



등록특허 10-2626210



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월18일
(11) 등록번호 10-2626210
(24) 등록일자 2024년01월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 9/12* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01) *C07H 19/067* (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 9/12 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7012910(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년12월07일
심사청구일자 2021년12월06일

(85) 번역문제출일자 2021년04월28일

(65) 공개번호 10-2021-0050594

(43) 공개일자 2021년05월07일

(62) 원출원 특허 10-2020-7014737
원출원일자(국제) 2018년12월07일
심사청구일자 2020년05월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/064503

(87) 국제공개번호 WO 2019/113462
국제공개일자 2019년06월13일

(30) 우선권주장
62/595,907 2017년12월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 WO2016/106050 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에모리 유니버시티
미국 조지아주 30322 아틀란타 포쓰 플로어 엔이
클리프턴 로드 1599

(72) 발명자
페인터 조지 알.
미국, 조지아 30327, 아틀란타, 유닛 2801, 3630
피치트리 로드 엔이
블룸링 그레고리 알.
미국, 조지아 30033, 디케이터, 아파트먼트 8101,
3131 노스 드루이드 힐스 로드
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 1 항

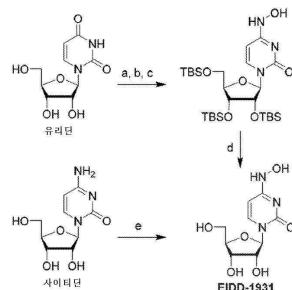
심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 N4-하이드록시사이티딘 및 유도체 및 이와 관련된 항-바이러스 용도

(57) 요약

본 개시내용은 특정 N4-하이드록시사이티딘 유도체, 약제학적 조성물, 및 이와 관련된 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 개시된 화합물을 이용하는 바이러스 감염, 예컨대 동부형, 서부형 및 베네수엘라 말 뇌염(각각 EEE, WEE 및 VEE), 치쿤군야열(CHIK), 에볼라, 인플루엔자, RSV 및 지카 바이러스 감염의 치료 또

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1

는 예방에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 31/14 (2018.01)

A61P 31/16 (2018.01)

C07H 19/067 (2013.01)

C07H 19/10 (2013.01)

(72) 발명자

넷처스 마이클 지.

미국, 조지아 30022, 알파레타, 555 워터뷰 트레일

구스리 레이비드

미국, 조지아 30002, 아본데일 에스테이츠, 214 워

애비뉴

(30) 우선권주장

62/626,998 2018년02월06일 미국(US)

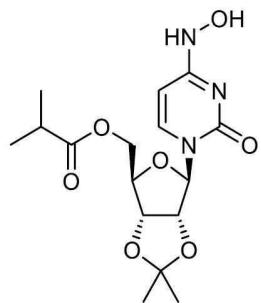
62/760,434 2018년11월13일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물:



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

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

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

발명의 설명

기술분야

정부 지원의 인정

[0001] 본 발명은 미국 국방부에 의해 부여된 등록번호 HDTRA1-13-C-0072 및 HDTRA1-15-C-0075 및 미국국립보건원에 의해 부여된 HHSN272201500008C 하에서 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 가진다.

기술분야

[0004] 본 개시내용은 N4-하이드록시사이티딘 뉴클레오사이드 및 유도체뿐만 아니라 조성물 및 이와 관련된 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염, 특히, 동부형, 서부형 및 베네수엘라 말 뇌염(각각 EEE, WEE 및 VEE), 치쿤군야열(CHIK), 에볼라, 인플루엔자, RSV 및 지카 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 관한 것이다.

배경기술

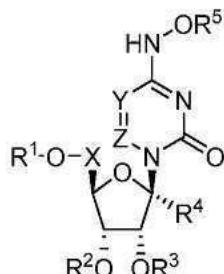
[0005] 동부형, 서부형 및 베네수엘라 말 뇌염(각각 EEE, WEE 및 VEE) 및 치쿤군야열(CHIK)에 대한 병원체는 모기 물림을 통해 인간에게 전염될 수 있는 매개체(vector-borne) 바이러스(토가비리대(*Togaviridae*)과, 알파바이러스(*Alphavirus*) 속)이다. 말 뇌염 바이러스는 CDC 범주 B 병원균이며, CHIK 바이러스는 범주 C이다. 병사에 대한 생물 무기로서, 에어로졸을 통해 전달되는 VEE 바이러스의 악성 균주의 사용에 관한 상당한 염려가 있다. 동물 연구는 에어로졸 노출에 의한 VEE 바이러스 감염이 높은 사망률 및 이환율로 뇌의 엄청난 감염을 야기한다는 것을 입증하였다. 문헌[Roy et al., *Pathogenesis of aerosolized Eastern equine encephalitis in guinea pigs*. *Virology*, 2009, 6:170] 참조.

[0006] 스투이버(Stuyver) 등은 β -D-N(4)-하이드록시사이티딘(NHC)이 항페스티바이러스 및 항헤파시바이러스 활성을 가진다는 것을 발견하였음을 보고한다. 문헌[*Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1):244-54]. 콘스탄티니(Constantini) 등은 노르워크 바이러스에 대한 2'-C-MeC, 2'-F-2'-C-MeC 및 NHC의 효능에 대한 평가를 보고한다. 또한 문헌[Purohit et al., *J Med Chem*, 2012, 55(22):9988-9997; Ivanov et al., *Collection of Czechoslovak Chem Commun*, 2006, 71(7):1099-1106; 및 Fox et al., *JACS*, 1959, 81:178-87] 참조.

[0007] 바이러스 감염에 대한 신규한 화합물 치료가 필요하다. 본 명세서에 개시된 화합물 및 방법은 이를 필요를 처리하였다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 특정 N4-하이드록시사이티딘 및 유도체, 조합물, 약제학적 조성물, 및 이와 관련된 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 정의된 바와 같은 하기 화학식 I을 갖는 화합물:



화학식 A

[0009]

[0010] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 유도체 또는 프로드러그를 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0011] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물의 유도체, 예컨대 하나 이상의, 동일 또는 상이한 치환체를 함유하는 것을 상정한다.

[0012] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 상정한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 알약, 또는 수성 완충제, 예컨대 식염수 또는 인산염 완충제의 형태이다.

[0013] 특정 실시형태에서, 개시된 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 화합물 및 추진제를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 추진제는 에어로졸화 추진제, 예컨대 압축공기, 에탄올, 질소, 이산화탄소, 아산화질소, 하이드로플루오로알кан(HFA), 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 또는 이들의 조합물이다.

[0014] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 가압 또는 비가압 용기를 상정한다. 특정 실시형태에서, 용기는 수동 펌프 스프레이, 흡입기, 정량 흡입기, 건조 분말 흡입기, 네뷸라이저, 진동 메시 네뷸라이저, 제트 네뷸라이저, 또는 초음파 네뷸라이저이다.

[0015] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 대한 생체이용률을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[0016] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 바이러스 감염은 지카 바이러스 감염이다. 다른 실시형태에서, 바이러스 감염은 동부형, 서부형 및 베네수엘라 말 뇌염(각각 EEE, WEE 및 VEE), 치쿤군야열(CHIK), 에볼라, 인플루엔자 또는 RSV이다.

[0017] 특정 실시형태에서, 화합물 또는 약제학적 조성물은 경구로, 정맥내로, 또는 폐를 통해, 즉, 폐 투여로 투여된다.

[0018] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염, 예컨대 동부형, 서부형 및 베네수엘라 말 뇌염(각각 EEE, WEE 및 VEE), 치쿤군야열(CHIK), 에볼라, 인플루엔자, RSV, 또는 지카 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 생산에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0019] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물이 형성되는 조건 하에 본 명세서에 개시된 출발 물질 및 시약을 혼합함으로써 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 추가적인 이점은 부분적으로 다음의 설명에 제시할 것이며, 부분적으로 설명으로부터 분명하게 되거나, 또는 이 하에 기재되는 양상의 실행에 의해 학습될 수 있다. 이하에 기재되는 이점은 특히 첨부하는 청구범위에서 지적되는 구성요소 및 조합에 관해 실현되고 달성될 것이다. 앞서 언급한 일반적 설명과 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이며 설명적이고 제한적이지 않다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 본 명세서에 포함되고 이의 일부를 구성하는 수반하는 도면은 이하에 기재하는 몇몇 양상을 예시한다.

도 1은 β -D-N-하이드록시사이티딘의 제조를 도시하는 개략도를 도시한 도면. 합성 단계는 a.) TBSC1, DMAP, DIPEA, DCM; b.) (2,4,6-iPr)PhSO₂Cl, DIPEA, DMAP, DCM; c.) NH₂OH-HCl, DIPEA, DCM; d.) F-공급원; 및 e.) aq NH₂OH, AcOH, 50°C이다.

도 2는 특정 예시적인 화합물을 도시한 도면.

도 3은 특정 예시적인 화합물을 도시한 도면.

도 4는 예시적인 화합물로 치료된 마우스로부터의 평균 혈장 농도 및 약물동태학적 파라미터를 도시한 도면.

도 5는 예시적인 화합물로 치료된 마우스에서 마우스 기관 내 뉴클레오사이드 축적을 도시한 도면.

도 6은 예시적인 화합물로 치료된 마우스에서 마우스 기관 내 삼인산염 축적을 도시한 도면.

도 7은 예시적인 화합물로 치료된 CHIKV-시험감염 마우스에서 발바닥 종창의 감소를 도시한 도면.

도 8은 예시적인 화합물로 치료된 CHIKV-시험감염 마우스에서 PCR에 의한 CHIKV-RNA 복제물의 감소를 도시한 도면.

도 9는 7일 동안 예시적인 화합물로 치료한 ZIKV-시험감염 마우스의 생존을 도시한 도면.

도 10은 감염 후 치료 개시 시간을 달리하여 7일 동안 예시적인 화합물로 치료한 ZIKV-시험감염 마우스의 생존을 도시한 도면.

도 11은 EIDD-1931(100mg/kg)을 경구로 투여한 사이노몰거스 마카크로부터의 N4-하이드록시사이티딘 뉴클레오사이드 조작 농도를 도시한 도면.

도 12는 EIDD-1931(10mg/kg)을 정맥내로 투여한 사이노몰거스 마카크로부터의 N4-하이드록시사이티딘 뉴클레오사이드 조작 농도를 도시한 도면.

도 13은 사이노몰거스 마카크에 경구로 투여된 화합물의 구조를 도시한 도면.

도 14는 에스터 유도체가 경구로 투여된 사이노몰거스 마카크로부터의 평균 N4-하이드록시사이티딘 뉴클레오사이드 혈장 농도를 도시한 도면.

도 15는 에스터 유도체가 경구로 투여된 사이노몰거스 마카크로부터의 혈장 내 N4-하이드록시사이티딘 뉴클레오사이드의 평균 최대 농도를 도시한 도면.

도 16은 EIDD-2801 BID 또는 비히클로 경구로 치료한 인플루엔자 A/캘리포니아/07/2009(H1N1) 감염 폐로부터의 비강 세척으로부터의 바이러스 역가 및 발열을 도시한 도면.

도 17은 EIDD-2801 BID 또는 비히클로 경구로 치료한 인플루엔자 A/위스콘신/67/2005(H3N2)에서의 비강 세척에서의 바이러스 역가, 발열 및 비갑개에서의 바이러스 역가를 도시한 도면.

도 18은 비강내 VEEV 감염 마우스의 생존에 대한 EIDD-2801 치료 효과를 도시한 도면.

도 19는 비강내 VEEV 감염 마우스의 생존에 대한 EIDD-2801 치료 시간의 효과를 도시한 도면.

도 20은 SARS 감염 마우스의 폐 바이러스 역가에 대한 EIDD-2801 예방적 치료 효과를 도시한 도면.

도 21은 SARS 감염 마우스의 폐 출혈 스코어에 대한 EIDD-2801 치료 시간 효과를 도시한 도면.

도 22는 SARS 감염 마우스의 폐 바이러스 역가에 대한 EIDD-2801 치료 시간 효과를 도시한 도면.

도 23은 MERS 감염 마우스의 폐 출혈 스코어에 대한 EIDD-2801 치료 효과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

본 개시내용을 더 상세하게 기재하기 전에, 본 개시내용은 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않으며, 물론 이들은 변경 가능하다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재할 목적을 위한 것이며, 본 개시내용의 범주가 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

[0023]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질은 또한 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질을 이제 기재한다.

[0024]

본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개개 간행물 또는 특허가 참고문헌에 의해 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 같이 참고문헌에 의해 본 명세서에 포함되고, 간행물과 함께 인용되는 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 포함된다. 임의의 간행물의 인용은 출원일 전에 이의 개시내용에 대한 것이며, 이전의 개시내용때문에 본 개시내용에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안된다. 추가로, 제공된 공개일은 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 다를 수 있었다.

[0025]

본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 분명한 바와 같이, 본 명세서에 기재되고 예시된 개개 실시형태 각각은 본 개시내용의 범주 또는 정신으로부터 벗어나는 일 없이, 다른 몇몇 실시형태 중 어느 것의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 또는 조합될 수 있는 별개의 성분 및 특징을 가진다. 임의의 열거된 방법은 열거된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0026]

본 개시내용의 실시형태는 달리 표시되지 않는 한, 당업계의 기술 내의 의학, 유기 화학, 생화학, 분자 생물학,

약학 등의 기법을 사용할 것이다. 이러한 기법은 문현에서 완전하게 설명된다.

[0027] 특정 실시형태에서, 염 또는 프로드러그의 형태일 수 있는 약제는 중량으로 구체화되는 본 명세서에 개시된 방법에서 투여된다. 이는 열거된 화합물의 중량을 지칭한다. 염 또는 프로드러그의 형태라면, 중량은 대응하는 염 또는 프로드러그의 몰 당량이다.

[0028] 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 달리 분명하게 표시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다는 것이 언급되어야 한다.

[0029] "대상체"는 임의의 동물, 바람직하게는 인간 환자, 가축 또는 반려동물을 지칭한다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하다" 및 "예방하는"은 재발, 확산 또는 개시의 방지를 포함한다. 본 개시내용은 완전한 예방으로 제한되는 것을 의도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 개시가 지연되거나, 질환의 중증도가 감소된다.

[0031] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은 대상체(예를 들어, 환자)가 치유되고 질환이 근절되는 경우로 제한되지 않는다. 오히려, 본 개시내용의 실시형태는 또한 단지 증상을 감소시키고/시키거나 질환 진행을 지연시키는 치료를 상정한다.

