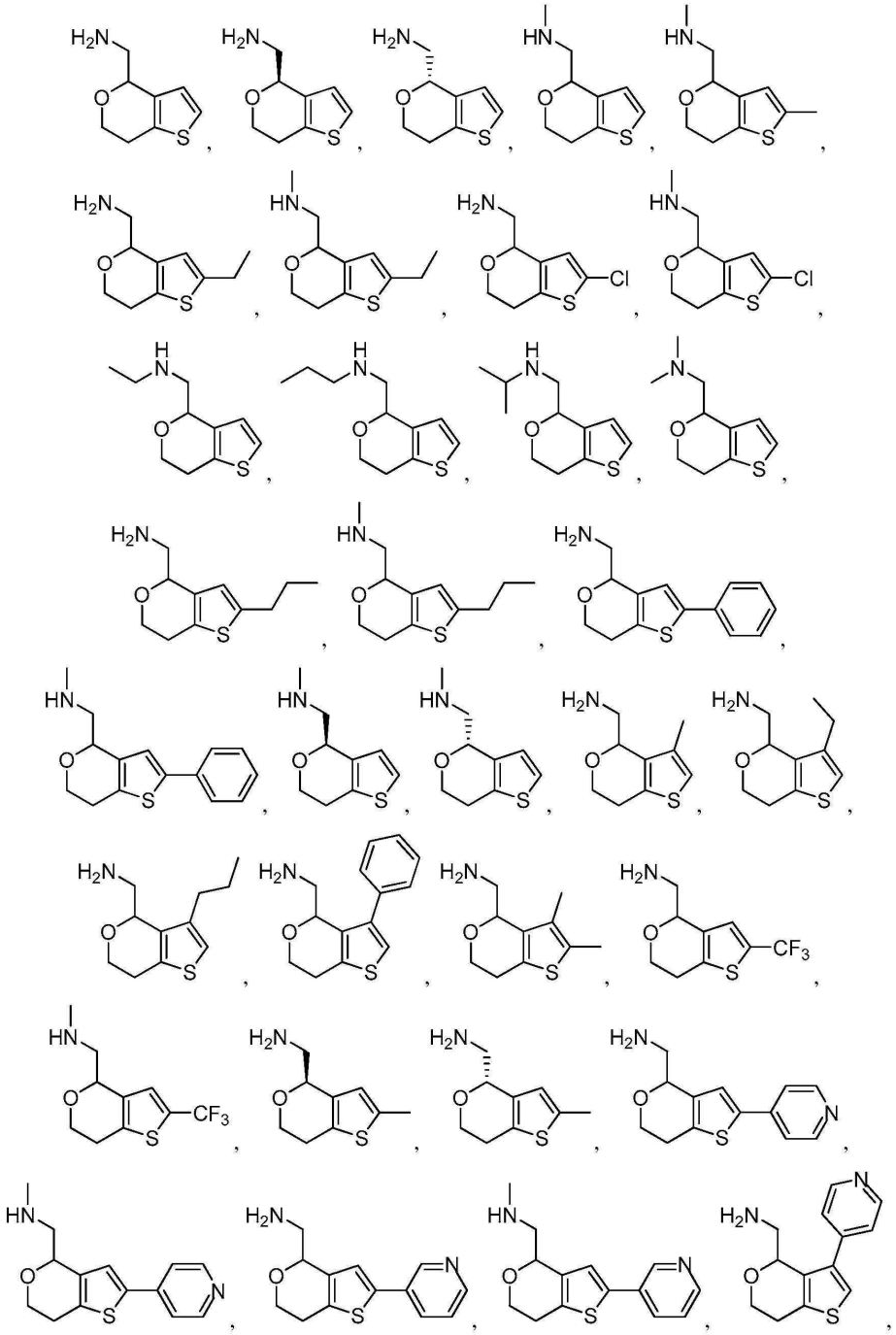
[0139] 하나의 실시양태에서, R^5는 수소이다.

[0140] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필)), 또는 C_3-C_6 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필)이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필))이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬이며, 이때 알킬 기 내의 하나 이상의 수소(들)는 중수소로 대체된다(예컨대, CD_3).

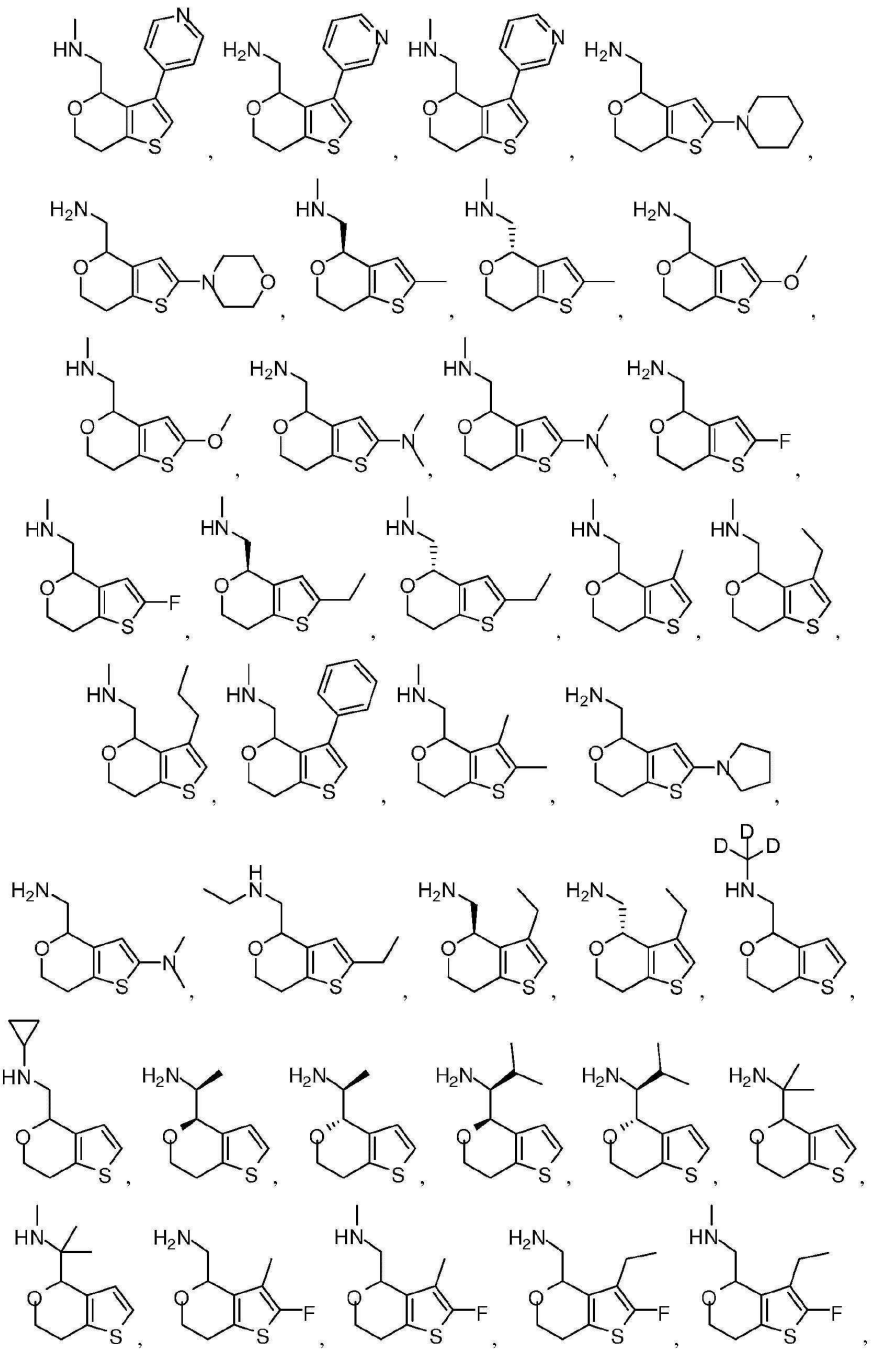
[0141] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 수소 또는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필))이다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 수소이다.

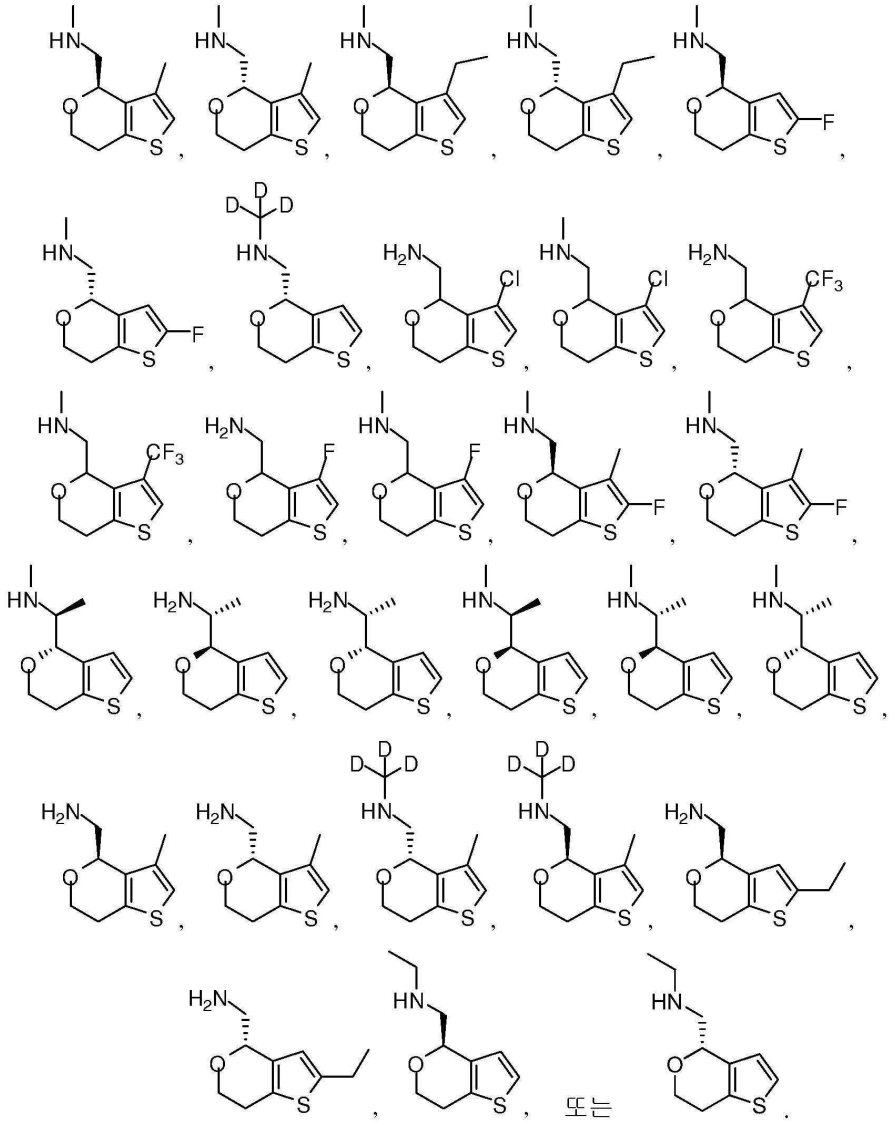
[0142] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 CF_3), 아릴(예컨대, 페닐), 헤테로아릴(예컨대, 피리딜), 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딘일, 피페리딘일, 또는 모폴린일), 알콕실(예컨대, OMe), 또는 아미노알킬(예컨대, NMe_2)이며, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알콕실, 또는 아미노알킬. 하나의 실시양태에서, C_1-C_4 알킬은 하나 이상의 플루오로로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 피리딜, 피롤리딘일, 피페리딘일, 모폴린일, 메톡실, 또는 다이메틸아미노이다.

[0143] 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



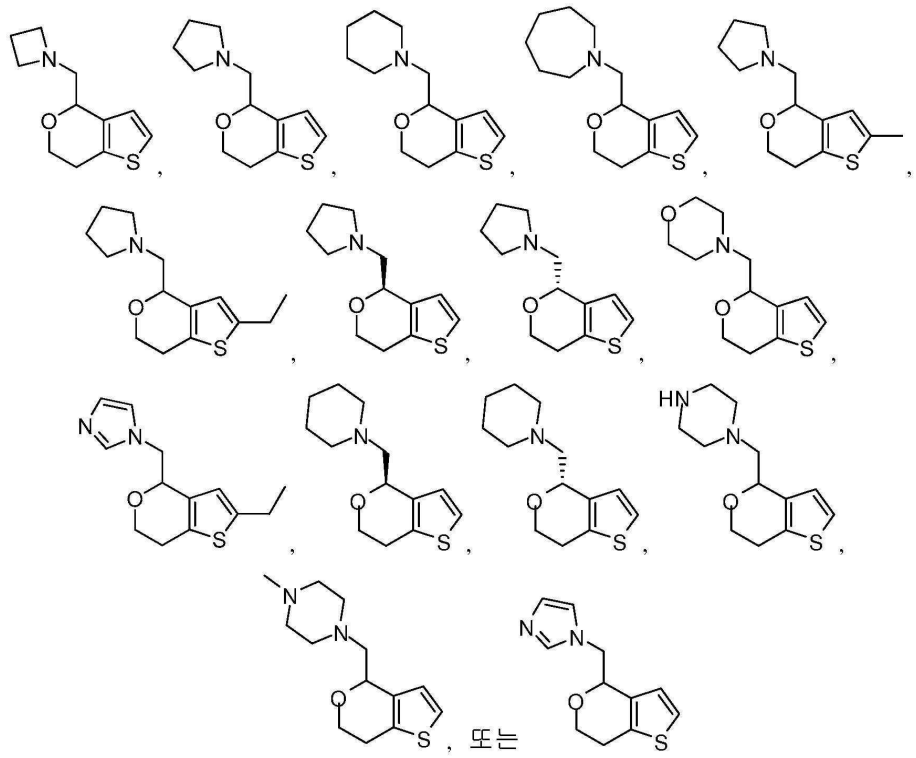
[0144]

[0145] 

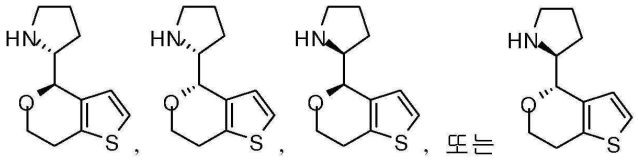


[0146]

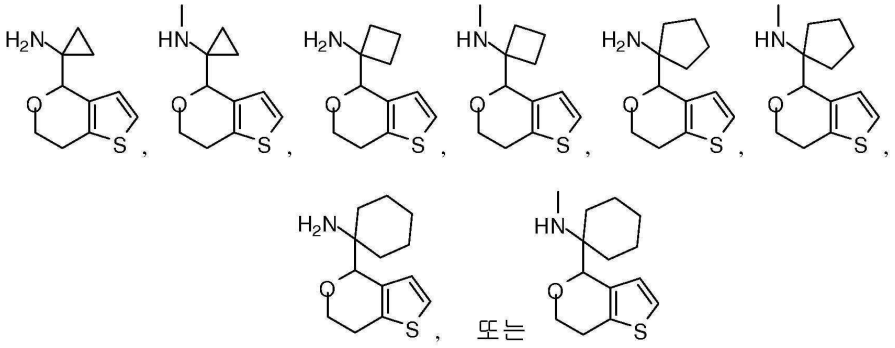
[0147] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 예에는 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 모폴린일, 이미다졸일, 피페라진일, 및 N-메틸-피페라진일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0148] 

[0149] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^3은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 피롤리딘, 예를 들면 비치환된 피롤리딘 및 N-메틸-피롤리딘 포함)를 형성한다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

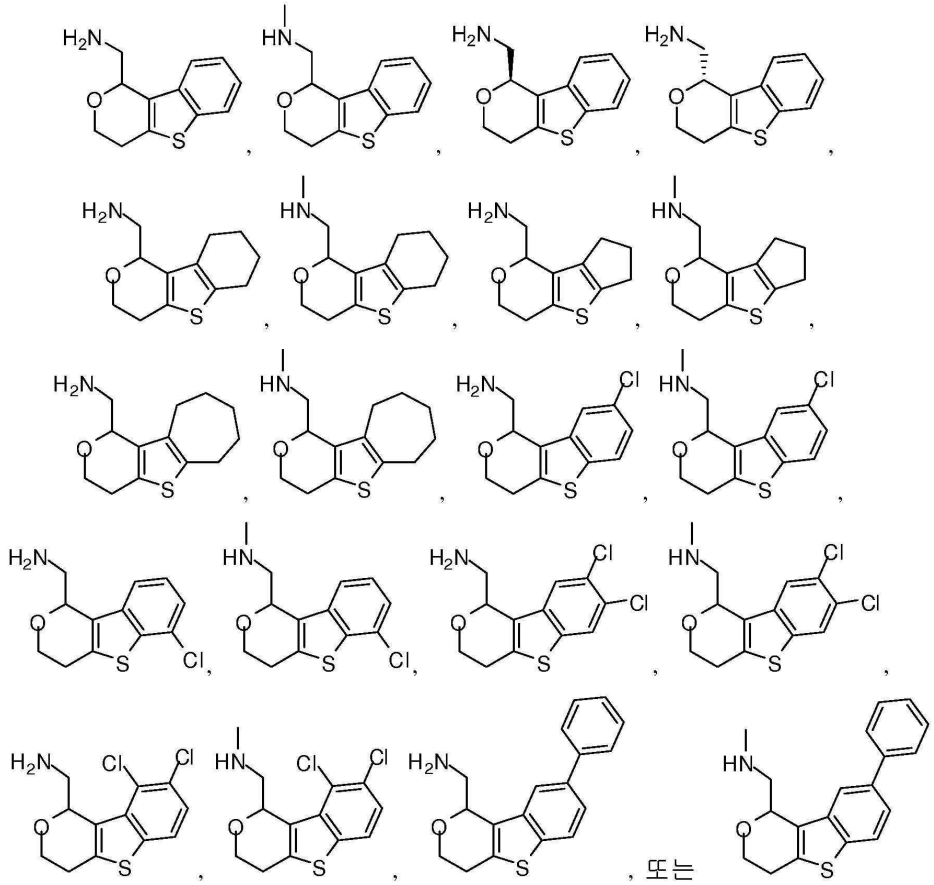
[0151] 

[0152] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 원자와 함께, 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실) 또는 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로푸란일) 고리를 형성하고, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0153] 

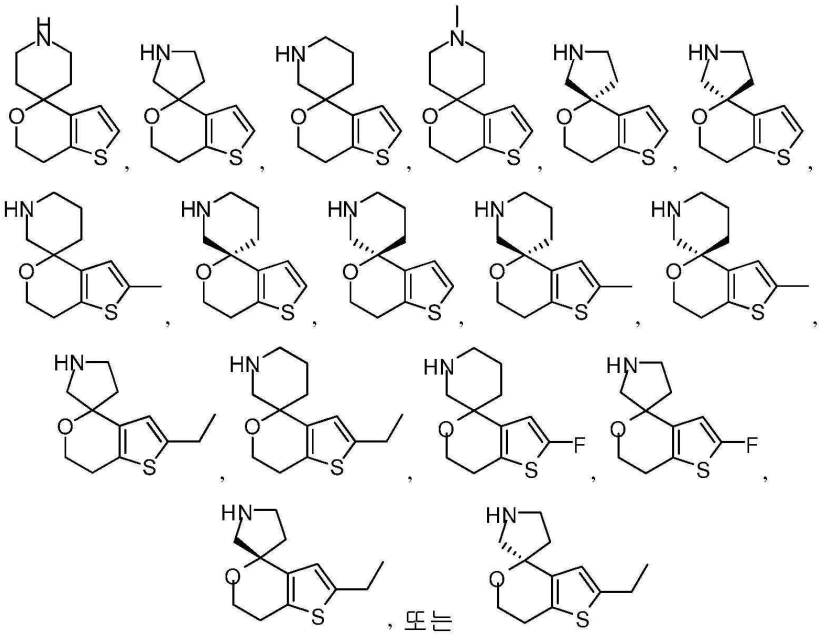
[0154] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴(예컨대, 페닐) 또는 사이클로알킬(예컨대, 5-, 6-, 또는 7-원) 고리를 형성하고, 이들 각각은 임의적으로 (예컨대, 하나 이상의 할로 또는 페닐로) 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴을 형성한다. 예에는 페닐, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 및 사이클로헵텐일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포

함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



[0155]

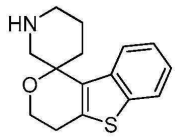
[0156] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성한다. 예에는 피롤리딘일 및 피페리딘일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



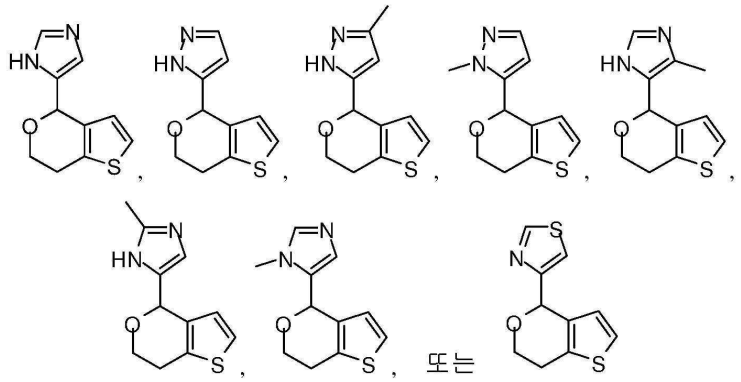
[0157]

[0158] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피

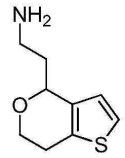
페리딘일)을 형성하고 및 R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴(예컨대, 페닐)을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 헤테로사이클릴을 형성하고, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴을 형성한다. 구체적 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다:

[0159] 

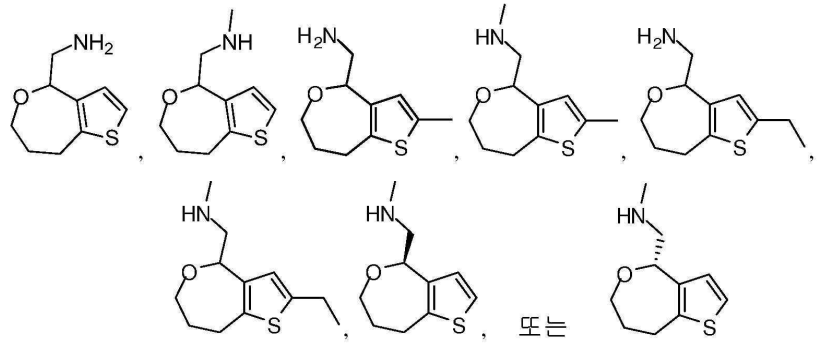
[0160] 하나의 실시양태에서, m은 0이고, R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다. 예에는 이미다졸일, 피라졸일, 또는 티아졸일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0161] 
또는

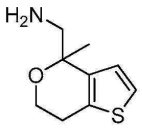
[0162] 하나의 실시양태에서, m은 1이다. 구체적 예는 하기 화합물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다:

[0163] 

[0164] 하나의 실시양태에서, n은 2이다. 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

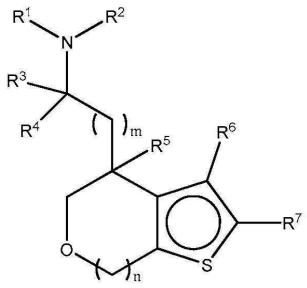
[0165] 
또는

[0166] 하나의 실시양태에서, R^5는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 C_1-C_4 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 메틸이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0167] 

[0168] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIb의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0170] [화학식 IIb]

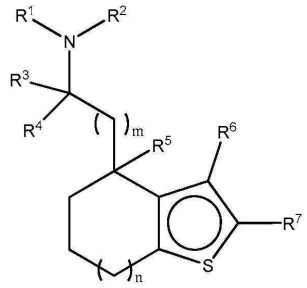
[0171] 

[0172] 상기 식에서,

[0173] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0174] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

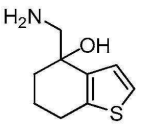
[0175] [화학식 IIc]

[0176] 

[0177] 상기 식에서,

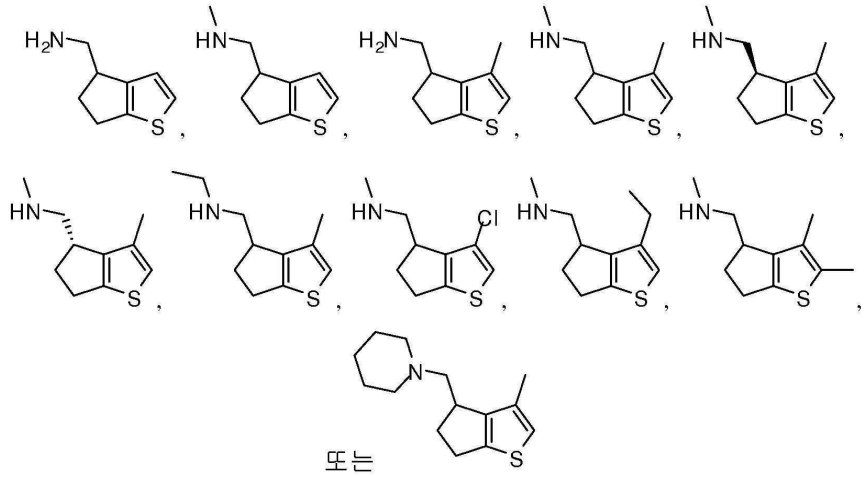
[0178] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0179] 하나의 실시양태에서, R^5는 OH이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0180] 

[0181] 하나의 실시양태에서, R^5는 수소이다.

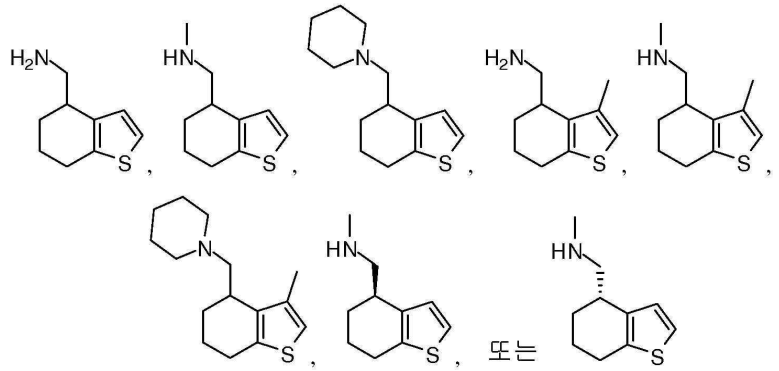
[0182] 하나의 실시양태에서, n은 0이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



또는

[0183]

[0184] 하나의 실시양태에서, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피페리딘일)을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)을 형성한다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

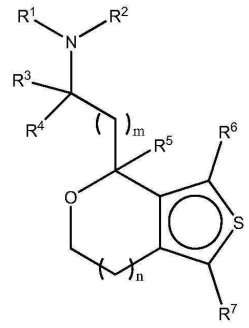


또는

[0185]

[0186] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0187] [화학식 IIIa]

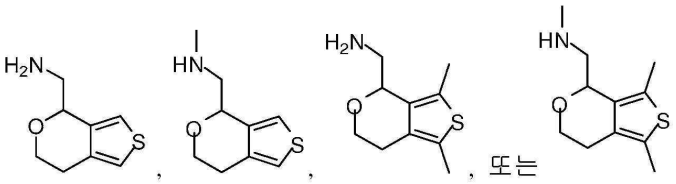


[0188]

[0189] 상기 식에서,

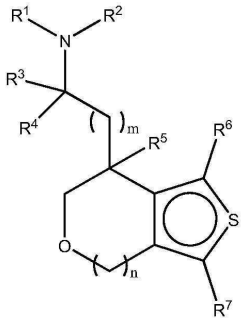
[0190] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0191] 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0192] 

[0193] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIIb의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0194] [화학식 IIIb]

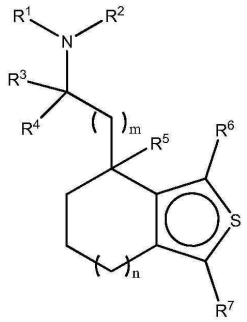
[0195] 

[0196] 상기 식에서,

[0197] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0199] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IIIc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0200] [화학식 IIIc]

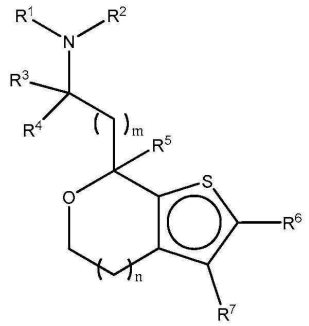
[0201] 

[0202] 상기 식에서,

[0203] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0204] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IVa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0205] [화학식 IVa]



[0206]

[0207] 상기 식에서,

[0208] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0209] 하나의 실시양태에서, m은 0 또는 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 하나의 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 0 또는 1이다. 하나의 실시양태에서, n은 0이다.

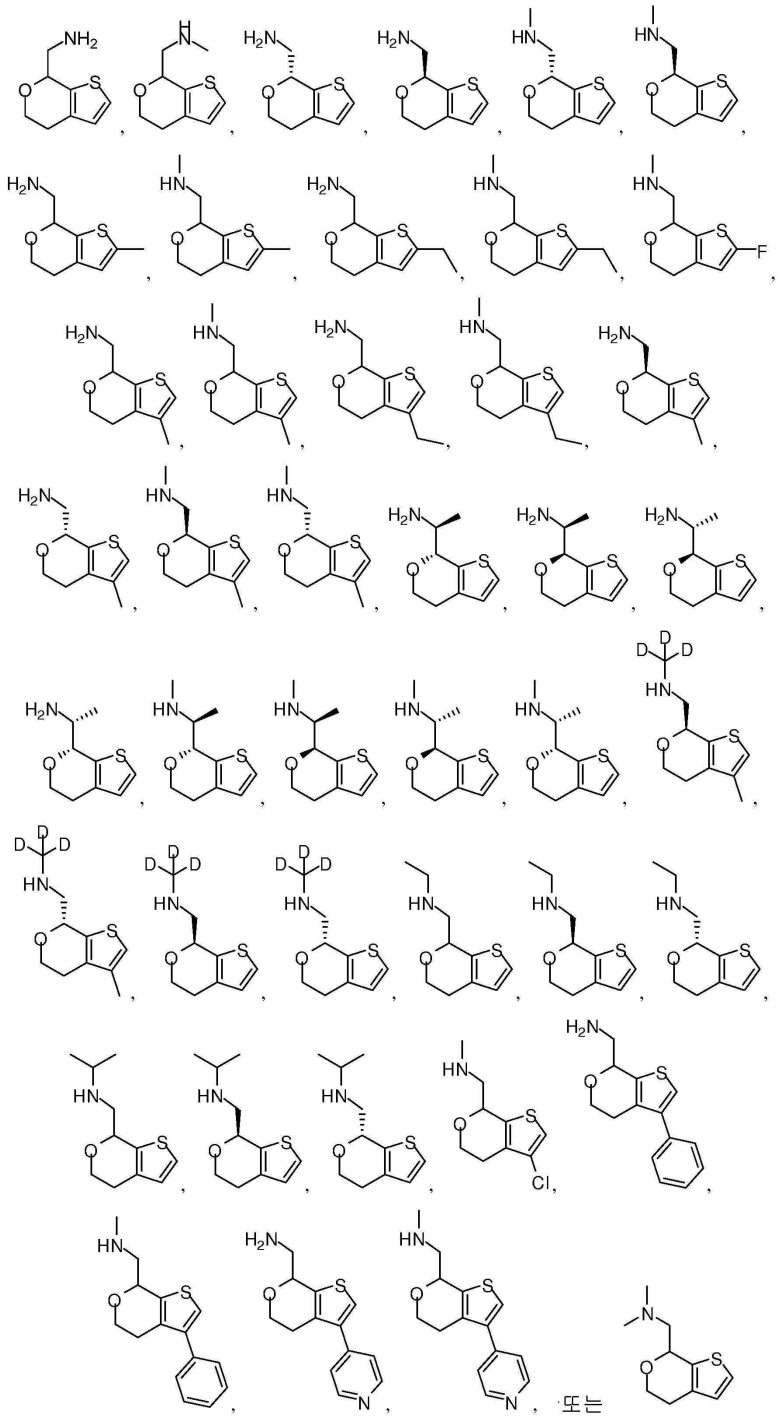
[0210] 하나의 실시양태에서, R^5는 수소이다.

[0211] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필)), 또는 C_3-C_6 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필)이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필))이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬이고, 이때 상기 알킬 내의 하나 이상의 수소(들)는 중수소로 대체된다(예컨대, CD_3).

[0212] 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 수소 또는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 또는 프로필(예컨대, n-프로필 또는 i-프로필))이다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 수소이다.

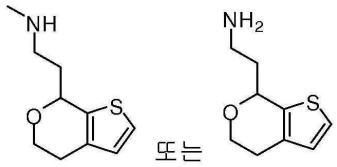
[0213] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 CF_3), 아릴(예컨대, 페닐), 헤테로아릴(예컨대, 피리딜), 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딘일, 피페리딘일, 또는 모폴린일), 알콕실(예컨대, OMe), 또는 아미노알킬(예컨대, NMe_2)이고, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 알콕실, 또는 아미노알킬이다. 하나의 실시양태에서, 상기 C_1-C_4 알킬은 하나 이상의 플루오로로 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CF_3, 에틸, 프로필, 이소프로필, 페닐, 피리딜, 피롤리딘일, 피페리딘일, 모폴린일, 메톡실, 또는 다이메틸아미노이다.