[0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "와 조합하여"는 추가적인 치료와 함께 투여를 기재하기 위해 사용될 때, 제제가 추가적인 치료 전에, 치료와 함께 또는 후에, 또는 이들의 조합이 투여될 수 있다는 것을 의미한다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모이어티, 예컨대 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 것을 의미한다. "고차의 알킬"은 11개 이상의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소를 지칭한다. "C₆-C₁₆"은 6 내지 16개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 지칭한다. 마찬가지로 "C₆-C₂₂"는 6 내지 22개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 지칭한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-뷰틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 등을 포함하는 한편; 포화된 분지 알킬은 아이소프로필, sec-뷰틸, 아이소뷰틸, tert-뷰틸, 아이소펜틸 등을 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 이중 결합을 함유하는 불포화, 포화 또는 분지된 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 구체화되지 않는 한, C₂-C₂₄ (예를 들어, C₂-C₂₂, C₂-C₂₀, C₂-C₁₈, C₂-C₁₆, C₂-C₁₄, C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆, 또는 C₂-C₄) 알켄일기가 의도된다. 알켄일기는 하나 초과의 불포화 결합을 함유할 수 있다. 예는 에텐일, 1-프로펜일, 2-프로펜일, 1-메틸에텐일, 1-뷰텐일, 2-뷰텐일, 3-뷰텐일, 1-메틸-1-프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-메틸-2-프로펜일, 2-메틸-2-프로펜일, 1-펜텐일, 2-펜텐일, 3-펜텐일, 4-펜텐일, 1-메틸-1-뷰텐일, 2-메틸-1-뷰텐일, 3-메틸-1-뷰텐일, 1-메틸-2-뷰텐일, 3-메틸-2-뷰텐일, 1-메틸-3-뷰텐일, 2-메틸-3-뷰텐일, 3-메틸-3-뷰텐일, 1,1-다이메틸-2-프로펜일, 1,2-다이메틸-1-프로펜일, 1,2-다이메틸-2-프로펜일, 1-에틸-1-프로펜일, 1-에틸-2-프로펜일, 1-헥센일, 2-헥센일, 3-헥센일, 4-헥센일, 5-헥센일, 1-메틸-1-펜텐일, 2-메틸-1-펜텐일, 3-메틸-1-펜텐일, 4-메틸-1-펜텐일, 1-메틸-2-펜텐일, 2-메틸-2-펜텐일, 3-메틸-2-펜텐일, 4-메틸-2-펜텐일, 1-메틸-3-펜텐일, 2-메틸-3-펜텐일, 3-메틸-3-펜텐일, 4-메틸-3-펜텐일, 1-메틸-4-펜텐일, 2-메틸-4-펜텐일, 3-메틸-4-펜텐일, 4-메틸-4-펜텐일, 1,1-다이메틸-2-뷰텐일, 1,1-다이메틸-3-뷰텐일, 1,2-다이메틸-1-뷰텐일, 1,2-다이메틸-2-뷰텐일, 1,2-다이메틸-3-뷰텐일, 1,3-다이메틸-1-뷰텐일, 1,3-다이메틸-2-뷰텐일, 1,3-다이메틸-3-뷰텐일, 2,2-다이메틸-3-뷰텐일, 2,3-다이메틸-1-뷰텐일, 2,3-다이메틸-2-뷰텐일, 2,3-다이메틸-3-뷰텐일, 3,3-다이메틸-1-뷰텐일, 3,3-다이메틸-2-뷰텐일, 1-에틸-1-뷰텐일, 1-에틸-2-뷰텐일, 2-에틸-1-뷰텐일, 2-에틸-2-뷰텐일, 1,1,2-트라이메틸-2-프로펜일, 1-에틸-1-메틸-2-프로펜일, 1-에틸-2-메틸-1-프로펜일 및 1-에틸-2-메틸-2-프로펜일을 포함한다. 용어 "비닐"은 구조 -CH=CH₂를 갖는 기를 지칭하고; 1-프로펜일은 구조-CH=CH-CH₃을 갖는 기를 지칭하며; 2-프로펜일은 구조 -CH₂-CH=CH₂를 갖는 기를 지칭한다. 비대칭 구조, 예컨대 (Z¹Z²)C=C(Z³Z⁴)는 E와 Z 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 이는 본 명세서의 구조식에서 추정될 수 있되, 비대칭 알켄이 존재하거나, 또는 결합 기호 C=C로 분명하게 표시될 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 삼중 결합을 함유하는 직선 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 달리 구체화되지 않는 한, C₂-C₂₄(예를 들어, C₂-C₂₄, C₂-C₂₀, C₂-C₁₈, C₂-C₁₆, C₂-C₁₄, C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₄) 알킨일기가 의도된다. 알킨일기는 하나 초과의 불포화 결합을 함유할 수 있다. 예는

C_2-C_6 -알킬일, 예컨대 에틴일, 1-프로핀일, 2-프로핀일(또는 프로파길), 1-뷰틴일, 2-뷰틴일, 3-뷰틴일, 1-메틸-2-프로핀일, 1-펜틴일, 2-펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 3-메틸-1-뷰틴일, 1-메틸-2-뷰틴일, 1-메틸-3-뷰틴일, 2-메틸-3-뷰틴일, 1,1-다이메틸-2-프로핀일, 1-에틸-2-프로핀일, 1-헥신일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일, 5-헥신일, 3-메틸-1-펜틴일, 4-메틸-1-펜틴일, 1-메틸-2-펜틴일, 4-메틸-2-펜틴일, 1-메틸-3-펜틴일, 2-메틸-3-펜틴일, 1-메틸-4-펜틴일, 2-메틸-4-펜틴일, 3-메틸-4-펜틴일, 1,1-다이메틸-2-뷰틴일, 1,1-다이메틸-3-뷰틴일, 1,2-다이메틸-3-뷰틴일, 2,2-다이메틸-3-뷰틴일, 3,3-다이메틸-1-뷰틴일, 1-에틸-2-뷰틴일, 1-에틸-3-뷰틴일, 2-에틸-3-뷰틴일, 및 1-에틸-1-메틸-2-프로핀일을 포함한다.

[0036] 비방향족 단환식 또는 다환식 알킬은 본 명세서에서 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴"기로서 지칭된다. 대표적인 포화 카보사이클은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하는 한편; 불포화 카보사이클은 사이클로펜텐일 및 사이클로헥센일 등을 포함한다.

[0037] "헤테로카보사이클" 또는 "헤테로카보사이클릴"기는 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님), 단환식 또는 다환식일 수 있는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 카보사이클이고, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로카보사이클은 몰폴린일, 피롤리딘온일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 하이단토인일, 발레로락탐일, 옥시란일, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로파란일, 테트라하이드로파리딘일, 테트라하이드로프리미딘일, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오페란일, 테트라하이드로파리미딘일, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오페란일 등을 포함한다.

[0038] 용어 "아릴"은 바람직하게는 6 내지 12개의 구성원을 갖는 방향족 동소환식(즉, 탄화수소) 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리-함유기, 예컨대 폐닐, 나프틸 및 바이페닐을 지칭한다. 폐닐은 바람직한 아릴기이다. 용어 "치환된 아릴"은, 바람직하게는 알킬, 치환된 알킬, 알켄일(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로(선택적으로 치환됨), 할로, 하이드록시, 알록시(선택적으로 치환됨), 아릴옥시(선택적으로 치환됨), 알칸오일(선택적으로 치환됨), 아로일(선택적으로 치환됨), 알킬에스터(선택적으로 치환됨), 아릴에스터(선택적으로 치환됨), 사이아노, 나이트로, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 락탐, 유레아, 우레탄, 설폰일 등으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 아릴기를 지칭하며, 선택적으로 이들이 결합된 원자와 함께 치환체중 하나 이상의 쌍은 3 내지 7개의 구성원 고리를 형성한다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는, "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 단환식 고리계와 다환식 고리계를 둘 다 포함하여, 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 적어도 1개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 헤테로카보사이클을 지칭한다. 고리 중 하나가 방향족이라면, 다환식 고리계는 하나 이상의 비방향족 고리를 함유할 수 있지만, 필요하지 않을 수 있다. 대표적인 헤테로아릴은 퓨릴, 벤조퓨란일, 티오페닐, 벤조티오페닐, 피롤릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 아자인돌릴, 피리딜, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 벤족사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 아이소티아졸릴, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트라이아진일, 신놀린일, 프틸라진일 및 퀴나졸린일이다. 용어 "헤테로아릴"의 사용이 N-알킬화된 유도체, 예컨대 1-메틸이미다졸-5-일 치환체를 포함한다는 것이 상정된다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고, 적어도 1개의 탄소 원자를 함유하는 단환식 및 다환식 고리계를 지칭한다. 단환식 및 다환식 고리계는 방향족, 비방향족 또는 방향족과 비방향족 고리의 혼합물일 수 있다. 헤테로사이클은 헤테로카보사이클, 헤테로아릴 등을 포함한다.

[0041] "알킬티오"는 황 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알킬티오의 예는 메틸티오(즉, $-S-CH_3$)이다.

[0042] "알록시"는 산소 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알록시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, n-뷰톡시, s-뷰톡시, t-뷰톡시, n-펜톡시 및 s-펜톡시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 알록시기는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, n-뷰톡시, s-뷰톡시, t-뷰톡시이다.

[0043] "알킬아미노"는 아미노 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알킬아미노의 예는 메틸아미노(즉, $-NH-CH_3$)이다.

[0044] "알칸오일"은 카보닐 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬(즉, $-(C=O)CH_3$)을 지칭한다.

[0045] "알킬설폰일"은 설폰일 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬(즉, $-S(=O)_2$ 알킬), 예컨대 메실 등을 지칭하고, "아릴설폰일"은 설폰일 브리지를 통해 부착된 아릴(즉, $-S(=O)_2$ 아릴)을 지칭한다.

[0046] "알킬설파모일"은 설파모일 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬(즉, $-NHS(=O)_2$ 알킬)을 지칭하고, "아릴설파모일"은 설파모일 브리지를 통해 부착된 알킬(즉, $-NHS(=O)_2$ 아릴)을 지칭한다.

[0047] "알킬설핀일"은 설핀일 브리지를 통해 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의한 바와 같은 알킬(즉, $-S(=O)$ 알킬)을 지칭한다.

[0048] 용어 "사이클로알킬" 및 "사이클로알켄일"은 각각 완전 포화 및 부분적으로 불포화된 3 내지 15개의 탄소 원자의 모노-, 바이- 또는 트라이 동소환식 고리기를 지칭한다. 용어 "사이클로알켄일"은 전체로서 방향족이 아니지만, 방향족 부분(예를 들어, 플루오렌, 테트라하이드로나프탈렌, 다이하이드로인덴 등)을 함유하는 이환식 및 삼환식 고리계를 포함한다. 다중고리 사이클로알킬기의 고리는 하나 이상의 스파로 연합을 통해 축합되고/되거나 브리지되고/되거나 결합될 수 있다. 용어 "치환된 사이클로알킬" 및 "치환된 사이클로알켄일"은 각각 바람직하게는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로사이클로, 치환된 헤�테로사이클로, 카보사이클로, 치환된 카보사이클로, 할로, 하이드록시, 알콕시(선택적으로 치환됨), 아릴옥시(선택적으로 치환됨), 알킬에스터(선택적으로 치환됨), 아릴에스터(선택적으로 치환됨), 알칸오일(선택적으로 치환됨), 아리올(선택적으로 치환됨), 사이아노, 나이트로, 아미노, 치환된 아미노, 아미도, 락탐, 유레아, 우레탄, 설폰일 등으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 사이클로알킬 및 사이클로알켄일기를 지칭한다.

[0049] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 지칭한다.

[0050] 용어 "치환된"은 적어도 하나의 수소 원자가 치환체로 대체된 분자를 지칭한다. 치환될 때, 기 중 하나 이상은 "치환체"이다. 분자는 다중 치환될 수 있다. 옥소 치환체($=O$)의 경우에, 2개의 수소 원자가 대체된다. 본 문맥 내의 예시적 치환체는 할로겐, 하이드록시, 알킬, 알콕시, 나이트로, 사이아노, 옥소, 카보사이클릴, 카보사이클로알킬, 헤테로카보사이클릴, 헤�테로카보사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-NRaRb$, $-NRaC(=O)Rb$, $-NRaC(=O)NRaNRb$, $-NRaC(=O)ORb$, $-NRaSO_2Rb$, $-C(=O)Ra$, $-C(=O)ORa$, $-C(=O)NRaRb$, $-OC(=O)NRaRb$, $-ORa$, $-SRa$, $-SORa$, $-S(=O)_2Ra$, $-OS(=O)_2Ra$ 및 $-S(=O)_2ORa$ 를 포함할 수 있다. 본 문맥에서 Ra 및 Rb는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 할로겐 하이드록실, 알킬, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 카보사이클릴, 카보사이클로알킬, 헤�테로카보사이클릴, 헤�테로카보사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬일 수 있다.

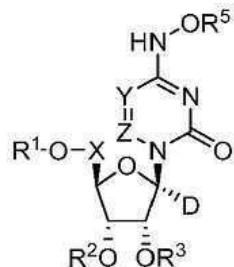
[0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된"은 추가적인 기를 갖는 치환이 선택적이고, 따라서 표기된 원자가 비치환될 가능성이 있다는 것을 의미한다. 따라서, 본 개시내용의 용어 "선택적으로 치환된"의 사용은 기가 치환되는 예 및 치환되지 않는 예를 포함한다.

[0052] 생체이용률을 개선시키기 위해 사용될 수 있는 프로드러그의 예는 에스터, 선택적으로 치환된 에스터, 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 탄산염, 선택적으로 치환된 탄산염, 카밤산염, 선택적으로 치환된 카밤산염, 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오에스터, 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오탄산염, S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 옥시메틸티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 설펜일, 선택적으로 치환된 설펜일, 이미데이트, 선택적으로 치환된 이미데이트, 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 옥심일, 선택적으로 치환된 옥심일, 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 이미딜, 선택적으로 치환된 이미딜, 아미날, 선택적으로 치환된 아미날, 헤미아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 아세탈, 선택적으로 치환된 아세탈, 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 티오아세탈, 선택적으로 치환된 티오아세탈,

S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, (아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된(아실옥시벤질)에스터 및 BAB-에스터를 포함한다.

[0053] **화합물**

특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



화학식 I

[0055] **화학식 I**

식 중,

[0057] X는 CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, CHF, CF₂ 또는 CD₂O이고;

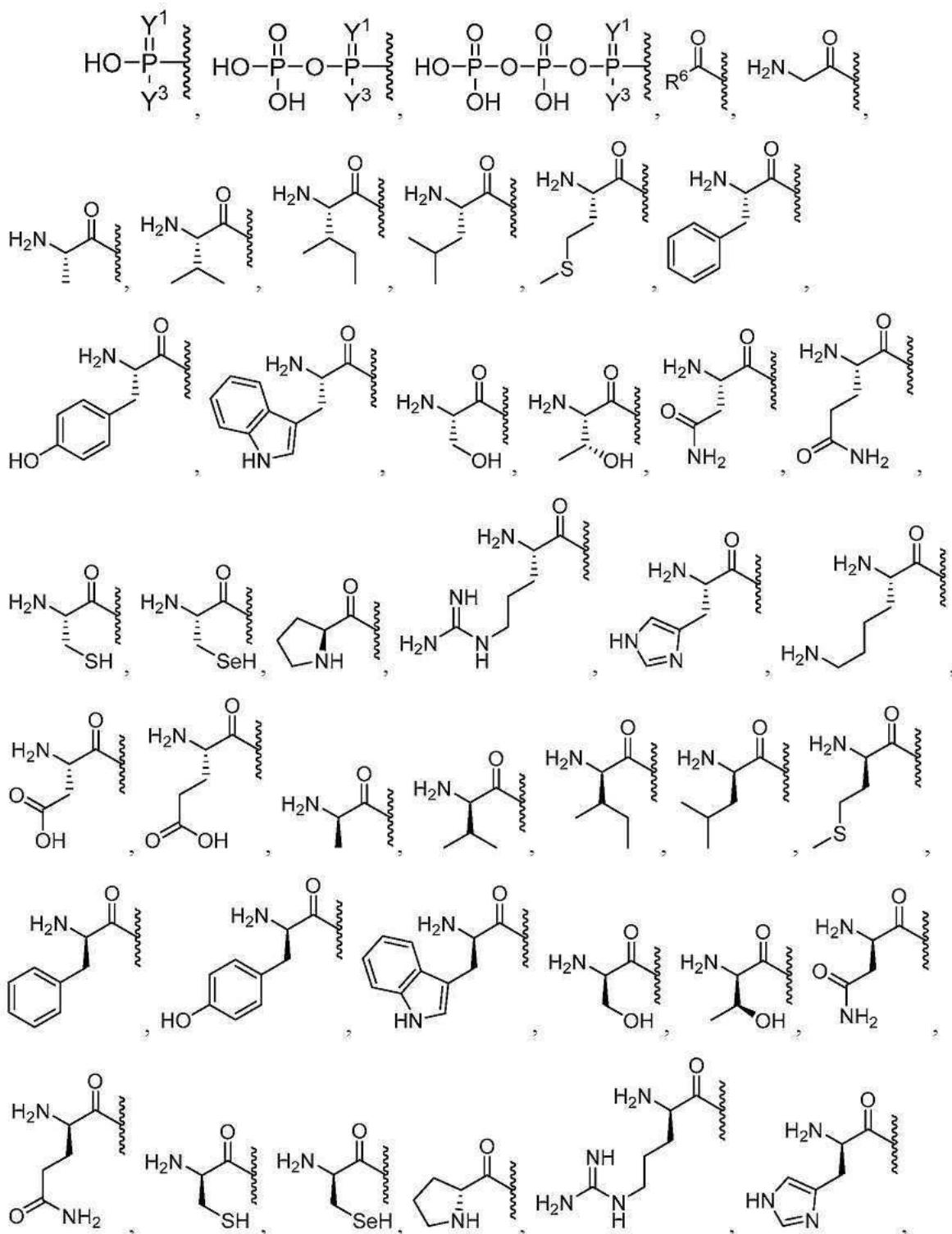
[0058] Y는 N 또는 CR'이며;