[0214] 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



[0215]

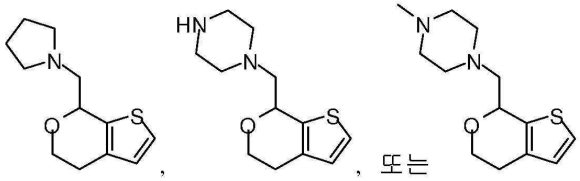
[0216] 하나의 실시양태에서, m은 1이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



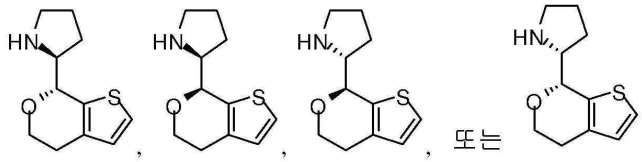
[0217]

[0218] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딘일 또는 피페리딘일)을 형성한다. 예에는 아제티딘일, 피

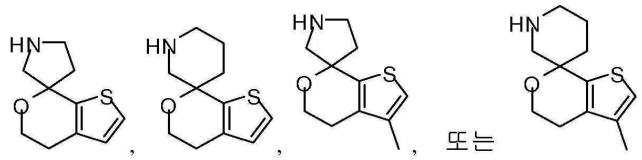
롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 모폴린일, 이미다졸일, 피페라진일, 및 N-메틸-피페라진일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0219] 

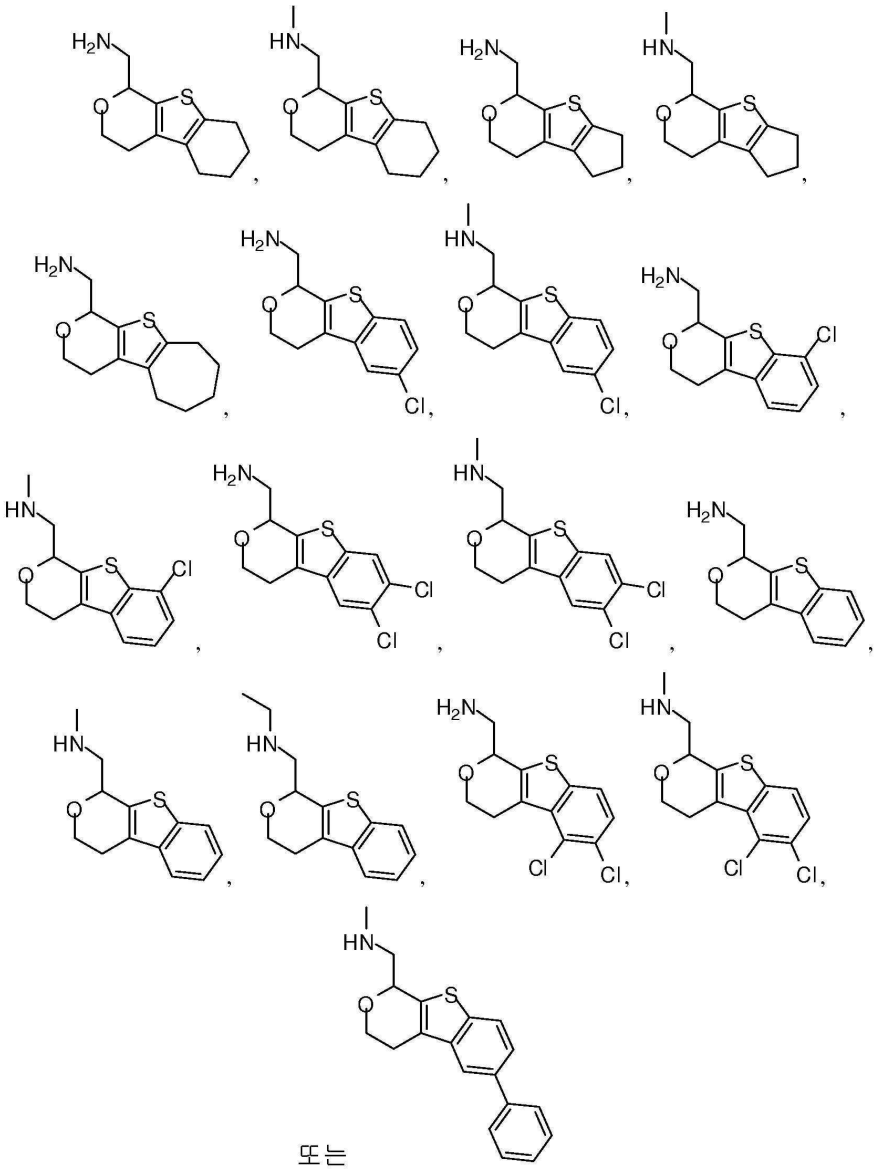
[0220] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^3은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 피롤리딘, 예를 들면, 비치환된 피롤리딘 및 N-메틸-피롤리딘 포함)를 형성한다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0221] 

[0222] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성한다. 예에는 피롤리딘일 및 피페리딘일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0223] 

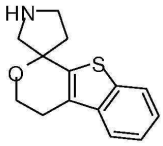
[0224] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴(예컨대, 페닐) 또는 사이클로알킬(예컨대, 5-, 6-, 또는 7-원) 고리를 형성하고, 이들 각각은 임의적으로 (예컨대, 하나 이상의 할로 또는 페닐로) 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴을 형성한다. 예에는 페닐, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 및 사이클로헵텐일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



또는

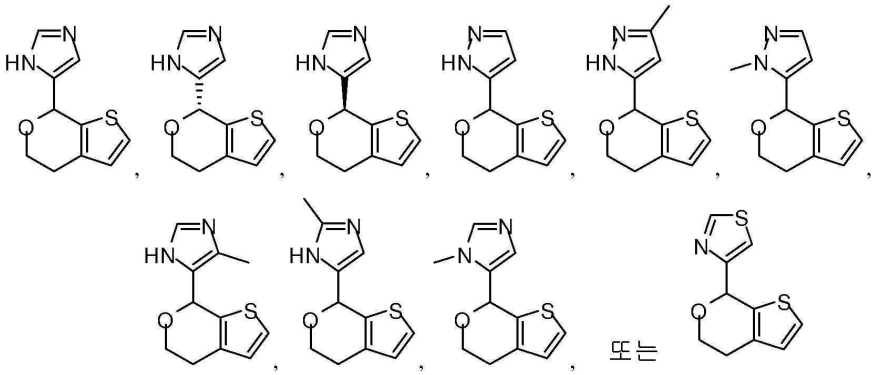
[0225]

[0226] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딘일)을 형성하고, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴(예컨대, 페닐)을 형성한다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



[0227]

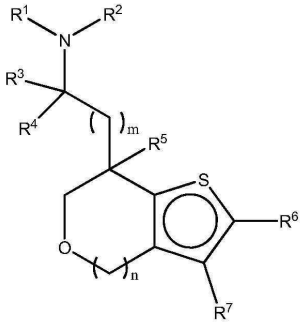
[0228] 하나의 실시양태에서, m은 0이고, R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성한다. 하나의 실시양태에서, 상기 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다. 예에는 이미다졸일, 피라졸일 또는 티아졸일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.



[0229]

[0230] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IVb의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0231] [화학식 IVb]



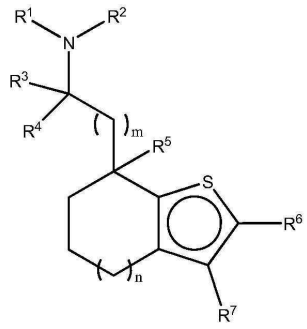
[0232]

[0233] 상기 식에서,

[0234] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0235] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IVc의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0236] [화학식 IVc]

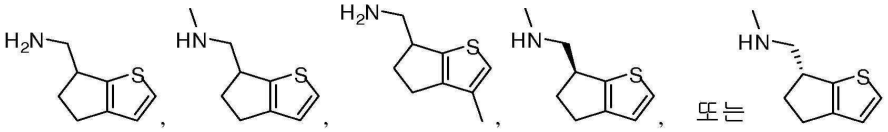


[0237]

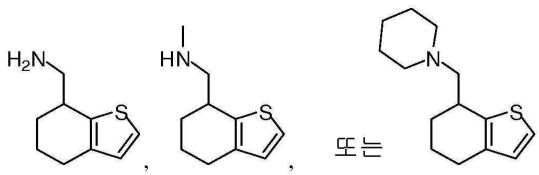
[0238] 상기 식에서,

[0239] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

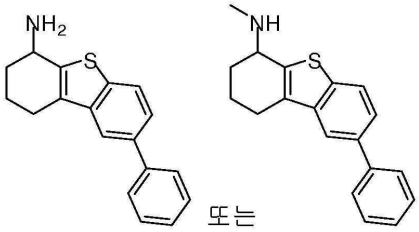
[0240] 하나의 실시양태에서, n은 0이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0241] 

[0242] 하나의 실시양태에서, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피페리딘일)을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

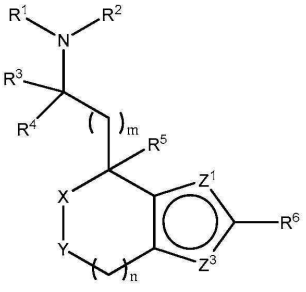
[0243] 

[0244] 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 아릴(예컨대, 페닐) 또는 사이클로알킬(예컨대, 5-, 6-, 또는 7-원) 고리를 형성하고, 이들 각각은 임의적으로 (예컨대, 하나 이상의 할로 또는 페닐로) 치환된다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴을 형성한다. 예에는 페닐, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 및 사이클로헵텐일을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0245] 

[0246] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0247] [화학식 V]

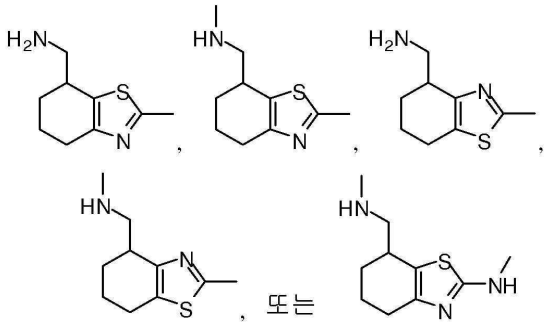
[0248] 

[0249] 상기 식에서,

[0250] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z^1, Z^3, X, Y, m 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

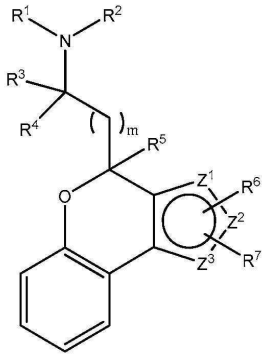
[0251] 하나의 실시양태에서, Z^1은 N이고, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 S이고, Z^3은 N이다. 하나의 실시양태에서, X 및 Y는 CH_2이다. 하나의 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서,

R^3, R^4 및 R^5는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^6은 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸), 또는 임의적으로 치환되는 아미노(예컨대, 아미노알킬, 예를 들면 메틸아미노)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0252] 

[0253] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다:

[0254] [화학식 VI]

[0255] 

[0256] 상기 식에서,

[0257] Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 2개가 C이고, Z^1, Z^2, 및 Z^3 중 하나는 S이고;

[0258] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^8$(이때 R^8은 SO_2알킬 또는 SO_2아릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^1 및 R^2는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0259] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^9$(이때 R^9는 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^3 및 R^4는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고; 또는 (iv) R^3 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고, R^4는 상기 (i) 또는 (ii)이고; 또는 (v) R^3 및 R^4는 함께 결합되어 이중 결합을 형성하고, R^1 및/또는 R^2 및 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로아릴을 형성하고;

[0260] R^5는 (i) 수소, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{10}$(이때 R^{10}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실,

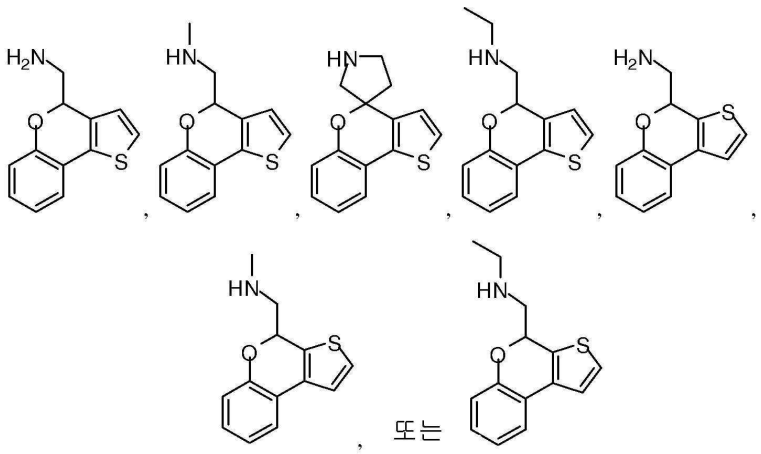
또는 사이클로알콕실이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^5 및 R^1은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0261] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로, (i) 수소, 할로, 알킬, 알콕실, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 또는 아르알킬(이들 각각은 임의적으로 치환됨); 또는 (ii) $-(CH_2)_p-R^{11}$ (이때 R^{11}은 CF_3, CN, 니트로, 아미노, 하이드록실, 사이클로알콕실, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 임의적으로 치환됨)이거나; 또는 (iii) R^6 및 R^7은, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0262] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0263] 각 경우에서의 p는 독립적으로 0, 1, 또는 2이다.

[0264] 하나의 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Z^1, Z^2, Z^3, 및 m은 본원에 정의된 바와 같다. 하나의 실시양태에서, Z^1 및 Z^2는 C이고, Z^3은 S이다. 하나의 실시양태에서, Z^1은 S이고, Z^2 및 Z^3은 C이다. 하나의 실시양태에서, m은 0이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 하나의 실시양태에서, R^3 및 R^4는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^5는 수소이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^5는, 이들이 부착된 원자와 함께, 임의적으로 치환되는 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딘일)을 형성한다. 하나의 실시양태에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, 할로(예컨대, F 또는 Cl), 또는 임의적으로 치환되는 C_1-C_4 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이다. 구체적 예는 하기 화합물들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0265] 

[0266] 나타낸 구조식과 이 구조식을 나타내는 명칭이 일치하지 않는 경우, 나타낸 구조식에 더 중점을 둔다. 또한, 구조식 또는 구조식의 일부의 입체화학이, 예를 들어 굵게 또는 점선으로 표시되지 않는 경우, 그 구조식의 구조 또는 일부는 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 제공된 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 함유하는 경우, 그 화합물은 기하 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체 중 하나 또는 혼합물로서 존재할 수 있다. 구조 이성질체가 상호 전환가능한 경우, 그 화합물은 단일 호변이성질체로서 또는 호변이성질체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이는, 예를 들어 이미노, 케토, 옥심 기를 함유하는 화합물에서는 양성자 호변이성현상의 형태를 취하거나, 또는 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서는 소위 원자가(valence) 호변이성현상의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물이 하나보다 많은 호변이성질 유형으로 나타날 수도 있다.

[0267] 본원에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 순수할 수 있거나(예컨대, 단일 거울상 이성질체 또는 단일 부분입체이성질체), 또는 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 거울상 이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물(예컨대, 두 거울상 이성질체의 라세미체 또는 거울상풍부화된 혼합물; 또는 둘 이상의 부분입체이성질체들의 혼합물)일 수 있다. 일부 경우, 생체내에서 에피머화를 거치는 화합물의 경우, 당해 분야 숙련자는 (R) 형태의 화합물의 투여가 (S) 형태인 화합물의 투여와 동등하다는 것을 알고 있을 것이다. 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술에는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성,

비키랄성 출발 물질로부터의 비대칭 합성, 또는 거울상 이성질체 혼합물의 분할, 예를 들면 키랄 크로마토그래피, 재결정화, 분할, 부분입체이성질체 염 형성, 또는 부분입체이성질체 부가물로의 유도체화 이후 분리가 포함된다.

[0268] 본원에 제공된 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 이는 또한 약학적으로 허용가능한 염으로 제공될 수 있다(예컨대, 문헌[Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]; 및 [Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use, Stahl and Wermuth, ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002] 참조).

[0269] 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용하기에 적합한 산은 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코브산, 아스파트산, L-아스파트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 붕산, 캠포산, (+)-캠포산, 캠포설폰산, (+)-(1S)-캠포-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 사이클로헥산설팜산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 폼산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, D-글루콘산, 글루쿠론산, D-글루쿠론산, 글루탐산, L-글루탐산, α-옥소글루타르산, 글리콜산, 하이푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이소에톤산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 과염소산, 인산, 피로글루탐산, 피로글루탐산, L-피로글루탐산, 사카린산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 황산, 타닌산, 타르타르산, (+)-L-타르타르산, 티오사이안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산 및 발레르산을 포함하나 이로 한정되지 않는다.

[0270] 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용하기에 적합한 염기는, 무기 염기, 예를 들어 수산화 마그네슘, 수산화 칼슘, 수산화 칼륨, 탄산 칼륨, 수산화 아연 또는 수산화 나트륨 또는 암모니아; 및 유기 염기, 예를 들어 1급, 2급, 3급 및 4급 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 콜린, 데안올, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 다이메틸아민, 다이프로필아민, 다이이소프로필아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌다이아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 모폴린, 4-(2-하이드록시에틸)-모폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴뉴클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 2급 아민, 트라이에탄올아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판다이올 및 트로메타민을 포함하나 이로 한정되지 않는다.

[0271] 본원에 사용되고, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에서 용어 "화합물", 예컨대 화학식 I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, V 또는 VI의 화합물은 하기 중 하나 이상을 포함하는 것으로 의도된다: 화합물의 유리 염기 또는 그의 염, 그의 입체이성질체, 2종 이상의 입체이성질체들의 혼합물, 고체 형태(예: 결정 형태 또는 비정질 형태), 2종 이상의 고체 형태의 혼합물, 또는 용매화물(예: 수화물). 특정 실시양태에서, 본원에서 용어 "화합물"은 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태, 예컨대 화합물의 유리 염기 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 입체이성질체, 2종 이상의 입체이성질체들의 혼합물, 고체 형태(예: 결정 형태 또는 비정질 형태), 2종 이상의 고체 형태의 혼합물, 용매화물(예: 수화물), 또는 공결정을 포함하는 것으로 의도된다. 하나의 실시양태에서, 본원에서 언급된 용어 "화합물", 예컨대 화학식 I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, V 또는 VI의 화합물은 이의 용매화물(예: 수화물)을 포함하는 것으로 의도된다.

[0272] 본원에 제공된 화합물은 또한 예를 들면 화학식 I의 화합물의 기능적 유도체이며 생체내에서 모 화합물로 용이하게 전환가능한 전구약물로서 제공될 수 있다. 대개 전구약물은 일부 상황에서 모 화합물에 비해 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에 유용하다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있지만, 모 화합물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 화합물에 비해 약학 조성물에서 향상된 가용성을 가질 수 있다. 전구약물은 다양한 기전, 예컨대 효소적 과정 및 대사성 가수분해에 의해 모 약물로 전환될 수 있다. 문헌[Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294]; [Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977]; ["Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987]; ["Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985]; [Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287]; [Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256]; [Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365]; [Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696]; [Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000]; [Balant et

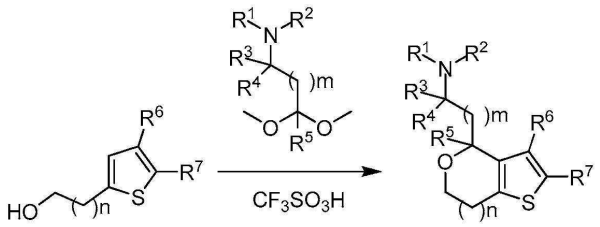
al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53]; [Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209]; [Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12]; [Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39]; [Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96]; [Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38]; [Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130]; [Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381]; [Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325]; [Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877]; [Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59]; [Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421]; [Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94]; [Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273]; [Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73]; [Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151]; [Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148]; [Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155]; [Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80]; 및 [Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507] 참조.

[0273] C. 합성 반응식

[0274] 하기 반응식은 본원에 제공된 화합물의 제조를 위한 예시적인 합성 방법을 제공한다. 당해 분야 숙련자는 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위해 유사한 방법을 사용할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 즉, 당해 분야 숙련자는 시약, 보호기, 반응 조건 및 반응 순서를 적절히 조정하여 목적하는 실시양태를 제조할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 제조 물질의 양에 적합하도록 반응의 규모를 늘이거나 줄일 수 있다.

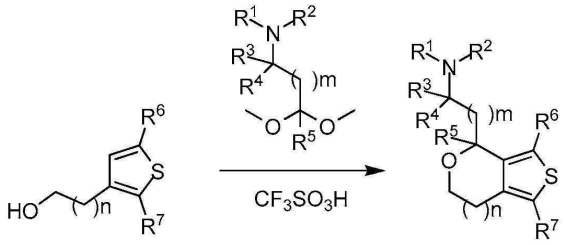
[0275] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지되고/되거나 상업적 공급원으로부터 입수가능한 적합한 출발 물질을 사용하여 하기 반응식 1 내지 3에 따라 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반응식 1 내지 3의 하이드록시알킬 티오펜 출발 물질은 공지되어 있거나 상업적으로 입수가능한 화합물로부터 출발하는 공지의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 반응식 1 내지 3의 아미노-알데하이드 다이메틸 아세탈 출발 물질은 공지되어 있거나 상업적으로 입수가능한 화합물로부터 출발하는 공지의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 다른 아세탈, 예컨데 다이에틸 아세탈도 또한 반응식 1 내지 3의 반응의 출발 물질로서 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 반응은 에터 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서 수행된다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 또는 R^7은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 반응식 1 내지 3의 고리 형성 단계 후에 화학식 I에 기재된 바와 같은 적합한 작용기로 추가로 변환될 수 있다. 이런 변환의 구체적이고 비제한적 예는 실시예의 일반적 절차에 기재되어 있다.

[0276] [반응식 1]



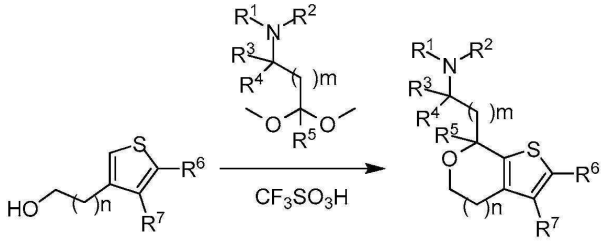
[0277]

[0278] [반응식 2]



[0279]

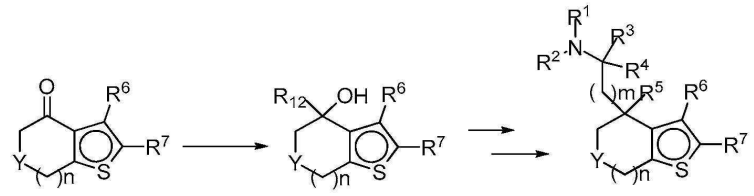
[0280] [반응식 3]



[0281]

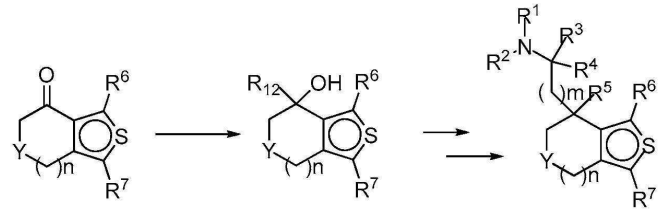
[0282] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지되고/되거나 상업적 공급원으로부터 입수가능한 적합한 친핵성 출발 물질을 사용하여 하기 반응식 4 내지 6에 따라 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R_{12}은 특히, 시아노, 또는 적합한 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반응식 4 내지 6의 티오펜 케톤 출발 물질은 공지되어 있거나 상업적으로 입수가능한 화합물로부터 출발하는 공지의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 반응식 4 내지 6의 하이드록실 화합물은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 또는 R^7은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화학식 I에 기재된 바와 같은 적합한 작용기로 추가로 변환될 수 있다. 이런 변환의 구체적이고 비제한적 예는 실시예의 일반적 절차에 기재되어 있다.

[0283] [반응식 4]



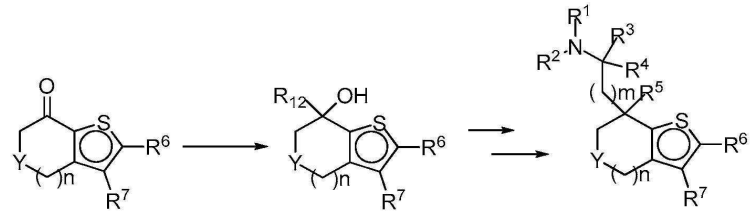
[0285]

[0286] [반응식 5]



[0287]

[0288] [반응식 6]

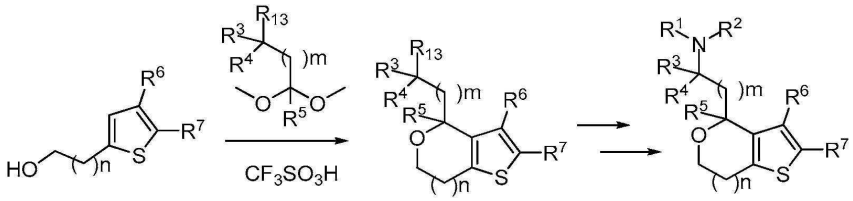


[0289]

[0290] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지되고/되거나 상업적 공급원으로부터 입수가능한 적합한 출발 물질을 사용하여 하기 반응식 7 내지 9에 따라 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R_{13}은 적합한 이탈기, 예컨대, 할로, 예컨대 클로로이거나, 또는 R_{13}은 적합한 이탈기, 예컨대, 토실레이트, 트라이플레이트, 메실레이트, 또는 노실레이트로 변환될 수 있는 기, 예컨대 하이드록실일 수 있거나, 또는 R_{13} 자체는 이런 하이드록실-유도된 이탈기일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반응식 7 내지 9의 하이드록시알킬 티오펜 출발 물질은 공지되어 있거나 상업적으로 입수가능한 화합물로부터 출발하는 공지의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반응식 7 내지 9의 다이메틸 아세탈 출발 물질은 공지되어 있거나 상업적으로 입수가능한 화합물로부터 출발하는 공지의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 다른 아세탈, 예컨데 다이에틸 아세탈도 또한

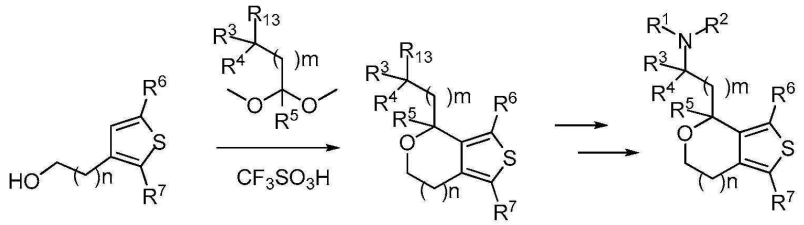
반응식 7 내지 9의 반응의 출발 물질로서 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 하나의 실시양태에서, 상기 반응은 에터 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서 수행된다. 하나의 실시양태에서, 트라이플루오로메틸 설폰산 이외의 다른 산이 반응을 촉진시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 또는 R^7은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화학식 I에 기재된 바와 같은 적합한 작용기로 추가로 변환될 수 있다. 이런 변환의 구체적이고 비제한적 예는 실시예의 일반적 절차에 기재되어 있다.

[0291] [반응식 7]



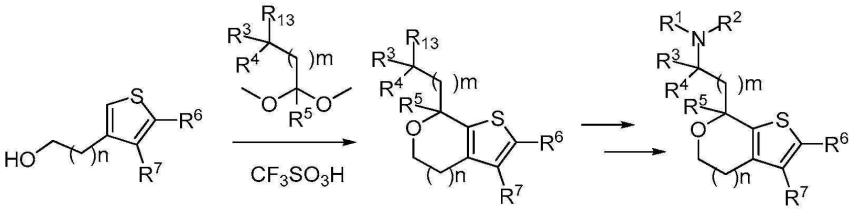
[0292]

[0293] [반응식 8]



[0294]

[0295] [반응식 9]



[0296]

[0297] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 2개 이상의 입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조된다. 하나의 실시양태에서, 상기 입체이성질체 또는 부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 기법(비제한적으로 키랄 컬럼 크로마토그래피 및 키랄 분리 포함)을 이용하여 적합한 키랄 대이온을 갖는 염을 형성함에 의해 분리된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 입체선택적 반응(들)에 따라 제조된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실질적으로 순수한 입체이성질체로서 제조된다.

[0298] D. 치료, 예방 및/또는 관리 방법

[0299] 1. 생체내 분석

[0300] 하나의 실시양태에서, 당업계에 공지된 질병 모델에서 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 상기 질병 모델은 동물 모델이다. 하나의 실시양태에서, 인간에서의 특정 질병의 치료에서의 효능 예상인 동물 모델에서 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 투여하는 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체에 의한 시험 대상(예컨대, 마우스 또는 래트)의 치료를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은, 별개의 동물군(예컨대, 대조군에서 참고 화합물을 투여하고, 시험군에서 본원에 제공된 화합물을 투여함)에서 또는 동일한 동물군(예컨대, 조합 요법)에서 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체, 및 참고 화합물에 의한 시험 대상(예컨대, 마우스 또는 래트)의 치료를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 생체내

활성은 투여량 의존성이다.

[0301] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 정신병의 동물 모델, 예컨대 사전 펄스 억제(PPI) 및 PCP-유발 과다운동에서 활성적이다. 이들 두 가지 모델은 올란자핀(자이프렉사)(문헌[Bakshi and Geyer, Psychopharmacology 1995, 122, 198-201]) 및 퀘타핀(세로쿠엘)(문헌[Swedlow et al., J. Pharm. exp. Ther., 1996, 279, 1290-99])을 비롯한 몇몇 항정신병제의 개발에서 사용되어 왔고, 인간 정신병 환자에서의 효능 예상이다. 하나의 실시양태에서, 정신병의 생체내 모델에서 활성인 화합물은 추가로 최적화되어 생체내 분석에서의 효능 및 약물 유사 특성, 예컨대 용해도 및 친지성을 추가로 개선한다. 특정 질병, 예컨대 정신분열증의 소정의 정확한 분자적 원리가 열악하게 이해되어 있는 경우, 이런 접근법은, 임상에서 인간 효능으로 해석될 수 있거나 없는 구체적 분자 표적에 초점을 맞추지 않고 확립된 효능을 갖는 화합물을 개발하기 위해 예측적이며 매우 유효한 동물 모델을 사용할 수 있다.

[0302] 2. 치료, 예방 및/또는 관리

[0303] 하나의 실시양태에서, 신경학적 장애를 포함하지만 이로 한정되지는 않는 다양한 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 신경학적 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 치료 또는 예방 효과량의 본원에 제공된 조성물 또는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 대상(예컨대, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 대상은 인간이다. 하나의 실시양태에서, 상기 대상은 동물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 대상에서 고도의 뇌 침투성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 유효 농도는 10 nM 미만, 100 nM 미만, 1 μM 미만, 10 μM 미만, 100 μM 미만, 또는 1 mM 미만이다. 하나의 실시양태에서, 화합물의 활성도는 본원에 기재되거나 문헌에 공지된 다양한 당업계에 공지된 동물 모델에서 산정될 수 있다.

[0304] 하나의 실시양태에서, 특정 이론에 구속됨이 없이, 치료, 예방 및/또는 관리는, 인간에서 항정신병 활성의 동물 모델 예상에서 생체내 효능을 보인 본원에 제공된 화합물을 투여함에 의해 수행된다. 항정신병제 개발을 위한 표현형 접근법은 이 방식으로 개발된 항정신병제 클로로프로마진을 사용하여 정신약리학에서 사용되어 왔다. 또한, 표현형 접근법을 이용하여 개발된 화합물이, 덜 예측적이고, 예컨대, 임상적 개발의 후기 단계에서 감소를 초래할 수 있는 소정의 분자 표적에 대한 활성도보다는 약학적 특성 및 생체내 활성도를 확립시켰기 때문에, 표현형 접근법은 전통적인 시험관내 기반 약물 개발 접근법에 의해 개발된 화합물에 대해 장점을 제공할 수 있다.

[0305] 하나의 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체를 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 정신분열증 범주 장애, 급성 정신분열증, 만성 정신분열증, NOS 정신분열증, 정신분열성 인격 장애, 분열형 인격 장애, 망상 장애, 정신병, 정신병적 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적 의학 상태에 기인한 정신병적 장애, 약물-유도 정신병(예컨대, 코카인, 알콜, 암페타민), 정신정동(psychoaffective) 장애, 공격성, 섬망, 파킨슨 정신병, 흥분성 정신병, 뚜렛 증후군, 유기 또는 NOS 정신병, 발작, 초조, 외상후 스트레스 장애, 행동 장애, 신경변성 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 운동이상증, 헌팅턴병, 치매, 기분 장애, 불안증, 정동 장애(예컨대, 우울증, 예를 들면 주요 우울 장애, 기분저하증; 양극성 장애, 예를 들면 양극성 우울 장애; 조증 장애; 계절성 정동 장애; 및 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD)), 강박 장애, 현기증, 간질, 통증(예컨대, 신경병성 통증, 신경병성 통증을 수반하는 민감증, 및 염증성 통증), 섬유근육통, 편두통, 인지 손상, 운동 장애, 하지 불안 증후군(RLS), 다발성 경화증, 수면 장애, 수면 무호흡증, 수면발작, 주간 수면 과다증, 비행 시차증, 약제의 졸음 부작용, 불면증, 물질 남용 또는 의존증(예컨대, 니코틴, 코카인), 중독증, 섭식 장애, 성기능 장애, 고혈압, 구토, 레쉐-니하네병(Lesche-Nyhane disease), 윌슨병, 자폐, 헌팅턴 무도병, 또는 월경전 불쾌증을 포함하는 신경학적 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0306] 하나의 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 정신병, 정신분열증, ADHD, 기분 장애 또는 정동 장애, 예컨대 우울증 및 불안과 관련된 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예컨대, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 사전 펄스 억제(PPI) 시험에서 보이는 DBA/2 마우스의 게이팅 결핍을 개선하고, 메트암페타민-유도된 과다운동 활성도를 역전시킬 수 있다. 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은, 1) 암페타민-유도된 과다운동 활성을 역전시킬 수 있고; 2) 항정신병 제제 및 투여 스파링(dosed sparing)으로서 유용할 수 있고; 3) 주의력을 개선하고 충동성을 조절할 수 있고; 4) ADHD에서의 학습 파라미터를 개선할 수 있고; 5) 학습 능력을 증진시키고 행동

시험에서 불안을 감소시킬 수 있고/있거나; 6) 항-우울제 효과를 가질 수 있다.