[0059] Z는 N 또는 CR"이고;

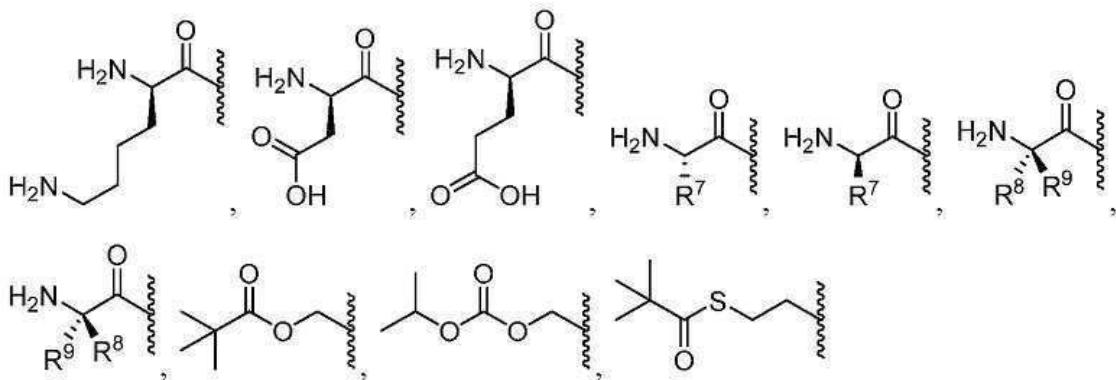
[0060] R'는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 카보닐이되, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0061] R"는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 티올 또는 카보닐이되, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0062] R^1, R^2, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 H ,



[0063]



[0064]

[0065]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 세펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0066]

Y^1 은 O 또는 S이며;

[0067]

Y^3 은 OH 또는 $BH_3^- M^+$ 이고;

[0068]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0069]

R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 세펜일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0070]

R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬티오, 헤테로카보사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시,

시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁸은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0071] R⁹는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁹는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0072] R⁷, R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α-탄소 및 α-탄소에 부착된 아미노기와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0073] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α-탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0074] R¹⁰은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R¹⁰은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

[0075] R¹¹은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0076] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환되는 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

[0077] 특정 실시형태에서, 지질은 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래된 지방 알코올, 지방 아민 또는 지방 티올이다.

[0078] 특정 실시형태에서, 지질은 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래된 불포화, 다불포화, 오메가 불포화, 또는 오메가 다불포화 지방 알코올, 지방 아민, 또는 지방 티올이다.

[0079] 특정 실시형태에서, 지질은 산소, 질소 또는 황으로 치환되는 탄소 단위 중 하나 이상을 갖는 필수 및 비필수 지방산으로부터 유래된 지방 알코올, 지방 아민 또는 지방 티올이다.

[0080] 특정 실시형태에서, 지질은 산소, 질소 또는 황으로 치환되는 탄소 단위 중 하나 이상을 갖는 필수 및 비필수 지방산으로부터 유래된 불포화, 다불포화, 오메가 불포화, 또는 오메가 다불포화 지방 알코올, 지방 아민 또는 지방 티올이다.

[0081] 특정 실시형태에서, 지질은 선택적으로 치환된 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래된 지방 알코올, 지방

아민, 또는 지방 티올이다.

[0082] 특정 실시형태에서, 지질은 선택적으로 치환되는 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래된 불포화, 다불포화, 오메가 불포화, 또는 오메가 다불포화 지방 알코올, 지방 아민, 또는 지방 티올이다.

[0083] 특정 실시형태에서, 지질은 선택적으로 치환된 산소, 질소 또는 황으로 치환되는 탄소 단위 중 하나 이상을 갖는 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래된 지방 알코올, 지방 아민, 또는 지방 티올이다.

[0084] 특정 실시형태에서, 지질은 또한 선택적으로 치환되는 산소, 질소 또는 황으로 치환되는 탄소 단위 중 하나 이상을 갖는 필수 및/또는 비필수 지방산으로부터 유래되는 불포화, 다불포화, 오메가 불포화, 또는 오메가 다불포화 지방 알코올, 지방 아민, 또는 지방 티올이다.

[0085] 특정 실시형태에서, 지질은 헥사데실옥시프로필이다.

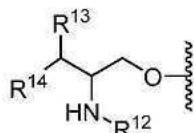
[0086] 특정 실시형태에서, 지질은 2-아미노헥사데실옥시프로필이다.

[0087] 특정 실시형태에서, 지질은 2-아미노아라키딜이다.

[0088] 특정 실시형태에서, 지질은 2-벤질옥시헥사데실옥시프로필이다.

[0089] 특정 실시형태에서, 지질은 라우릴, 미리스틸, 팔미틸, 스테아릴, 아라키딜, 베헤닐, 또는 리그노세릴이다.

[0090] 특정 실시형태에서, 지질은 하기 화학식의 스팽고지질이다:



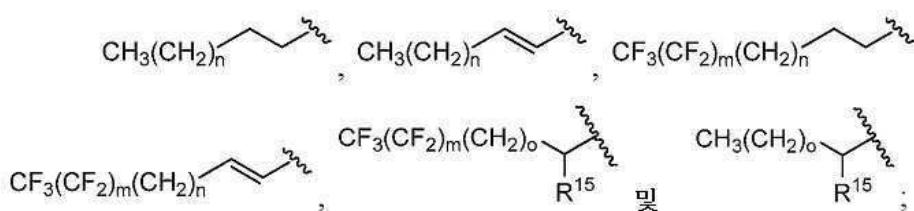
[0091]

식 중,

[0093] 스팽고지질의 R¹²는 수소, 알킬, C(=O)R¹⁶, C(=O)OR¹⁶ 또는 C(=O)NHR¹⁶ 이고;

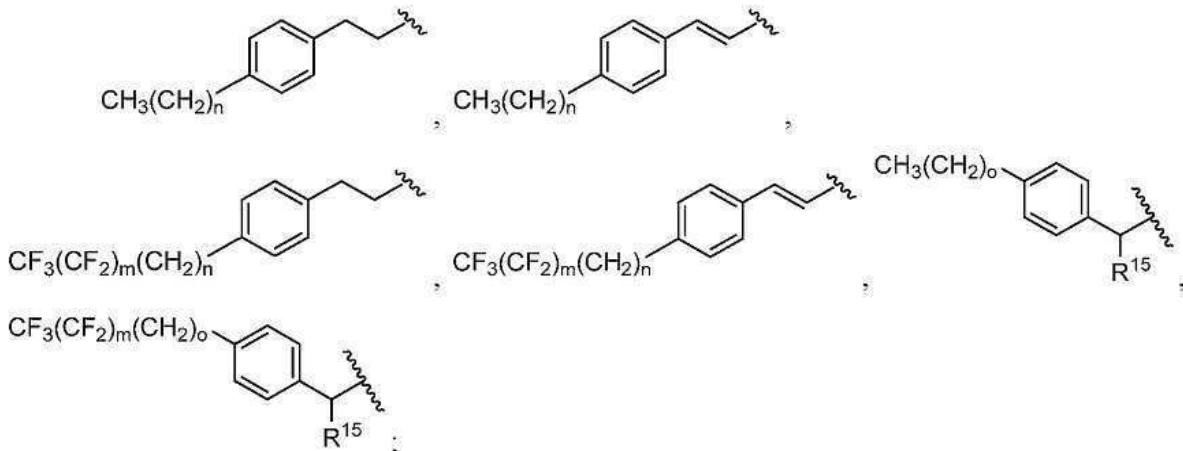
[0094] 스팽고지질의 R¹³은 수소, 플루오로, OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, OC(=O)OR¹⁶ 또는 OC(=O)NHR¹⁶이며;

[0095] 스팽고지질의 R¹⁴는 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록시로 선택적으로 치환되는 6 초과 내지 22개 미만 탄소의 포화 또는 불포화 알킬쇄 또는 다음의 화학식의 구조이다:



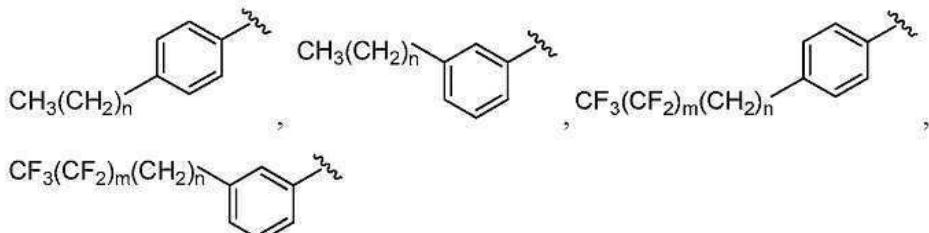
[0096]

[0097] 식 중, n은 8 내지 14 이하 또는 8과 동일 내지 14 이하이고, o는 9 내지 15 이하 또는 9와 동일 내지 15 이하이며, m과 n 전체는 8 내지 14 이하 또는 8과 동일 내지 14 이하이고, m과 o 전체는 9 내지 15 이하 또는 9와 동일 내지 15 이하이며; 또는



[0098]

[0099] n은 4 내지 10 이하 또는 4와 동일 내지 10 이하이고, o는 5 내지 11 이하 또는 5와 동일 또는 11 이하이며, m과 n 전체는 4 내지 10 이하 또는 4와 동일 내지 10 이하이고, m과 o 전체는 5 내지 11 이하 또는 5와 동일 또는 11 이하이거나; 또는



[0100]

[0101] n은 6 내지 12이거나 또는 n은 6 이하 내지 12 이하이고, m과 n 전체는 6 내지 12이거나 또는 n은 6 이하 내지 12 이하이고;

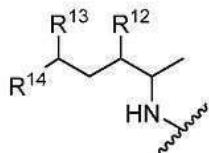
[0102] 스팽고지질의 R¹⁵는 OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, OC(=O)OR¹⁶ 또는 OC(=O)NHR¹⁶이며;

[0103] 스팽고지질의 R¹⁶은 수소, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 또는 지질이되; R¹⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁷로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0104] 스팽고지질의 R¹⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이다.

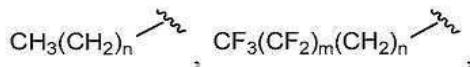
[0105] 특정 실시형태에서, 스팽고지질의 R¹²는 H, 메틸, 에틸, 프로필, n-뷰틸, 아이소프로필, 2-뷰틸, 1-에틸프로필, 1-프로필뷰틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 벤질 또는 페닐이다.

[0106] 특정 실시형태에서, 스팽고지질은 하기 화학식의 스팽고지질이다:



[0107]

식 중,

스핑고지질의 R¹²는 수소, 하이드록시, 플루오로, OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, OC(=O)OR¹⁶, 또는 OC(=O)NHR¹⁶이고;스핑고지질의 R¹³은 수소, 하이드록시, 플루오로, OR¹⁶, OC(=O)R¹⁶, OC(=O)OR¹⁶, 또는 OC(=O)NHR¹⁶이며;스핑고지질의 R¹⁴는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는 6개 초과 내지 22개 미만의 탄소의 포화 또는 불포화 알킬쇄 또는 다음의 화학식의 구조이다:

[0112]

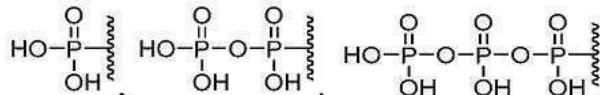
식 중, n은 8 내지 14 이하 또는 8과 동일 내지 14 이하이고, m과 n 전체는 8 내지 14 또는 8 이하 내지 14 이하이며;

스핑고지질의 R¹⁶은 수소, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알록시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알록시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 또는 지질이되; R¹⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁷로 선택적으로 치환되고; 그리고스핑고지질의 R¹⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알록시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알록시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 에스터일, 품일, 카복시, 카바모일, 아미도, 또는 아실이다.특정 실시형태에서, 스핑고지질의 R¹⁶은 H, 메틸, 에틸, 프로필, n-뷰틸, 아이소프로필, 2-뷰틸, 1-에틸프로필, 1-프로필뷰틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 벤질이다.

적합한 스핑고지질은 스핑고신, 세라마이드 또는 스핑고마이엘린, 또는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는 2-아미노알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

다른 적합한 스핑고지질은 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는, 2-아미노옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3S,5S)-2-아미노옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3R,5S)-2-아미노옥타데칸-3,5-다이올; 2-(메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3R,5S)-2-(메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; 2-(다이메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; (2R,3S,5S)-2-(다이메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; 1-(페롤리딘-2-일)헥사데칸-1,3-다이올; (1S,3S)-1-((S)-페롤리딘-2-일)헥사데칸-1,3-다이올; 2-아미노-11,11-다이플루오로옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3S,5S)-2-아미노-11,11-다이플루오로옥타데칸-3,5-다이올; 11,11-다이플루오로-2-(메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3S,5S)-11,11-다이플루오로-2-(메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; N-((2S,3S,5S)-3,5-다이하이드록시옥타데칸-2-일)아세트아마이드; N-((2S,3S,5S)-3,5-다이하이드록시옥타데칸-2-일)팔미트아마이드; 1-(1-아미노사이클로프로필)헥사데칸-1,3-다이올; (1S,3R)-1-(1-아미노사이클로프로필)헥사데칸-1,3-다이올; (1S,3S)-1-(1-아미노사이클로프로필)헥사데칸-1,3-다이올;

필) 헥사데칸-1,3-다이올; 2-아미노-2-메틸옥타데칸-3,5-다이올; (3S,5S)-2-아미노-2-메틸옥타데칸-3,5-다이올; (3S,5R)-2-아미노-2-메틸옥타데칸-3,5-다이올; (3S,5S)-2-메틸-2-(메틸아미노)옥타데칸-3,5-다이올; 2-아미노-5-하이드록시-2-메틸옥타데칸-3-온; (Z)-2-아미노-5-하이드록시-2-메틸옥타데칸-3-온 옥심; (2S,3R,5R)-2-아미노-6,6-다이플루오로옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3S,5R)-2-아미노-6,6-다이플루오로옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3R,5S)-2-아미노-6,6-다이플루오로옥타데칸-3,5-다이올; (2S,3S,5S)-2-아미노-18,18-트라이플루오로옥타데칸-3,5-다이올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.



[0119] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R¹은 수소, 이다.

[0120] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R¹는 메틸, 플루오로, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이듀테로메틸, 티오메틸, 카복실산, 품일, 비닐 또는 에틴일이다.

[0121] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R²는 메틸, 플루오로, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이듀테로메틸, 티오메틸, 카복실산, 품일, 비닐 또는 에틴일이다.

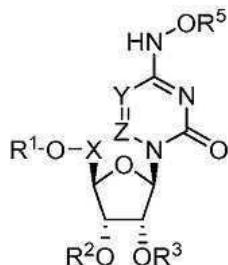
[0122] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R³은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노, 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0123] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R⁴은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0124] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R⁵은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0125] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0126] 특정 실시형태에서, 본 개시내용 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



화학식 II

[0127] 식 중,

[0128] X는 CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, CHF, CF₂ 또는 CD₂이고;

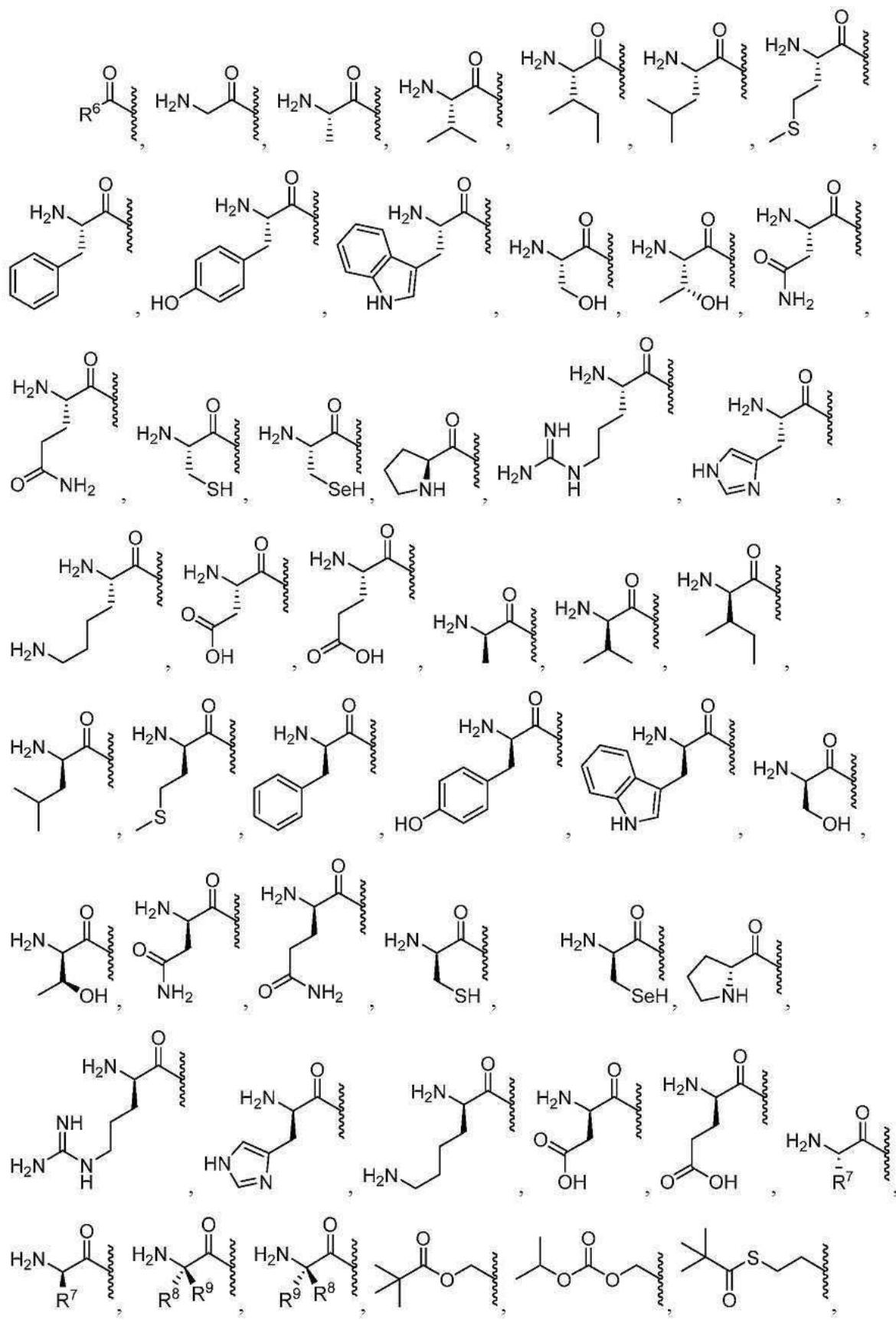
[0130] Y는 N 또는 CR'이며;

[0131] Z는 N 또는 CR"이고;

[0132] R'는 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 카보닐이되, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0133] R"는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤�테로아릴, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 하이드록실, 티올 또는 카보닐이되, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0134] R¹, R², R³ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H,



선

[0135] 택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분자된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카밤산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분자된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 디아티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터,

N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 셀펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0136] 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 모두 H가 아니고;

[0137] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0138] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0139] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0140] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0141] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0142] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0143] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0144] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0145] 지질은 알킬기로 치환되는 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

[0146] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R 는 메틸, 플루오로, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이듀테로메틸, 티오메틸, 카복실산, 폼일, 비닐 또는 에틴일이다.

[0147] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R'' 는 메틸, 플루오로, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이듀테로메틸, 티오메틸, 카복실산, 폼일, 비닐 또는 에틴일이다.

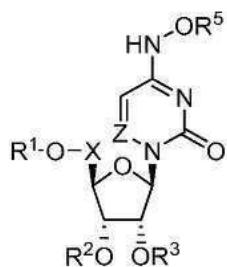
[0148] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 폐닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0149] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 폐닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0150] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 폐닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0151] 화학식 II의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 폐닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0152] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



화학식 III

[0153]

식 중,

[0154]

X는 CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, CHF, CF₂ 또는 CD₂이며;

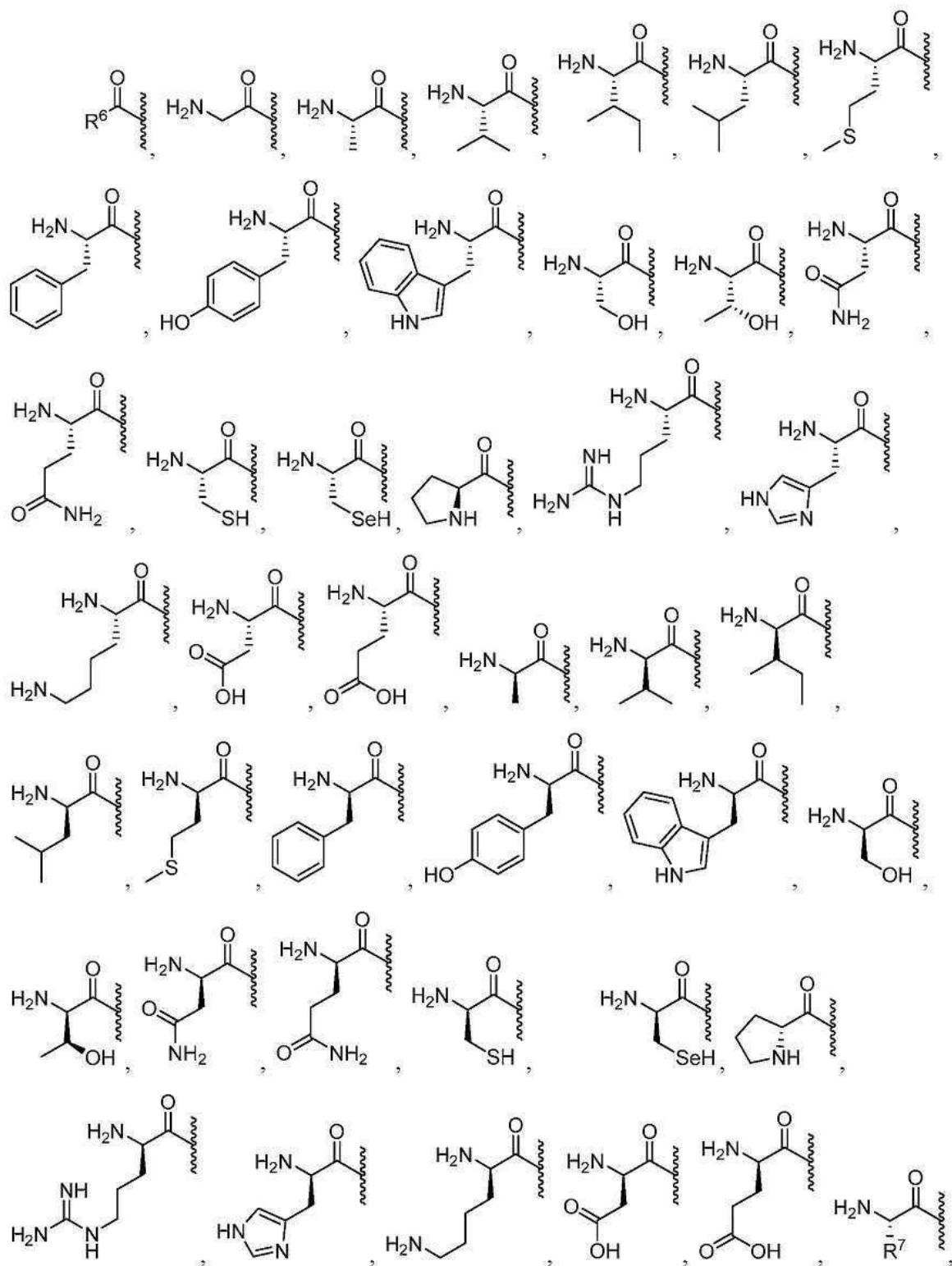
[0155]

Z는 N 또는 CR"이고;

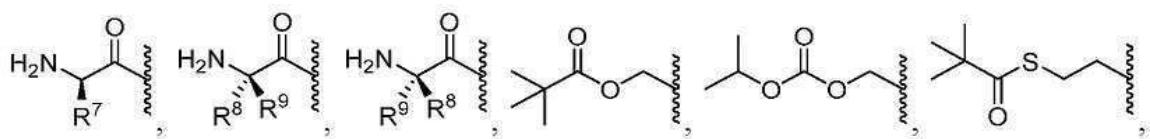
[0156]

R"는 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 티올 또는 카보닐이되며, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0158] R^1, R^2, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 H ,



[0159]



[0160]

[0161] 선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된

카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카bam이미데이트, 선택적으로 치환된 카bam이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0162] 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 모두 H가 아니고;

[0163] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0164] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0165] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0166] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

택적으로 치환되고;

[0167] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0168] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0169] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0170] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0171] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

[0172] 화학식 III의 예시된 실시형태에서, R^6 는 메틸, 플루오로, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 디아플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이듀테로메틸, 티오메틸, 카복실산, 품일, 비닐 또는 에틴일이다.

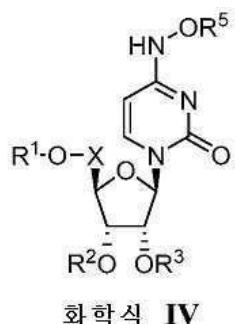
[0173] 화학식 III의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로포사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0174] 화학식 III의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로포사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0175] 화학식 III의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로포사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0176] 화학식 III의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로포사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0177] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

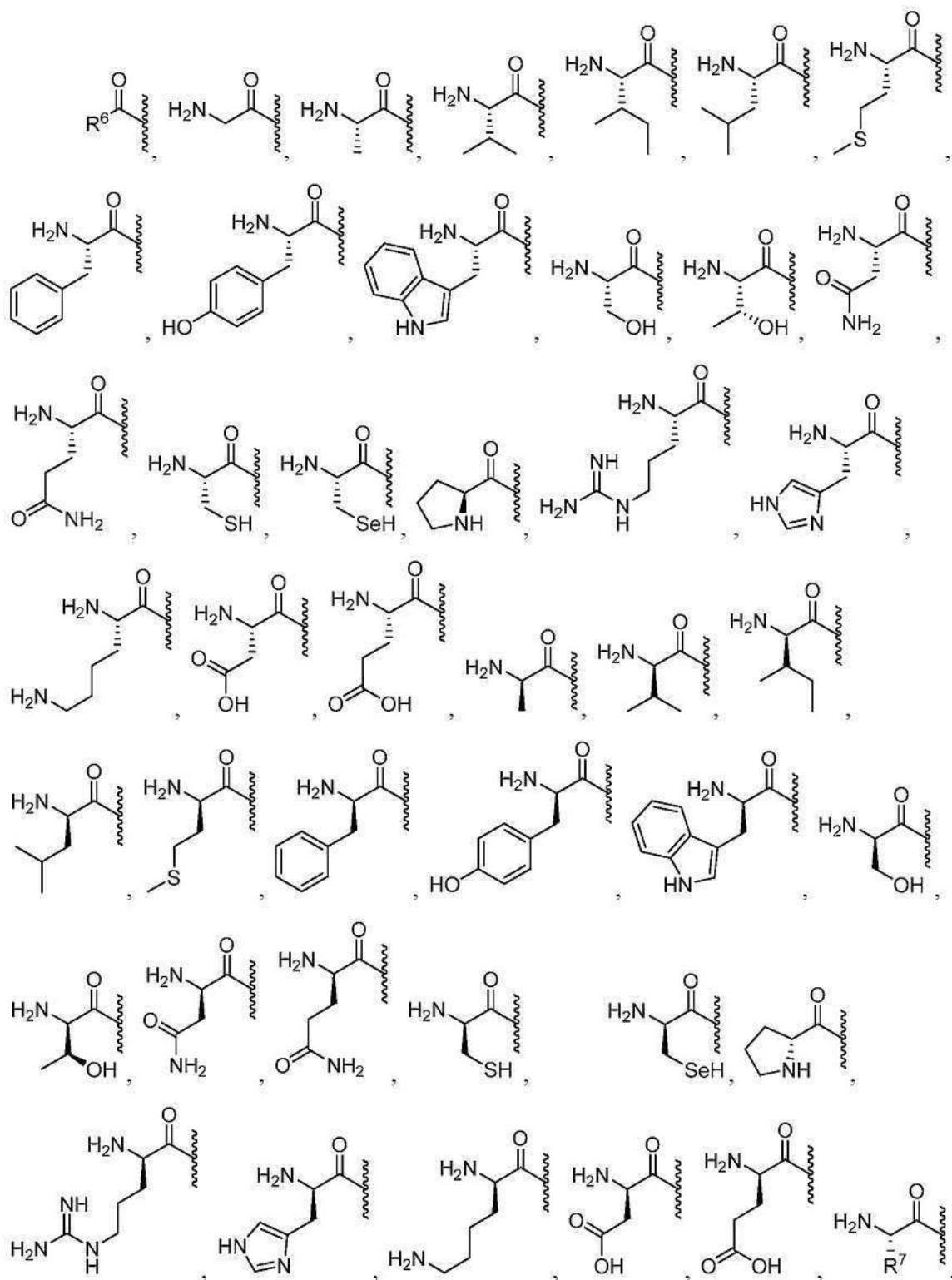


[0178]

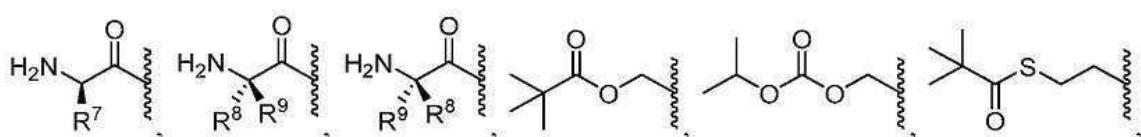
[0179] 식 중,

[0180] X는 CHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CHF , CF_2 또는 CD_2O]고;

[0181] R^1, R^2, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 H ,



[0182]



[0183]

[0184] 선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된

카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카bam이미데이트, 선택적으로 치환된 카bam이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0185] 단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 모두 H가 아니며;

[0186] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0187] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0188] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0189] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

택적으로 치환되며;

[0190] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있고;

[0191] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0192] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0193] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0194] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환되는 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