[0307] 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 인지 손상과 관련된 장애, 예컨대 알츠하이버병, 파킨슨병, 정신분열증 및 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD) 등을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예컨대, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 수동적 회피, 새로운 물체 인식, 사회적 재인지 및 주의-설정 이동과 같은 친-인지 효과를 가질 수 있다. 또한, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 사회적 기억을 개선하고, 환경 습득을 증가시키고, 스콜폴아민-유발된 결핍을 역전시킬 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 또한 수동적 회피 기억 시험에서 스콜폴아민-유도된 결핍을 역전시킬 수 있다.

[0308] 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 주간 수면 과다증과 관련된 장애, 예컨대 기면증, 파킨슨병, 다발성 경화증, 교대 근무자, 비행 시차증, 다른 약제의 부작용의 완화 등을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들면, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 각성 증진 효과를 가질 수 있다.

[0309] 또 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 불면증과 같은 수면 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들면, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 각성을 개선하고 개선된 수면 패턴을 유발하므로, 따라서 본원에 제공된 화합물은 불면증을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0310] 또 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 약물 남용을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들면, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 래트에서의 메타암페타민 자가-투여를 변경할 수 있으므로, 따라서 본원에 제공된 화합물은 중독성 약물에 대한 갈구를 완화시킬 수 있다.

[0311] 또 다른 실시양태에서, 일반적으로 다른 부류의 정신-자극제와 관련하여 남용 가능성이 적을 수 있는 정신-자극제로서 본원에 제공된 화합물의 사용 방법이 본원에 제공된다. 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 전두엽 피질 영역에서 히스타민, 도파민, 노르에피네프린 및 아세틸콜린의 수준을 증가시키며, 이는 동물 모델에서 나타나는 친-인지 효과 및 각성 효과와 일치한다. 예를 들면, 본원에 제공된 화합물은 전두엽에서는 도파민을 증가시킬 수 있지만, 선조체에서는 그렇지 않다. 본원에 제공된 화합물은 증가된 운동 활성 또는 다른 정신-자극과 관련된 민감성을 유발하지 않을 수 있다.

[0312] 또 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 발작, 간질, 발작, 현기증 및 통증과 같은 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들면, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 펜틸렌테트라졸(PTZ) 및 전기-유발 발작으로부터 보호할 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 인간의 발작 역치를 증가시킬 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 속귀 형성에서 구심 뉴런으로부터의 방전을 감소시킬 수 있다. 또한, 특정 이론에 구속됨이 없이, 본원에 제공된 화합물은 신경병성 통증에 대한 역치를 증가시키는데, 이는 만성 압축 손상(CCI) 모델, 헤르페스 바이러스에 의해 유도된 모델 및 캡사이신에 의해 유도된 이질통 모델에서 나타났다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 이의 진통제 효과가 통증 및 많은 신경병성 통증 장애를 수반하는 민감성을 포함하는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 데 사용된다.

[0313] 또 다른 실시양태에서, 효과량의 본원에 제공된 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 운동 장애, 예컨대 파킨슨병, 하지 불안 증후군(RLS), 헌팅턴 병을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본원에 제공된다.

[0314] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 모델에서 활성이므로, 이를 사용하여 화합물의 활성을 측정하고 신경학적 장애의 치료 효능을 평가할 수 있다. 예를 들면, 모델이 정신병에 대한 것(예컨대, PCP 과다활동 모델 또는 놀람의 사전 펄스 억제 모델)인 경우, 상기 화합물이 비히클에 비해 통계학적으로 상당량으로 마우스에서 PCP 유발된 과다활동을 감소시키는 경우 또는 상기 화합물이 마우스에서 PCP에 의해 유발된 사전 펄스 억제(PPI)의 와해를 역전시키는 경우 상기 화합물은 활성이 있다.

[0315] 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 치료 효과에 영향을 미치는 방법이 본원에 제공된다. 이 방법은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료 효과량을 대상(예컨대, 포유류)에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 치료 효과는, 예를 들면 동물 질환 모델을 포함하는 당해 분야에 공지된 및 본원에 기술된 임의의 모델 시스템을 사용하여 측정될 수 있다.

[0316] 일부 실시양태에서, 신경학적 장애는 우울(예컨대, 주요 우울 장애 또는 기분저하증); 양극성 장애, 계절성 정

동 장애; 인지 결손; 섬유근육통; 통증(예컨대, 신경병성 통증); 정신과적 병태에 의해 생긴 수면 장애를 비롯한 수면 관련 장애(예컨대, 수면 무호흡증, 불면증, 기면증, 탈력발작); 만성 피로 증후군; 주의력 결핍 장애(ADD); 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD); 하지 불안 증후군; 정신분열증; 불안(예컨대, 범 불안 장애, 사회적 불안 장애, 공황 장애); 강박 장애; 외상후 스트레스 장애; 계절성 정동 장애(SAD); 월경전 불쾌 장애; 폐경기 혈관운동 증상(예컨대, 안면홍조 및 야간 발한작용); 신경변성 질환(예컨대, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 근위축성 측삭경화증); 조증 장애; 기분저하증; 순환성 장애; 비만; 또는 물질 남용 또는 의존성(예컨대, 코카인 중독, 니코틴 중독)이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 인지 결손 및 우울증과 같은 동반 질환인 둘 이상의 병태/장애를 치료, 예방 및/또는 관리하는 데 유용하다.

[0317] 신경학적 장애는 비-제한적으로 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 인지, 기억 손상, 기억상실증/건망증, 뇌전증, 의식 장애, 혼수 상태, 주의력 저하, 언어 장애, 레녹스(Lennox) 증후군, 자폐증 및 과운동 증후군을 포함한다.

[0318] 신경병성 통증은 비-제한적으로 대상포진 후 신경통, 복합 부위 통증 증후군/작열통 또는 신경 손상, 환지통, 수근관 증후군 및 말초 신경병증(예컨대, 당뇨성 신경병증 또는 만성 알코올 사용에서 오는 신경병증)을 포함한다.

[0319] 본원에 제공된 방법, 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 치료, 예방 및/또는 관리될 수 있는 다른 예시적인 질환 및 병태는 비-제한적으로 비만; 편두통; 및 남성 또는 여성의 성기능장애, 예컨대 비제한적으로 신경 및/또는 생리학적 요인에 의한 성기능장애, 발기부전, 조루증, 질 건조, 성적 흥분의 부족, 오르가즘 도달 불능, 및 성심리학적 기능장애(예컨대, 비제한적으로 금욕, 억제된 성적 흥분, 억제된 여성 오르가즘, 억제된 남성 오르가즘, 기능성 성교통증, 기능성 질수축증 및 비전형적인 성심리학적 기능장애를 포함)를 포함한다.

[0320] 하나의 실시양태에서, 신경학적 장애는 주간 과다 수면이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 인지 손상이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 기분 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 정동 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 운동 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 정신분열증이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 주의력 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 불안 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 발작이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 정신병이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 간질이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 현기증이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 통증이다. 또 다른 실시양태에서, 신경학적 장애는 신경병성 통증이다. 또 다른 실시양태에서, 신경병성 통증은 당뇨성 신경병이다.

[0321] 하나의 실시양태에서, 신경학적 장애는 신경변성 질환이다. 하나의 실시양태에서, 신경변성 질환은 파킨슨병이다. 또 다른 실시양태에서, 신경변성 질환은 알츠하이머병이다.

[0322] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 상기 화합물에 대한 중독을 일으키지 않으면서 중추신경계의 신경학적 장애를 치료, 예방 및/또는 관리한다.

[0323] 임의의 적합한 투여 경로를 이용하여 환자에게 치료적 또는 예방 효과량의 활성 성분이 제공될 수 있다. 예를 들면, 경구, 점막(예컨대, 비강, 설하, 구강, 직장, 질), 비경구(예컨대, 정맥내, 근육내), 경피 및 피하 경로를 이용할 수 있다. 예시적인 투여 경로는 경구, 경피성 점막을 포함한다. 이와 같은 경로에 적합한 제형은 비-제한적으로 경피 패취형, 점안형, 스프레이 및 에어로졸을 포함한다. 경피성 조성물은 또한 크림, 로션 및/또는 에멀젼의 형태를 취할 수 있으며, 이는 피부에 적용하기에 적합한 접착제에 포함되거나 또는 매트릭스 또는 저장형의 경피 패취에 포함될 수 있는데, 이러한 유형은 그 목적상 당해 분야에 통상적이다. 예시적인 경피성 제형은 "저장형" 또는 "매트릭스형" 패취이고, 이는 피부에 적용되고 특정 시간 동안 마모되어 활성 성분의 목적 양이 침투된다. 패취는, 환자에게 일정량의 활성 성분 투여를 제공할 필요가 있는 경우에 교체될 수 있다.

[0324] 본원에 기재된 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하기 위해 환자에게 투여되는 양은 사용되는 특정 화합물 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 분비 또는 대사 속도, 치료기간, 사용되는 특정 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 상태, 일반 건강 및 치료 환자의 이전 병력, 및 의료 분야에 널리 공지되어 있는 유사 인자들을 비롯한 여러 인자에 따라 다를 것이다.

[0325] 당해 분야 숙련된 의사 또는 수의사는 필요한 효과량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들면, 의사 또는 수의사는 필요한 수준보다 낮은 수준으로 사용되는 화합물의 투여를 개시하여 목적한 치료 효과를 달성하

거나 또는 목적한 효과를 달성할 때까지 용량을 점차 증가시킬 수 있다.

[0326] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물의 적절한 1일 투여량은 치료 또는 예방 효과를 갖기에 효과적인 최소 투여량인 화합물의 양일 것이다. 이와 같은 효과적인 투여량은 일반적으로 상기 기술된 인자들에 따라 다를 것이다. 일반적으로, 환자를 위한 본원에 제공된 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 투여량은 1일 약 0.005 내지 약 5 mg/kg/체중 범위일 것이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 10 내지 약 300 mg/일 범위일 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 20 내지 약 250 mg/일 범위일 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 100 내지 약 300 mg/일 범위일 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 10 내지 약 100 mg/일 범위일 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 25 내지 약 50 mg/일 범위일 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 경구 투여량은 약 50 내지 약 200 mg/일 범위일 것이다. 상기 기재된 각각의 투여 범위는 단일 또는 다중 단위 투여 제형으로서 제형화될 수 있다.

[0327] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 기재된 장애를 치료, 예방 및/또는 관리하기 위해 하나 이상의 제 2 활성제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0328] 3. 약학 조성물 및 제형

[0329] 약학 조성물은 개별적인 단일 단위 제형의 제제로 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 클라스레이트 또는 전구약물을 포함한다. 약학 조성물 및 제형은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0330] 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형은 또한 하나 이상의 부가적 활성 성분을 포함할 수 있다. 또한, 임의적인 제2의 또는 부가적인 활성 성분의 예는 본원에 개시되어 있다.

[0331] 본원에 제공된 단일 단위 제형은 환자에게 경구, 점막(예컨대, 비강, 설하, 질, 구강 또는 직장), 비경구(예컨대, 피하, 정맥내, 볼루스 주사, 근육내 또는 동맥내), 국소(예컨대, 점안제 또는 다른 안과 제제), 경피 또는 피부통과 투여에 적합하다. 제형의 예는 정제; 당의정; 캡슐, 예컨대 연질 탄성 젤라틴 캡슐; 카세; 트로키; 로젠지; 분산액; 좌제; 분말; 에어로졸(예컨대, 비강 스프레이 또는 흡입제); 젤; 현탁액(예컨대, 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼), 용액 및 엘릭시르를 비롯한, 환자에 대한 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 제형; 환자에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 제형; 국소 투여에 적합한 점안제 또는 다른 안과 제제; 및 환자에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 제형을 제공하기 위해 재구성될 수 있는 멸균 고체(예컨대, 결정질 또는 무정형 고체)를 포함되나 이로 한정되지 않는다.

[0332] 제형의 조성, 형상 및 유형은 전형적으로 그의 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 질환의 급성 치료에 사용되는 제형은 이것에 포함되는 하나 이상의 활성 성분을, 동일한 질환의 만성 치료에 사용되는 제형보다 더 많은 양으로 함유할 수 있다. 유사하게, 비경구 제형은 이것에 포함되는 하나 이상의 활성 성분을, 동일한 질환을 치료하기 위해 사용되는 경구 제형보다 더 적은 양으로 함유할 수 있다. 특정 제형을 사용하는 상기 및 다른 방식은 당해 분야 숙련자에게 쉽게 명백할 것이다. 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 참조.

[0333] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 및 제형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 분야 숙련자에게 널리 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비-제한적 예는 본원에 제공된다. 특정 부형제가 약학 조성물 또는 제형으로 혼입되기에 적합한지의 여부는, 제형이 환자에게 투여되는 방식을 비롯한 이에 한정되지 않는 당해 분야에 널리 공지된 여러 인자에 따라 달라진다. 예를 들어, 경구 제형, 예컨대 정제는 비경구 제형에 사용하는 데 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 제형 내의 특정 활성 성분에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 활성 성분의 분해는 락토스와 같은 일부 부형제에 의해서 또는 물에 노출되었을 때 가속화될 수 있다. 1급 또는 2급 아민을 포함하는 활성 성분이 특히 이와 같이 가속 분해되기 쉽다. 따라서, 본 발명은 락토스, 기타 단당류 또는 이당류를 (존재하는 경우) 거의 함유하지 않는 약학 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에 사용된 "무-락토스"란 용어는 (존재하는 경우) 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가시키기에는 불충분한 양의 락토스임을 의미한다.

[0334] 무-락토스 조성물은, 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 예를 들어 문헌[U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002)]에 열거되어 있는 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 무-락토스 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 약학적으로 상용가능하고 약학적으로 허용가능한 양으로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 무-락토스 제형은 활성 성분, 미세결정질 셀룰로오스, 예비-젤라틴화된 전분 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

[0335] 본 발명은 또한 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 제공하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 약학 분야에서는 시간에 따른 제형의 저장 수명 또는 안정성과 같은 특징을 측정하기 위한 장기 저장 시뮬레이션 수단으로서 수분 첨가(예를 들어, 5%)가 널리 허용되고 있다. 예를 들어, 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조. 실제로, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 촉진한다. 따라서, 제형의 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 사용 동안 통상적으로 수분 및/또는 습기를 만날 수 있기 때문에, 물이 제제에 미치는 영향이 매우 중요할 수 있다.

[0336] 무수 약학 조성물 및 제형은 무수 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스, 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물 및 제형은, 제조, 포장 및/또는 저장 동안에 수분 및/또는 습기와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수 상태인 것이 바람직하다.

[0337] 무수 약학 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 물에 대한 노출을 방지하기 위한 공지의 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장함으로써, 이것이 적합한 규정 키트 내에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예컨대, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나 이로 한정되지 않는다.

[0338] 본 발명은 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에서 "안정화제"라고 하는 화합물에는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0339] 부형제의 양 및 유형과 마찬가지로, 제형 내의 활성 성분의 양 및 구체적인 유형은 환자에게 투여될 경로와 같은 (이에 한정되지 않는) 인자에 따라 달라질 수 있다. 하나의 실시양태에서, 제형은 본원에 제공된 화합물을 약 0.10 내지 약 500 mg의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 제형은 본원에 제공된 화합물을 약 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500 mg의 양으로 포함한다.

[0340] 다른 실시양태에서, 제형은 제 2 활성 성분을 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 포함한다. 물론, 제 2 활성제의 구체적인 양은 사용되는 특정 제제, 치료 또는 관리할 질환 또는 장애, 및 본원에 제공된 화합물 및 환자에게 동시 투여되는 임의의 임의적 추가 활성제의 양(들)에 따라 달라질 것이다.

[0341] (a) 경구 제형

[0342] 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 정제(예컨대, 저작성 정제), 당의정, 캡슐과 같은 (이에 한정되지 않는) 독립된 제형, 및 액체(예컨대, 향미 시럽)로서 제공될 수 있다. 이러한 제형은 사전결정된 양의 활성 성분을 함유하고, 당해 분야 숙련자에게 널리 공지된 약제학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)] 참조.

[0343] 본원에 제공된 경구 제형은 통상적인 약학적 배합 기술에 따라 활성 성분을 하나 이상의 부형제와 친밀 혼합물로 조합시킴으로써 제조된다. 부형제는 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 또는 에어로졸 제형에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제 및 착색제를 포함하나 이로 한정되지 않는다. 고체 경구 제형(예컨대, 분말, 정제, 캡슐 및 당의정)에 사용하기에 적합한 부형제의 예는 전분, 당, 미세결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제 및 붕해제를 포함하나 이로 한정되지 않는다.

[0344] 하나의 실시양태에서, 경구 제형은 정제 또는 캡슐이며, 이러한 경우 고체 부형제가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 정제를 코팅할 수 있다. 이러한 제형은 임의의 약제학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 약학 조성물 및 제형은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체, 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합된 후, 필요한 경우에 생성물을 목적한 외관으로 성형함으로써 제조된다.

[0345] 예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의적으로 부형제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계로 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 몰딩시킴으로써 제조될 수 있다.

[0346] 본원에 제공된 경구 제형에 사용될 수 있는 부형제의 예는 결합제, 충전제, 붕해제 및 윤활제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 약학 조성물 및 제형에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 기타 알기네이트, 분말 트래거캔트, 구아 검, 셀룰로오스 및 그의 유도체(예컨대, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 예비-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예컨대, 제 2208 호, 제 2906 호, 제 2910 호), 미세결정질 셀룰로오스 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0347] 적합한 형태의 미세결정질 셀룰로오스는 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105(펜실베니아주 마커스 혹 소재의 에프엠씨 코포레이션(FMC Corporation) 아메리칸 비스코스(American Viscose) 부서 아비셀 영업팀으로부터 입수가능)로 판매되는 물질 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 결합제는 아비셀-RC-581로 판매되는 미세결정질 셀룰로오스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제는 아비셀-PH-103(상표명) 및 스타치(Starch) 1500 LM을 포함한다.

[0348] 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형에 사용하기에 적합한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화된 전분 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 약학 조성물 또는 제형의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

[0349] 붕해제는 수성 환경에 노출되었을 때 분해되는 정제를 제공하기 위해 조성물에 사용될 수 있다. 너무 많은 붕해제를 함유하는 정제는 저장시 붕해될 수 있는 반면, 너무 적게 함유하는 것은 원하는 속도로 또는 원하는 조건 하에서 붕해되지 못할 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 유해하게 변경할 만큼 너무 많지도 않고 너무 적지도 않은 충분한 양의 붕해제를 사용하여 고체 경구 제형을 형성할 수 있다. 붕해제의 사용량은 제제의 유형에 따라 달라지며, 당해 분야 숙련자는 이를 쉽게 인식한다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 붕해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 또는 약 1 내지 약 5 중량%로 포함한다.

[0350] 약학 조성물 및 제형에 사용될 수 있는 붕해제는 아가-아가, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로오스, 고무 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0351] 약학 조성물 및 제형에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 탈크, 수소화 식물성 오일(예컨대, 땅콩 오일, 면실 오일, 해라바기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일), 스테아르산 아연, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 아가 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 부가적인 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔(에어로실200(AEROSIL200), 메릴랜드주 볼티모어 소재의 더블유.알. 그레이스 컴퍼니(W.R. Grace Co.) 제조), 합성 실리카의 응집된 에어로졸(텍사스주 플라노 소재의 데구사 컴퍼니(Degussa Co.) 시판), CAB-O-SIL(메사추세츠주 보스톤 소재의 캐보트 컴퍼니(Cabot Co.)가 판매하는 발열성 이산화규소 제품) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용되는 경우, 윤활제는 이들이 혼입되는 약학 조성물 또는 제형의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용될 수 있다.

[0352] 하나의 실시양태에서, 고체 경구 제형은 본원에 제공된 화합물, 및 임의적 부형제, 예컨대 무수 락토스, 미세결정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카 및 젤라틴을 포함한다.

[0353] (b) 제어된 방출 제형

[0354] 본원에 제공된 활성 성분은 당해 분야 숙련자에게 널리 공지된 전달 장치에 의해 또는 제어 방출 수단에 의해 투여될 수 있다. 그 예는 미국 특허 제 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 및 5,733,566 호(각각 이들을 본원에 참고로 인용함)에 기재된 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 제형은, 원하는 방출 프로파일을 다양한 비율로 제공하기 위해, 예를 들어 하이드로프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 침투성 막, 삼투성 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포좀, 미소구체, 또는 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것들을 비롯한 당해 분야 숙련자에게 공지된 적합한 제어된 방출 제제는 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택

될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 제어된 방출용으로 조정된 정제, 캡슐, 젤캡 및 카플렛과 같은 (이에 한정되지 않는) 경구 투여에 적합한 단일 단위 제형을 제공한다.

[0355] 하나의 실시양태에서, 제어된-방출 약학 제품은 이의 비-제어된 대응물에 의해 달성되는 것에 비해 약물 요법을 개선한다. 또 다른 실시양태에서, 제어된-방출 제제를 의학적 치료에 사용하는 것은 최단 시간 내에 상태를 치유 또는 제어하기 위해 최소의 약물을 사용하는 것을 특징으로 한다. 제어된 방출 제제의 장점은 약물 활성의 연장, 투약 빈도의 감소 및 환자 수용의 증가를 포함한다. 또한, 제어된 방출 제제를 사용하여 작용 개시 시간 또는 다른 특징, 예컨대 약물의 혈중 수준에 영향을 줄 수 있으므로, 따라서 부작용(예컨대, 유해 효과) 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0356] 또 다른 실시양태에서, 제어된-방출 제제는 초기에 원하는 치료적 또는 예방 효과를 즉각적으로 일으키는 양의 약물(활성 성분)을 방출하고, 점진적으로 및 지속적으로 장기간에 걸쳐 상기 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지시키는 다른 양의 약물을 방출하도록 고안된다. 하나의 실시양태에서, 체내의 약물 수준을 일정하게 유지하기 위해, 신체로부터 대사 및 배설되는 약물의 양을 대체하는 속도로 약물을 제형으로부터 방출시킬 수 있다. 활성 성분의 제어된 방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 비롯한 이에 한정되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0357] (c) 비경구 제형

[0358] 비경구 제형은 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내 경로를 비롯한 이에 한정되지 않는 다양한 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비경구 제형의 투여는 오염물에 대한 환자의 자연 방어를 우회하기 때문에, 따라서, 이러한 실시양태에서는 비경구 제형은 무균성이거나 또는 환자에게 투여하기 전에 살균될 수 있다. 비경구 제형의 예는 즉석 주사용 용액, 약학적으로 허용되는 주사용 비히클 중에 바로 용해 또는 현탁되는 건조 제품, 즉석 주사용 현탁액 및 에멀젼을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0359] 비경구 제형을 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당해 분야 숙련자에게 널리 공지되어 있다. 그 예는 USP 주사용수; 수성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거(Ringer's) 주사액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화 링거 주사액; 수-혼화성 비히클, 예컨대 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비-수성 비히클, 예컨대 옥수수 오일, 면실 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0360] 본원에 개시된 활성 성분 중 하나 이상의 용해도를 증가시키는 화합물이 상기 비경구 제형에 도입될 수도 있다. 예를 들어, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체를 사용하여 본원에 제공된 화합물의 용해도를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,134,127 호(이를 본원에 참고로 인용함) 참조.

[0361] (d) 국소 및 점막 제형

[0362] 본원에 제공된 국소 및 점막 제형은 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀젼, 현탁액, 점안제 또는 다른 안과 제제, 또는 당해 분야 숙련자에게 공지된 다른 형태를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)]; 및 [Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)] 참조. 구강 내에서 점막 조직을 치료하는 데 적합한 제형은 구강청결제 또는 경구용 젤로 제형화될 수 있다.

[0363] 본원에 포함되는 국소 및 점막 제형을 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예컨대, 담체 및 희석제) 및 다른 물질은 약학 분야의 숙련자에 널리 공지되어 있고, 주어진 약학 조성물 또는 제형이 적용될 특정 조직에 따라 다르다. 하나의 실시양태에서, 부형제는 비-독성이고 약학적으로 허용가능한 용액, 에멀젼 또는 젤을 형성하기 위한 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 미네랄 오일 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보습제 또는 습윤제가 또한 약학 조성물 및 제형에 첨가될 수 있다. 추가적인 성분의 예는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)] 참조.

[0364] 또한, 약학 조성물 또는 제형의 pH를 조절하여 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선할 수 있다. 또한, 용매 담체의 극성, 이의 이온 강도 또는 장성을 조정하여 전달을 개선할 수 있다. 또한, 스테아레이트와 같은 화합물을 약학 조성물 또는 제형에 첨가하여 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친지성을 변경시킴으로써 전달을 개선할 수 있다. 다른 실시양태에서, 스테아레이트는 제제를 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 또는 전달 강화제 또는 침투 강화제로서 작용할 수 있다. 다른 실시양태에서는, 활성 성분의 염,

용매화물, 전구약물, 포접물 또는 입체이성질체를 사용하여 생성 조성물의 특성을 추가로 조정할 수 있다.

[0365] 4. 키트

[0366] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 활성 성분은 동시에 또는 동일한 투여 경로에 의해 환자에게 투여되지 않는다. 또 다른 실시양태에서는, 적당량의 활성 성분의 투여를 단순화할 수 있는 키트가 제공된다.

[0367] 하나의 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 화합물의 제형을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제 2 활성 성분, 또는 이의 약리학적 활성 변종 또는 유도체, 또는 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0368] 다른 실시양태에서, 키트는 활성 성분을 투여하기 위해 사용될 수 있는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이와 같은 장치의 예는 시린지, 드립 백, 패취 및 흡입기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0369] 키트는 이식용 세포 또는 혈액뿐만 아니라 하나 이상의 활성 성분을 투여하기 위해 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 비경구 투여에 적합한 무-입자 멸균 용액을 형성하기 위해 활성 성분이 용해될 수 있는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 USP 주사용수; 수성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 락테이트화된 링거 주사액; 수-혼화성 비히클, 예컨대 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 비-수성 비히클, 예컨대 옥수수 오일, 면실 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0370] VI. 실시예

[0371] 특정 실시양태가 하기 비-제한적 실시예에 의해 예시된다.

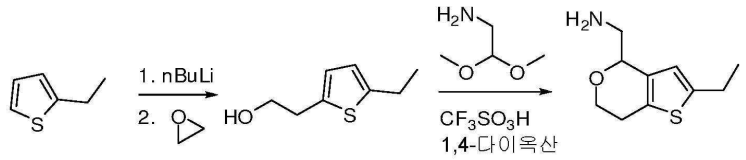
[0372] A. 화합물 합성에 대한 일반적 절차

[0374] 하기 실시예에서는, 달리 기재되지 않는 한, 모든 온도는 섭씨 온도로 개시되고 모든 부 및 퍼센트는 중량에 의한다. 시약은 상업적 공급업체, 예를 들면 시그마-알드리치(등록상표) 케미칼 컴퍼니(Sigma-Aldrich Chemical Company)로부터 구입할 수 있고 달리 기재되지 않는 한 추가 정제 없이 사용할 수 있다. 시약은 또한 당해 분야 숙련자들에게 공지된 표준 문헌 절차에 따라 제조될 수도 있다. 용매는 슈어-실(Sure-Seal; 등록상표) 보틀로 시그마-알드리치(등록상표)로부터 구입할 수 있고 입수한 대로 사용할 수 있다. 모든 용매는 달리 기재되지 않는 한 당해 분야 숙련자들에게 공지된 표준 방법을 사용하여 정제될 수 있다.

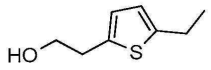
[0375] 하기에 기술되는 반응은 달리 기재되지 않는 한 일반적으로 주위 온도에서 행하였다. 달리 기재되지 않는 한, 일반적으로 반응 플라스크는 주사기를 통해 기재 및 시약을 주입하기 위한 고무 격막으로 막아주었다. 유리-배면 실리카 겔 예비-코팅된 플레이트를 사용하여 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)를 수행하고 적절한 용매 비(v/v)로 용리하였다. 반응은 TLC 또는 LCMS에 의해 평가하고 출발 물질의 소모로 판단하여 종결지었다. TLC 플레이트의 시각화를 UV 광(254 파장)으로 또는 적절한 TLC 시각화 용매, 예컨대 열에 의해 활성화된 염기성 수성 $KMnO_4$ 용액을 사용하여 행하였다. 실리카 겔 60 또는 다양한 MPLC 시스템(예컨대, 바이오테이지(등록상표) 또는 ISCO(등록상표) 분리 시스템)을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(예컨대, 문헌[Still et al., J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)] 참조)를 수행하였다.

[0376] 하기 실시예의 화합물 구조는 양성자 자기 공명 분광법, 질량 분광법, 원소 미량분석법 및 융점 중 하나 이상의 방법에 의해 확인하였다. 양성자 자기 공명(^{1}H-NMR) 스펙트럼은 특정의 자기장 강도에서 작동하는 NMR 분광기를 사용하여 결정하였다. 화학적 변위는 TMS와 같은 내부 표준으로부터 낮은 장 쪽으로 ppm(parts per million, δ) 단위로 보고된다. 다르게는, ^{1}H-NMR은 스펙트럼은 $CDCl_3$ = 7.25 ppm; DMSO-d_6 = 2.49 ppm; C_6D_6 = 7.16 ppm; CD_3OD = 3.30 ppm와 같은 중수소 치환 용매 중의 잔류 양성자로부터의 신호를 참조하였다. 피크 다중도는 s(일중항), d(이중항), dd(이중항의 이중항), t(삼중항), dt(삼중항의 이중항), q(사중항), br(선폭증가) 및 m(다중항)과 같이 지정된다. 결합 상수는 헤르쯔(Hz)로 주어진다. 질량 스펙트럼(MS) 데이터는 APCI 또는 ESI 이온화법과 함께 질량 분석기를 사용하여 수득되었다.

[0377] 1. 일반적 절차 A

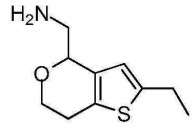
[0378] 

[0379] (a) 2-(5-에틸티오펜-2-일)에탄올의 합성

[0380] 

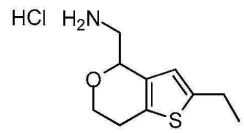
[0381] 0℃에서 무수 다이에틸 에터 중의 2-에틸티오펜(2 g, 17.85 mmol, 1 당량)의 용액에 15분에 걸쳐 n-BuLi(8.6 mL, 21.4 mmol, 헥산 중 2.5 M, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 0℃로 냉각 후, 무수 에터 중 에틸렌 옥사이드(1.1 mL, 21.4 mmol, 1.2 당량)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 다이에틸 에터로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0382] (b) (2-에틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0383] 

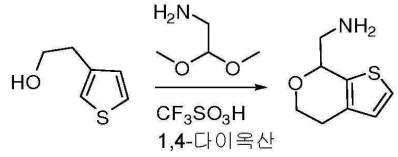
[0384] 0℃에서 2-(5-에틸티오펜-2-일)에탄올(1 g, 6.4 mmol, 1.1 당량) 및 아미노아세트알데하이드 다이메틸아세탈(612 mg, 5.83 mmol, 1 당량)의 용액에 CF_3SO_3H(2.7 g, 17.5 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, Na_2CO_3로써 약 pH 8로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0385] (c) (2-에틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

[0386] 

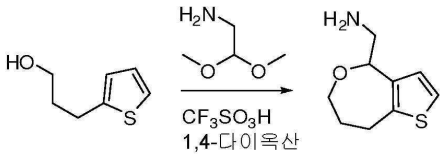
[0387] MTBE 중의 (2-에틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 용액을 0℃에서 10분 동안 기상 HCl로 처리하였다. 침전된 생성물을 진공 여과로 수집하고, 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0388] 2. 일반적 절차 B

[0389] 

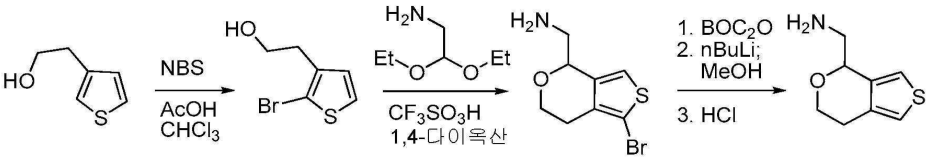
[0390] 2-(티오펜-3-일)에탄올(7.5 mmol), 아미노 아세탈(11.25 mmol) 및 트라이플산(1.70 mL, 15 mmol)을 7.5 mL 1,4-다이옥산(무수)에서 결합시켰다. 검은 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 후 포화 수성 K_2CO_3 용액에 천천히 부었다. 그 용액을 EtOAc(3 x 50 mL)로 세척하고, 합친 EtOAc 세척물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조질 생성물을 MeOH에 용해시키고, 다이옥산 중 4M HCl(10 mL)을 첨가하였다. 그 용액을 약 4 mL로 농축시키고, MTBE(30 mL)를 첨가하였다. 그 용액을 초음파 처리하고, 황갈색 침전물을 여과하고, MTBE로 세척하고, 진공에서 건조시켰다.