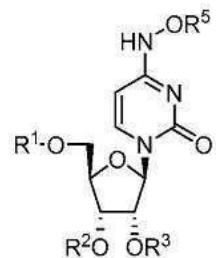
[0195] 화학식 IV의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0196] 화학식 IV의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0197] 화학식 IV의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0198] 화학식 IV의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0199] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

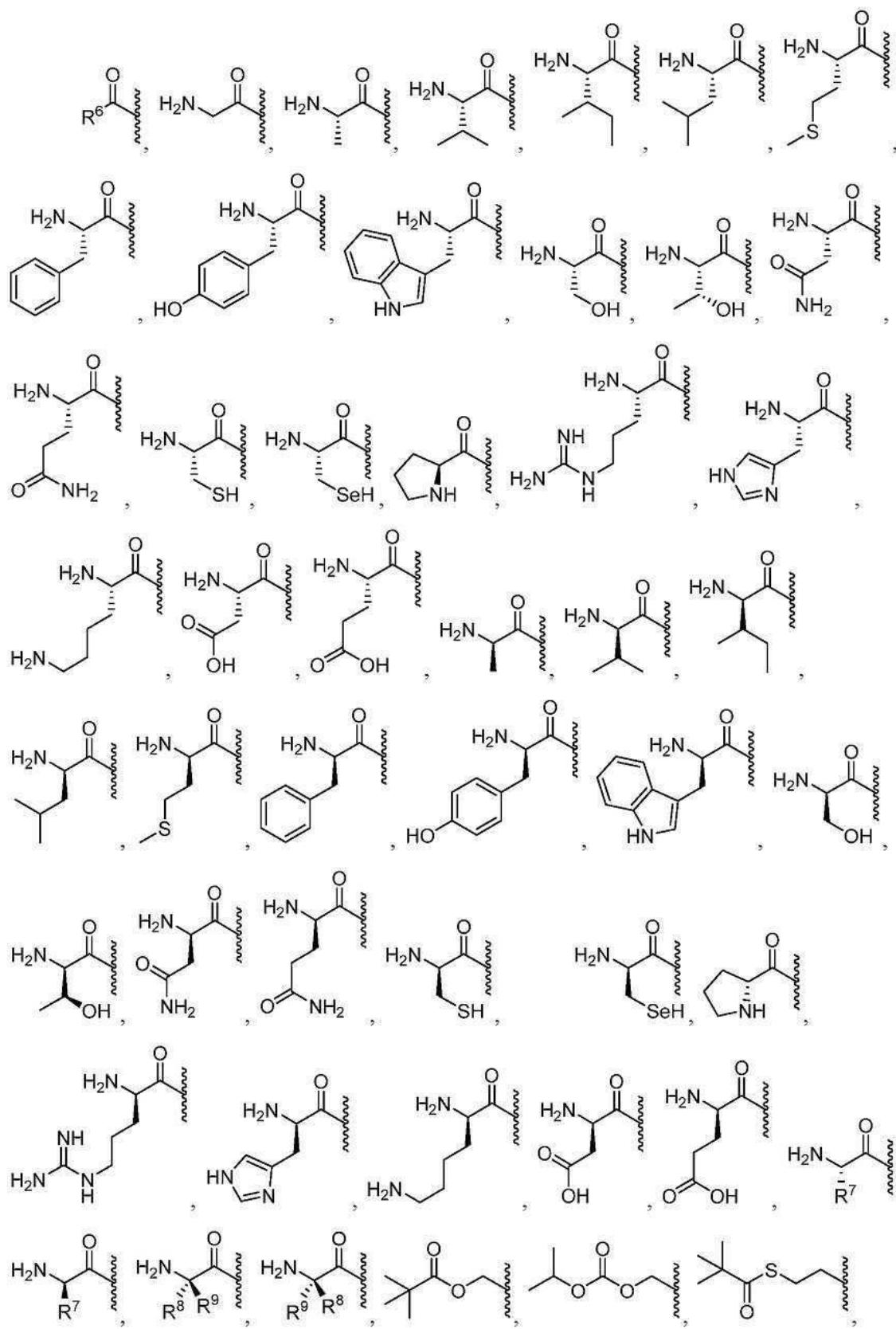


화학식 V

[0200]

[0201] 식 중,

[0202] R^1, R^2, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:



[0203]

[0204]

닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0205] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬>)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0206] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬>)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0207] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬>)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0208] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬>)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0209] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있고;

[0210] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0211] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0212] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0213] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

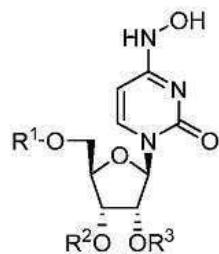
[0214] 화학식 V의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 웬틸, s-웬틸, t-웬틸, 네오웬틸, 3-웬틸, 헥실, t-헥실, 4-셉틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로웬틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0215] 화학식 V의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 웬틸, s-웬틸, t-웬틸, 네오웬틸, 3-웬틸, 헥실, t-헥실, 4-셉틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로웬틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0216] 화학식 V의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 웬틸, s-웬틸, t-웬틸, 네오웬틸, 3-웬틸, 헥실, t-헥실, 4-셉틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로웬틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0217] 화학식 V의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 웬틸, s-웬틸, t-웬틸, 네오웬틸, 3-웬틸, 헥실, t-헥실, 4-셉틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로웬틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0218] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

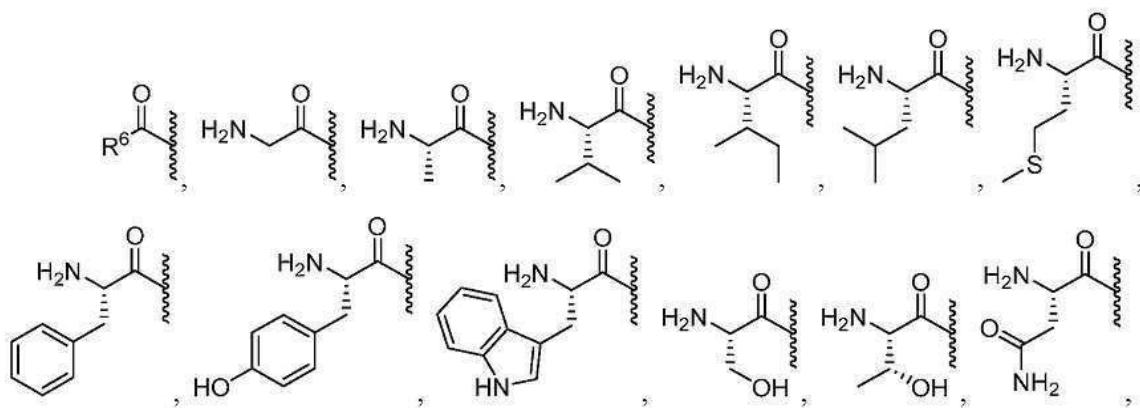


화학식 VI

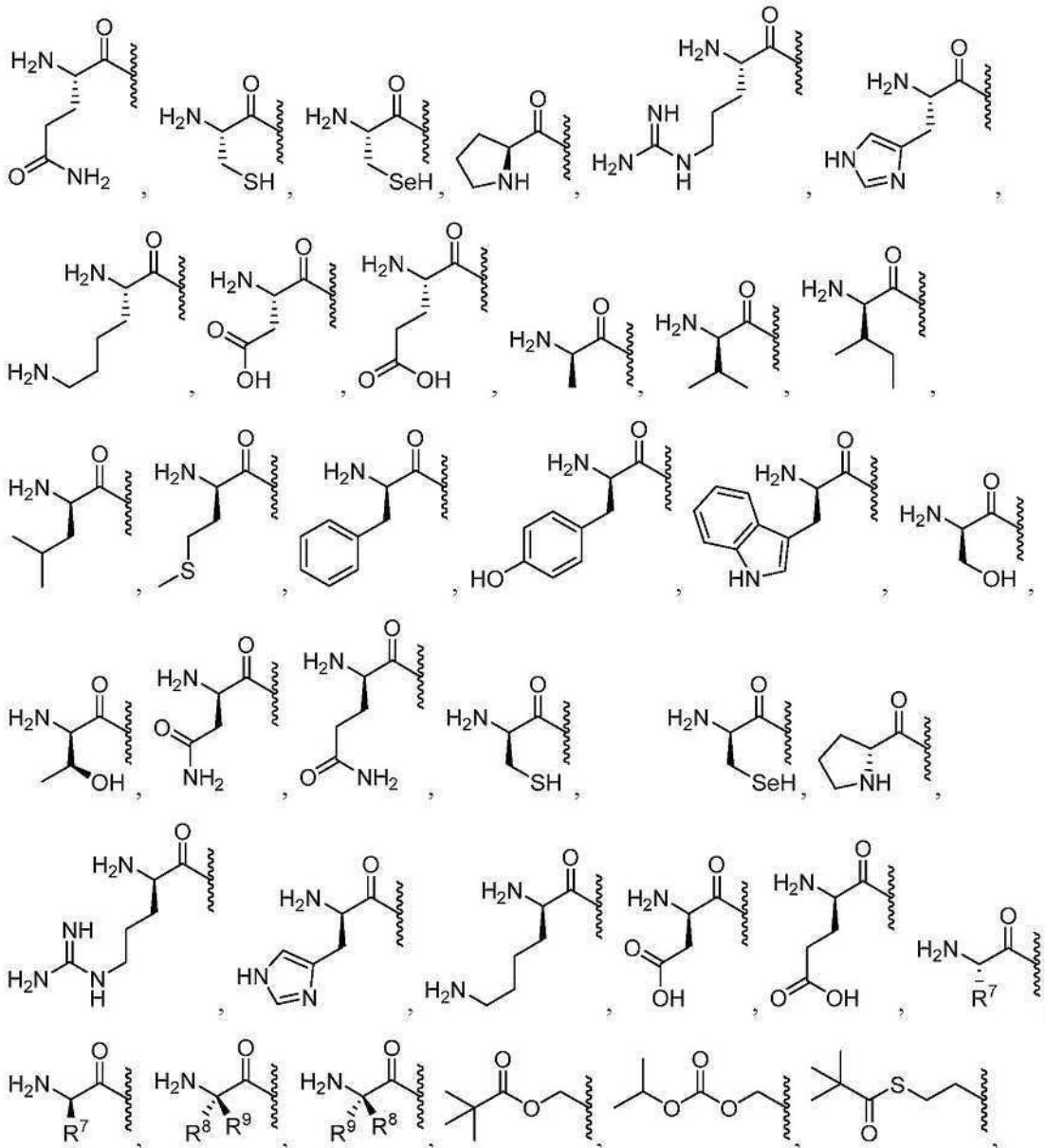
[0219]

식 중,

[0220]

 R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 다음의:

[0222]



[0223]

[0224]

선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카bam이미데이트, 선택적으로 치환된 카bam이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되되, R^1 , R^2 및 R^3 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0225]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미

노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0226] R⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁷은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0227] R⁸은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁸은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0228] R⁹는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁹은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0229] R⁷, R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있고;

[0230] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0231] R¹⁰은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R¹⁰은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

[0232] R¹¹은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤

테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0233] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

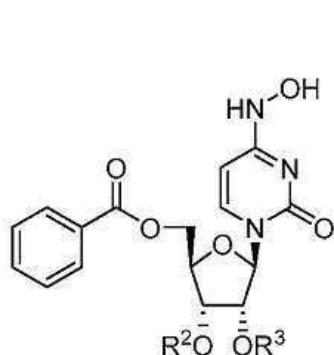
[0234] 화학식 VI의 예시된 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0235] 화학식 VI의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0236] 화학식 VI의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0237] 화학식 VI의 예시된 실시형태에서, R⁹은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

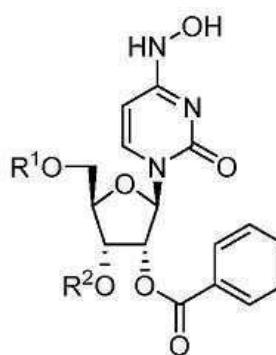
[0238] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 VIa 내지 VIIf의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이되.



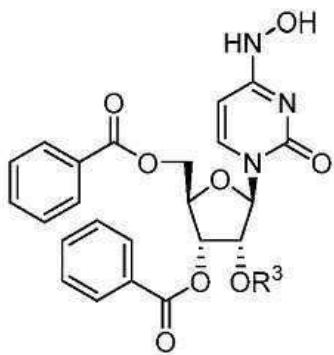
화학식 VIa



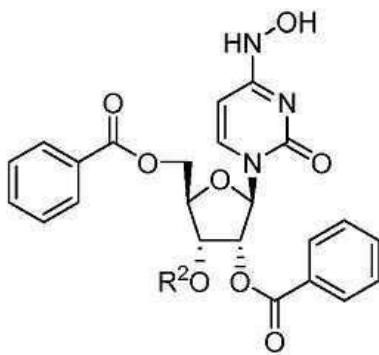
화학식 VIb



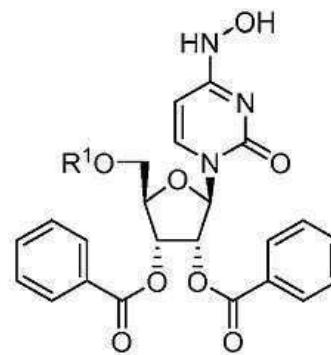
화학식 VIc



화학식 VID



화학식 VIe



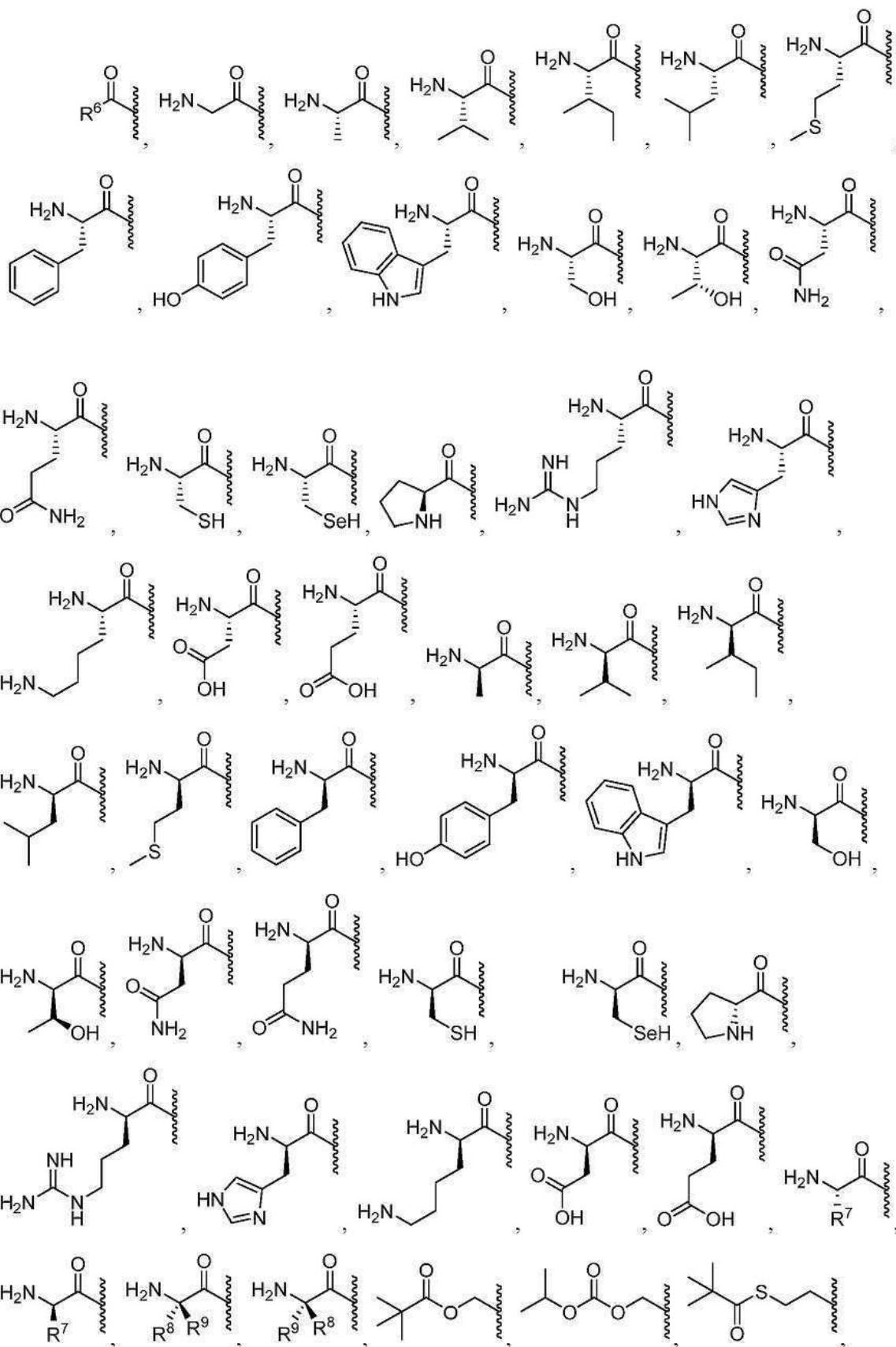
화학식 VIIf

[0240]