[0391] 3. 일반적 절차 C

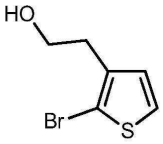
[0392] 

[0393] 마이크로파 바이알 내의 1,4-다이옥산 중 3-(티오펜-2-일)프로판-1-올(1 g, 7.0 mmol) 및 아미노 아세탈(0.84 g, 7.0 mmol)에 CF_3SO_3H(0.8 mL, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 마이크로파 반응기에서 110 ℃에서 15분 동안 가열하고, 이 시점에서 혼합물을 냉각시키고, 10% KOH(수성)로 염기성으로 만들고, 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 비고리화된 부산물과 혼합된 조질 생성물을 수득하였다. 합친 갈색 액체를 표준 프로토콜에 따라 Boc-보호시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 비고리화 및 고리화된 생성물의 혼합물을 수득하였다. 목적하는 7원 고리 화합물을 RP-HPLC(아세토니트릴 중 0.1% 수성 NH_4HCO_3)로 단리시켰다.

[0394] 4. 일반적 절차 D

[0395] 

[0396] (a) 2-(2-브로모티오펜-3-일)에탄올의 합성

[0397] 

[0398] 0℃에서 NBS(0.58 g, 3.3 mmol)를 $CHCl_3$:AcOH(1:1 v/v; 9 mL) 중 2-(티오펜-3-일)에탄올(0.4 g, 3.1 mmol)에 첨가하고, 생성 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(포화 수성)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 위치순수(regiopure) 브로모티오펜을 수득하였다.

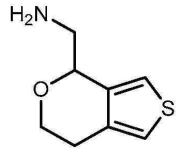
[0399] (b) (1-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,4-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0400] 

[0401] 브로모티오펜(0.31 g, 1.5 mmol) 및 아미노아세트알데하이드 다이에틸 아세탈(0.3 g, 2.25 mmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)과 합쳤다. CF_3SO_3H(0.45 g, 3.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 22℃에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 혼합물을 10% KOH(수성)로 염기성으로 만들고, 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 조질 아민 생성물을 수득하였다.

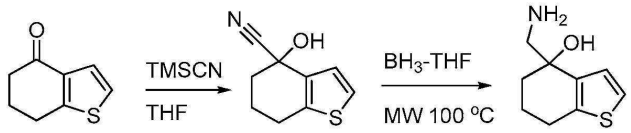
[0402] Boc-보호를 표준 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0403] (c) (6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,4-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

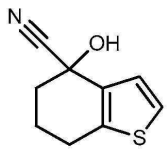
[0404] 

[0405] -78℃에서 THF(16 mL) 중 정제된 Boc-보호된 브로모티오펜(0.16 g, 0.45 mmol)에 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 0.4 mL, 1.0 mmol)를 첨가하고, 생성 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 MeOH(2 mL)를 첨가하고, 반응을 약 22℃로 가온시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 RP-HPLC(아세토니트릴 중 0.1% 수성 NH_4HCO_3)에 의한 정제를 위해 MeOH에 재용해시켰다. Boc-보호된 물질을 이후 HCl(1,4-다이옥산 중 4.0 M, 5 mL)을 사용하여 탈보호시키고, 생성 HCl 염을 MTBE(50 mL)로 침전시키고, 여과하고, 백색 분말로서 단리하였다.

[0406] 5. 일반적 절차 E

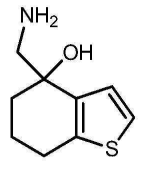
[0407] 

[0408] (a) 4-하이드록시-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-카보니트릴의 합성

[0409] 

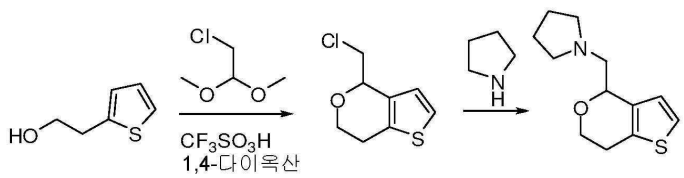
[0410] CH_2Cl_2(4 mL) 중의 6,7-다이하이드로벤조[b]티오펜-4(5H)-온(0.5 g, 3.3 mmol) 및 트라이메틸아민 N-옥사이드(0.074 g, 0.99 mmol)에 TMSCN을 적가하였다. 생성 혼합물을 22℃에서 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 전체 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 침착시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 목적 시아노하이드린 화합물을 수득하였다.

[0411] (b) 4-(아미노메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-올의 합성

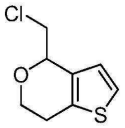
[0412] 

[0413] 0℃에서 THF(6.5 mL) 중의 시아노하이드린 화합물(0.59 g, 3.3 mmol)에 LAH(1.0 M THF, 6.5 mL)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 K_2CO_3 포화 수용액에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 목적 아미노 알콜을 수득하고, 이를 RP-HPLC(아세토니트릴 중 0.1% 수성 폼산)로 추가 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 폼산 염을 수득하였다.

[0414] 6. 일반적 절차 F

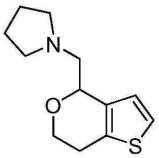
[0415] 

[0416] (a) 4-(클로로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란의 합성

[0417] 

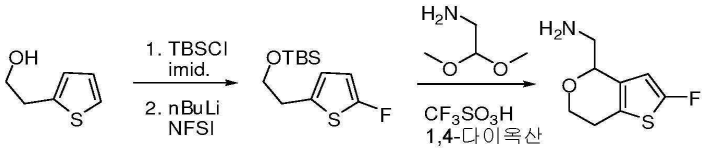
[0418] 일반적 절차 A에 따라 2-(티오펜-2-일) 에탄올 및 클로로아세트알데하이드 다이에틸 아세탈로부터 표제 화합물을 합성하였다.

[0419] (b) 1-((6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸)피롤리딘의 합성

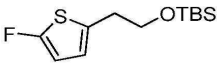
[0420] 

[0421] 밀봉관 내의 DMF(50 mL) 중의 4-(클로로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란(1 g, 5.305 mmol, 1 당량), 피롤리딘(11.3 g, 159.1 mmol, 30 당량) 및 NaI (50 mg)의 혼합물을 130℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, H_2O에 붓고, pH를 2N HCl로써 약 2로 조정하였다. 생성 용액을 EtOAc로 세척하였다. 그 후 수성 층을 pH 9-10으로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조질 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다. 수집된 HPLC 분획의 유기 휘발물의 제거 후에, 잔존 수성 상의 pH를 포화 Na_2CO_3 용액으로써 약 8로 조정하였다. 그 수용액을 EtOAc(3 회)로 추출하였다. 합친 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로써 건조시키고, 농축시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0422] 7. 일반적 절차 G

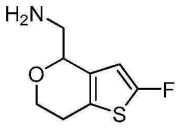
[0423] 

[0424] (a) 3급 부틸 (2-(5-플루오로티오펜-2-일)에톡시)다이메틸실란의 합성

[0425] 

[0426] CH_2Cl_2(12 mL) 중의 2-티오펜-2-에탄올(1.28 g, 10 mmol)에 TBSCl(1.66 g, 11 mmol)을 첨가 후, 이미다졸(1.36 g, 20 mmol)을 첨가하고, 생성된 흐린 혼합물을 1시간 동안 22℃에서 교반하였다. 반응 완료 시에, 혼합물을 NH_4Cl(포화 수성)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 $NaHCO_3$(포화 수성), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 조질의 보호된 알콜을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0427] (b) (2-플루오로-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

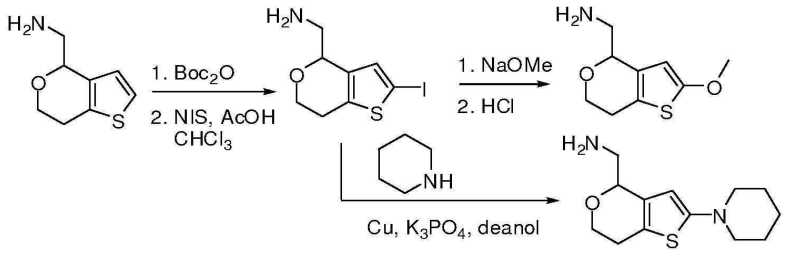
[0428] 

[0429] -78℃에서 무수 Et_2O(20 mL) 중의 실릴 보호된 2-(티오펜-2-일)에탄올(0.96 g, 4.0 mmol)을 n-BuLi(헥산 중 2.5 M, 2.38 mL)을 첨가하고, 생성된 황색 용액을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 이 시점에서 NFSI(2.5 g, 7.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간에 걸쳐 22℃로 가온시켰다. 생성물 형성을 GC-MS로 모니터링하였다. 생성

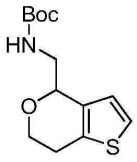
물이 더 이상 생성되지 않을 때에, 반응을 MeOH로 켄칭하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 플루오르화 및 비플루오르화된 TBS-보호된 에탄올의 혼합물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져 갔다.

[0430] 일반적 절차 A를 따라 CF_3SO_3H의 존재 하에서 고리화를 수행하였다. 아미노 피란의 플루오르화 및 비플루오르화된 혼합물의 단리 시에, 아민 작용기를 메탄올 중 10% NEt_3 의 존재 하에 Boc_2O로 보호시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 플루오르화 및 비플루오르화된 생성물의 혼합물을 수득하고, 이를 RP-HPLC(아세토니트릴 중 0.1% 수성 폼산)로 추가 정제하여 플루오르화된 순수 유사체를 수득하였다. 정제된 플루오르화된 유사체 상의 Boc-보호기를 표준 절차를 이용하여 제거하여 상응하는 아민을 수득하였다.

[0431] 8. 일반적 절차 H

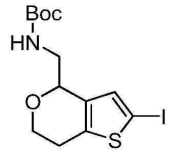
[0432] 

[0433] (a) 3급 부틸 (6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 합성

[0434] 

[0435] THF(50 mL) 중의 (6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민(6.3 g, 37.3 mmol, 1 당량), Boc_2O(8.9 g, 40.8 mmol, 1.1 당량), 및 DMAP(10 mg)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0436] (b) 3급 부틸 (2-요오도-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 합성

[0437] 

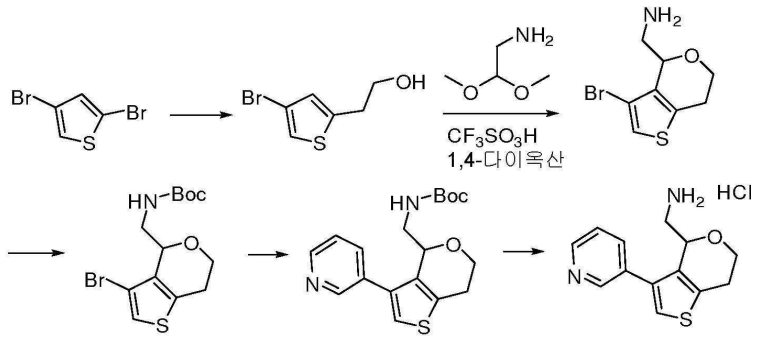
[0438] $CHCl_3$(50 mL) 중의 3급 부틸 (6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트(2.9 g, 1.3 mmol, 1 당량), NIS(5.2 g, 2.2 mmol, 2 당량), 및 AcOH(3 mL)의 용액을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 트라이에틸 아민으로 중화시키고, 농축시키고, 물로 희석하였다. 혼합물을 n-헥산으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물(3 g)을 수득하였다.

[0439] (c) (2-(피페리딘-1-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0440] 

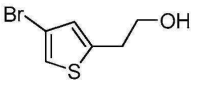
[0441] 2-다이메틸아미노-에탄올(디아놀)(5 mL) 중의 3급 부틸 (2-요오도-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-메틸카밤에이트(400 mg, 1.0 mmol, 1 당량), 피페리딘(2 mL), Cu 금속(6.4 mg, 1 mmol, 0.1 당량), 및 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$(539.3 mg, 2.34 mmol, 2.3 당량)의 혼합물을 밀봉관 내에서 28시간 동안 85℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세

테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, Al_2O_3 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. Boc 보호기를 표준 조건 하에 HCl로 제거하여 생성물 (2-(피페리딘-1-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민을 수득하였다.



[0442]

[0443] (a) 2-(4-브로모티오펜-2-일)에탄올의 합성



[0444]

[0445] -78℃에서 무수 에터 중의 2,4-다이브로모티오펜(1 g, 4.13 mmol)의 용액에 n-BuLi(1.66 mL, 4.13 mmol)를 적가하였다. -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 옥시란(0.32 mL, 에터 중 19.28 mmol/mL)을 신속하게 반응 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 농축시키고, 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0446] (b) (3-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성



[0447]

[0448] 일반적 절차 A에 따라 2-(4-브로모티오펜-2-일)에탄올 및 아미노-아세트알데하이드 다이메틸아세탈로부터 표제 화합물을 합성하였다.

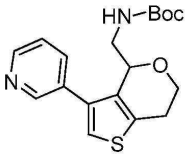
[0449] (c) 3급 부틸 (3-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 합성



[0450]

[0451] 일반적 절차 H에 따라 (3-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

[0452] (d) 3급 부틸 (3-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일) 메틸카밤에이트의 합성



[0453]

[0454] 일반적 절차 J에 따라 3급 부틸 (3-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트로부터 표제 화합물을 합성하였다.

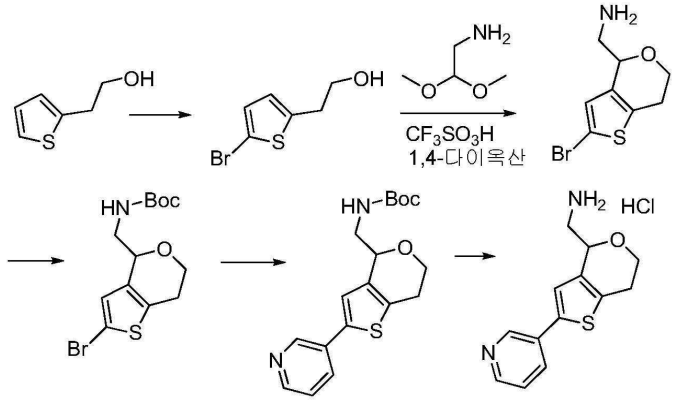
[0455] (e) (3-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성



[0456]

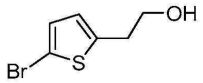
[0457] 일반적 절차 J (e)에 따라 3급 부틸 (3-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일) 메틸카밤에이트로부터 표제 화합물을 합성하였다.

[0458] 10. 일반적 절차 J



[0459]

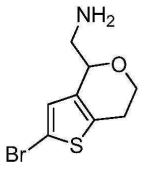
[0460] (a) 2-(5-브로모티오펜-2-일)에탄올의 합성



[0461]

[0462] 실온에서 $CHCl_3$ 중의 2-(티오펜-2-일)에탄올(3 g, 23.4 mmol, 1 당량) 및 HOAc(5 mL)의 용액에 NBS를 분획 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, $CHCl_3$으로 2회 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0463] (b) (2-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성



[0464]

[0465] 일반적 절차 A에 따라 2-(5-브로모티오펜-2-일)에탄올 및 아미노아세트알데하이드 다이메틸아세탈로부터 표제 화합물을 합성하였다.

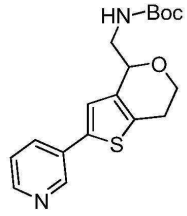
[0466] (c) 3급 부틸 (2-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 합성



[0467]

[0468] 일반적 절차 H에 따라 (2-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민으로부터 표제 화합물을 합성하였다.

[0469] (d) 3급 부틸 (2-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 합성

[0470] 

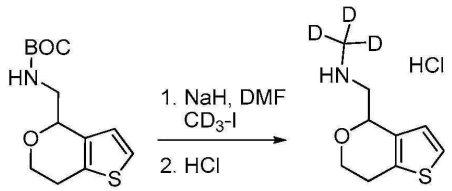
[0471] 1,4-다이옥산 중의 3급 부틸 (2-브로모-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트(500 mg, 1.44 mmol), 피리딘-3-보론산(351 mg, 2.88 mmol), $Pd(OAc)_2$ (33 mg), PPh_3(170 mg, 0.65 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 3 mL의 H_2O 중 457 mg의 Na_2CO_3를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 100 mL의 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0472] (e) (2-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민 의 HCl 염의 합성

[0473] 

[0474] MeOH 중의 3급 부틸 (2-(피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트의 용액에 HCl 용액(10 mL, MeOH 중 5 N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 고체를 침전시켰다. 그 고체를 진공 여과로 수집하고, EtOAc로 세척하여 목적 생성물을 수득하였다.

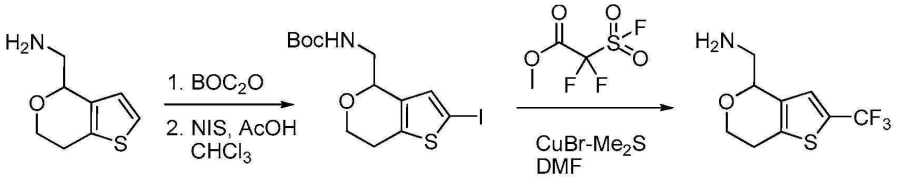
[0475] 11. 일반적 절차 K

[0476] 

[0477] 3급 부틸 (6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메틸카밤에이트(1.96 mmol)를 무수 DMF(20 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 86 mg, 2.15 mmol)를 1 분획 첨가하고, 생성된 오렌지 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 중수소화된 메틸 요오다이드(133 μL, 2.15 mmol)를 첨가하고, 생성 혼합물을 2 내지 3일에 걸쳐 교반하였다. 약 65시간 후, 혼합물을 H_2O(30 mL)에 붓고, Et_2O(2 x 30 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(1 x 20 mL)로 추출하고, 유기 상을 합치고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조질 물질을 바이오테이지 시스템(헥산 중 0 내지 50% EtOAc 구배로 용리) 상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 Boc-보호된 물질을 수득하였다.

[0478] BOC 보호된 물질(340 mg, 1.04 mmol)을 MTBE(10 mL) 중에 용해시키고, 다이옥산 중의 HCl(4 M, 1.5 mL)을 첨가하였다. 생성 용액을 2일 동안 교반한 후, 포화 수성 Na_2CO_3(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 40 mL)로 세척하였다. 합친 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조질 N-듀테로메틸 화합물을 MTBE(10 mL) 중에 용해시키고, 다이옥산 중의 HCl(4 M, 454 μL, 1.04 당량)을 첨가하였다. 생성된 회백색 침전물을 여과에 의해 수집하고, MTBE로 세척하고, 그 후 진공에서 건조시켜 중수소화된 생성물의 순수 HCl 염을 수득하였다.

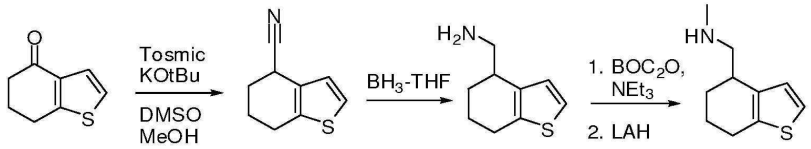
[0479] 12. 일반적 절차 L



[0480]

[0481] 밀봉된 마이크로파 바이알 내에서 상기 요오도티엔일 화합물(0.22 g, 0.55 mmol, 일반적 절차 H를 이용하여 제조됨), 메틸-2,2-다이플루오로-2-(플루오로설폰일)아세테이트(0.21 g, 1.1 mmol) 및 CuBr · Me_2S(0.023 g, 0.11 mmol)를 무수 DMF(5 mL)와 합쳤다. 생성 혼합물을 90℃에서 10분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 반응이 5% 완료된 것으로 LC-MS로 결정되었다. 반응 혼합물을 100℃에서 40분 동안 마이크로파 반응기로 재처리하고, 이 시점에서 반응은 95% 완료된 것으로 LC-MS로 결정되었다. 반응 혼합물을 Et_2O(50 mL)로 희석하고, 유기 층을 $NaHCO_3$(포화 수성)로 세척한 후, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로써 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 조질 트라이플루오로메틸 생성물을 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 순수 트라이플루오로메틸 생성물을 수득하고, 그 후 HCl(1,4-다이옥산 중 4 M, 5 mL)을 사용하여 탈보호시키고, 생성된 HCl 염을 MTBE(50 mL)로 침전시키고, 여과하고, 백색 분말로서 단리하였다.

[0482] 13. 일반적 절차 M



[0483]

[0484] (a) 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-카보니트릴의 합성

[0485] MeOH(330 mL) 및 DMSO(10 mL) 중의 상기 환형 케톤(1.0 g, 6.6 mmol)의 용액에 소분획으로 Tosmic(1.7 g, 8.7 mmol), 이어서 KOtBu(2.5 g, 26.3 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 25℃에서 36시간 동안 교반하고, 이 시점에서 휘발물질의 벌크를 진공에서 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 H_2O로 희석하였다. 유기물을 NH_4Cl(포화 수성), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 목적하는 니트릴 화합물을 수득하였다.

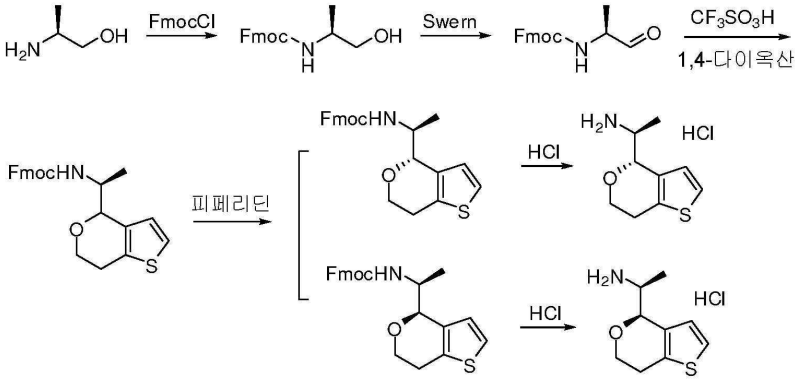
[0486] (b) (4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-일)메탄아민의 합성

[0487] 생성된 니트릴(0.3 g, 1.8 mmol)을, 10 mL의 추가 THF로 20 mL로 희석된 과량의 BH_3 · THF(10 mL, 10 mmol)를 사용하여 1급 아민으로 환원시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응을 켄칭하기 위해 K_2CO_3(포화 수성)를 조심스럽게 첨가하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 황색 오일을 RP-HPLC로 추가 정제하여 1급 아민 화합물을 수득하였다.

[0488] (c) N-메틸-1-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-일)메탄아민의 합성

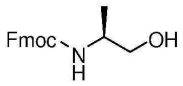
[0489] 상기 1급 아민을 MeOH 중의 10% NEt_3 용액 중에서 과량의 Boc_2O로 보호시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 모든 휘발물질을 진공에서 제거하였다. 조질 물질을 10 mL THF에 취하였다. THF 중의 1M LAH(20 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응을 켄칭하기 위해 K_2CO_3(포화 수성)를 조심스럽게 첨가하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 층을 $NaHCO_3$로 세척하고, 염수로써 건조시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 황색 오일을 RP-HPLC로 추가 정제하여 2급 아민 화합물을 수득하였다.

[0490] 14. 일반적 절차 N



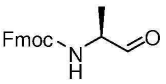
[0491]

[0492] (a) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일(메틸)카밤에이트의 합성

[0493] 

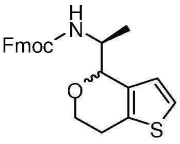
[0494] 0℃에서 1,4-다이옥산 및 물(25 mL / 25 mL) 중의 (S)-2-아미노프로판-1-올(2 g, 26.6 mmol) 및 Na_2CO_3(5.6 g, 53.2 mmol)의 혼합물에 FmocCl(10.2 g, 39.9 mmol)을 첨가하고, 그 후 생성 혼합물을 점차적으로 실온으로 가온시켰다. 아민이 완전히 소비된 후(TLC로 지시됨), 물(25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.1 g, 90%)을 수득하였다.

[0495] (b) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 메틸 (3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카밤에이트의 합성

[0496] 

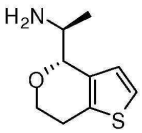
[0497] -65℃에서 무수 DCM(10 mL) 중의 옥살릴 클로라이드(1.89 g, 15.0 mmol) 의 용액에 무수 DCM(10 mL) 중의 DMSO(1.2 g, 15.0 mmol)를 적가하였다. 30분 동안 교반 후, 무수 DCM(20 mL) 중의 N-Fmoc (S)-2-아미노프로판-1-올(3.0 g, 10.0 mmol)을 적가하였다. 2시간 동안 교반한 후, Et_3N(3.0 g, 30 mmol)을 적가하고, 그 후 혼합물을 점진적으로 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 물로 처리하고, DCM(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물(2.8 g, 94.9%)을 수득하였다.

[0498] (c) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-2-메틸프로필(메틸)카밤에이트의 합성

[0499] 

[0500] 일반적 절차 A에 따라 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 메틸 (3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카밤에이트로부터 표제 화합물을 합성하였다. 부분입체이성질체성 생성물을 이 단계에서 RP-HPLC로 분리하였다.

[0501] (d) (S)-1-((S)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)에탄아민의 합성

[0502] 

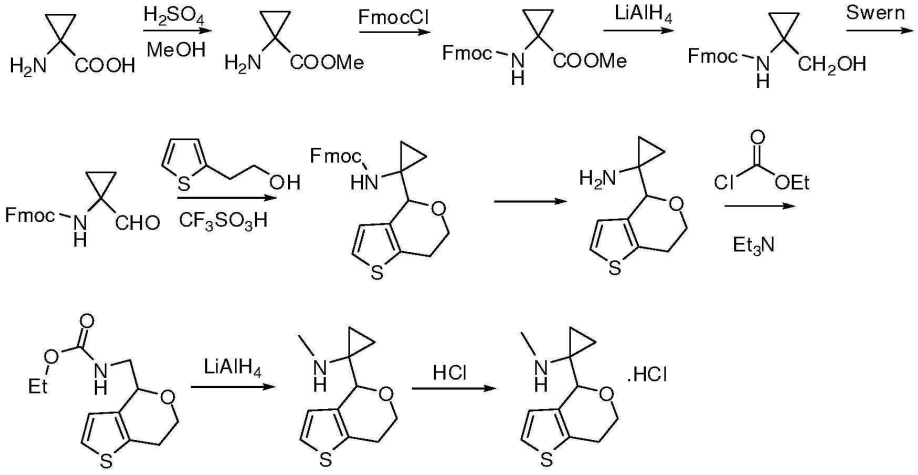
[0503] 0℃에서 CH_3CN(10 mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (5)-1-((5)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)에틸카밤에이트(885 mg, 3.0 mmol)의 용액에 피페리딘(382 mg, 4.5 mmol)을 적가하였다. 밤새 교반 후, 반응 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(450 mg, 82%)을 수득하였다.

[0504] (e) (S)-1-((S)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)에탄아민의 HCl 염의 합성

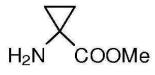
[0505] 

[0506] 에터(50 mL) 중의 (S)-1-((S)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)에탄아민(450 mg, 2.5 mmol)의 용액을 0℃에서 10분 동안 기상 HCl로 처리하였다. 침전된 고체를 진공 여과로 수집하고, 건조시켜 표제 생성물(460 mg, 84%)을 수득하였다.

[0507] 15. 일반적 절차 O

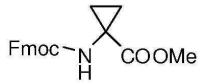
[0508] 

[0509] (a) 메틸 1-아미노사이클로헥산카복실레이트의 합성

[0510] 

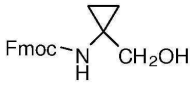
[0511] MeOH(50 mL)에 0℃에서 $SOCl_2$(8.8 g, 75.1 mmol)을 적가하고, 이어서 1-아미노사이클로프로판카복실산(5.0 g, 49.8 mmol)을 1 분획 첨가하였다. 생성 혼합물을 1 내지 3시간 동안 환류시켰다. 반응 용액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물의 염(5.8 g, 100%)을 수득하였다.

[0512] (b) 메틸 1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카본일아미노)사이클로헥산카복실레이트의 합성

[0513] 

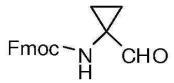
[0514] 0℃에서 1,4-다이옥산(50 mL) 및 물(50 mL) 중의 메틸 1-아미노사이클로프로판카복실레이트(5.8 g, 50.4 mmol) 및 Na_2CO_3(8.0 g, 74.6 mmol)의 혼합물에 FmocCl(19.4 g, 75.2 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시켰다. 아민이 완전 소비된 후(TLC로 지시됨), 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3 x 60 mL)으로 추출하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(15 g, 88%)을 수득하였다.

[0515] (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(하이드록시메틸)사이클로헥실카밤에이트의 합성

[0516] 

[0517] -5℃에서 THF(100 mL) 중의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(메톡시카본일)-사이클로프로필카밤에이트(15 g, 44.5 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(1.0 g, 26.3 mmol)를 분획 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반 후, 물(10 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.3 g, 90%)을 수득하였다.

[0518] (c) (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-폼일사이클로헥실카밤에이트의 합성

[0519] 

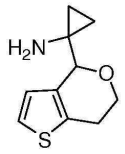
[0520] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0521] (d) (9H-플루오렌-9-일)메틸 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)사이클로헥실카밤에이트의 합성

[0522] 

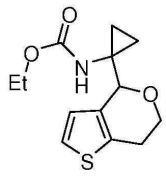
[0523] 표제 화합물을 일반적 절차 A (b)에 따라 합성하였다.

[0524] (e) 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)사이클로헥산아민의 합성

[0525] 

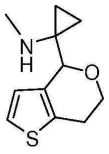
[0526] 표제 화합물을 일반적 절차 N (d)에 따라 합성하였다.

[0527] (f) 에틸 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)사이클로헥실카밤에이트의 합성

[0528] 

[0529] 0℃에서 무수 DCM(20 mL) 중의 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-사이클로프로판아민(1 g, 5.1 mmol) 및 Et_3N(0.8 g, 7.5 mmol)의 용액에 에틸 클로로폼에이트(0.8 g , 7.5 mmol)를 적가하였다. 0℃에서 4시간 동안 교반 후, 물(20 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 83%)을 수득하였다.

[0530] (g) 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N-메틸사이클로헥산아민의 합성

[0531] 

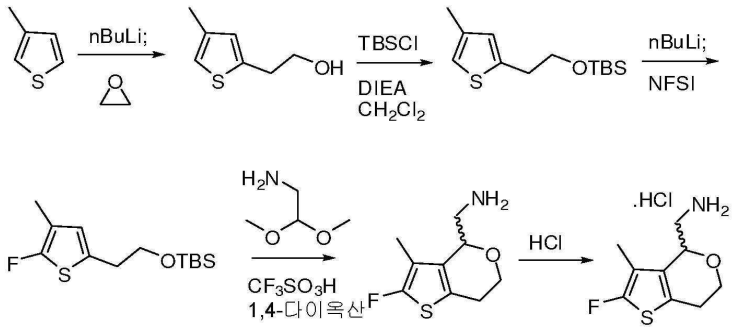
[0532] 0℃에서 N_2 하에 무수 THF(20 mL) 중의 에틸 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)사이클로프로필카밤에이트(1.1 g, 4.1 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(152 mg, 4.0 mmol)를 1분획 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 물(5 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 84%)을 수득하였다.

[0533] (h) 1-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N-메틸사이클로헥산아민의 HCl 염의 합성

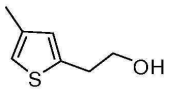
[0534] 

[0535] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0536] 16. 일반적 절차 P

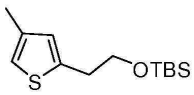
[0537] 

[0538] (a) 2-(4-메틸티오펜-2-일)에탄올의 합성

[0539] 

[0540] -65℃에서 무수 에터(250 mL) 중의 3-메틸티오펜(5 g, 51.0 mmol)의 용액에 n-BuLi(25 mL, THF 중 2.5 N)을 적가하였다. 1시간 동안 교반 후, 옥시란(2.7 g, 61.3 mmol)을 1분획 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 그 후 반응을 물로 켄칭시켰다. 층의 분리 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(6.2 g, 86%)을 수득하였다.

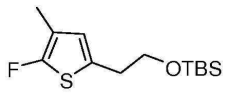
[0541] (b) 3급 부틸다이메틸 (2-(4-메틸티오펜-2-일)에톡시)실란의 합성

[0542] 

[0543] 0℃에서 무수 DCM(50 mL) 중의 2-(4-메틸티오펜-2-일)에탄올(3.0 g, 21.1 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(4.1 g, 31.7 mmol)의 용액에 무수 DCM(20 mL) 중 TBSCl(4.8 g, 32.0 mmol)을 적가한 후, 혼합물을 점진적으로 실온으로 가온시켰다. 알콜이 완전히 소비된 후, 물(10 mL)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 DCM(3x100 mL)로 추

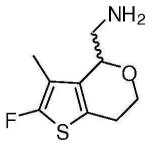
출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.1 g, 94%)을 수득하였다.

[0544] (c) 3급 부틸 (2-(5-플루오로-4-메틸티오펜-2-일)에톡시)다이메틸실란의 합성

[0545] 

[0546] -5℃에서 무수 THF(30 mL) 중의 (2-(4-메틸티오펜-2-일)에톡시)(3급 부틸)다이메틸실란(5.1 g, 19.9 mmol)의 용액에 LDA(THF 중의 20 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 교반 후, 무수 THF(10 mL) 중의 NFSI(9.4 g, 29.8 mmol)를 적가하고, 생성 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(15 mL)로 켄칭시키고, 생성 혼합물을 EtOAc(3x100 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.7 g, 68%)을 수득하였다.