식 중,

[0241]

R^1 , R^2 및 R^3 을 다음의:



[0243]

선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카밥산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분

지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 셀펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 각각 독립적으로 선택되어, R^1 , R^2 및 R^3 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0245] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0246] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀펜일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0247] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀펜일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0248] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셀펜일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0249] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0250] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0251] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0252] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0253] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

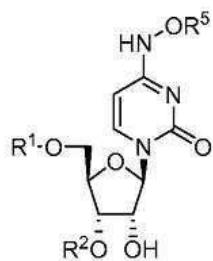
[0254] 화학식 VIa 내지 VIIf의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s -뷰틸, t -뷰틸, 웬틸, s -웬틸, t -웬틸, 네오펜틸, 3-웬틸, 헥실, t -헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0255] 화학식 VIa 내지 VIIf의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s -뷰틸, t -뷰틸, 웬틸, s -웬틸, t -웬틸, 네오펜틸, 3-웬틸, 헥실, t -헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0256] 화학식 VIa 내지 VIIf의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s -뷰틸, t -뷰틸, 웬틸, s -웬틸, t -웬틸, 네오펜틸, 3-웬틸, 헥실, t -헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0257] 화학식 VIa 내지 VIIf의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s -뷰틸, t -뷰틸, 웬틸, s -웬틸, t -웬틸, 네오펜틸, 3-웬틸, 헥실, t -헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0258] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

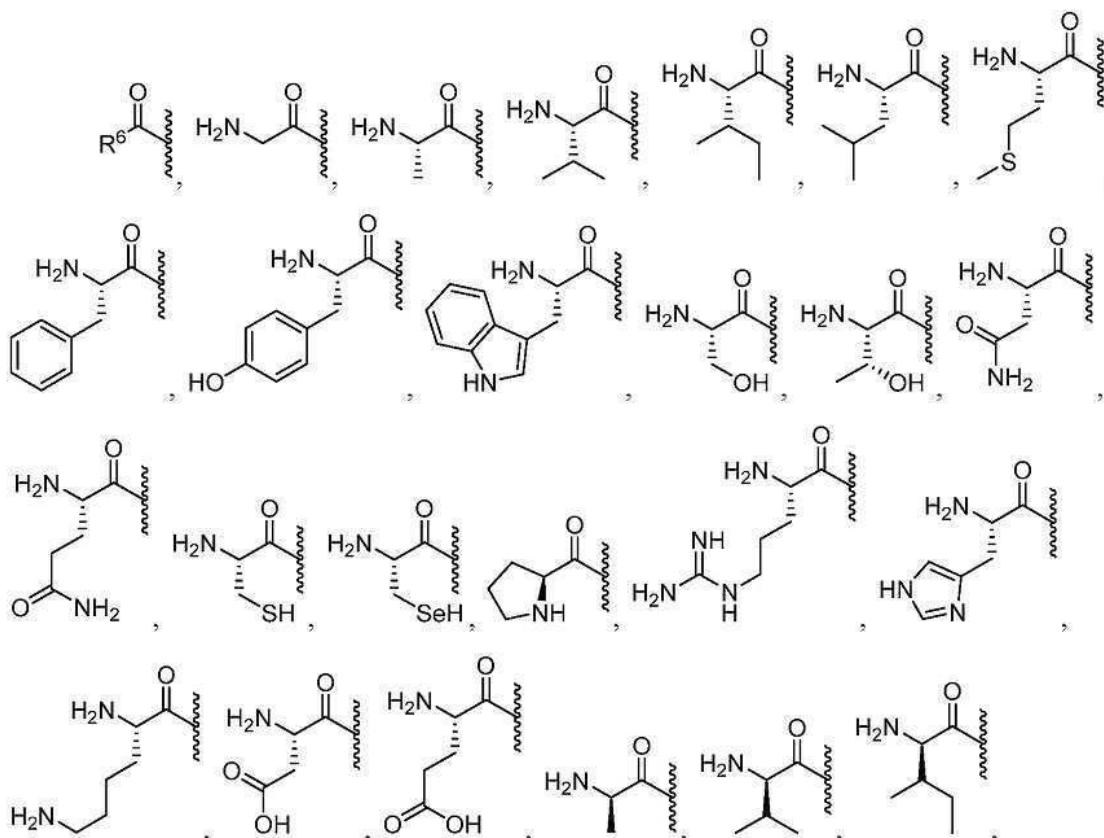


화학식 VII

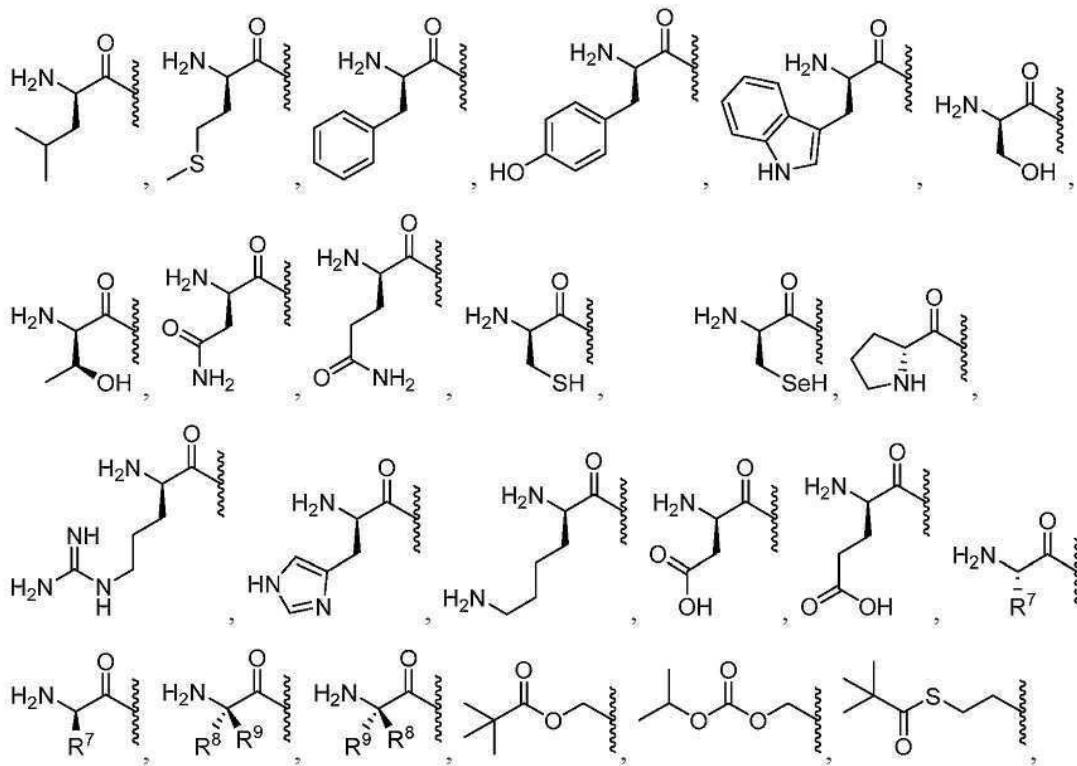
[0259]

식 중,

[0261]

 R^1 , R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:

[0262]



[0263]

[0264] 선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분자된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카밤산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분자된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 세펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^2 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0265]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알킬아미노, 사이클로알켄일아미노, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0266]

R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일,

설편일, 설파모일, 설풀일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0267] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설편일, 설파모일, 설풀일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0268] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설편일, 설파모일, 설풀일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0269] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0270] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0271] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설편일, 설파모일, 설풀일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0272] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설편일, 설파모일, 설풀일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0273] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

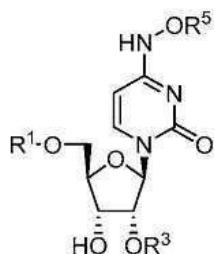
[0274] 화학식 VII의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로록사이드, tert-뷰록사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0275] 화학식 VII의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0276] 화학식 VII의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0277] 화학식 VII의 예시된 실시형태에서, R⁹는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0278] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

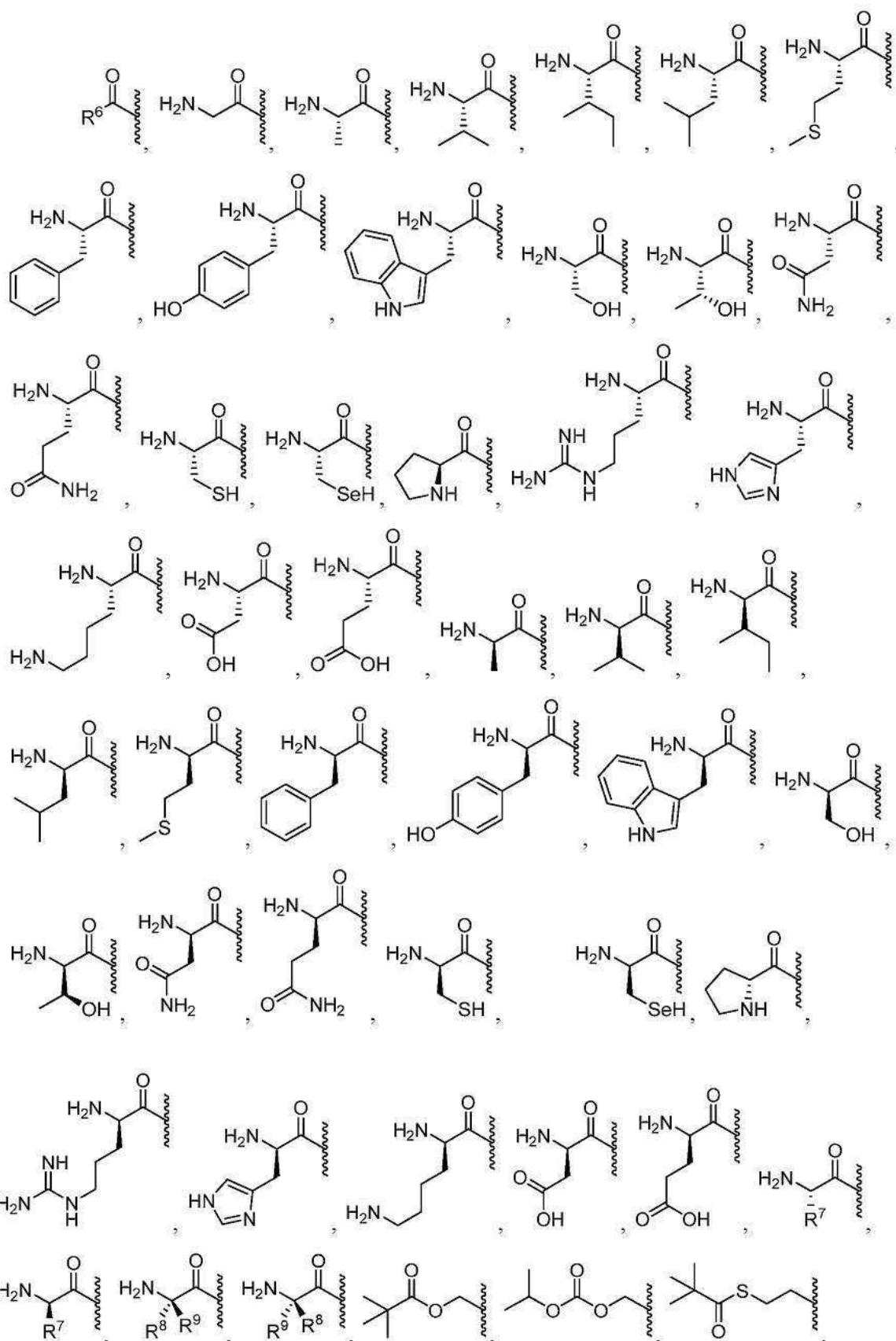


화학식 VIII

[0279]

[0280] 식 중,

[0281] R^1 , R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:



[0283]

[0284]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염

염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0285] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0286] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0287] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0288] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0289] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0290] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

[0291] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되), R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0292] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0293] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

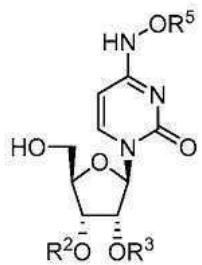
[0294] 화학식 VIII의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0295] 화학식 VIII의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0296] 화학식 VIII의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0297] 화학식 VIII의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0298] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



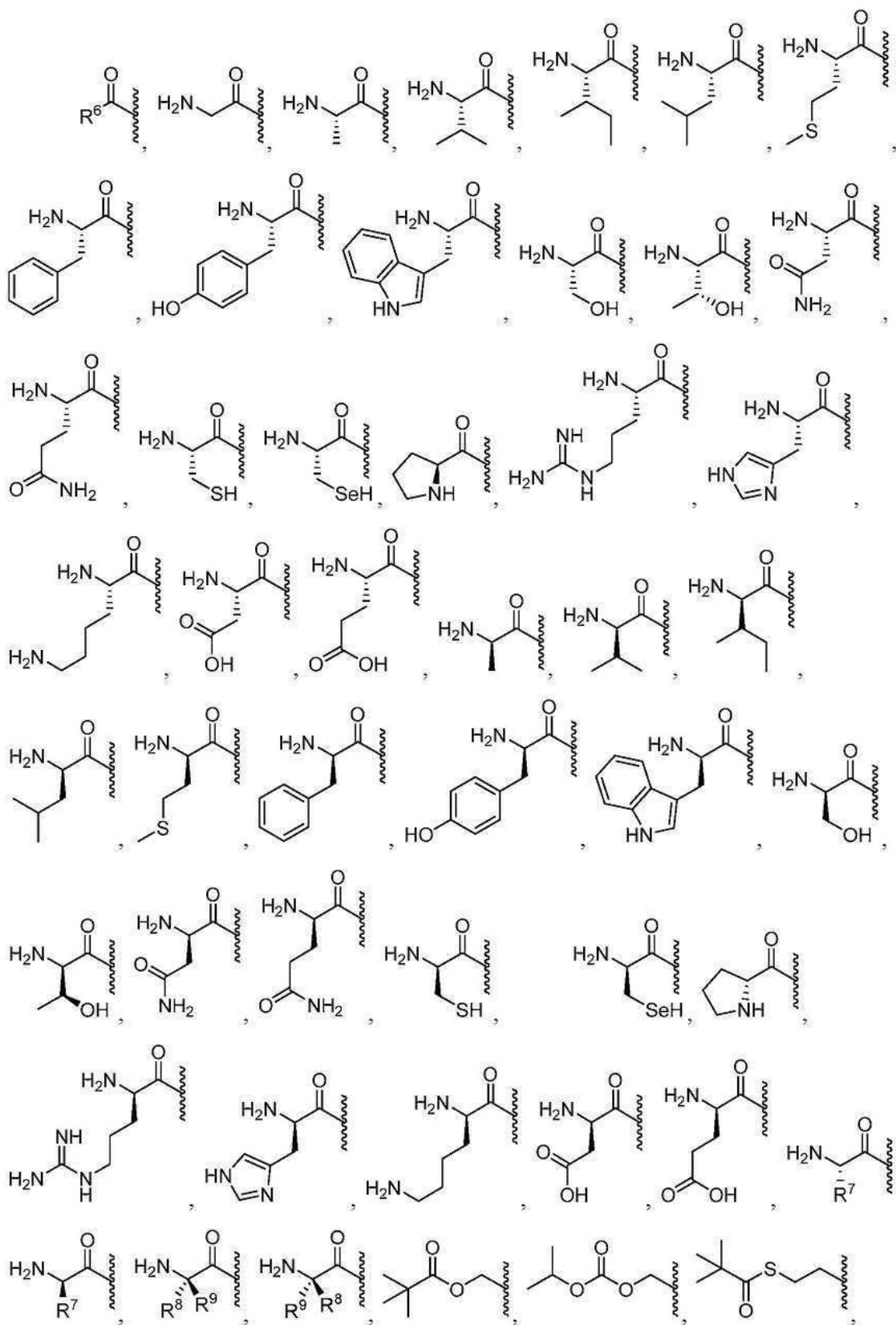
화학식 IX

[0299]

식 중,

[0300]

[0301] R^2 , R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:



[0302]

[0303]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보

닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 세펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0304] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0305] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 세핀일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0306] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 세핀일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0307] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬$)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 세핀일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0308] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0309] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0310] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0311] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0312] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

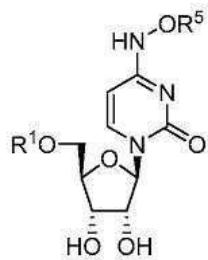
[0313] 화학식 IX의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0314] 화학식 IX의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0315] 화학식 IX의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0316] 화학식 IX의 예시된 실시형태에서, R^9 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

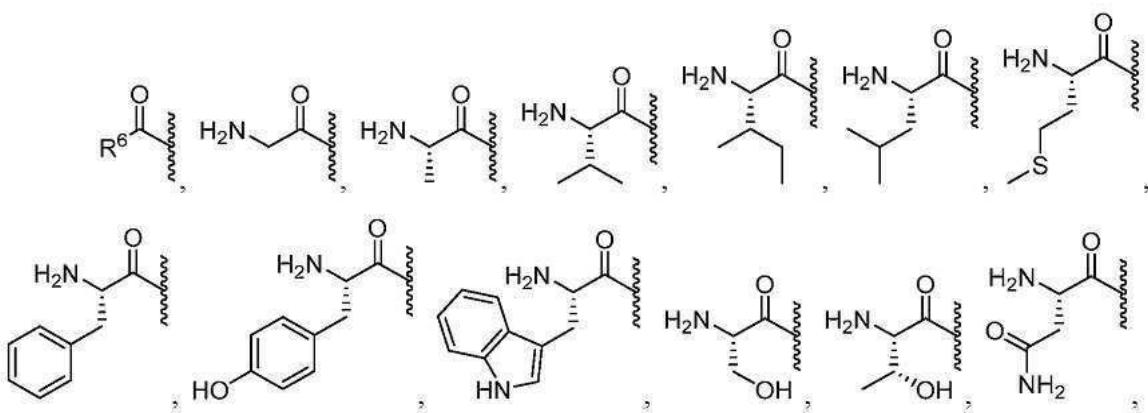
[0317] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



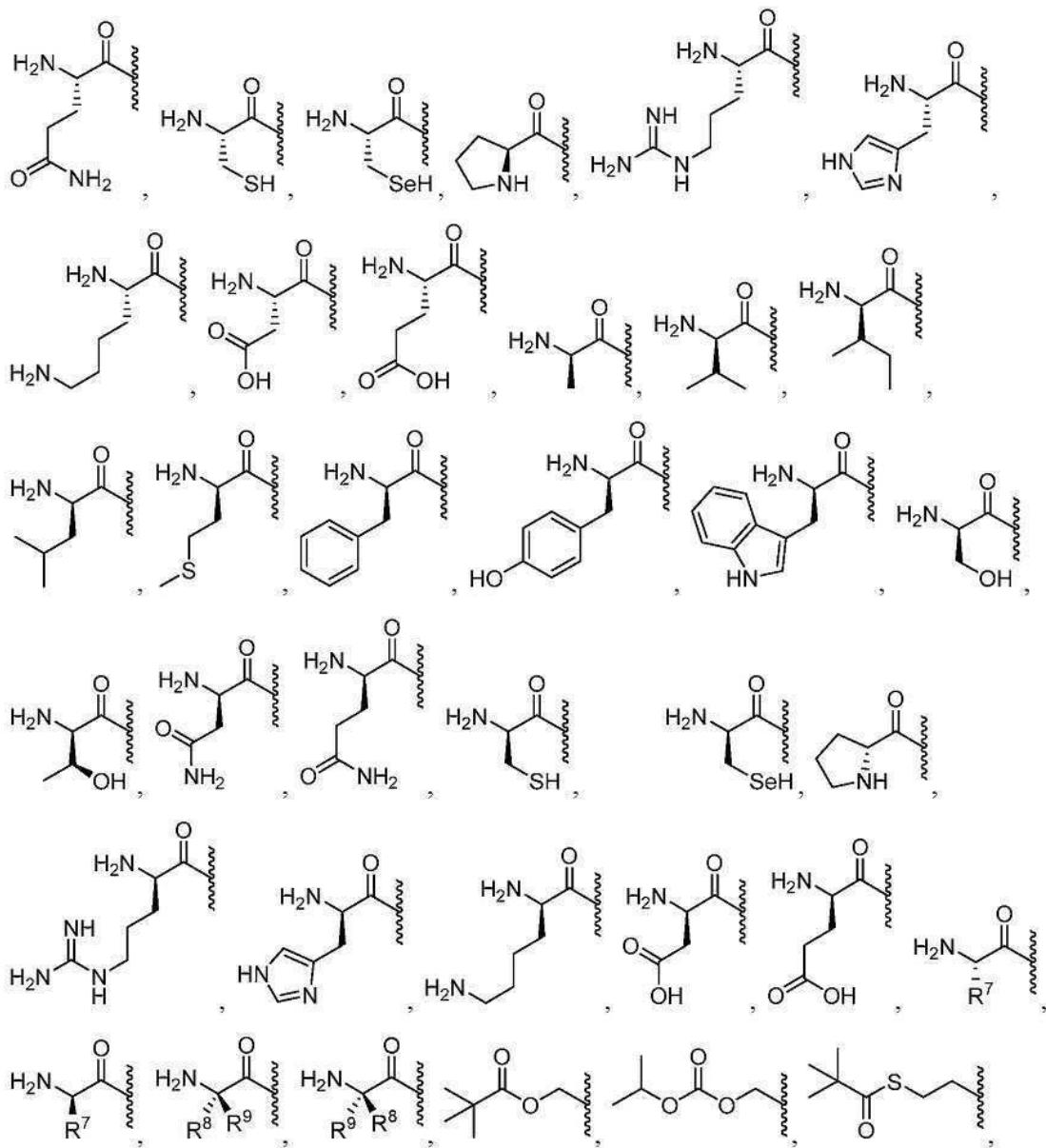
화학식 X

[0318]

식 중,

[0320] R^1 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:

[0321]



[0322]

[0323]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카bam이미데이트, 선택적으로 치환된 카bam이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0324]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤

테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0325] R⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁷은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0326] R⁸은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁸은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0327] R⁹는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁹은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0328] R⁷, R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0329] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0330] R¹⁰은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R¹⁰은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹¹로 선택적으로 치환되며;

[0331] R¹¹은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시

시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알코아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0332] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

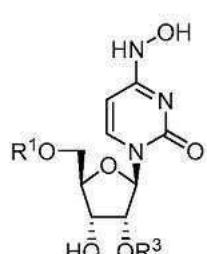
[0333] 화학식 X의 예시된 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0334] 화학식 X의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0335] 화학식 X의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0336] 화학식 X의 예시된 실시형태에서, R⁹는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0337] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

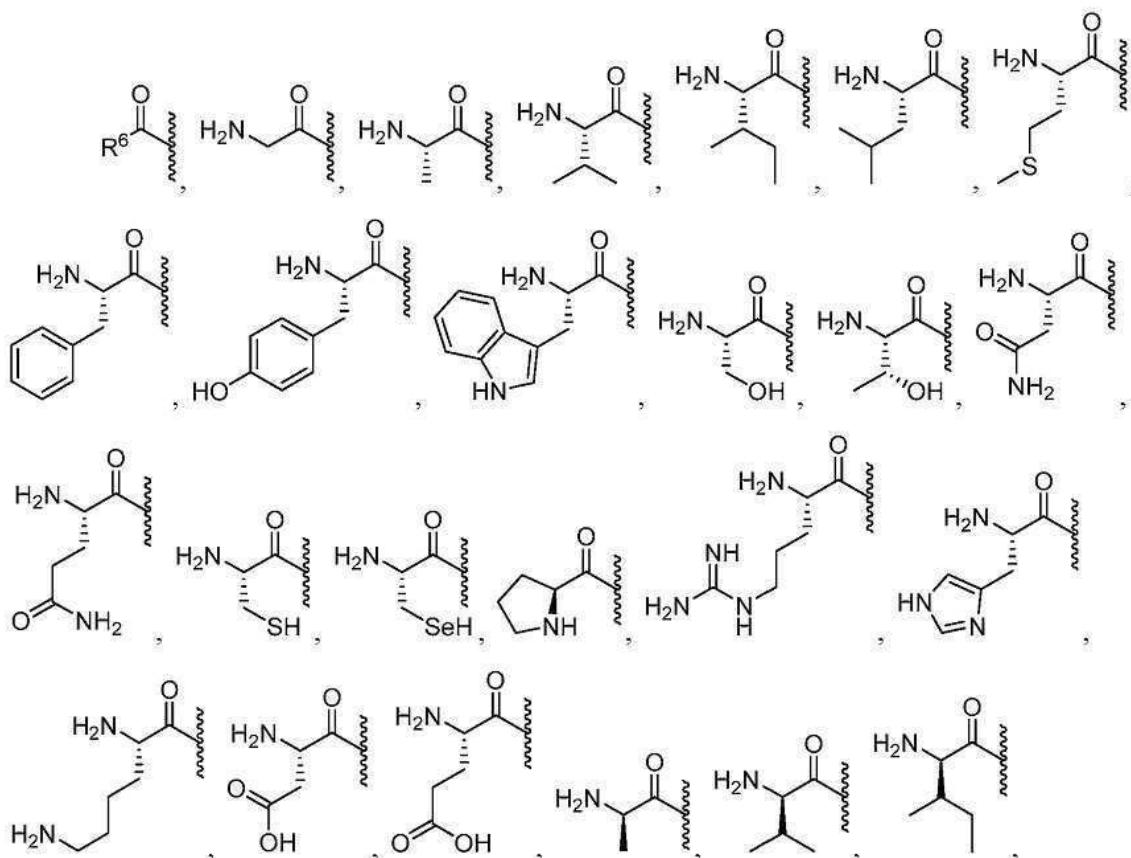


화학식 XI

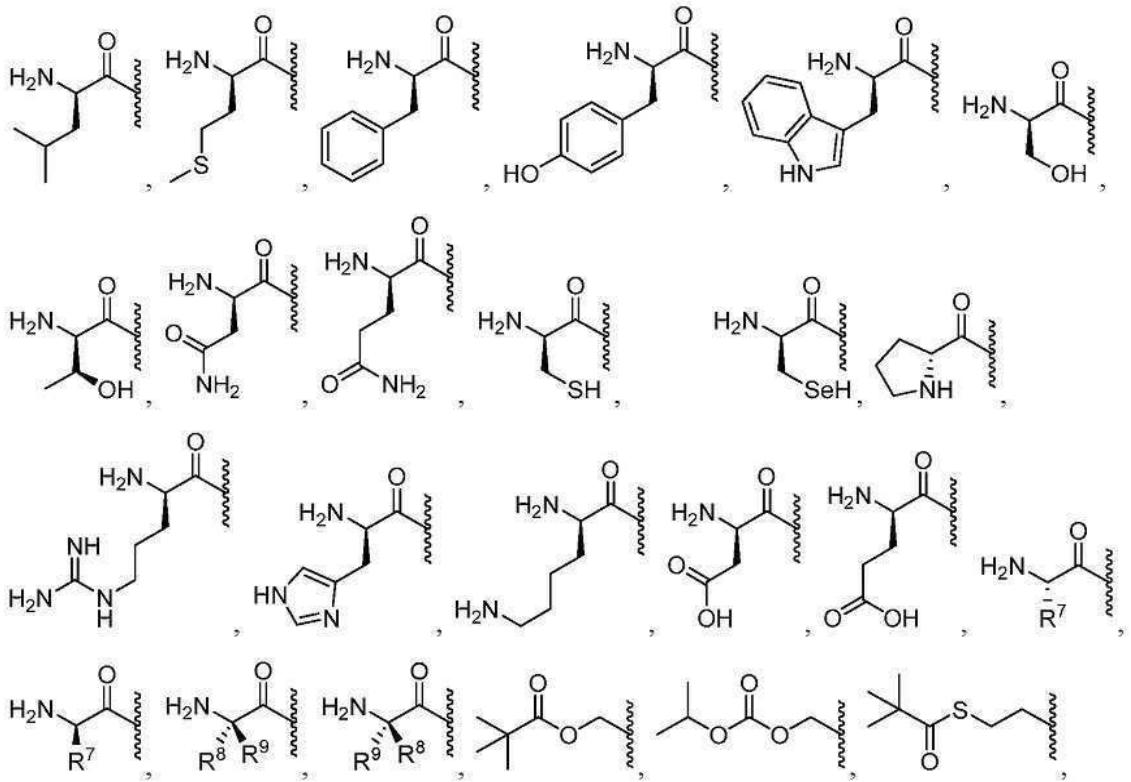
[0338]

식 중,

[0340] R^1 및 R^3 은 각각 독립적으로 다음의:



[0341]



[0342]

[0343] 선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선

택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미테이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미테이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미테이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미테이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 및 R^3 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0344] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0345] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0346] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0347] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0348] R^7 , R^8 및 R^9 은 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0349] R^8 및 R^9 은 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0350] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0351] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0352] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

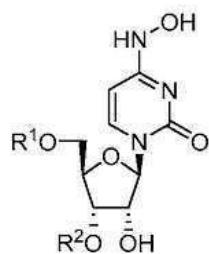
[0353] 화학식 XI의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0354] 화학식 XI의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0355] 화학식 XI의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0356] 화학식 XI의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0357] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