[0547] (d) (2-플루오로-3-메틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0548] 

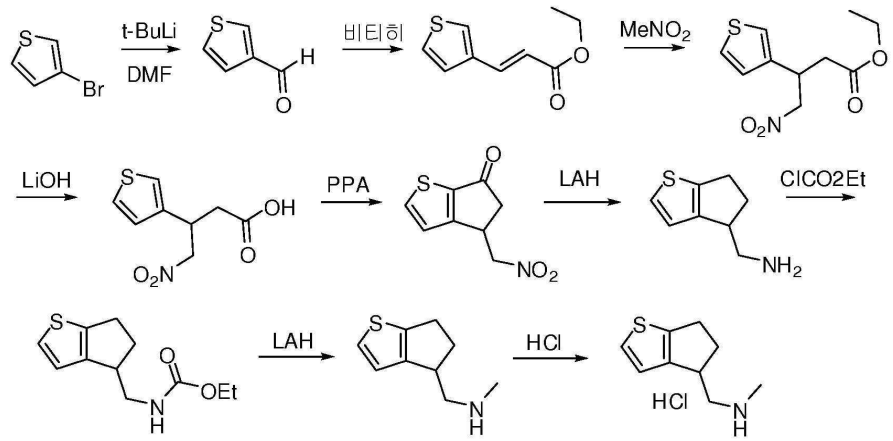
[0549] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 합성하였다.

[0550] (e) (2-플루오로-3-메틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

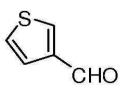
[0551] 

[0552] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0553] 17. 일반적 절차 Q

[0554] 

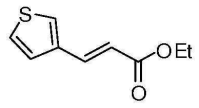
[0555] (a) 티오펜-3-카복스알데하이드의 합성

[0556] 

[0557] -65℃에서 무수 THF(20 mL) 중의 3-브로모티오펜(0.65 g, 4.0 mmol)의 용액에 15분에 걸쳐 t-BuLi(3.5 mL, 8.8 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였다. -65℃에서 30분 동안 교반한 후, DMF(0.32 g, 4.4 mmol)를 적가하고, 반응물을 -65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 혼합물을 다이에틸 에터로 추출하였

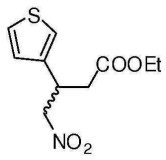
다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0558] (b) 에틸 3-(티오펜-3-일)아크릴레이트의 합성

[0559] 

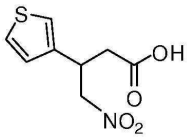
[0560] 0℃에서 THF(500 mL) 중의 티오펜-3-카브알데하이드(10 g, 89.3 mmol)의 용액에 에틸 (트라이페닐포스포란일리덴)아세테이트(35 g, 100.5 mmol)를 분획 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(13.6 g, 83%)을 수득하였다.

[0561] (c) 에틸 4-니트로-3-(티오펜-3-일)부타노에이트의 합성

[0562] 

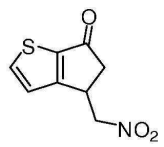
[0563] CH_3NO_2(20 mL) 중의 에틸 3-(티오펜-3-일)아크릴레이트(5 g, 27.5 mmol)의 용액에 트리톤 B(5 mL)를 N_2 하에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 그 후 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.3 g, 65%)을 수득하였다.

[0564] (d) 4-니트로-3-(티오펜-3-일)부탄산의 합성

[0565] 

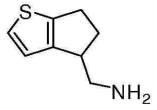
[0566] 0℃에서 MeOH(40 mL) 중의 에틸 4-니트로-3-(티오펜-3-일)부타노에이트(4.3 g, 18.2 mmol)의 용액에 3 N 수성 NaOH(10 mL)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 2 N HCl을 첨가하여 pH를 3 내지 4로 조정하고, 이어서 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 그 용액을 농축시켜 표제 화합물(3.4 g, 87%)을 수득하였다.

[0567] (e) 4,5-다이하이드로-4-(니트로메틸)사이클로펜타[b]티오펜-6-온의 합성

[0568] 

[0569] DCE(20 mL) 중의 4-니트로-3-(티오펜-3-일)부탄산(3.4 g, 15.9 mmol)의 용액에 PPA(20 g)를 첨가하고, 생성 혼합물을 밤새 환류시켰다. 농축 후, 반응 혼합물을 고체 NaOH로 처리하고, 이어서 물을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 74%)을 수득하였다.

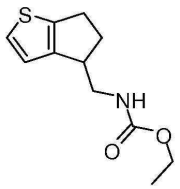
[0570] (f) (5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)메탄아민의 합성

[0571] 

[0572] 0℃에서 무수 THF(30 mL) 중의 4,5-다이하이드로-4-(니트로메틸)사이클로펜타[b]티오펜-6-온(2.3 g, 11.7

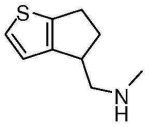
mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(0.5 g 13.1 mmol)를 1분획 첨가하였다. 그 후 생성 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응을 물로 켄칭하고, 여과하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 72%)을 수득하였다.

[0573] (g) 에틸 (5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)메틸카밤에이트의 합성

[0574] 

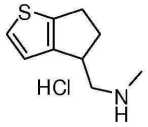
[0575] 표제 화합물을 일반적 절차 O (g)에 따라 합성하였다.

[0576] (h) 1-(5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0577] 

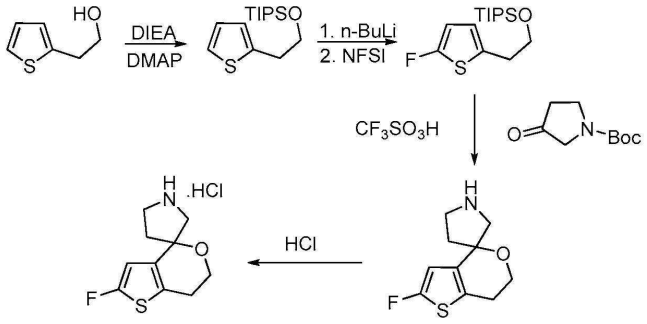
[0578] 표제 화합물을 일반적 절차 O (h)에 따라 합성하였다.

[0579] (i) 1-(5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)-N-메틸메탄아민의 HCl 염의 합성

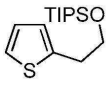
[0580] 

[0581] 표제 화합물을 일반적 절차 N (e)에 따라 합성하였다.

[0582] 18. 일반적 절차 R

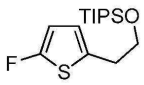
[0583] 

[0584] (a) 트라이이소프로필(2-(티오펜-2-일)에톡시)실란의 합성

[0585] 

[0586] 표제 화합물을 일반적 절차 P에 따라 합성하였다.

[0587] (b) (2-(5-플루오로티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란의 합성

[0588] 

[0589] 표제 화합물을 일반적 절차 P에 따라 합성하였다.

[0590] (c) 2'-플루오로-6',7'-다이하이드로스피로[피롤리딘-3,4'-티에노[3,2-c]피란]의 합성

[0591] 

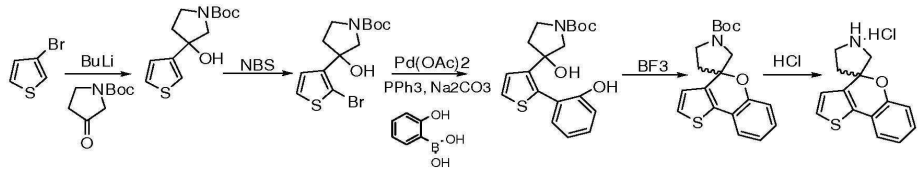
[0592] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 합성하였다.

[0593] (d) 2'-플루오로-6',7'-다이하이드로스피로[피롤리딘-3,4'-티에노[3,2-c]피란]의 HCl 염의 합성

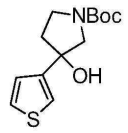
[0594] 

[0595] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0596] 19. 일반적 절차 S

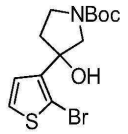
[0597] 

[0598] (a) 3급 부틸 3-하이드록시-3-(티오펜-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성

[0599] 

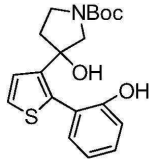
[0600] -65℃에서 N_2 하에서 무수 에터(200 mL) 중의 3-브로모티오펜(10 g, 61.8 mmol) 의 용액에 n-BiLi를 적가하였다. -65℃에서 1시간 동안 교반한 후, 무수 에터(80 mL) 중 3급 부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(13.7 g, 74.2 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0℃로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하고, 에터로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(9.8 g, 59%)을 수득하였다.

[0601] (b) 3급 부틸 3-(2-브로모티오펜-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1- 카복실레이트의 합성

[0602] 

[0603] 0℃에서 AcOH(10 mL) 및 $CHCl_3$(10 mL) 중의 3급 부틸 3-하이드록시-3-(티오펜-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 18.6 mmol)의 용액에 NBS(5.0 g, 27.9 mmol)를 분획 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 Na_2SO_3 및 물로 처리하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.4 g, 84%)을 수득하였다.

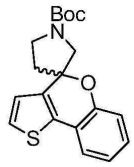
[0604] (c) 3급 부틸 3-하이드록시-3-(2-(2-하이드록시페닐)티오펜-3-일)피롤리딘- 1-카복실레이트의 합성



[0605]

[0606] 다이옥산(10 mL) 및 물(10 mL) 중 3급 부틸 3-(2-브로모티오펜-3-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(5 g, 13.8 mmol), $Pd(OAc)_2$(31 mg, 0.14 mmol), Ph_3P(147 mg, 0.42 mmol), 2-하이드록시페닐보론산(1.74 g, 27.6 mmol) 및 Na_2CO_3(2.9 g, 27.6 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 3시간 동안 환류시켰다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 수회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.4 g, 88%)을 수득하였다.

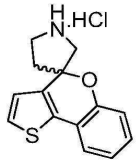
[0607] (d) 3급 부틸 스피로[피롤리딘-3,4'-티에노[3,2-c]크로멘]-1-카복실레이트의 합성



[0608]

[0609] 0℃에서 DCM(25 mL) 중의 3급 부틸 3-하이드록시-3-(2-(2-하이드록시페닐)티오펜-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(4.4 g, 12.1 mmol)의 용액에 BF_3(1.6 g, 24.2 mmol)를 적가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 물로 처리하고, EtOAc로 수회 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.8 g, 92%)을 수득하였다.

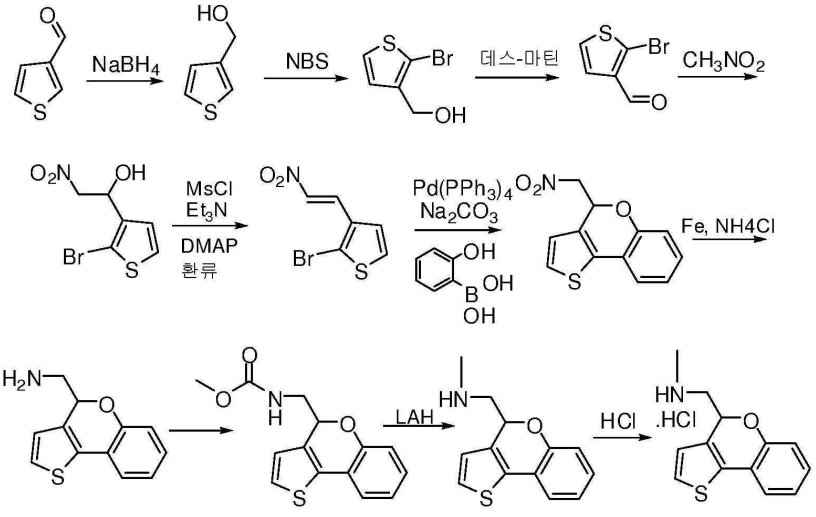
[0610] (e) 3급 부틸 스피로[피롤리딘-3,4'-티에노[3,2-c]크로멘]-1-카복실레이트의 HCl 염의 합성



[0611]

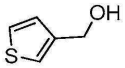
[0612] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0613] 20. 일반적 절차 T



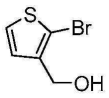
[0614]

[0615] (a) 티오펜-3-일메탄올의 합성

[0616] 

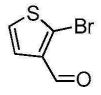
[0617] 0℃에서 THF(200 mL) 중의 티오펜-3-카브알데하이드(10 g, 89.3 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(1.7 g, 45.0 mmol)를 분획 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(9.7 g, 95%)을 수득하였다.

[0619] (b) (2-브로모티오펜-3-일)메탄올의 합성

[0620] 

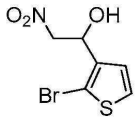
[0621] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

[0622] (c) 2-브로모티오펜-3-카브알데하이드의 합성

[0623] 

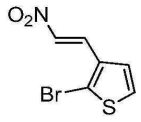
[0624] 0℃에서 THF(60 mL) 중의 (2-브로모티오펜-3-일)메탄올(5 g, 26.3 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(13.4 g, 31.6 mmol)을 분획 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반한 후, 물 및 Na_2SO_3를 첨가하였다. 혼합물을 DCM로 추출하고, 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.1 g, 83%)을 수득하였다.

[0625] (d) 1-(2-브로모티오펜-3-일)-2-니트로에탄올의 합성

[0626] 

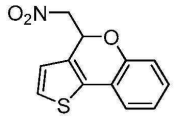
[0627] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0628] (e) (E)-2-브로모-3-(2-니트로비닐)티오펜의 합성

[0629] 

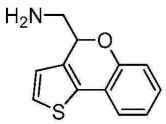
[0630] DCM(30 mL) 중의 1-(2-브로모티오펜-3-일)-2-니트로에탄올(3 g, 12.0 mmol), DMAP(146 mg, 1.2 mmol) 및 Et_3N(2.4 g, 24.0 mmol)의 용액에 MsCl(2.4 g, 24.0 mmol)을 적가하였다. 그 후 생성 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.5 g, 88%)을 수득하였다.

[0631] (f) 4-(니트로메틸)-4H-티에노[3,2-c]크로멘의 합성

[0632] 

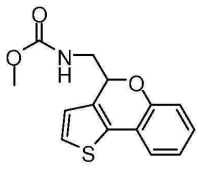
[0633] 표제 화합물을 일반적 절차 S (c)에 따라 합성하였다.

[0634] (g) (4H-티에노[3,2-c]크로멘-4-일)메탄아민의 합성

[0635] 

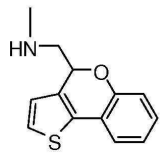
[0636] AcOH(20 mL) 중의 4-(니트로메틸)-4H-티에노[3,2-c]크로멘(2.5 g, 10.7 mmol)의 용액에 NH_4Cl(5.4 g, 100 mmol) 및 Fe(2.8 g, 50 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.2 g, 96%)을 수득하였다.

[0637] (h) 에틸 (4H-티에노[3,2-c]크로멘-4-일)메틸카밤에이트의 합성

[0638] 

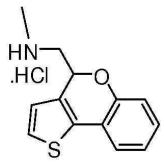
[0639] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0640] (i) N-메틸-1-(4H-티에노[3,2-c]크로멘-4-일)메탄아민의 합성

[0641] 

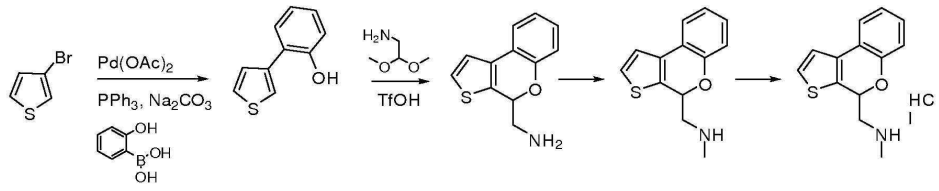
[0642] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0643] (j) N-메틸-1-(4H-티에노[3,2-c]크로멘-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

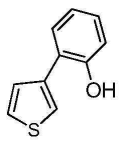
[0644] 

[0645] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0646] 21. 일반적 절차 U

[0647] 

[0648] (a) 2-(티오펜-3-일)페놀의 합성

[0649] 

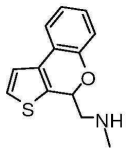
[0650] 표제 화합물을 일반적 절차 S (c)에 따라 합성하였다.

[0651] (b) (4H-티에노[2,3-c]크로멘-4-일)메탄아민의 합성

[0652] 

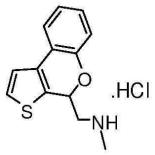
[0653] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 합성하였다.

[0654] (c) N-메틸-1-(4H-티에노[2,3-c]크로멘-4-일)메탄아민의 합성

[0655] 

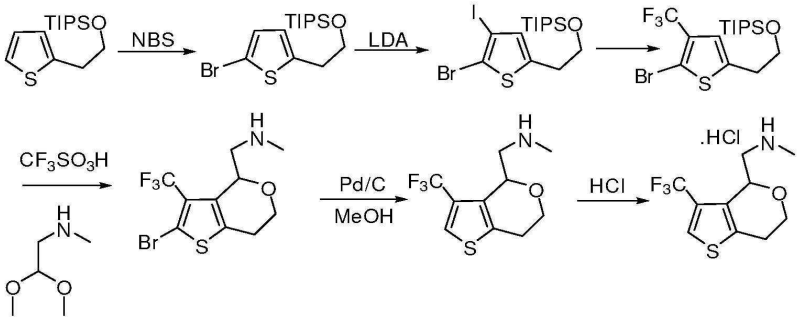
[0656] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0657] (d) N-메틸-1-(4H-티에노[2,3-c]크로멘-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

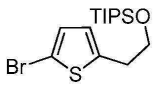
[0658] 

[0659] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0660] 22. 일반적 절차 V

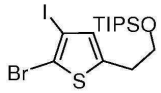
[0661] 

[0662] (a) (2-(5-브로모티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란의 합성

[0663] 

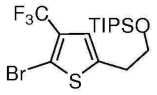
[0664] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

[0665] (b) (2-(5-브로모-4-요오도티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란의 합성

[0666] 

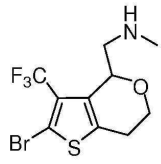
[0667] -5℃에서 무수 THF(80 mL) 중의 (2-(5-브로모티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란(7.24 g, 20 mmol)의 용액에 LDA(THF 중 20 mL, 30 mmol)를 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 무수 THF(20 mL) 중의 NIS(6.75 g, 30 mmol)를 적가하고, 생성 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(30 mL)로 켄칭시키고, 생성 혼합물을 EtOAc로 추출하고(3x150 mL), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.9 g, 61%)을 수득하였다.

[0668] (c) (2-(5-브로모-4-(트라이플루오로메틸)티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란의 합성

[0669] 

[0670] DMF(10 mL) 중의 CuBr(20 mg, 0.15 mmol) 및 Me_2S(10 mg, 0.15 mmol)의 용액을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. (2-(5-브로모-4-요오도티오펜-2-일)에톡시)트라이이소프로필실란(0.35 g, 0.71 mmol) 및 메틸 3,3-다이플루오로-3-(플루오로설폰일)프로파노에이트(0.27 g, 1.42 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃로 4시간 동안 가열하였다. 그 후, 혼합물을 냉각시키고, 헥산(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0671] (d) 1-(2-브로모-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0672] 

[0673] 표제 화합물을 일반적 절차 P에 따라 합성하였다.

[0674] (e) N-메틸-1-(3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0675] 

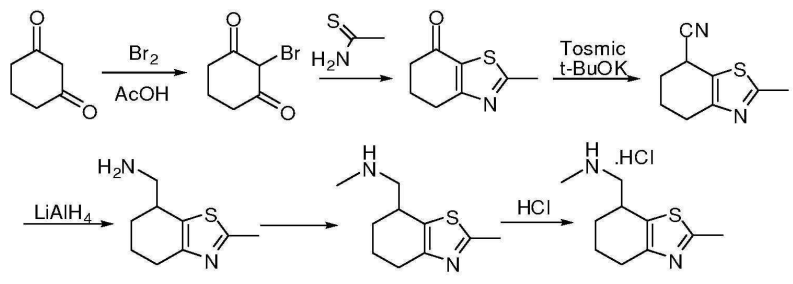
[0676] MeOH(5 mL) 중의 1-(2-브로모-3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N-메틸메탄아민(5 mmol)의 용액에 촉매량의 Pd/C를 첨가하였다. 진공을 인가하고, 반응 용기를 수소 기체로 3회 역 충전시켰다. 생성 혼합물을 대기압의 H_2 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올로 세척하였다. 합친 여액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0677] (f) N-메틸-1-(3-(트라이플루오로메틸)-6,7-다이하이드로 티에노[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

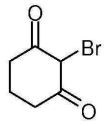
[0678] 

[0679] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0680] 23. 일반적 절차 W

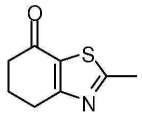
[0681] 

[0682] (a) 2-브로모사이클로헥산-1,3-다이온의 합성

[0683] 

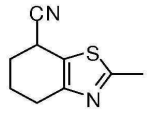
[0684] 사이클로헥산-1,3-다이온(11.2 g, 0.1 mol)을 빙수(70 mL) 중에 현탁시키고, 브롬(5.16 mL, 0.1 mol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 현탁액을 여과하고, 고체를 물(200 mL) 중에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 건조시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 에탄올로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 생성하였다.

[0685] (b) 2-메틸-5,6-다이하이드로벤조[d]티아졸-7(4H)-온의 합성

[0686] 

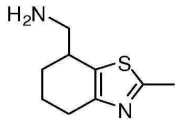
[0687] 실온에서 에탄올(20 mL) 중의 에탄티오아마이드(0.75 g, 10 mmol)의 용액에 2-브로모사이클로헥산-1,3-다이온(1.9 g, 10 mmol)을 분획 첨가하였다. 반응 용액을 교반하면서 2시간 동안 환류시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 물로 희석하고, 다이에틸 에터로 세척하였다. 분리된 수성 층을 나트륨 카보네이트 용액으로 염기성화시켰다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하였다. 고체를 메탄올에 현탁시키고, 이어서 증발 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다.

[0688] (c) 2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-7-카보니트릴의 합성

[0689] 

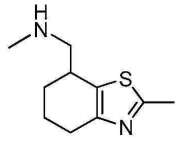
[0690] DME(25 mL) 및 무수 에탄올(25 mL)의 혼합물 중의 5,6-다이하이드로-2-메틸벤조[d]티아졸-7(4H)-온(1.67 g, 10 mmol) 및 TOSMIC(2.5 g, 13 mmol)의 교반 및 냉각된 용액에 반응 온도를 5 내지 10℃로 유지하면서 고체 i-BuOK(2.8 g, 24 mmol)를 분획 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 30분 동안 및 30-45℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시켰다. 침전물(TosK)을 여과로 제거하고, DME로 세정하였다. 합친 DME 용액을 감압 하에 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0691] (d) (2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-7-일)메탄아민의 합성

[0692] 

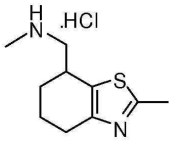
[0693] 표제 화합물을 일반적 절차 O (h)에 따라 합성하였다.

[0694] (e) N-메틸-1-(2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-7-일)메탄아민의 합성

[0695] 

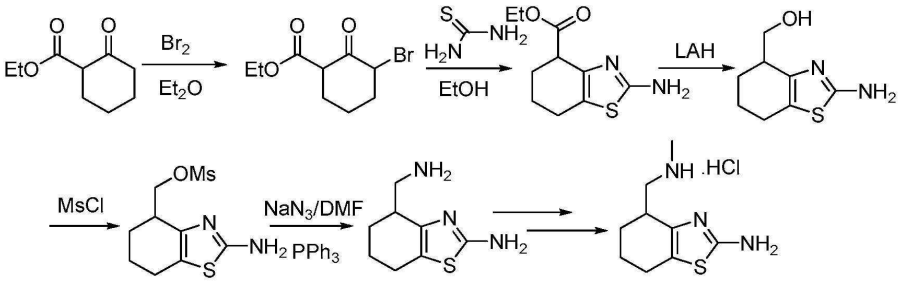
[0696] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0697] (f) N-메틸-1-(2-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-7-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

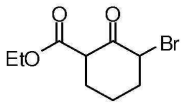
[0698] 

[0699] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0700] 24. 일반적 절차 X

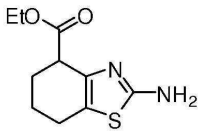
[0701] 

[0702] (a) 에틸 3-브로모-2-옥소사이클로헥산카복실레이트의 합성

[0703] 

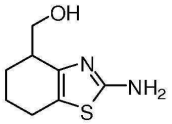
[0704] 표제 화합물을 일반적 절차 W에 따라 합성하였다.

[0705] (b) 에틸 2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-4-카복실레이트의 합성

[0706] 

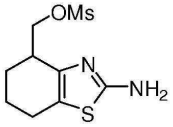
[0707] 표제 화합물을 일반적 절차 W에 따라 합성하였다.

[0708] (c) (2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-4-일)메탄올의 합성

[0709] 

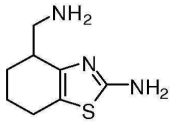
[0710] 표제 화합물을 일반적 절차 O (h)에 따라 합성하였다.

[0711] (d) (2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트의 합성

[0712] 

[0713] THF(10 mL) 중의 (2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-4-일)메탄올(3.3 mmol) 및 Et_3N(1.4 mL, 10 mmol)의 용액에 MsCl(0.3 mL, 3.6 mmol)을 실온에서 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고, 여과하고, 건조시켜 조질 생성물을 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

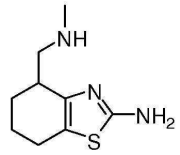
[0714] (e) 4-(아미노메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-2-아민의 합성



[0715]

[0716] DMF(10 mL) 중의 (2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트(3.3 mmol)의 용액에 NaN_3(0.21 g, 3.3 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 85℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 THF(20 mL) 및 H_2O(10 mL) 중에 용해시키고, Na_2CO_3(0.35 g, 3.3 mmol) 및 PPh_3(0.8 g, 3 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석한 후, 여과하였다. 여액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

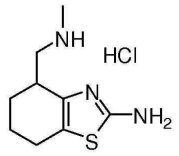
[0717] (f) N-메틸-4-((메틸아미노)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-2-아민의 합성



[0718]

[0719] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

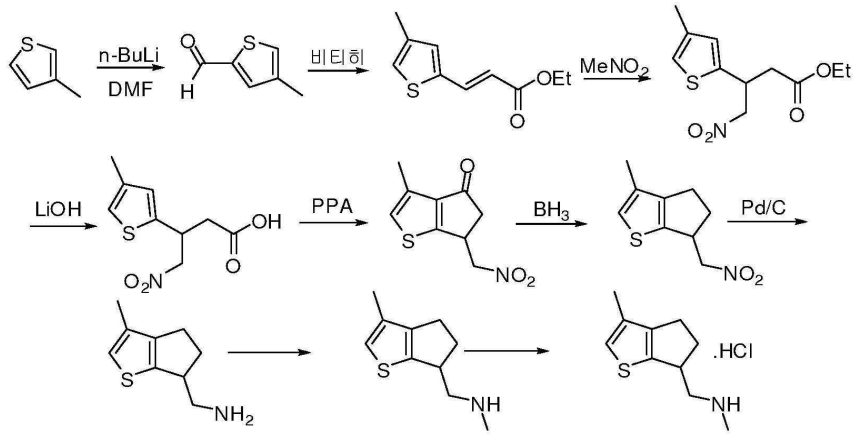
[0720] (g) N-메틸-4-((메틸아미노)메틸)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-2-아민의 HCl 염의 합성



[0721]

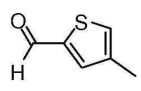
[0722] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0723] 25. 일반적 절차 Y



[0724]

[0725] (a) 4-메틸티오펜-2-카브알데하이드의 합성

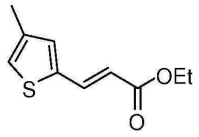


[0726]

[0727] -65℃에서 무수 THF(10 mL) 중의 3-메틸티오펜(1.89 g, 15.0 mmol)의 용액에 n-BuLi(15.0 mmol)를 적가하였다. 30분 동안 교반 후, 무수 THF(3 mL) 중의 DMF(3.0 g, 10.0 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 -65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 물을 첨가하였다. 생성 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3 x 100

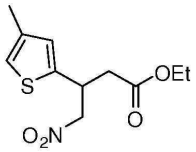
mL). 합친 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(7.1 g, 90%)을 수득하였다.

[0728] (b) (E)-에틸 3-(4-메틸티오펜-2-일)아크릴레이트의 합성

[0729] 

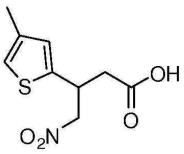
[0730] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0731] (c) 에틸 3-(4-메틸티오펜-2-일)-4-니트로부타노에이트의 합성

[0732] 

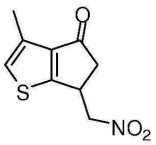
[0733] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0734] (d) 3-(4-메틸티오펜-2-일)-4-니트로부탄산의 합성

[0735] 

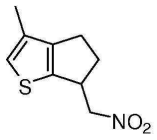
[0736] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0737] (e) 3-메틸-6-(니트로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-온의 합성

[0738] 

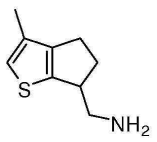
[0739] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0740] (f) 3-메틸-6-(니트로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜의 합성

[0741] 

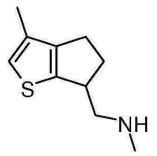
[0742] $BH_3 \cdot THF$(400 mL) 중의 3-메틸-6-(니트로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-온(9.5 g)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 소비를 가리켰다. 반응 혼합물을 10% HCl로써 pH 2로 산성화시키고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(100 mL x 3). 합친 유기 상을 Na_2SO_4로써 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5 g의 표제 화합물(수율: 56.4%)을 수득하였다.

[0743] (g) (3-메틸-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-6-일)메탄아민의 합성

[0744] 

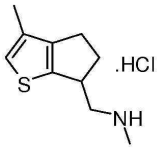
[0745] MeOH(100 mL) 중의 3-메틸-6-(니트로메틸)-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜(5 g)의 용액에 10% Pd/C를 첨가하고, 벌룬을 사용하여 수소 분위기 하에 반응물을 위치시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 소비를 지시하였고, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 Et_2O에 용해시키고, 0℃에서 10분 동안 기상 HCl로 처리하였다. 침전된 생성물을 진공 여과로 수집하고, 건조시켜 4.0 g의 표제 화합물의 HCl 염을 수득하였다.

[0746] (h) N-메틸-1-(3-메틸-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-6-일)메탄아민의 합성

[0747] 

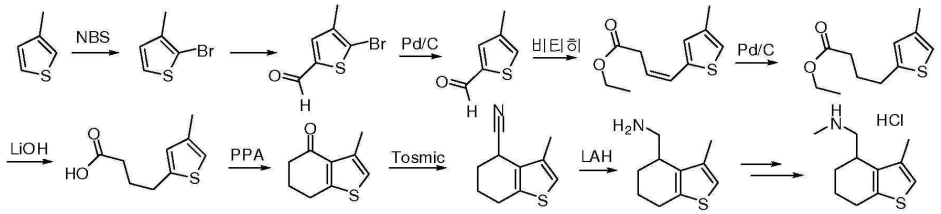
[0748] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0749] (i) N-메틸-1-(3-메틸-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-6-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

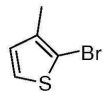
[0750] 

[0751] 표제 화합물을 일반적 절차 N (e)에 따라 합성하였다.

[0752] 26. 일반적 절차 Z

[0753] 

[0754] (a) 2-브로모-3-메틸티오펜의 합성

[0755] 

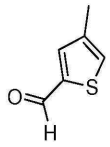
[0756] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

[0757] (b) 5-브로모-4-메틸티오펜-2-카브알데하이드의 합성

[0758] 

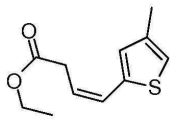
[0759] -65℃에서 무수 THF(10 mL) 중의 2-브로모-3-메틸티오펜(2.66 g, 15.0 mmol)의 용액에 LDA 용액(15.0 mmol)을 적가하였다. 30분 동안 교반 후, 무수 THF(3 mL) 중의 DMF(3.0 g, 10.0 mmol)를 적가하고, 반응물을 -65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 물을 첨가하였다. 켄칭된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(3 x 100 mL). 합친 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0760] (c) 4-메틸티오펜-2-카브알데하이드의 합성

[0761] 

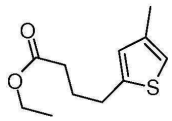
[0762] 표제 화합물을 일반적 절차 V (e)에 따라 합성하였다.

[0763] (d) (Z)-에틸 4-(4-메틸티오펜-2-일)부트-3-에노에이트의 합성

[0764] 

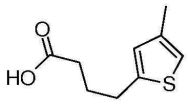
[0765] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0766] (e) 에틸 4-(4-메틸티오펜-2-일)부타노에이트의 합성

[0767] 

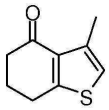
[0768] 표제 화합물을 일반적 절차 V (e)에 따라 합성하였다.

[0769] (f) 4-(4-메틸티오펜-2-일)부탄산의 합성

[0770] 

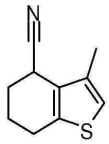
[0771] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0772] (g) 3-메틸-6,7-다이하이드로벤조[b]티오펜-4(5H)-온의 합성

[0773] 

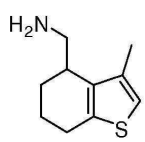
[0774] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

[0775] (h) 3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-카보니트릴의 합성

[0776] 

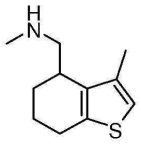
[0777] 표제 화합물을 일반적 절차 W에 따라 합성하였다.

[0778] (i) (3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-일)메탄아민의 합성

[0779] 

[0780] 표제 화합물을 일반적 절차 W에 따라 합성하였다.

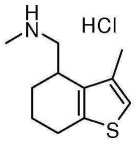
[0781] (j) N-메틸-1-(3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-일)메탄아민의 합성



[0782]

[0783] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

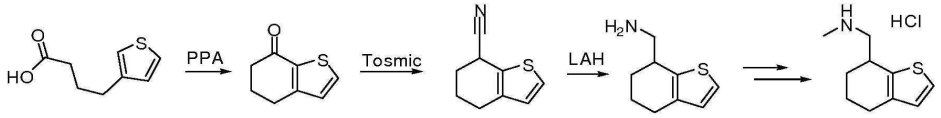
[0784] (k) N-메틸-1-(3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성



[0785]

[0786] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

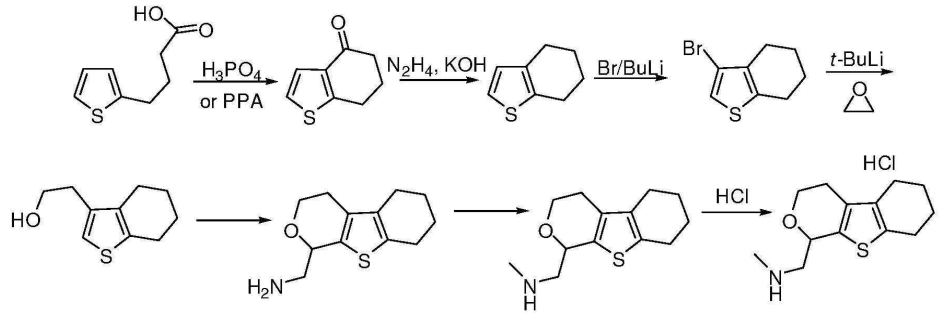
[0787] 27. 일반적 절차 AA



[0788]

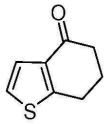
[0789] 상기 화합물들인 4-(티오펜-3-일)부탄산, 5,6-다이하이드로벤조[b]티오펜-7(4H)-온, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-7-카보니트릴, (4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-7-일)메탄아민, 및 N-메틸-1-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-7-일)메탄아민을 일반적 절차 Z에 따라 합성하였다. N-메틸-1-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-7-일)메탄아민의 HCl 염을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0790] 28. 일반적 절차 BB



[0791]

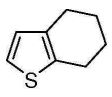
[0792] (a) 6,7-다이하이드로벤조[b]티오펜-4(5H)-온의 합성



[0793]

[0794] 표제 화합물을 일반적 절차 Q 및 Z에 따라 합성하였다.

[0795] (b) 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜의 합성

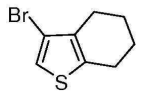


[0796]

[0797] 상기 출발 물질(4.93 mmol), 에틸렌 글리콜(3.6 mL), 88% KOH(0.55 g, 9.8 mol), 및 85% 하이드라진 하이드레이트(0.62 mL)의 혼합물을 약 0.5 시간 동안 환류시켰다. 그 후 응축기를 제거하여 수성 리커(liquor)가 증발되게 하였다. 반응 혼합물의 온도가 약 200℃에 도달되었다. 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 후, 이를 냉각시키

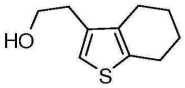
고, 물로 희석하고, 에터로 추출하였다. 합친 에터 용액을 감압 하에 농축시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0798] (c) 3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜의 합성

[0799] 

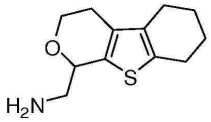
[0800] 표제 화합물을 일반적 절차 T에 따라 합성하였다.

[0801] (d) 2-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-일)에탄올의 합성

[0802] 

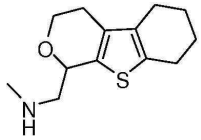
[0803] 표제 화합물을 일반적 절차 P에 따라 합성하였다.

[0804] (e) 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜[2,3-c]피란-7-일)아민의 합성

[0805] 

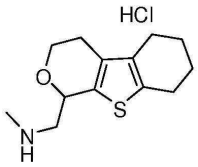
[0806] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 합성하였다.

[0807] (f) 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜[2,3-c]피란-7-일)메탄아민의 합성

[0808] 

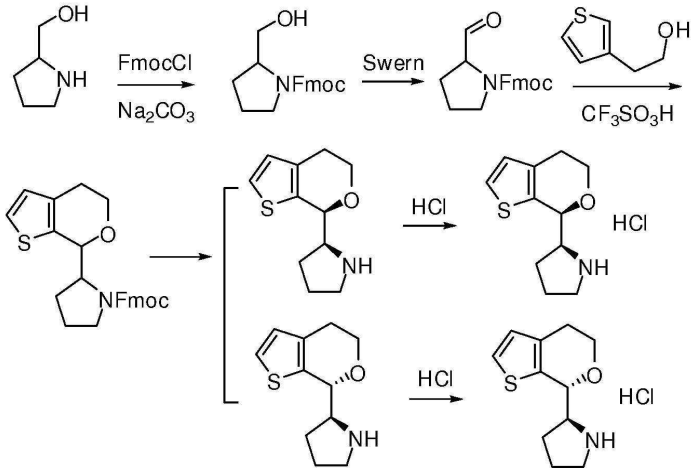
[0809] 표제 화합물을 일반적 절차 O (g, h)에 따라 합성하였다.

[0810] (g) 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜[2,3-c]피란-7-일)메탄아민의 합성

[0811] 

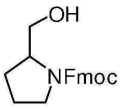
[0812] 표제 화합물을 일반적 절차 N (e)에 따라 합성하였다.

[0813] 29. 일반적 절차 CC



[0814]

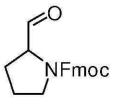
[0815] (a) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[0816]

[0817] 피롤리딘-2-일메탄올을 출발 물질로서 사용하여 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0818] (b) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-폼일피롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[0819]

[0820] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0821] (c) (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((R)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성

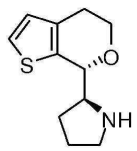


[0822]

[0823] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 합성하였다.

[0824] 부분입체이성질체성 생성물을 이 단계에서 RP-HPLC로 분리하였다.

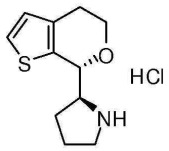
[0825] (d) (S)-2-((R)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)피롤리딘의 합성



[0826]

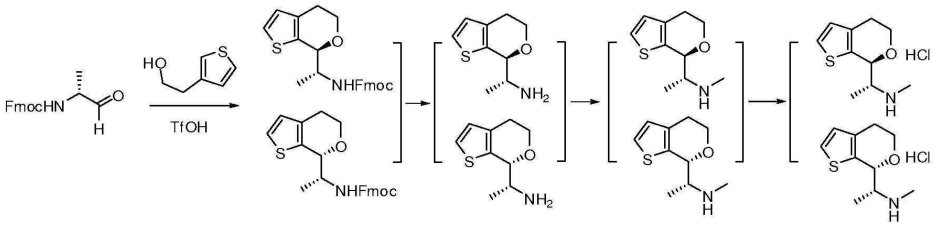
[0827] 표제 화합물을 일반적 절차 N (d)에 따라 합성하였다.

[0828] (e) (S)-2-((R)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)피롤리딘의 HCl 염의 합성

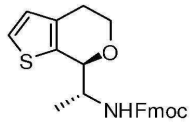
[0829] 

[0830] 표제 화합물을 일반적 절차 N (d)에 따라 합성하였다.

[0831] 30. 일반적 절차 DD

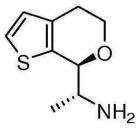
[0832] 

[0833] (a) (9H-플루오렌-9-일)메틸 (R)-1-((S)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)에틸카밤에이트

[0834] 

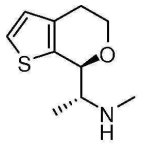
[0835] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0836] (b) (R)-1-((S)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)에탄아민

[0837] 

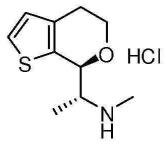
[0838] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0840] (c) (R)-1-((S)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸에탄아민의 합성

[0841] 

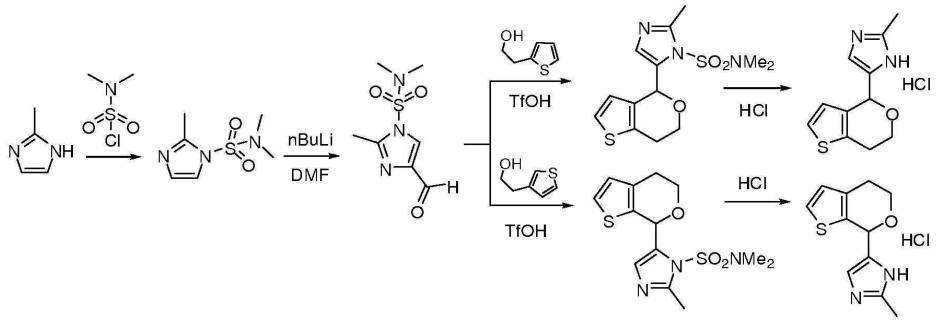
[0842] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0843] (d) (R)-1-((S)-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸에탄아민의 HCl 염의 합성

[0844] 

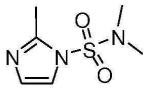
[0845] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0846] 31. 일반적 절차 EE



[0847]

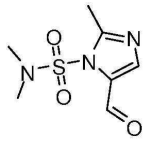
[0848] (a) N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드의 합성



[0849]

[0850] 표제 화합물을 문헌[J. Org. Chem. 1989, 54, 1256]에 따라 합성하였다.

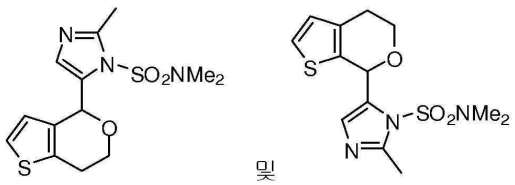
[0851] (b) 5-폼일-N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드의 합성



[0852]

[0853] 표제 화합물을 일반적 절차 Y에 따라 합성하였다.

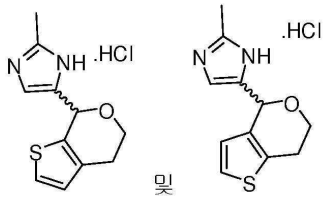
[0854] (c) 5-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드 및 5-(5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드의 합성



[0855] 및

[0856] 표제 화합물을 일반적 절차 A 및 B에 따라 합성하였다.

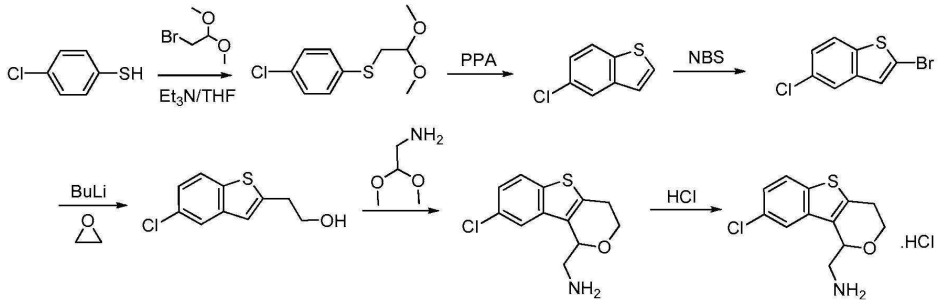
[0857] (d) 5-(6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,2-c]피란-4-일)-N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드 및 5-(5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N,N,2-트라이메틸-1H-이미다졸-1-설폰아마이드의 HCl 염의 합성



[0858] 및

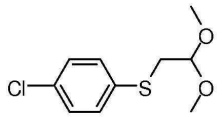
[0859] 표제 화합물을 일반적 절차 J (e)에 따라 합성하였다.

[0860] 32. 일반적 절차 FF



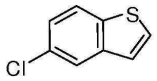
[0861]

[0862] (a) (4-클로로페닐)(2,2-다이메톡시에틸)설판의 합성

[0863] 

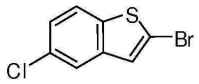
[0864] 실온에서 THF(25 mL) 중의 4-클로로벤젠티올(13 mmol) 및 Et_3N(1.4 g, 13 mmol)의 용액에 THF(5 mL) 중의 2-브로모-1,1-다이메톡시 에탄(2.36 g, 13 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 다이에틸 에터(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0865] (b) 5-클로로벤조[b]티오펜의 합성

[0866] 

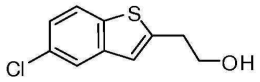
[0867] 표제 화합물을 PPA의 존재 하에 일반적 절차 Q (e)에 따라 합성하였다.

[0868] (c) 2-브로모-5-클로로벤조[b]티오펜의 합성

[0869] 

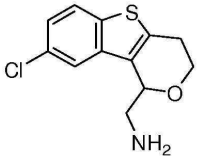
[0870] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

[0871] (d) 2-(5-클로로벤조[b]티오펜-2-일)에탄올의 합성

[0872] 

[0873] 표제 화합물을 일반적 절차 A (a)에 따라 합성하였다.

[0874] (e) 2-(5-클로로벤조[b]티오펜[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 합성

[0875] 

[0876] 표제 화합물을 일반적 절차 A (b)에 따라 합성하였다.

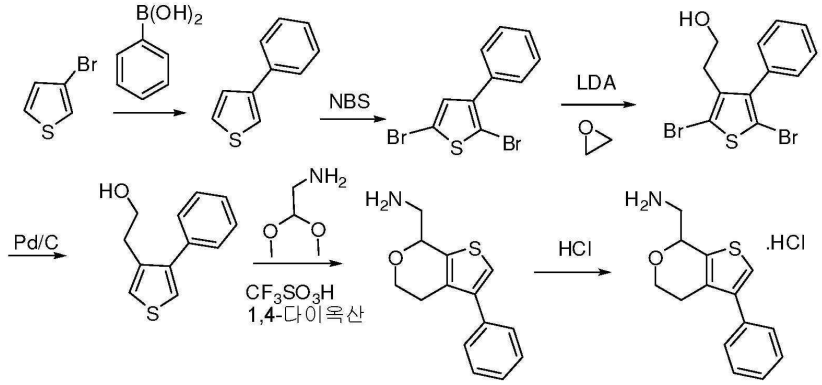
[0877] (f) 2-(5-클로로벤조[b]티오펜[3,2-c]피란-4-일)메탄아민의 HCl 염의 합성



[0878]

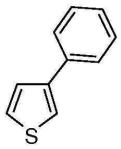
[0879] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0880] 33. 일반적 절차 GG



[0881]

[0882] (a) 3-페닐티오펜의 합성



[0883]

[0884] 표제 화합물을 일반적 절차 U에 따라 합성하였다.

[0885] (b) 2,5-다이브로모-3-페닐티오펜의 합성



[0886]

[0887] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

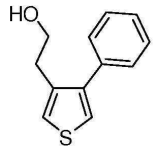
[0888] (c) 2,5-다이브로모-3-에틸-4-페닐티오펜의 합성



[0889]

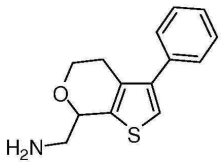
[0890] -65℃에서 무수 THF(30 mL) 중의 2,5-다이브로모-3-페닐티오펜(2.54 g, 8.0 mmol)의 용액에 LDA(8.8 mmol)를 적가하였다. 30분 동안 -65℃에서 교반한 후, 옥시란(20.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 물을 첨가하였다. 생성 혼합물을 EtOAc로 추출하고(3 x 100 mL), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0891] (d) 2-(4-페닐티오펜-3-일)에탄올의 합성

[0892] 

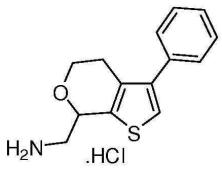
[0893] 표제 화합물을 일반적 절차 V에 따라 합성하였다.

[0894] (e) N-메틸-1-(3-페닐-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)메탄아민의 합성

[0895] 

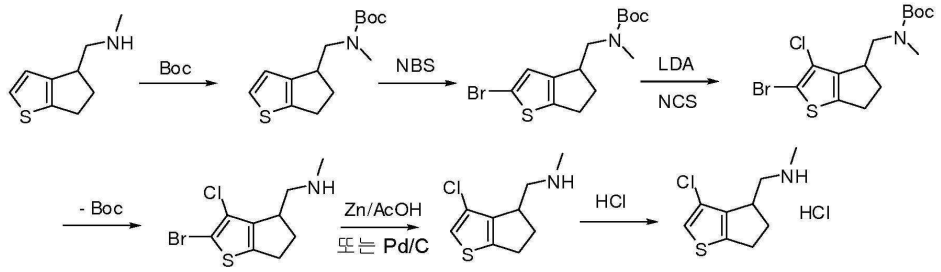
[0896] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 합성하였다.

[0897] (f) N-메틸-1-(3-페닐-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)메탄아민의 HCl 염의 합성

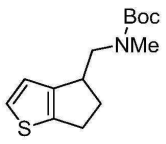
[0898] 

[0899] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0900] 34. 일반적 절차 HH

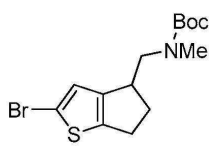
[0901] 

[0902] (a) 3급 부틸 (5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)메틸 (메틸)카밤에이트의 합성

[0903] 

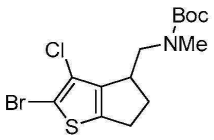
[0904] 일반적 절차 M에 따라 적합한 2급 아민으로부터 표제 화합물을 Boc-보호시켰다.

[0905] (b) 3급 부틸 (2-브로모-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)메틸 (메틸)카밤에이트의 합성

[0906] 

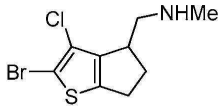
[0907] 표제 화합물을 일반적 절차 V에 따라 합성하였다.

[0908] (c) 3급 부틸 (2-브로모-3-클로로-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)메틸 (메틸)카밤에이트의 합성

[0909] 

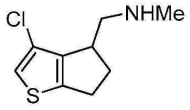
[0910] 표제 화합물을 일반적 절차 V에 따라 합성하였다.

[0911] (d) 1-(2-브로모-3-클로로-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0912] 

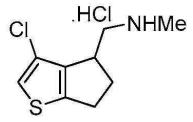
[0913] 표제 화합물을 일반적 절차 J에 따라 합성하였다.

[0914] (e) 1-(3-클로로-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0915] 

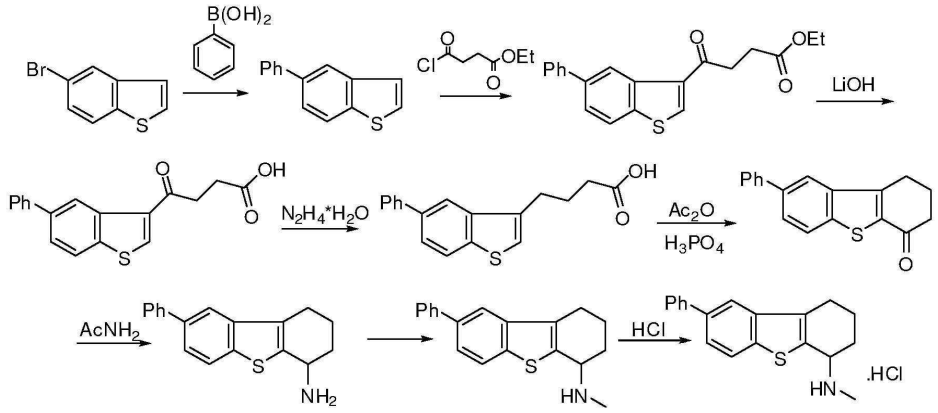
[0916] 표제 화합물을 일반적 절차 V에 따라 합성하였다.

[0917] (f) 1-(3-클로로-5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[b]티오펜-4-일)-N-메틸메탄아민의 HCl 염의 합성

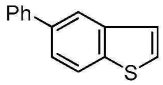
[0918] 

[0919] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0920] 35. 일반적 절차 II

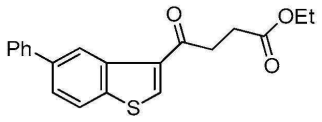
[0921] 

[0922] (a) 5-페닐벤조[b]티오펜의 합성

[0923] 

[0924] 표제 화합물을 일반적 절차 S (c)에 따라 합성하였다.

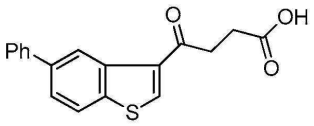
[0925] (b) 에틸 4-옥소-4-(5-페닐벤조[b]티오펜-3-일)부타노에이트의 합성



[0926]

[0927] 0℃에서 DCM(100 mL) 중의 5-페닐벤조[b]티오펜(1.05 g, 5.0 mmol, 1 당량)의 용액에 에틸 4-클로로-4-옥소부타노에이트(0.9 g, 21.4 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. $SnCl_4$(2.3 mL, 6.0 mmol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl 용액 (50 mL, 3 M)으로 켄칭하고, 다이에틸 에터로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 여과 및 농축 후, 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

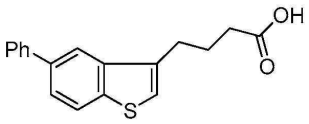
[0928] (c) 4-옥소-4-(5-페닐벤조[b]티오펜-3-일)부탄산의 합성



[0929]

[0930] 표제 화합물을 일반적 절차 Q에 따라 합성하였다.

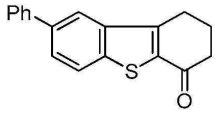
[0931] (d) 4-(5-페닐벤조[b]티오펜-3-일)부탄산의 합성



[0932]

[0933] 표제 화합물을 일반적 절차 BB에 따라 합성하였다.

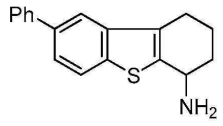
[0934] (e) 8-페닐-2,3-다이하이드로다이벤조[b,d]티오펜-4(1H)-온의 합성



[0935]

[0936] 표제 화합물을 일반적 절차 BB에 따라 합성하였다.

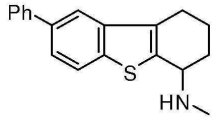
[0937] (f) 8-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로다이벤조[b,d]티오펜-4-아민의 합성



[0938]

[0939] MeOH(20 mL) 중의 8-페닐-2,3-다이하이드로다이벤조[b,d]티오펜-4(1H)-온(0.28 g, 1.0 mmol, 1 당량), 암모늄 아세테이트(0.77 g, 10 당량)의 용액에 $NaBH_3CN$(160 mg, 2.5 당량)을 1분획 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 제거하고, 포화 $NaHCO_3$로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(64 mg, 23%)을 수득하였다.

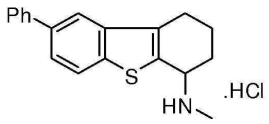
[0940] (g) N-메틸-8-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로다이벤조[b,d]티오펜-4-아민의 합성



[0941]

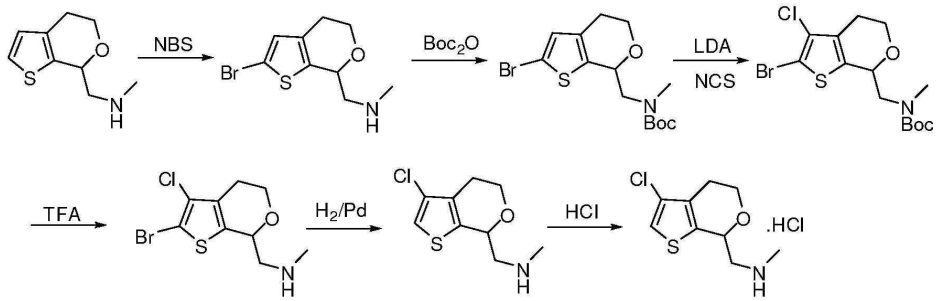
[0942] 표제 화합물을 일반적 절차 O에 따라 합성하였다.

[0943] (h) N-메틸-8-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로다이벤조[b,d]티오펜-4-아민의 HCl 염의 합성

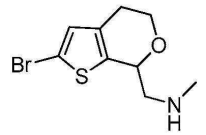
[0944] 

[0945] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0946] 36. 일반적 절차 JJ

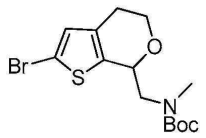
[0947] 

[0948] (a) 1-(2-브로모-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0949] 

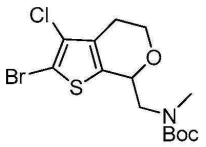
[0950] 표제 화합물을 일반적 절차 S에 따라 합성하였다.

[0951] (b) 3급 부틸 (2-브로모-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)메틸 (메틸)카밤에이트의 합성

[0952] 

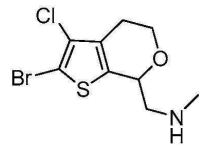
[0953] 표제 화합물을 일반적 절차 M에 따라 Boc-보호시켰다.

[0954] (c) 3급 부틸 (2-브로모-3-클로로-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)메틸 (메틸)카밤에이트의 합성

[0955] 

[0956] 표제 화합물을 일반적 절차 HH에 따라 합성하였다.

[0957] (d) 1-(2-브로모-3-클로로-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민의 합성

[0958] 

[0959] 표제 화합물을 일반적 절차 J (e)에 따라 합성하였다.

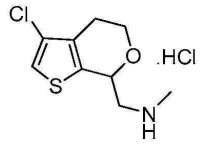
[0960] (e) 1-(3-클로로-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민의 합성



[0961]

[0962] 표제 화합물을 일반적 절차 V (e)에 따라 합성하였다.

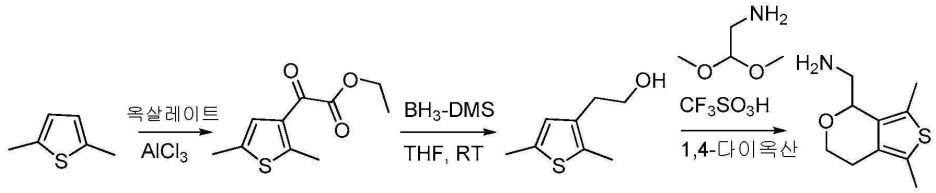
[0963] (f) 1-(3-클로로-5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란-7-일)-N-메틸메탄아민의 HCl 염의 합성



[0964]

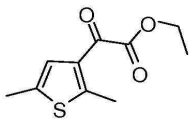
[0965] 표제 화합물을 일반적 절차 N에 따라 합성하였다.

[0966] 37. 일반적 절차 KK



[0967]

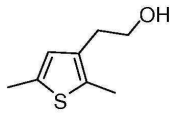
[0968] (a) 에틸 2-(2,5-다이메틸티오펜-3-일)-2-옥소아세테이트의 합성



[0969]

[0970] CH_2Cl_2(150 mL) 중의 $AlCl_3$(29.5 g, 221 mmol)의 용액에 2,5-다이메틸 티오펜(6.2 g, 55 mmol), 이어서 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트(15.1 g, 110 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 여과하고, H_2O로 조심스럽게 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 휘발물질을 제거하여 대부분 순수한 조질 물질을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

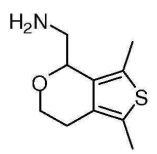
[0971] (b) 2-(2,5-다이메틸티오펜-3-일)에탄올의 합성



[0972]

[0973] 에틸 2-(2,5-다이메틸티오펜-3-일)-2-옥소아세테이트를, THF 중에서 18시간 동안 과량의 BH_3-DMS를 사용하여 주변 온도에서 환원시켰다. 표준 후처리 프로토콜을 수행하고, 실리카 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 알콜 생성물을 수득하였다.

[0974] (c) (1,3-다이메틸-6,7-다이하이드로-4H-티에노[3,4-c]피란-4-일)메탄아민의 합성



[0975]

[0976] 표제 화합물을 일반적 절차 D에 따라 합성하였다.

[0977] B. 일반적 절차 CS(키랄 분리)

[0978] 본원에 개시된 라세미 화합물의 정상 상 키랄 분리를 키랄 테크놀로지스 AS, AD, OJ 및 OD 컬럼 및 특정 용매계를 이용하여 수행하였다.

[0979] 하기 약어가 사용되었다:

[0980] IHD 5 = 5% 이소프로판올/95% 헥산/0.1% 다이에틸아민;

[0981] IHD 10 = 10% 이소프로판올/90% 헥산/0.1% 다이에틸 아민;

[0982] MEHD 5 = 2.5% 메탄올/2.5% 에탄올/95% 헥산/0.1% 다이에틸아민; 및

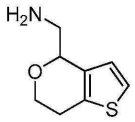
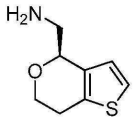
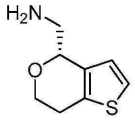
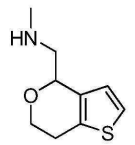
[0983] MEHD 2.5 = 1.25% 에탄올/1.25% 메탄올/97.5% 헥산/0.1% 다이에틸아민.

[0984] 보다 빠르게 이동하는 거울상이성질체(FME)는 초기 용리 거울상이성질체였고, 보다 느리게 이동하는 거울상이성질체(SME)는 후기 용리 거울상이성질체였다. 본원에 개시된 유리 1급 또는 2급 아민이 컬럼 크로마토그래피로 분리할 수 없는 경우, 이들은 표준 방법을 이용하여 N-BOC 또는 N-TROC 보호시킨 후, 컬럼 크로마토그래피로 분리하였고, 이는 전형적으로 분리를 향상시켰다. 보호된 아민의 분리 후에, 보호기를 표준 방법(예컨대, BOC의 경우 HCl, TROC의 경우 Zn 더스트/NH_4Cl)을 이용하여 제거하였다.

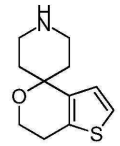
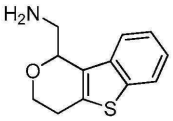
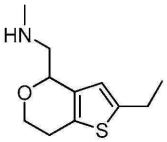
[0985] SFC(초임계 CO_2 유체 크로마토그래피) 키랄 분리를 특정 컬럼 및 공용매를 사용하여 수행하였고, CO_2 총 유속은 60 내지 80 g/분이었다.

[0986] C. 화합물

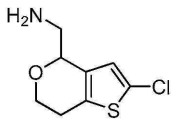
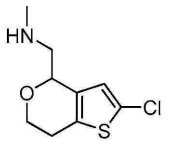
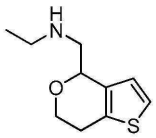
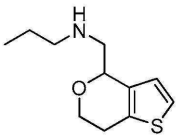
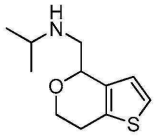
[0987] 하기 화합물들을 상기 일반적 절차를 이용하여 제조하였다.

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
1		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
2		HCl	CS; 화합물 1의 BOC 유도체는 OD 및 IHD 5를 갖는 FME이었다.	^{1}H NMR (CD_3OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
3		HCl	CS; 화합물 1의 BOC 유도체는 OD 및 IHD 5를 갖는 SME이었다.	^{1}H NMR (CD_3OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H).
4		HCl	A	LC-MS (6 분 방법): 0.24 분, M^+ 184 @ 0.26 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).

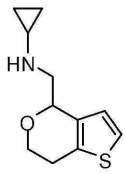
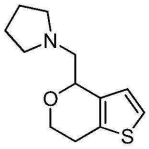
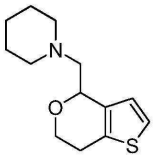
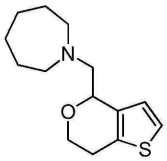
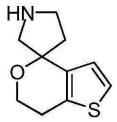
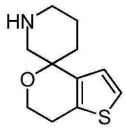
[0988]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
5		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
6		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.22 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.50 Hz, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H).
7		HCl	A	LC-MS (3.0 분 방법): 0.98 분, M^+ 220 ; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.40 (td, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.00 (m, 2H).
8		HCl	A	LC-MS (3.0 분 방법): 1.00 분, M^+ 234 ; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (dd , J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
9		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
10		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.07 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.94-4.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.46-3.42 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.24-1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

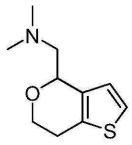
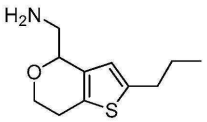
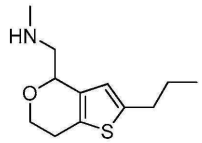
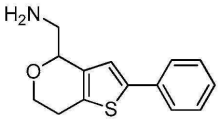
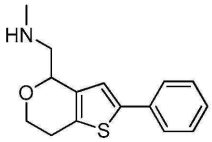
[0989]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
11		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6+ D_2O): δ 7.02 (s, 1H), 4.81-4.78 (dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.35-3.29 (dd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 13.3 Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H).
12		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.26 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.98-4.94 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.47-3.36 (d, J = 29.1 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).
13		HCl	F	GC-MS m/z 139 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).
14		FB	F	GC-MS m/z 211 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.12-7.11 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.85-4.82 (dd, J_1 = 2.04 Hz, J_2 = 8.82 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 14.80 Hz, 3H).
15		FB	F	^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.12-7.10 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.82-4.79 (dd, J_1 = 2.34 Hz, J_2 = 9.18 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

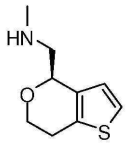
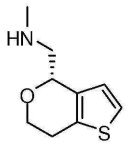
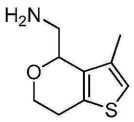
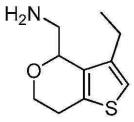
[0990]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
16		HCl	F	GC-MS m/z 209 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.35 (br s, 1H), 9.03 (br s, 9.03, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 5.08-5.05 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (d, J = 12.82 Hz, 1H), 3.22-3.14 (t, J = 11.65 Hz, 1H), 2.96-2.72 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H).
17		FB	F	GC-MS m/z 223 (M^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10-7.08 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H).
18		FB	F	^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
19		FB	F	GC-MS m/z 251 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 7.28-7.27 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.68-4.64 (t, J = 5.82 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 8H), 1.55 (s, 8H).
20		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.1, Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
21		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).

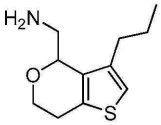
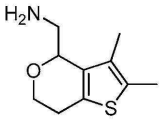
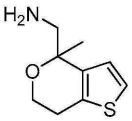
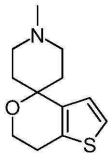
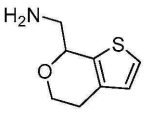
[0991]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
22		formate	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.14 (apd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (dr, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.04-2.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
23		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.18 (br s, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.84-4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.95-2.66 (m, 5H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.04-0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3H).
24		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 9.69 (br, s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95-4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 3H).
25		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6 + D_2O): δ 7.59-7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.38 (t, 3H), 7.32-7.27 (t, 1H), 4.90-4.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.45-3.40 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 13.3 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H).
26		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.01 (br s, 1H), 8.69 (br, s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.53-2.48 (t, J = 5.31 Hz, 3H).

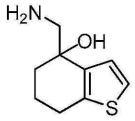
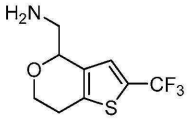
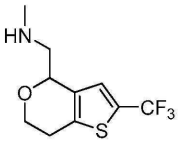
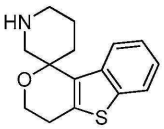
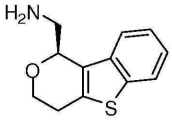
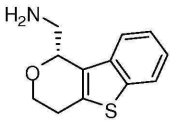
[0992]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
27		HCl	CS; 60 g/분의 유속으로 LUX-2 5 마이크로인치 상에서 CO_2 에서 등용매 10% [(1:1:2 MeOH: EtOH:헥산 (1% 이소프로필아민))]을 사용한, BOC 보호된 화합물 4에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (랩 209 장비 상에서 6분 방법): 0.24 분 , M^+ 184 @ 0.26 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
28		HCl	CS; 60 g/분의 유속으로 LUX-2 5 마이크로인치 상에서 CO_2에서 등용매 10% [(1:1:2 MeOH: EtOH:헥산 (1% 이소프로필아민))]을 사용한, BOC 보호된 화합물 4에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 0.24 분, M^+ 184 @ 0.26 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
29		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
30		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.06 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2=9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).

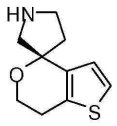
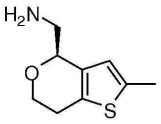
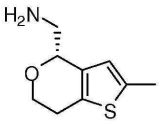
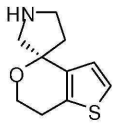
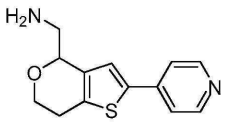
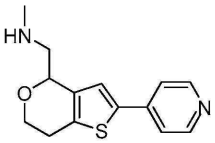
[0993]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
31		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 7.96 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.92-4.90 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09-3.08 (d, J = 3.96 Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.43-2.38 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 7.31 Hz, 3H).
32		HCl	A	^{1}H NMR (DMSO-d^6+ D_2O): δ 7.46-7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 5.27-5.24 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.47-2.46 (d, J = 2.85 Hz, 1H).
33		HCl	A	GC-MS m/z 197 (M^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 4.95-4.91 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.30-3.28 (d, J = 5.01 Hz, 2H), 2.76-2.72 (t, J = 5.33 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
34		HCl	A	LC-MS (6 분 방법): 0.48 분, M^+ 184 @ 0.48 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.33-3.00 (m, 1H), 3.16 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.76 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).
35		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.17-1.18 (m, 4H).
36		HCl	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.77 Hz. 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H).

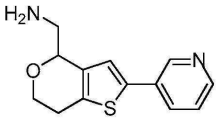
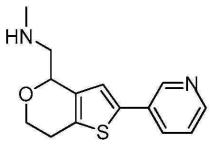
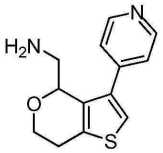
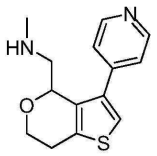
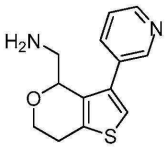
[0994]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
37		formate	E	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).
38		HCl	L	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.44 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.86 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H).
39		HCl	L	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.42 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84 (t, J = 13.0, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
40		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 1.0 , 7.5 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 1.5, 5.5 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.00 (dt, J = 1.5, 5.5 Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.27 (tq, J = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 2.0, 14.0 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
41		HCl	CS: IHD 10를 갖는 AD 상에서 화합물 7에서 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
42		HCl	CS: IHD 10를 갖는 AD 상에서 화합물 7에서 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 1.0, 7.5 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 1.5, 13.5 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).

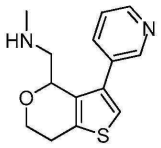
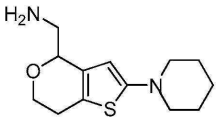
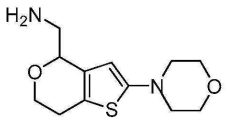
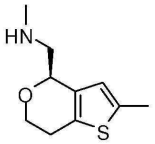
[0995]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
43		HCl	CS: MEHD 5를 갖는 AD 상에서 분리된 화합물 20의 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.1, Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = =6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
44		HCl	CS; IHD 5를 갖는 OD 상에서 분리된 N-Troc 유도체의 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.06, 13.2 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
45		HCl	CS; IHD 5를 갖는 OD 상에서 분리된 N-Troc 유도체의 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 8.06, 13.2 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
46		HCl	CS: MEHD 5를 갖는 AD 상에서 분리된 화합물 20의 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.1, Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = =6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
47		HCl	J	LC-MS m/z 247.2 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.83-8.81 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 8.38 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 5.02-5.00 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 3H).
48		HCl	J	LC-MS m/z 261.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.61 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.84-8.82 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 5.16-5.13 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, J = 5.19 Hz, 3H).

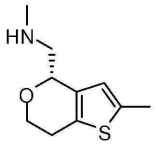
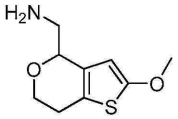
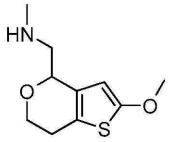
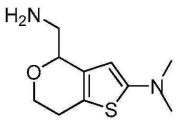
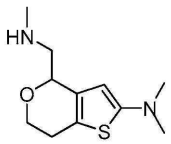
[0996]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
49		HCl	J	LC-MS m/z 247.2 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 8.98-8.95 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 8.51-8.48 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 8.35 (br s, 3H), 7.94-7.86 (m, 2H), 4.99-4.97 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 3H).
50		HCl	J	LC-MS m/z 261.2 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.37 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 5.10-5.08 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, J = 5.31 Hz, 3H).
51		HCl	I	LC-MS m/z 247.2 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.87-8.85 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.22 (br s, 3H), 8.09-8.07 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H).
52		HCl	I	LC-MS m/z 261.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.72 (br s, 1H), 8.88-8.86 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 5.77-5.73 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.42-2.41 (t, J = 5.28 Hz, 3H).
53		HCl	I	LC-MS m/z 247.2 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.97-8.96 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.84-8.83 (d, J = 4.53 Hz, 1H), 8.54-8.51 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 8.07-7.95 (dd, J_1 = 5.49 Hz, J_2 = 8.01 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.50-5.47 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H).

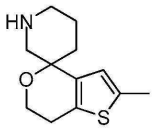
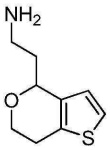
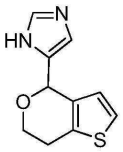
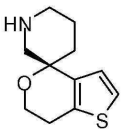
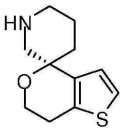
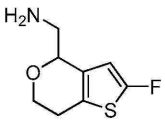
[0997]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
54		HCl	I	LC-MS m/z 261.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.26 (br s, 1H), 8.90-8.89 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 8.79-8.77 (dd, J_1 = 1.22 Hz, J_2 = 5.27 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.39-8.36 (d, J =7.62 Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, J_1 = 5.43 Hz, J_2 = 7.83 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.59-5.56 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.35 (t, J = 5.28 Hz, 3H).
55		HCl	H	LC-MS m/z 253.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6 + D_2O): δ 4.69-4.67 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.28-3.22 (dd, J_1 = 2.52 Hz, J_2 = 13.30 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.56 (s, 5H), 1.47-1.46 (m, 2H).
56		HCl	H	LC-MS m/z 277.3 (M+ Na^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.01 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 4.74-4.72 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 5H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H).
57		HCl	CS; 60 g/분의 유속으로 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 등용매 25% [(75:25 MeOH:iPr (2% 이소프로필아민))]을 사용한, 화합물 5에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

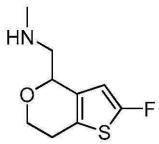
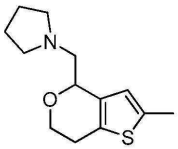
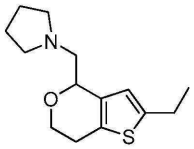
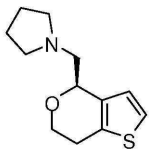
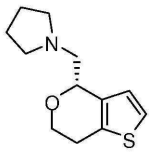
[0998]

화합물. 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
58		HCl	CS; 60 g/분의 유속으로 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 등용매 25% [(75:25 MeOH:iPr (2% 이소프로필아민))]을 사용한, 화합물 5에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
59		HCl	H	LC-MS m/z 200.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.11 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.76-4.73 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).
60		HCl	H	LC-MS m/z 214.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.09 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.87-4.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H).
61		HCl	H	LC-MS m/z 213.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6 + D_2O): δ 5.74 (s, 1H), 4.71-4.68 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H).
62		HCl	H	LC-MS m/z 227.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.87-4.83 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 7H), 2.58-2.55 (m, 4H).

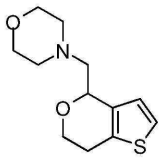
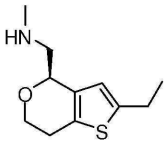
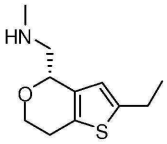
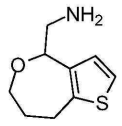
[0999]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
63		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
64		HCl	A	LC-MS m/z 184.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.04 (s, 3H), 7.36-7.34 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.76-4.74 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).
65		HCl	A	LC-MS m/z 207.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 14.65 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.74-6.72 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H).
66		HCl	CS; 2.5% MEHD를 갖는 OJ 상에서 화합물 21에서 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
67		HCl	CS; 2.5% MEHD를 갖는 OJ 상에서 화합물 21에서 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
68		HCl	G	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 2.0 16.0 Hz, 1H).

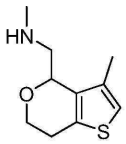
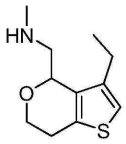
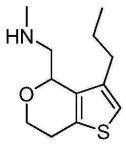
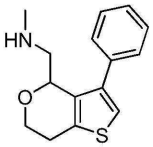
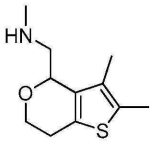
[1000]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
69		HCl	G	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).
70		HCl	F	LC-MS m/z 238.3 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.57 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 9.62 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, J = 16.44 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 4H).
71		HCl	F	LC-MS m/z 252.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 10.36 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.07-5.04 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.23-1.18 (t, J = 7.49 Hz, 3H).
72		HCl	CS: IHD 5를 갖는 OJ 상에서 화합물 17에서 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 0.23-0.67 분에서의 넓은 피크, M^+ 224 @ 0.56 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.28 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 9.90, 12.8 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).
73		HCl	CS: IHD 5를 갖는 OJ 상에서 화합물 17에서 분리된 SME	LC-MS (랩 209 장비 상에서 6분 방법): 0.23-0.67 분에서의 넓은 피크, M^+ 224 @ 0.56 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.28 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 9.90, 12.8 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).

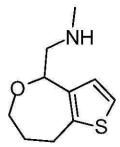
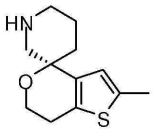
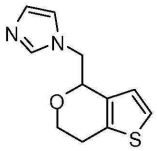
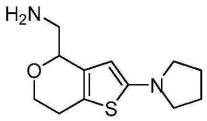
[1001]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
74		HCl	F	LC-MS (6 분 방법): 2.24 분, M^+ 240 @ 2.25 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.30 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 2.57, 10.3 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.70-3.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H).
75		HCl	CS; 80 g/분의 유속으로 레지스팩 5 μ 상에서 CO_2에서 등용매 18% [(25:75 MeOH:iPr (0.5% 이소프로필아민))]을 사용한, 화합물 10에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 1.6 분, M^+ 212 @ 1.71 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.93, 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
76		HCl	CS; 80 g/분의 유속으로 레지스팩 5 μ 상에서 CO_2에서 등용매 18% [(25:75 MeOH:iPr (0.5% 이소프로필아민))]을 사용한, 화합물 10에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 1.6 분, M^+ 212 @ 1.71 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.93, 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).
77		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 5.0, 12. 5 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H).

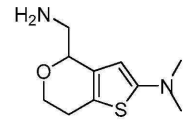
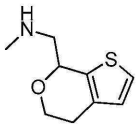
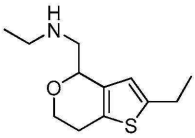
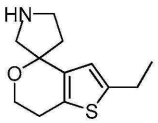
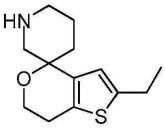
[1002]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
78		HCl	A	LC-MS m/z 198.3 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
79		HCl	A	LC-MS m/z 212.3 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d^6): δ 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).
80		HCl	A	LC-MS m/z 226.0 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d^6): δ 8.99 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04-5.01 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.40 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 7.31 Hz, 3H).
81		HCl	A	LC-MS m/z 260.3 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.55-7.39 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 12.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).
82		HCl	A	LC-MS m/z 212.3 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d^6): δ 9.10 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 4.98-4.95 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

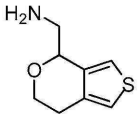
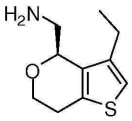
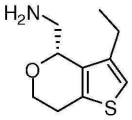
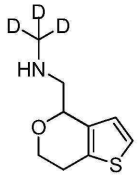
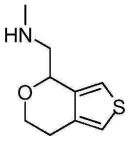
[1003]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
83		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
84		HCl	CS; IHD 10을 갖는 AS 상에서의 화합물 63의 분리의 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
85		HCl	CS; IHD 10을 갖는 AS 상에서의 화합물 63의 분리의 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
86		HCl	F	LC-MS (6 분 방법): 1.85 분, M^+ 221 @ 1.83 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 2.57, 14.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 6.60, 14.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H).
87		HCl	H	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.64 (dd, J = 3.0. 9.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 3.5, 11.5 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.87 (td, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.5, 13.0 Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.96-1.89 (td, J = 5.0, 12.5 Hz, 1H).

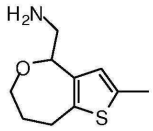
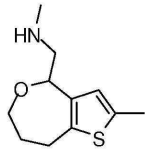
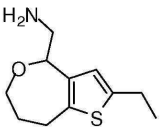
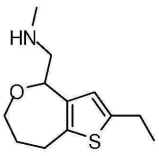
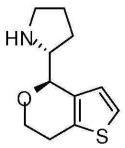
[1004]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
88		HCl	H	LC-MS (6 분 방법): 0.28 분, M^+ 213 @ 0.33 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.61 (dd, J = 3.0 ,10.0 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.86 (td, J = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.92 (td, J = 4.0, 13.0 Hz, 1H).
89		HCl	B	LC-MS (6 분 방법): 0.27-0.45 분, M^+ 184 @ 0.38 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H).
90		HCl	F	LC-MS (6 분 방법): 1.37 분, M^+ 226 @ 1.44 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.60 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.27 (t, 3H).
91		HCl	A	LC-MS m/z 224.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6 + D_2O): δ 6.75 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
92		HCl	A	LC-MS m/z 238.3 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93-3.89 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.24-1.19 (t, J = 7.52 Hz, 3H).

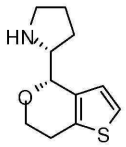
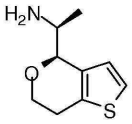
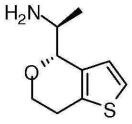
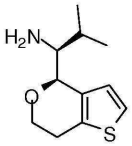
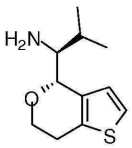
[1005]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
93		HCl	D	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.71 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 7.5, 13.0 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).
94		HCl	CS; MEHD 5를 갖는 AD 컬럼 상에서의 화합물 30에서 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 0.49-1.01 분, M^+ 198 @ 0.73 분; ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2=9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).
95		HCl	CS; MEHD 5를 갖는 AD 컬럼 상에서의 화합물 30에서 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 0.49-1.01 분, M^+ 198 @ 0.73 분; ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2=9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).
96		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.37 분, M^+ 187 @ 0.35 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.27 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 8.43, 12.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H).
97		HCl	D	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.936-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).

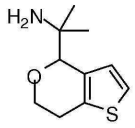
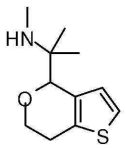
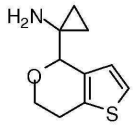
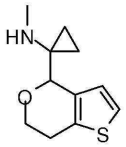
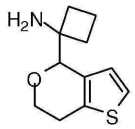
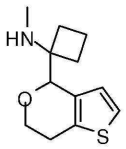
[1006]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
98		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.50 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0 ,0.7 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H).
99		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.51 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H).
100		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.2, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.24 (t, J = 3H).
101		HCl	C	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.25 (t, J = 1.9 Hz, 3H).
102		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, *J* = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, *J* = 5.22 Hz, 1H), 5.06-5.05 (d, *J* = 2.10 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

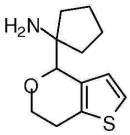
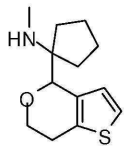
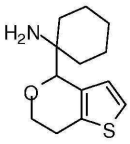
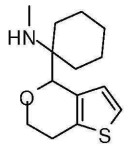
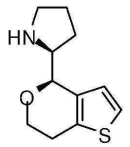
[1007]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
103		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.89-4.88 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 4H).
104		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 3H), 7.40-7.38 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.99-4.98 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 4.27-4.22 (dd, J = 11.24 Hz, 5.12 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (d, J = 6.69 Hz, 3H).
105		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.71-4.70 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
106		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.59 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H).
107		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.33-7.31 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H).

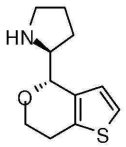
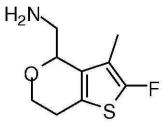
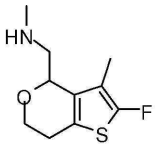
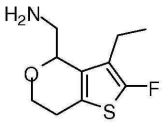
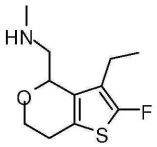
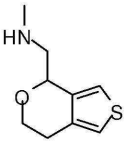
[1008]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
108		HCl	O	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.16 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 6.98-6.97 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.50 (dd, J = 10.85 Hz, 3.20 Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).
109		HCl	O	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.34-7.32 (dd, J = 5.03 Hz, 5.03 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.34 Hz, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, 2.94 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
110		HCl	O	LC-MS: m/z 196 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.25-8.21 (brs, 3H), 7.40-7.39 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.25-7.23 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H).
111		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, J = 4.51 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, J = 3.92 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.01 (m, 4H).
112		HCl	O	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.86 (s, 3H), 7.37-7.36 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.05-7.04 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.10-4.05 (dd, J = 11.49 Hz, 4.71 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H).
113		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.20(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 4H).

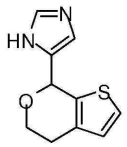
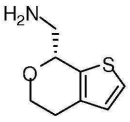
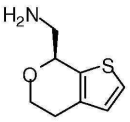
[1009]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
114		HCl	O	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.85 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.61-3.54 (t, J = 10.24 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.54 (s, 2H).
115		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.00-9.99 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H).
116		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.73 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 4.84 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 8H), 1.26 (s, 1H).
117		HCl	O	LC-MS: m/z 252 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.44 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.32 (m, 10H).
118		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.48-9.47 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.89-4.87 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 4H).

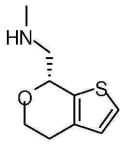
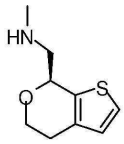
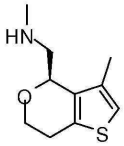
[1010]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
119		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 5.05-5.04 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 4H).
120		HCl	P	LC-MS: m/z 202 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.19 (s, 3H), 4.89-4.86 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.99-1.98 (d, J = 2.14 Hz, 3H).
121		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).
122		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.91-4.85 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H).
123		HCl	P	LC-MS: m/z 230 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.98-4.94 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.22-1.17 (t, J = 7.55 Hz, 3H).
124		HCl	D	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H) 2.69 (s, 3H).

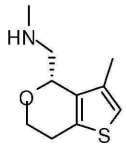
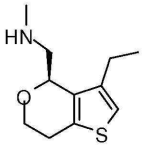
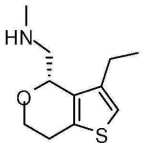
[1011]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
125		HCl	A	LC-MS (6 분 방법): 1.17 분, M^+ 207 @ 1.1 분; ^{1}H NMR (CD_3OD-d^4): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
126		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 15% 메탄올을 사용한, 화합물 36에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.34 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).
127		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 15% 메탄올을 사용한, 화합물 36에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.34 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H).

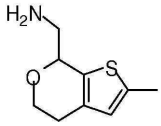
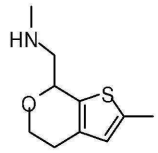
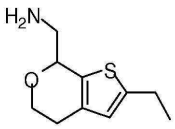
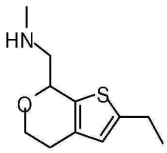
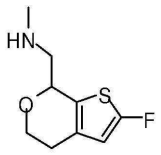
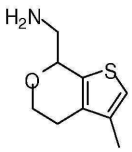
[1012]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
128		HCl	CS; 80 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 15% 이소프로판올을 사용한, Boc-보호된 화합물 89에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
129		HCl	CS; 80 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 15% 이소프로판올을 사용한, Boc-보호된 화합물 89에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H).
130		HCl	CS; 80 g/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm 웰크-O1 상에서 CO_2에서 등용매 43% (헥산:이소프로판올 99:1)을 사용한, Boc-보호된 화합물 78에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).

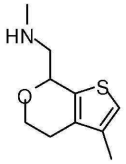
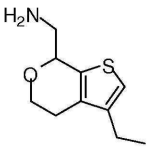
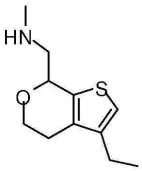
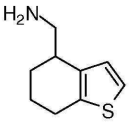
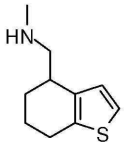
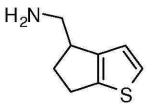
[1013]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
131		HCl	CS; 80 g/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm 웰크-O1 상에서 CO_2에서 등용매 43% (헥산:이소프로판올 99:1)을 사용한, Boc-보호된 화합물 78에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
132		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:이소프로판올(1:1)을 사용한, 화합물 79에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).
133		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:이소프로판올(1:1)을 사용한, 화합물 79에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

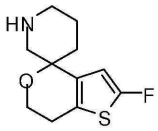
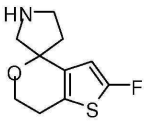
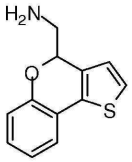
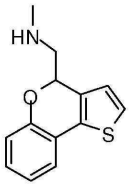
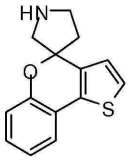
[1014]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
134		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.98-4.96 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).
135		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.62-6.61 (s, J = 0.95 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 5.09-5.06 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 5H), 2.40 (s, 3H).
136		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 1.23-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
137		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6+D_2O): δ 6.64 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 5H), 1.21-1.16 (t, J = 7.56 Hz, 3H).
138		HCl	B	LC-MS: m/z 202 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.31-9.29 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-5.03 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 5H).
139		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

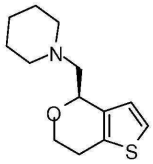
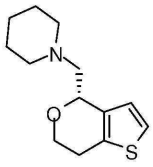
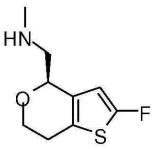
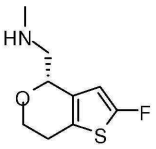
[1015]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
140		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.87 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.11-5.08 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.09 (s, 3H).
141		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.21 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 1.18-1.14 (t, J = 7.59 Hz, 3H).
142		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6+D_2O): δ 7.08 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 6H), 1.19-1.14 (t, J = 7.49 Hz, 3H).
143		HCl	Z	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 2.5, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H).
144		HCl	Z	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
145		HCl	Q	LC-MS: m/z 154 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.10-7.98 (d, J = 9.68 Hz, 2H), 7.39-7.38 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H).

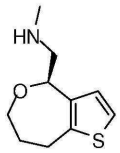
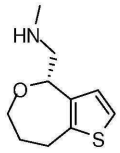
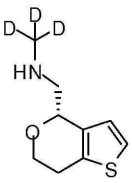
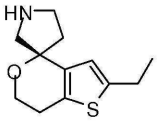
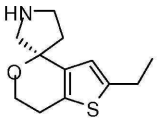
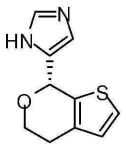
[1016]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
146		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.33-7.31 (d, *J* = 4.20 Hz, 1H), 6.91-6.90 (d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H).
147		HCl	R	LC-MS: m/z 228 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.56-9.53 (d, *J* = 7.21 Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 6.76-6.75 (d, *J* = 2.46 Hz, 1H), 3.96-3.92 (t, *J* = 5.45 Hz, 2H), 3.33-3.13 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
148		HCl	R	LC-MS: m/z 214 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.80-6.79 (d, *J* = 2.42 Hz, 1H), 3.98-3.86 (t, *J* = 5.51 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.30-3.21 (m, 2H), 2.71-2.67 (t, *J* = 5.01 Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H).
149		HCl	T	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^1H NMR (D_2O): δ 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 3H).
150		HCl	T	LC-MS: m/z 232 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.62 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.12-7.33 (dd, *J* = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.85-5.81 (dd, *J* = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
151		HCl	S	LC-MS: m/z 244 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 10.16-10.14 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, *J* = 5.13 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H).

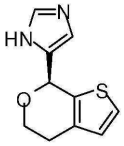
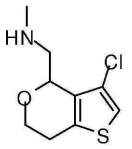
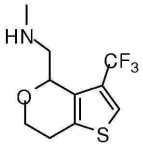
[1017]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
152		HCl	CS; 화합물 18에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 1.17 분, M^+ 238 @ 1.21 분; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
153		HCl	CS; 화합물 18에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 1.17 분, M^+ 238 @ 1.21 분; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).
154		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 키랄 테크놀로지스로부터 4.6 x 100 mm 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 등용매 10% 메탄올을 사용한, 화합물 69에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).
155		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 키랄 테크놀로지스로부터 4.6 x 100 mm 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 등용매 10% 메탄올을 사용한, 화합물 69에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).

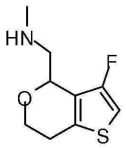
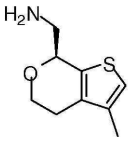
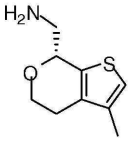
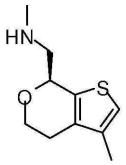
[1018]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
156		HCl	CS; 화합물 83에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
157		HCl	CS; 화합물 83에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
158		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.19 분, M^+ 187 @ 0.38 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.28 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 2.57, 12.8 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).
159		HCl	CS; 화합물 91에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 2.03 분, M^+ 224 @ 2.13 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.70 Hz, 3H).
160		HCl	CS; 화합물 91에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 2.03 분, M^+ 224 @ 2.13 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.70 Hz, 3H).
161		HCl	CS; 화합물 125에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 1.42 분, M^+ 207 @ 1.41 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).

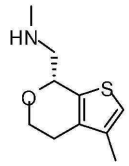
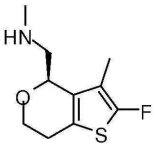
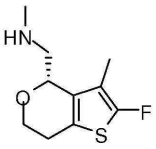
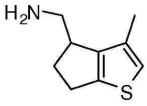
[1019]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
162		HCl	CS; 화합물 125에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 1.42 분, M^+ 207 @ 1.41 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
163		HCl	V	LC-MS: m/z 204 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.82-4.80 (d, *J* = 6.95 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H).
164		HCl	V	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.84 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
165		HCl	V	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.45 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.56-3.51 (dd, *J* = 13.12 Hz, 2.68 Hz, 1H), 3.23-3.02 (dd, *J* = 13.10 Hz, 18.16 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H).
166		HCl	V	LC-MS: m/z 252 (MH^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (d, *J* = 9.27 Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (s, 1H).
167		HCl	V	LC-MS: m/z 188 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.27-6.26 (d, *J* = 2.15Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H).

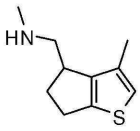
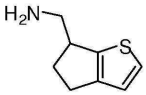
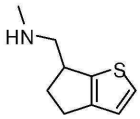
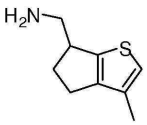
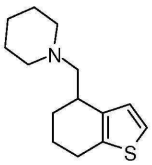
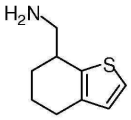
[1020]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
168		HCl	V	LC-MS: m/z 202 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.28 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 6.64-6.63 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H).
169		HCl	CS; 화합물 139에서 SFC 분리된 FME	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
170		HCl	CS; 화합물 139에서 SFC 분리된 SME	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
171		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈-2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:이소프로판올(1:1) w/0.1% 다이에틸아민을 사용한, 화합물 140에서 SFC 분리된 FME	LC-MS (6 분 방법): 0.46 분, M^+ 198 @ 0.48 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.43, 12.83 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

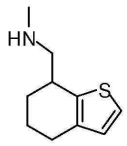
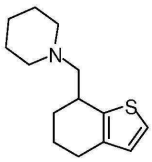
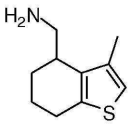
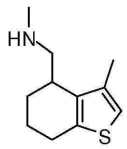
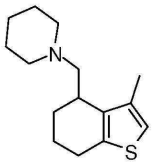
[1021]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
172		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈-2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:이소프로판올(1:1) w/0.1% 다이에틸아민을 사용한, 화합물 140에서 SFC 분리된 SME	LC-MS (6 분 방법): 0.46 분, M^+ 198 @ 0.48 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.43, 12.83 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).
173		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지샌드로부터 4.6 x 100 mm (S,S) 웰크0-1 상에서 CO_2에서 등용매 3% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 121에서 SFC 분리된 SME	LC-MS: m/z 216 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).
174		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지샌드로부터 4.6 x 100 mm (S,S) 웰크0-1 상에서 CO_2에서 등용매 3% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 121에서 SFC 분리된 SME	LC-MS: m/z 216 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).
175		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.13-2.13 (d, J = 0.84 Hz, 3H).

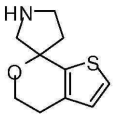
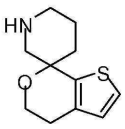
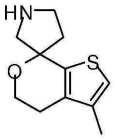
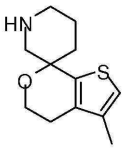
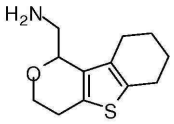
[1022]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
176		HCl	Q	LC-MS: m/z 182 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.44-2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).
177		HCl	Y	LC-MS: m/z 154 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 3H), 7.44-7.43 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.79-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H).
178		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.07-9.06 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, J = 4.86 Hz, 1H), 3.60-3.58 (d, J = 3.39 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.43-2.31 (m ,1H).
179		HCl	Y	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.09-2.08 (d, J = 0.93 Hz, 3H).
180		HCl	Z	LC-MS: m/z 236 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.27-7.26 (d, J = 3.99 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.23 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.77-1.72 (m, 9H), 1.38 (s, 1H).
181		HCl	AA	LC-MS: m/z 168 (MH^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.11-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.80-6.78 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.71 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 2H).

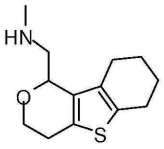
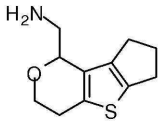
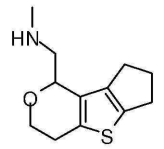
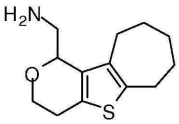
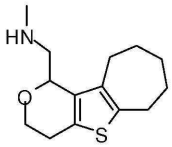
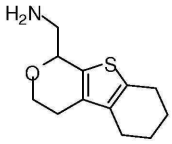
[1023]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
182		HCl	AA	LC-MS: m/z 182 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.26-7.24 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.320-2.07 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H).
183		HCl	AA	LC-MS: m/z 236 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.15-7.14 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 4.09-4.05 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.59-3.55 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 2H).
184		HCl	Z	LC-MS: m/z 182 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.84 (s, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H).
185		HCl	Z	LC-MS: m/z196 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.74 (s, 1H), 2.95 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.45 (dd, J = 12.55 Hz, 6.96 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.30-2.26 (d, J = 13.27Hz, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.182-2.179 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H).
186		HCl	Z	LC-MS: m/z 250 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.72 (s, 1H), 3.01-2.97 (d, J = 10.96 Hz, 1H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.49 (m, 8H).

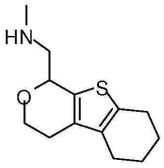
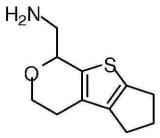
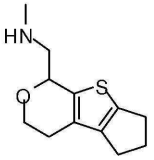
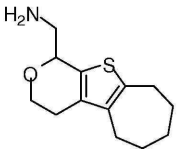
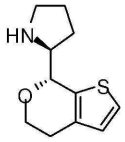
[1024]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
187		HCl	B	LC-MS: m/z 195 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.42-7.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.90-6.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.39-2.84 (m, 1H).
188		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.26-9.23 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.49-7.44 (dd, *J* = 8.75 Hz, 5.10 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.71-1.67 (m, 1H).
189		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.94 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).
190		HCl	B	LC-MS: m/z 223 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 6.89 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.44-3.39 (d, *J* = 13.56 Hz, 1H), 3.24-3.20 (d, *J* = 12.30 Hz, 1H), 3.07-3.03 (d, *J* = 13.44 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
191		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6):. δ 8.22-8.16 (d, *J* = 13.20 Hz, 3H), 4.90-4.86 (t, *J* = 12.15 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 2H).

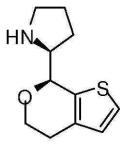
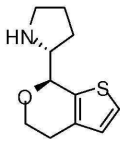
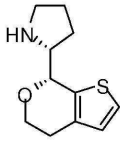
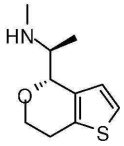
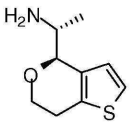
[1025]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
192		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.39-9.36 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H).
193		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 3H), 4.91-4.88 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H).
194		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.42-2.35 (m, 2H).
195		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 3H), 4.88-4.85 (d, J = 9.81 Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H).
196		HCl	BB	LC-MS: m/z 252 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 4.91-4.89 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 3.88-3.87 (d, J = 4.74 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).
197		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 5.02-5.00 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.36-1.68 (m, 3H), 1.66 (s, 4H).

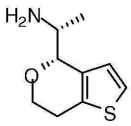
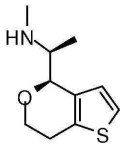
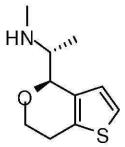
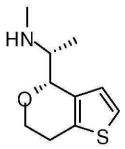
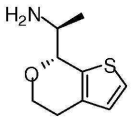
[1026]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
198		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (D_2O): δ 5.06 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.68 (m, 4H).
199		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 3H), 4.98-4.95 (d, J = 8.71 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
200		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 5.09-5.05 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.60-2.57 (t, J = 2.57 Hz, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
201		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 3H), 4.96-4.93 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69(m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).
202		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.82-9.80 (d, J = 4.11 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 6.96-6.74 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).

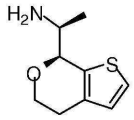
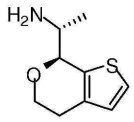
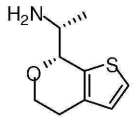
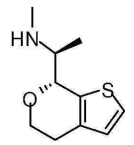
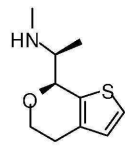
[1027]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
203		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.19 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.51-7.49 (dd, *J* = 5.01 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, *J* = 5.01 Hz, 1H), 5.22-5.21 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, *J* = 11.34 Hz, 5.31 Hz, 1H), 3.95(s, 1H), 3.75-3.66 (td, *J* = 11.34 Hz, 3.60 Hz, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H).
204		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.51-7.49 (d, *J* = 5.01 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J* = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.01 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).
205		HCl	CC	LC-MS: m/z 210(MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, *J* = 5.78 Hz, 1H), 6.94-6.92 (s, *J* = 5.16 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.25-4.19 (dd, *J* = 11.24 Hz, 5.45 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.74-3.66 (td, *J* = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H).
206		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.02-9.00 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, *J* = 5.12 Hz, 1H), 4.82-4.81 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 3H), 1.39-1.37 (d, *J* = 6.96 Hz, 3H).
207		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.90 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, *J* = 5.19 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, *J* = 5.25 Hz, 1H), 4.72-4.71 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 4.70-4.12 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, *J* = 6.72 Hz, 3H).

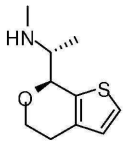
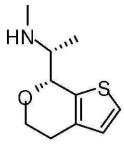
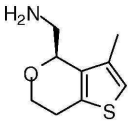
[1028]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
208		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.38 (s, 3H), 7.43-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.70-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.97-4.22 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, J = 3.53 Hz, 1H), 2.97-2.50 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 0.91-0.88 (d, J = 6.72 Hz, 3H).
209		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.24-9.14 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.42 Hz, 1H), 5.17-5.16 (d, J =1.80 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.93-0.91 (d, J = 6.62 Hz, 3H).
210		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.41-2.37 (t, J = 5.42 Hz, 3H), 1.39-1.37 (d, J = 6.75 Hz, 3H).
211		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.20-9.10 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.94-6.72 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.74-3.65 (td, J = 11.18 Hz, 3.42 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.92-0.90 (d, J = 6.66 Hz, 3H).
212		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.03 (s, 3H), 7.52-7.50 (dd, J = 0.58 Hz, J = 5.03 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.83-4.82 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, J = 6.63 Hz, 3H).

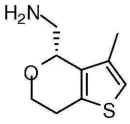
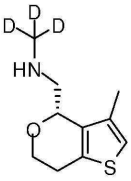
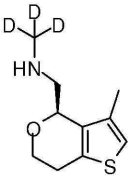
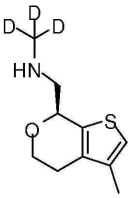
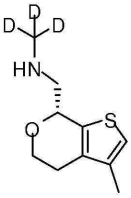
[1029]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
213		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, *J* = 5.11 Hz, *J* = 0.62 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, *J* = 5.12 Hz, 1H), 5.14-5.13 (d, *J* = 1.50 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, *J* = 11.12 Hz, 3.64 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, *J* = 6.95 Hz, 3H).
214		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.87 (s, 3H), 7.53-7.51 (d, *J* = 4.65 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, *J* =5.22 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.40-1.38 (d, *J* = 6.57 Hz, 3H).
215		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.32 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, *J* = 5.01 Hz, *J* = 0.57 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, *J* = 5.01 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, *J* = 1.65 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, *J* = 11.34 Hz, 4.98 Hz, 1H), 3.72-3.63 (td, *J* = 11.27 Hz, 3.51 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, *J* =6.75 Hz, 3H).
216		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.53-7.52 (d, *J* = 5.12 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, *J* = 6.64 Hz, 3H).
217		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.42-9.17 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, *J* = 4.85 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d , *J* = 5.18 Hz, 1H), 5.33-5.33 (d, *J* = 1.27 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, *J* = 11.28 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, *J* = 11.31 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.53(s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.02-1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

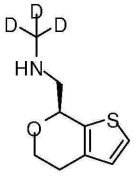
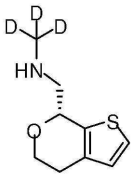
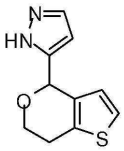
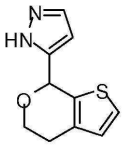
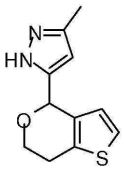
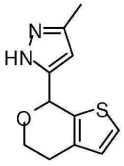
[1030]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
218		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6):. δ 9.07-9.06 (d, J = 5.45 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.94-4.92 (s, J = 5.28 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, J = 6.63 Hz, 3H).
219		HCl	DD	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6):. δ 9.39-9.38 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 9.16-9.14 (d, J = 4.92 Hz, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 4.95 Hz, 0.42 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.33-5.32 (d, J = 1.49 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, J = 11.33 Hz, 5.21 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, J = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 4H), 1.10-0.99 (d, J = 6.72 Hz, 3H).
220		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 29에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

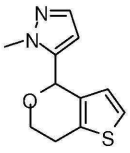
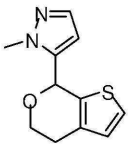
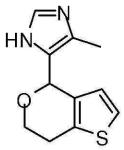
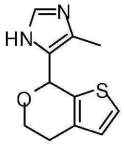
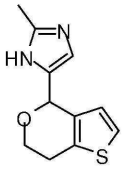
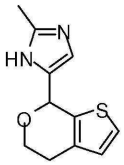
[1031]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
221		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 29에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).
222		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.67 분, M^+ 201@ 0.63 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).
223		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.67 분, M^+ 201@ 0.63 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).
224		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.70 분, M^+ 201 @ 0.73 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).
225		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.70 분, M^+ 201 @ 0.73 분; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).

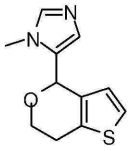
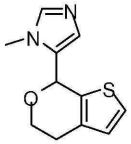
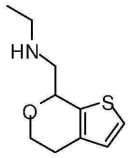
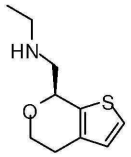
[1032]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
226		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.17-0.36 분, M^+ 187 @ 0.35 분; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
227		HCl	K	LC-MS (6 분 방법): 0.17-0.36 분, M^+ 187 @ 0.35 분; ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
228		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.20-8.19 (d, *J* = 2.61 Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, *J* = 5.25 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H).
229		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH^+); ^1H NMR (D_2O): δ 7.73 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, *J* = 3.72 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H).
230		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.31-7.29 (d, *J* = 5.19 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, *J* = 5.22 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
231		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.41-7.39 (dd, *J* = 5.09 Hz, 0.71 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

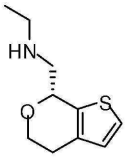
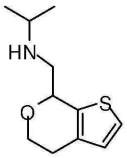
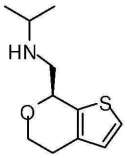
[1033]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
232		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.71-9.66 (d, *J* = 15.52 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, *J* = 5.19 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.86 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H).
233		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 12.01 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.91-6.87 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 6.50-6.49 (d, *J* = 2.34 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H).
234		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, *J* = 5.25 Hz, 1H), 6.57-6.56 (d, *J* = 5.28 Hz, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).
235		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.17 (s, 1H), 7.33-7.31 (dd, *J* = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.92-6.70 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).
236		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.16-7.14 (d, *J* = 5.19 Hz, 1H), 6.68-6.67 (d, *J* = 0.48 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, *J* = 5.16 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
237		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.27-7.25 (dd, *J* = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, *J* = 5.04 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

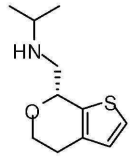
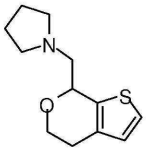
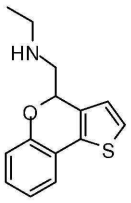
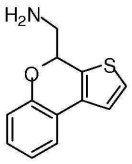
[1034]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
238		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.95 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, *J* = 5.25 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.75-6.73 (d, *J* = 5.25 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H).
239		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.96 (s, 1H), 7.48-7.47 (d, *J* = 1.11 Hz, 1H), 7.45-7.44 (dd, *J* = 5.07 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.88-3.87 (d, *J* = 0.45 Hz, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H).
240		HCl [2]	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
241		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 240에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).

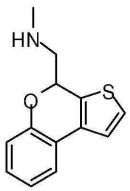
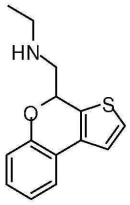
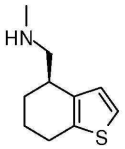
[1035]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
242		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터의 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 240에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
243		HCl	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (apd, J = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 6H).
244		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터의 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 8% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 243에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (apd, J = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 6H).

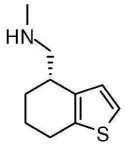
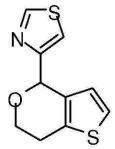
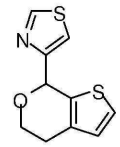
[1036]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
245		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메닉스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 8% 헥산:에탄올 (1:1)을 사용한, 화합물 243에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (apd, J = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 6H).
246		HCl	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 (apd, J = 2.5 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85 (dt, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H).
247		HCl	T	LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.10-7.37 (dd, *J* = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.88-5.84 (dd, *J* = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.27-1.22 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H).
248		HCl	U	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.87-5.82 (dd, *J* = 8.90 Hz, 3.23 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H).

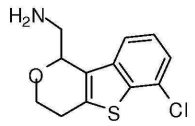
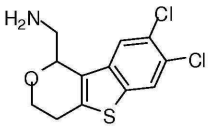
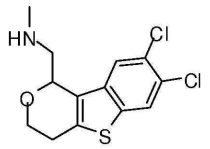
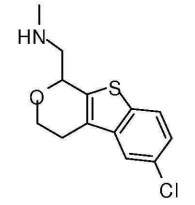
[1037]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
249		HCl	U	LC-MS: m/z 232 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.67-7.75 (d, *J* = 6.27 Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J* = 5.13 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.01-5.96 (dd, *J* = 8.18 Hz, *J* = 4.28 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).
250		HCl	U	LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6+D_2O): δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.55 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.93-5.88 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.24-1.19 (t, *J* = 7.22 Hz, 3H).
251		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm 레지스팩 상에서 CO_2에서 등용매 메탄올:헥산(1:1) w/3% 이소프로판올 중 5% 이소프로필 아민을 사용한, 화합물 144에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).

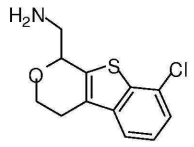
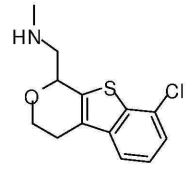
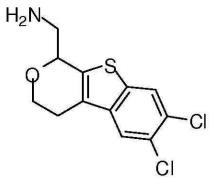
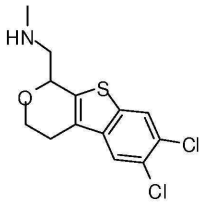
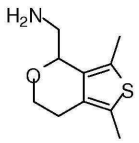
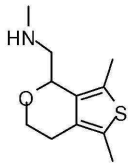
[1038]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
252		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm 레지스팩 상에서 CO_2에서 등용매 메탄올:헥산(1:1) w/3% 이소프로판올 중 5% 이소프로필 아민을 사용한, 화합물 144에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
253		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.85 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.3, 1H), 6.73 (d, J = 1.3 H, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.99 (ddt, J = 11.0, 4.0, 1.5 Hz, 2H).
254		HCl	A	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 9.52 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.3, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 H, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 (dt, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).
255		HCl	FF	LC-MS: m/z 254.4 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.89-7.86 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.76-7.76 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, *J* = 8.60 Hz, 1.97 Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H).
256		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6+D_2O): δ 7.89-7.85 (d, *J* =8.58 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, *J* = 1.38 Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, *J* = 8.80 Hz, 1.70 Hz, 1H), 5.34-5.31 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).

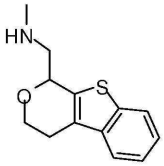
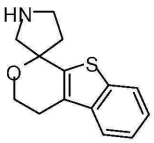
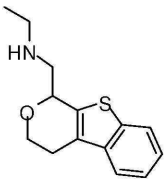
[1039]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
257		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.69-7.66 (dd, *J* = 6.95 Hz, 1.94 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.40-3.92 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (dd, *J* = 13.42 Hz, 8.45 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H).
258		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): 7.72-7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.92-4.26 (m, 1H), 4.01-3.95)m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
259		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (d, *J* = 8.50, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H).
260		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48-3.41 (dd, *J* = 13.10 Hz, 9.17 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
261		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.88-7.85 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.74-7.73 (d, *J* = 1.65 Hz, 1H), 7.38-7.35 (dd, *J* = 8.57 Hz,1.79 Hz, 1H), 5.21-8.19 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H).
262		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.90-7.87 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, *J* = 1.98 Hz, 1H), 7.40-7.36 (dd, *J* = 8.58 Hz, 2.04 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (dd, *J* = 12.95 Hz, 8.42 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

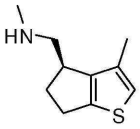
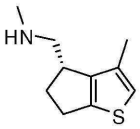
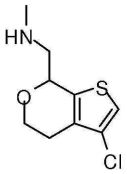
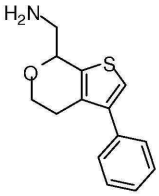
[1040]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
263		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 3H), 7.78-7.75 (dd, *J* = 7.31 Hz, 1.40 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.21-2.19 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 2H).
264		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.44-9.38 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 7.80-7.75 (dd, *J* = 7.34 Hz,1.43 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 5.34-5.32 (d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (t, *J* = 4.80 Hz, 3H).
265		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^{1}H NMR (MeOD): δ 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.90-2.83 (s, 1H).
266		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^{1}H NMR (MeOD): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.26-5.22 (dd, *J* = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).
267		HCl	KK	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.97 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
268		HCl	KK	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 5.03 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.61 (m 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

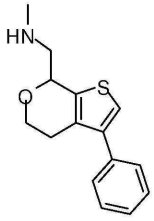
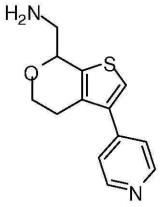
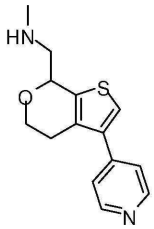
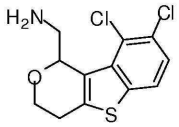
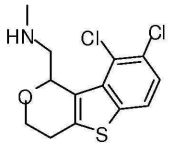
[1041]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
269		HCl	FF	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H).
270		HCl	FF	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 2.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
271		HCl	FF	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 4.18-3.72 (m, 2H), 3.74 (apd, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H).
272		HCl	FF	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.40 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz,1H), 3.14 (dq, J = 1.7, 0.7 Hz, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.34 (t, J = 1.7 Hz, 3H).

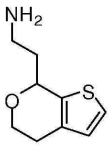
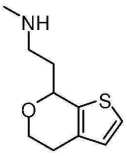
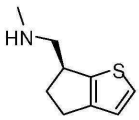
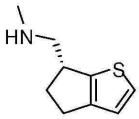
[1042]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
273		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 키랄 테크놀로지스로부터 4.6 x 100 mm 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 0.1% 이소프로필아민을 갖는 등용매 이소프로판올을 사용한, 화합물 176에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
274		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 키랄 테크놀로지스로부터 4.6 x 100 mm 키랄팩 AD-H 상에서 CO_2에서 0.1% 이소프로필아민을 갖는 등용매 이소프로판올을 사용한, 화합물 176에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.87 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
275		HCl	JJ	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^{1}H NMR (MeOD): δ 6.84 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).
276		HCl	GG	LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^{1}H NMR (MeOD): δ 7.49-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H).

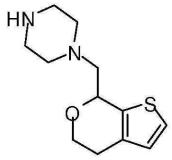
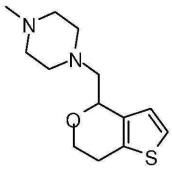
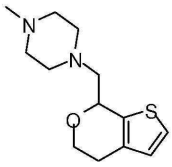
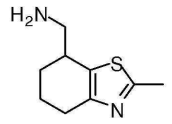
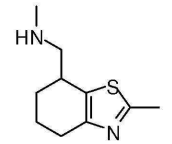
[1043]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
277		HCl	GG	LC-MS: m/z 260 (MH^+); ^1H NMR (MeOD): δ 7.50-7.38 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
278		HCl	GG	LC-MS: m/z 247 (MH^+); ^1H NMR CD_3OD): δ 8.90-8.88 (d, *J* = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, *J* = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.22-2.85 (m, 4H).
279		HCl	GG	LC-MS: m/z 261 (MH^+); ^1H NMR (MeOD): δ 8.90-8.88 (d, *J* = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, *J* = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
280		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^1H NMR (MeOD): δ 7.85-7.82 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, *J* = 9.92 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H).
281		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^1H NMR (D_2O): δ 7.42-7.41 (d, *J* = 2.42 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).

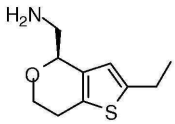
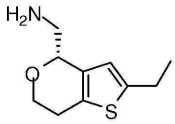
[1044]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
282		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H NMR (MeOD): δ 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.24 (ddd, J = 2.8, 1.4, 0.3 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).
283		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H NMR (MeOD): δ 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.25 (ddd, J = 2.9, 1.5, 0.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).
284		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm (S,S) 웰크0-1 상에서 CO_2에서 등용매 7% 헥산: 이소프로판올 (7:3)을 사용한, 화합물 178에서 SFC 분리된 FME	^1H NMR (CD_3OD): δ 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).
285		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 레지스로부터 4.6 x 100 mm (S,S) 웰크0-1 상에서 CO_2에서 등용매 7% 헥산: 이소프로판올 (7:3)을 사용한, 화합물 178에서 SFC 분리된 SME	^1H NMR (CD_3OD): δ 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H).

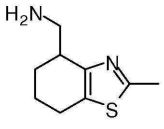
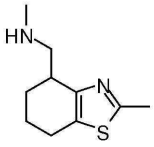
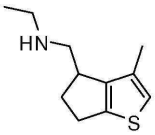
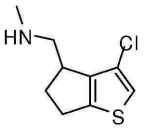
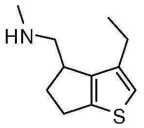
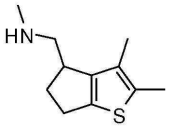
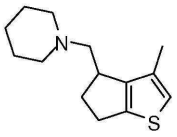
[1045]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
286		HCl	F	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (apd, J = 2.3 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H).
287		HCl	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.82-4.25 (m, 2H), 3.85 (dt, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H).
288		HCl	F	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.29 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 6H), 3.39-3.12 (m, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H).
289		HCl	B	^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.29 (brd, J = =2.3 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.80-3.32 (m, 9H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H).
290		HCl	W	LC-MS: m/z 183 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H).
291		HCl	W	LC-MS: m/z 197 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 3.21 (s, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H).

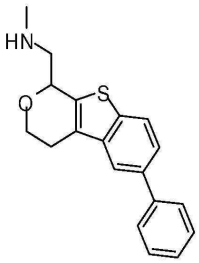
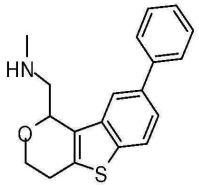
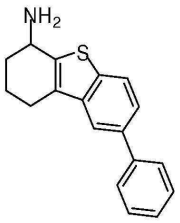
[1046]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
292		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.86-7.83 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, *J* = 8.58 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, *J* = 9.90 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.66-3.62 (d, *J* = 11.19 Hz, 1H), 3.42-3.38(d, *J* = 9.48 Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H).
293		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.85-7.82 (d, *J* = 8.55, 1H), 7.51-7.49 (d, *J* = 8.58, 1H), 5.84-5.81 (d, *J* = 9.55, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.72-3.67 (dd, *J* = 13.43 Hz, 2.48 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).
294		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% MeOH를 사용한, Boc-보호된 화합물 9에서 SFC 분리된 FME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
295		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% MeOH를 사용한, Boc-보호된 화합물 9에서 SFC 분리된 SME	^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).

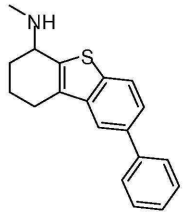
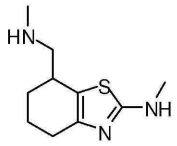
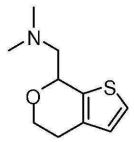
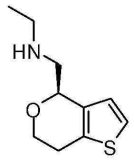
[1047]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
296		HCl	X	LC-MS: m/z 183 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.46-3.35 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.85 (t, *J* = 5.43 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H).
297		HCl	X	LC-MS: m/z 197 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.51-3.33 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 4H).
298		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.88 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 8.24-2.22 (m, 3H), 1.39-1.36 (t, *J* = 7.29 Hz, 3H).
299		HCl	HH	LC-MS: m/z 202 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H).
300		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.93 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.24 (t, *J* = 7.52 Hz, 3H).
301		HCl	Q	LC-MS: m/z 196 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.39 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
302		HCl	Q	LC-MS: m/z 236 (MH^+); ^1H NMR (CD_3OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.23-2.22 (d, *J* = 0.96 Hz, 3H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.59 (s, 1H).

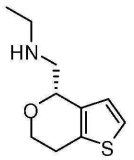
[1048]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
303		HCl	A	LC-MS: m/z 310 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.98-7.75 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.50-7.45 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H)), 2.80 (s, 3H).
304		HCl	FF	LC-MS: m/z 296 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.97-7.94 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.65-7.62 (dd, *J* = 8.37 Hz, 1.65 Hz, 1H), 7.51-7.48 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.37-5.34 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 4.81-4.25 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.01 (m, 2H).
305		HCl	FF	LC-MS: m/z 310 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.96-7.91 (m, 2H), 7.74-7.71 (d, *J* = 7.11 Hz, 2H), 7.65-7.62 (dd, *J* = 8.40 Hz, 1.68 Hz, 1H), 7.50-7.48 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.43-5.40 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 4.84-4.28 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.77-3.72 (dd, *J* = 13.07 Hz, *J* = 2.60 Hz, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).
306		HCl	II	LC-MS: m/z 280 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.87-7.84 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.58-7.57 (d, *J* = 1.80 Hz, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H).

[1049]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
307		HCl	II	LC-MS: m/z 294 (MH^+); ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.51-7.46 (t, J = 7.49 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H).
308		2HCl	X	LC-MS: m/z 212 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 4H).
309		formate	B	LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.33 (d, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 0.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H).
310		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% Hx:MeOH:EtOH (2:1:1)를 사용한, 화합물 13에서 SFC 분리된 FME	GC-MS m/z 139 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).

[1050]

화합물 번호	구조	염 또는 FB*	제조 방법	분석 데이터
311		HCl	CS; 4 mL/분의 유속으로 페노메넥스로부터 4.6 x 100 mm LUX 셀룰로즈 2 상에서 CO_2에서 등용매 10% Hx:MeOH:EtOH (2:1:1)를 사용한, 화합물 13에서 SFC 분리된 SME	GC-MS m/z 139 (M^+); ^{1}H NMR (DMSO-d^6): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).

[1051] *FB는 "유리 염기"의 약어이다.

[1052] D. 동물 모델

[1053] 화합물의 항-정신성 유사 활동을 PCP 과다활동 및 정신분열증의 사전 펄스 억제(PPI) 모델을 이용하여 마우스에서 평가하였다.

[1054] 1. 방법

[1055] 동물: 잭슨 래보레토리즈(메인주 바 하버 소재)로부터 입수한 수컷 C57Bl/6J 마우스를 사용하였다. 수령 시,

마우스에 독특한 식별 번호(꼬리 마킹)를 부여하였고, 옵티마이스(OptiMICE) 통기 케이지에서 케이지 당 4마리 마우스로 그룹 사육하였다. 남아 있는 모든 동물은 실험의 나머지 기간 동안 4개 그룹으로 사육되었다. 모든 마우스는 시험 전 2주 이상 동안 부속실에서 적응시켰다. 적응 기간 동안, 마우스를 규칙적 기준에 의해 조사하였고, 관리하고, 칭량하여 적절한 건강 및 적합성을 보장하였다. 동물을 12/12 주간/야간 주기로 유지하였다. 실온을 30% 내지 70%의 상대 습도로 유지시키면서 실내 온도를 20 내지 23℃로 유지시켰다. 사료 및 물을 연구 기간 동안 원하는 대로 제공하였다. 각 시험에서, 동물을 처리 그룹에 걸쳐 랜덤하게 할당하였다.

[1056] 2. PCP 과다활동

[1057] 개방 필드(OF) 챔버는 수평 및 수직 활동을 측정하기 위한 적외선 포토빔으로 에워 싸인 플렉시글라스(Plexiglas) 사각형 챔버(27.3 x 27.3 x 20.3 cm; 버몬트주 세인트 알반스 소재의 메드 어소시에이츠)이었다. 분석은 개방 필드를 중앙 구역 및 경계부 구역으로 분할하도록 고안되었다. 이동 거리를, 마우스가 이동함에 따라 파단되는 수평 빔으로부터 측정한 반면, 리어링 활동(rearing activity)을 수직 빔 파단으로부터 측정하였다.

[1058] 마우스에 비히클, 시험 화합물 또는 클로자핀(1 mg/kg, i.p)을 주입하고, 30분 기준선 활동 측정을 위해 OF 챔버 내에 위치시켰다. 그 후 마우스에 물 또는 PCP(5 mg/kg; i.p)를 주입하고, 60분 기간 동안 OF 챔버 내에 다시 위치시켰다. 각 OF 시험 기간의 말기에 OF 챔버를 완전히 청소하였다.

[1059] 3. 놀람의 사전 펄스 억제(Prepulse Inhibition of Startle)

[1060] 음향적 놀람(acoustic startle)은 외부 청각 자극에 대한 비조건적 반사 반응이다. 놀람의 사전 펄스 억제(PPI)는 놀람 자극 이전에 저강도 청각 자극의 제공에 의해 유발되는 놀람 반응의 감소를 의미한다. PPI 패러다임은 정신분열증, 및 인간 및 설치류 연구로부터의 결과들간의 유사성에 기인한 항정신병적 작용의 연구에서 사용된다. PPI는 정신분열증에서 관찰되는 감각-운동 게이팅(gating)에서의 결핍의 산정을 위한 도구로서 사용되어 왔다. 다양한 정신병유사 약물, 예컨대 PCP는 PPI를 와해시킬 수 있다. 마우스에서, 항정신병 약물, 예컨대 클로자핀은 PCP에 의해 유발된 PPI의 와해를 역전시킬 수 있다.

[1061] 5분 기간의 화이트 노이즈(70 dB) 습관화를 위해 마우스를 PPI 챔버 내에 위치시켰다. 습관화 기간 후에, 시험 기간을 개시하였다. 상기 기간은 오직 놀람 자극을 6회 제공하는 습관화 블록으로 출발한 후, 10 PPI 블록을 제공하였고, 이들 각각은 6개의 상이한 유형의 시험으로 이루어졌다. 시험 유형은, '널(null)'(무자극), '놀람'(120 dB), '놀람 + 사전 펄스'(배경 노이즈 상에서 4, 8 및 12 dB, 즉 74, 78 및 82 dB) 및 '사전 펄스'(82 dB)이었다. 시험 유형을 각 블록 내에 랜덤 순서로 제공하였다. 각 시험은 기준선 이동이 기록된 동안 50 ms 무-자극 기간으로 개시되었다. 그 후, 후속 20 ms 기간이 따르고, 이 동안 사전 펄스 자극을 제공하고, 상기 사전 펄스에 대한 자극을 측정하였다. 추가 100 ms 기간 후에, 놀람 자극을 40 ms 동안 제공하고, 반응을 놀람 개시시부터 100 ms 동안 기록하였다. 반응을 매 ms마다 샘플링하였다. 시험간 간격은 평균 15 s(10 내지 20 s 범위)로 가변적이었다. '자극' 시험에서 기본 청각 놀람 반응을 측정하였다. 기본 놀람 반응을 모든 '놀람' 시험(즉, 제 1 습관화 블록 제외)의 평균 놀람 반응으로서 계산되었다. '놀람 + 사전 펄스' 시험에서, 정상 놀람의 억제 정도를 계산하고, 기본 놀람 반응의 %로서 표시하였다.

[1062] PPI 시험 30 분 이전에 마우스를 비히클, 할로페리돌(1 mg/kg; i.p) 또는 시험 화합물로 처리하였다. PPI 인클로저를 각 시험 후에 청소하였다.

[1063] 4. 결과

[1064] [표 1]

[1065] 마우스에서의 사전 펄스 억제(PPI)에 대한 화합물의 효과

화합물/투여량	효과
화합물 **5**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
화합물 **58**	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+
100 mg/kg	+++
화합물 **57**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	++
화합물 **4**	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
화합물 **27**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
화합물 **28**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
화합물 **1**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++

[1066]

[1067]

화합물/투여량	효과
화합물 **2**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
화합물 **3**	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	-
화합물 **10**	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
화합물 **75**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
화합물 **76**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
화합물 **13**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
화합물 **140**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
화합물 **78**	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-

화합물/투여량	효과
화합물 **158**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
화합물 **130**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
화합물 **131**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
화합물 **171**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
화합물 **172**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
화합물 **129**	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
화합물 **310**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++

[1068]

화합물/투여량	효과
화합물 **205**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
화합물 **311**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
화합물 **213**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
화합물 **170**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
화합물 **242**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
화합물 **127**	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
화합물 **102**	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-

[1069]

[1070] * P<0.05(비히클에 대해)

[1071] -: PPI에서 변화 없음.

[1072] +: 1회 사전 펄스 강도에서 상당한 PPI 증가(P 값 < 0.05)

[1073] ++: 2회 사전 펄스 강도에서 상당한 PPI 증가(P 값 < 0.05)

[1074] +++: 3회 사전 펄스 강도에서 상당한 PPI 증가(P 값 < 0.05)

[1075] [표 2]

[1076] 마우스에서의 PCP-유도된 과다활동 반응에 대한 화합물의 효과

화합물/투여량	총 이동거리 (cm)
화합물 **4**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **27**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	-
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **28**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **2**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	-
화합물 **3**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
100 mg/kg 화합물 + PCP	-

[1077]

화합물/투여량	총 이동거리 (cm)
화합물 **1**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	-
화합물 **5**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **57**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **58**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **10**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **75**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **76**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **140**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
100 mg/kg 화합물 + PCP	+

[1078]

화합물/투여량	총 이동거리 (cm)
화합물 **78**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **129**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **130**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **119**	
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **158**	
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
100 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **131**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+

[1079]

화합물/투여량	총 이동거리 (cm)
화합물 **171**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	-
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **172**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
화합물 **127**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
화합물 **310**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	-
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **311**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+

[1080]

화합물/투여량	총 이동거리 (cm)
화합물 **205**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **213**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	+
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **170**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	-
3 mg/kg 화합물 + PCP	-
10 mg/kg 화합물 + PCP	-
30 mg/kg 화합물 + PCP	-
화합물 **242**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+
화합물 **102**	
0.3 mg/kg 화합물 + PCP	-
1 mg/kg 화합물 + PCP	+
3 mg/kg 화합물 + PCP	+
10 mg/kg 화합물 + PCP	+
30 mg/kg 화합물 + PCP	+

[1081]

[1082] * P<0.05(비히클 + PCP에 대해)

[1083] -: PCP 과다활동의 억제 없음.

[1084] +: PCP 과다활동의 상당한 PPI 증가(P 값 < 0.05)

[1085] 상술한 실시양태는 단지 예시적인 것이며, 당업자라면 통상의 실험만으로도 특정 화합물, 물질 및 절차의 다양한 균등물을 인지하고 확인해낼 수 있을 것이다. 그러한 균등물 모두가 본 개시내용의 범주내에 드는 것으로 간주되며 첨부된 특허청구범위에 포함된다.

[1086] 본원에서 인용한 모든 특허, 특허원 및 공보는 그 전체가 본원에 인용된다. 본원에서의 임의의 참조문헌의 인용은, 그러한 참조문헌이 본원에 대한 선행기술로 적용됨을 용인하는 것은 아니다. 본원 개시내용의 전체 범위는 첨부된 특허청구범위를 참조로 하여 잘 이해된다.