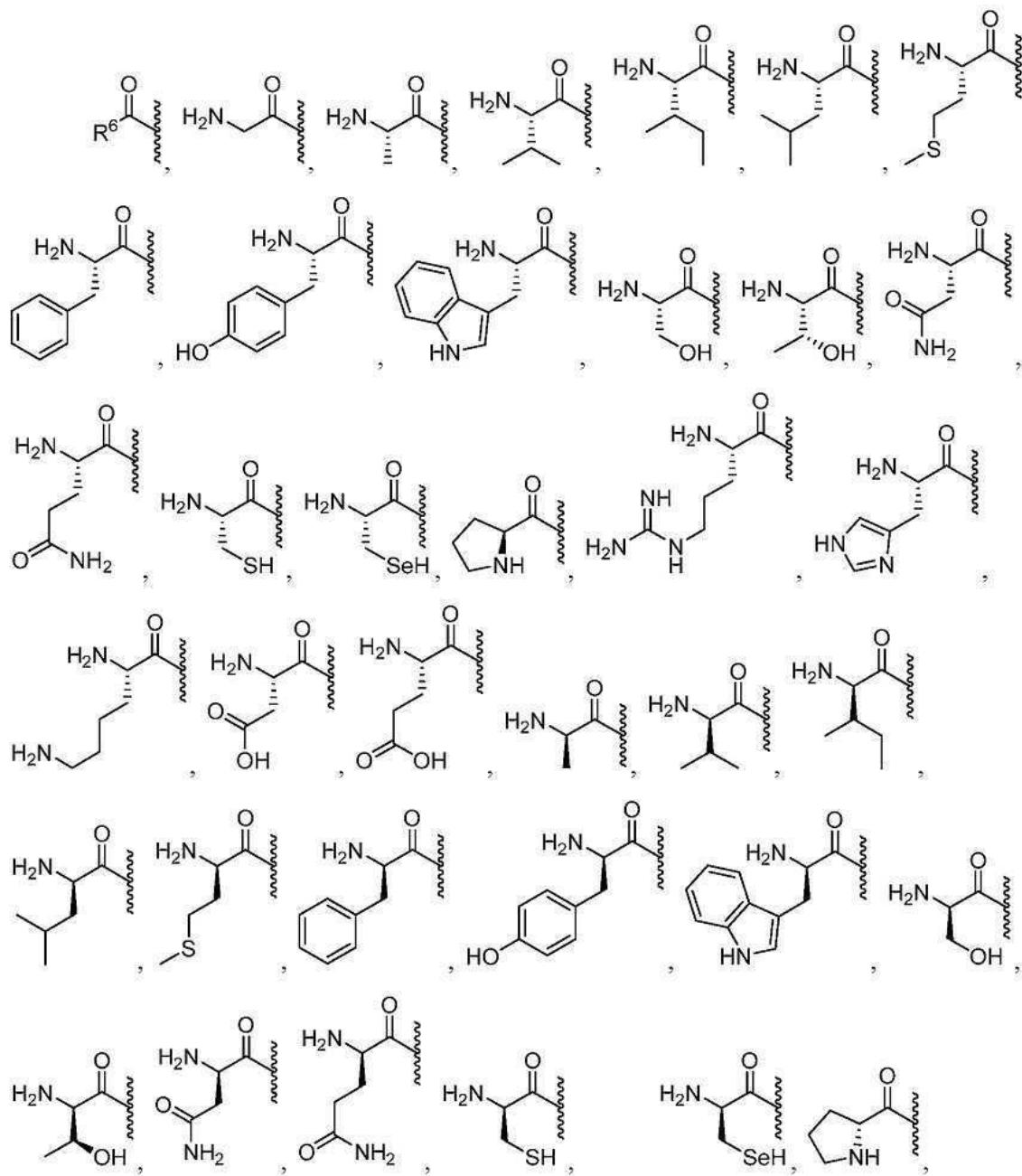


화학식 XIII

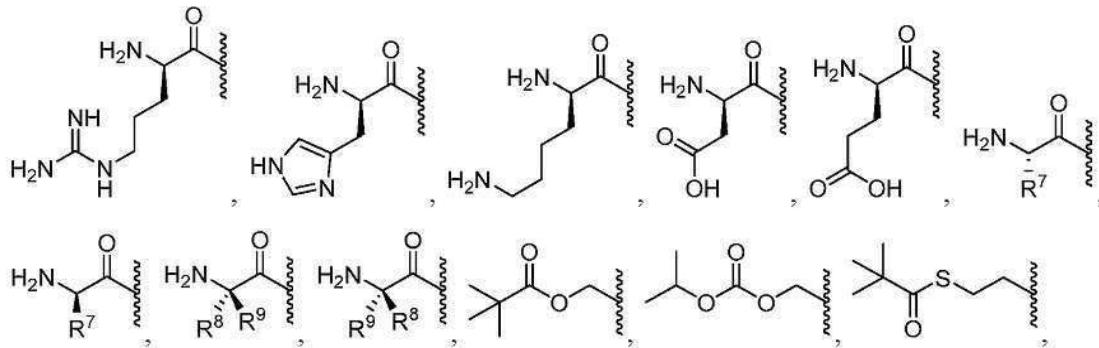
[0358]

식 중,

[0360]

 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 다음의:

[0361]



[0362]

[0363]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카밤산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 세펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 및 R^2 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0364]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄릴티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0365]

R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄릴티오, 알렌일, 세펜일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0366]

R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄릴티오, 알렌일, 세펜일, 세파모일, 세폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

택적으로 치환되며;

[0367] R^9 는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0368] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0369] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0370] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0371] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0372] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

[0373] 화학식 XII의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

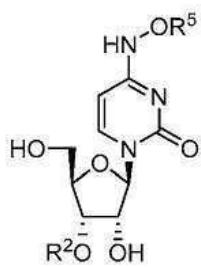
[0374] 화학식 XII의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0375] 화학식 XII의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미

노이다.

[0376] 화학식 XII의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0377] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

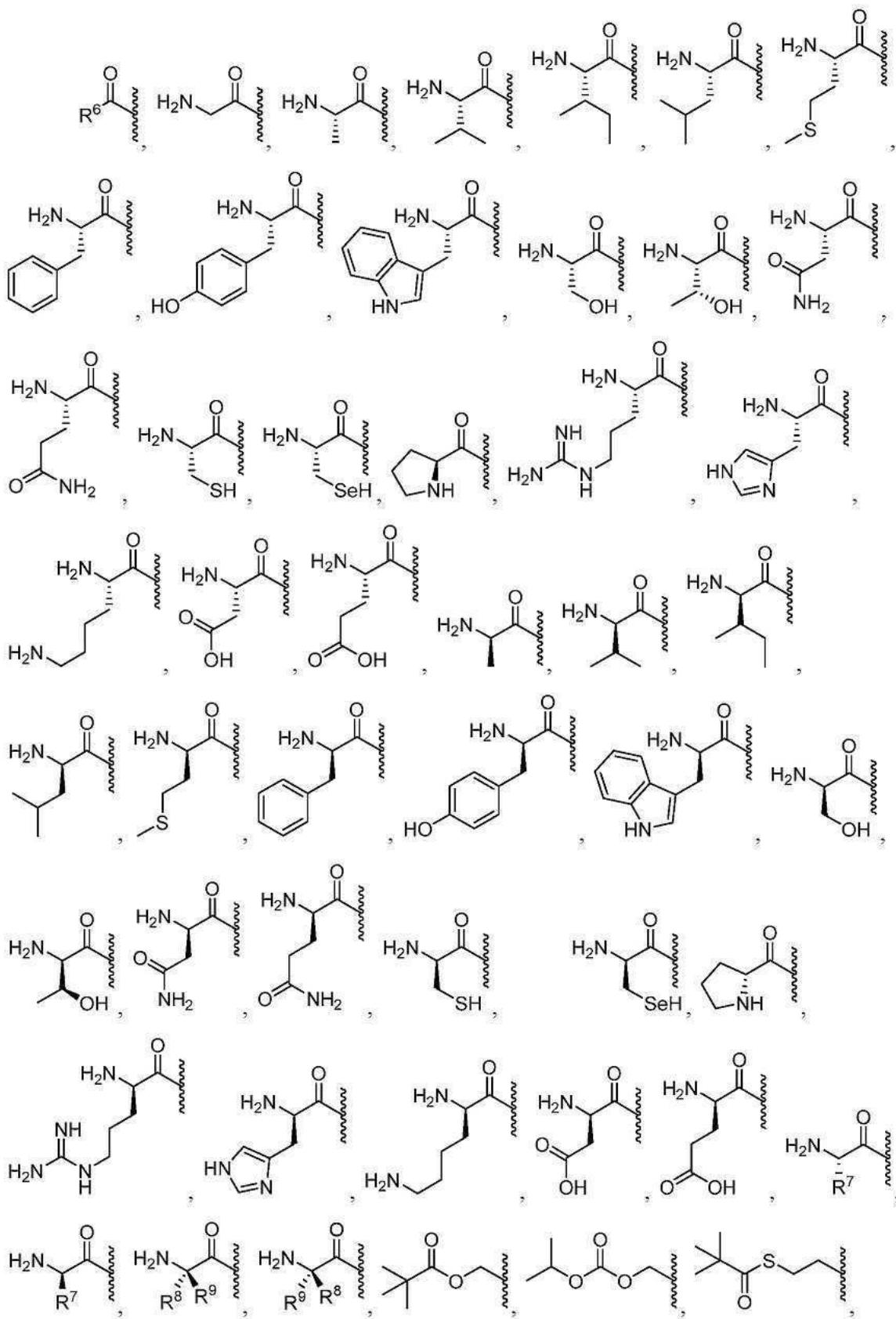


화학식 XIII

[0378]

식 중,

[0380] R^2 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:



[0381]

[0382]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산 염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선

택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미테이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^2 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0383] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0384] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0385] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0386] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0387] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0388] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0389] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0390] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0391] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

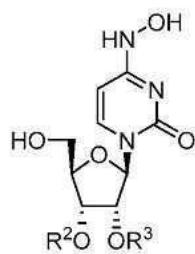
[0392] 화학식 XIII의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로록사이드, tert-뷰록사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0393] 화학식 XIII의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로록사이드, tert-뷰록사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0394] 화학식 XIII의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로록사이드, tert-뷰록사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0395] 화학식 XIII의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로록사이드, tert-뷰록사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0396] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

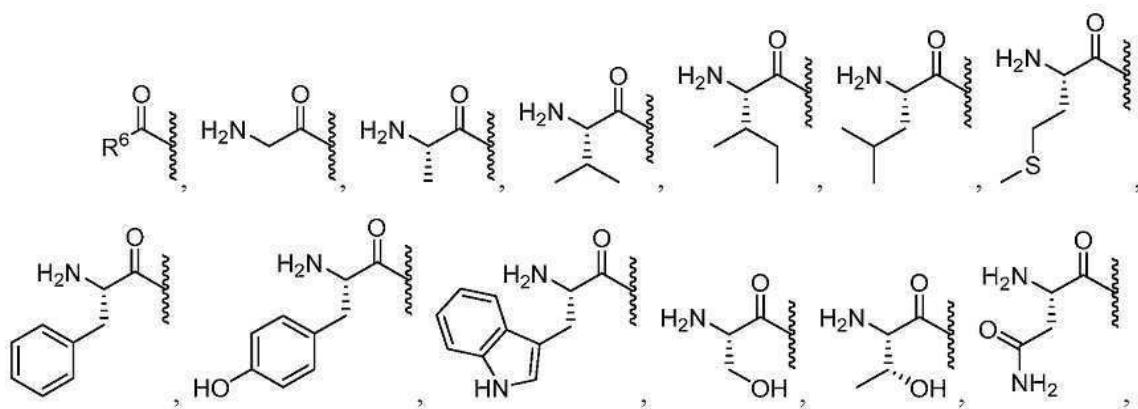


화학식 XIV

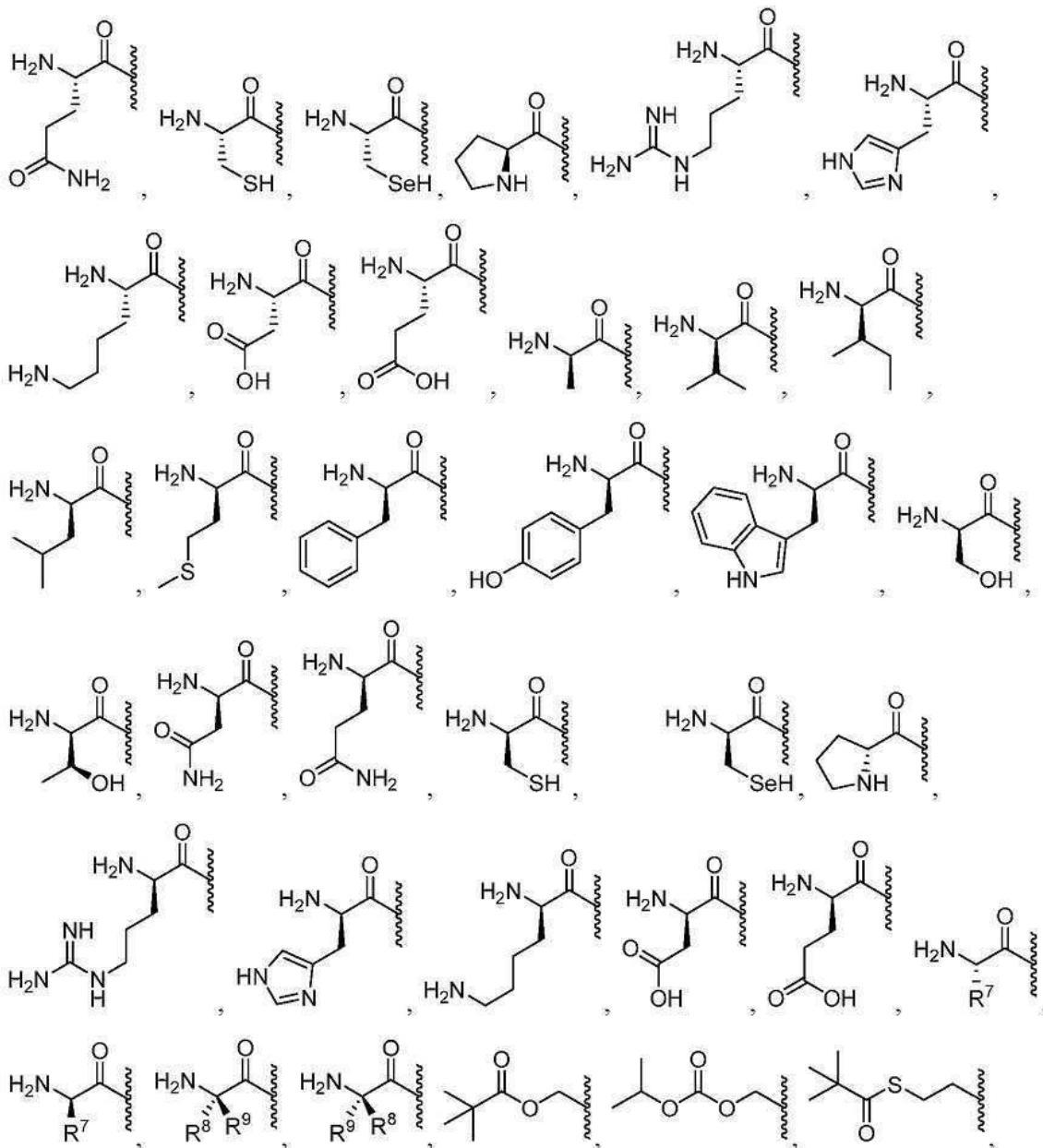
[0397]

식 중,

[0399]

 R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 다음의:

[0400]



[0401]

[0402]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카밤산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세틸, 선택적으로 치환된 헤미아세틸, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세틸, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^2 및 R^3 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0403]

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤

테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0404] R⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁷은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0405] R⁸은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁸은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0406] R⁹는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁹은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0407] R⁷, R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0408] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0409] R¹⁰은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R¹⁰은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹¹로 선택적으로 치환되며;

[0410] R¹¹은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시,

시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0411] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

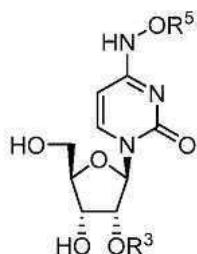
[0412] 화학식 XIV의 예시된 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0413] 화학식 XIV의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0414] 화학식 XIV의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0415] 화학식 XIV의 예시된 실시형태에서, R⁹는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0416] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XV의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



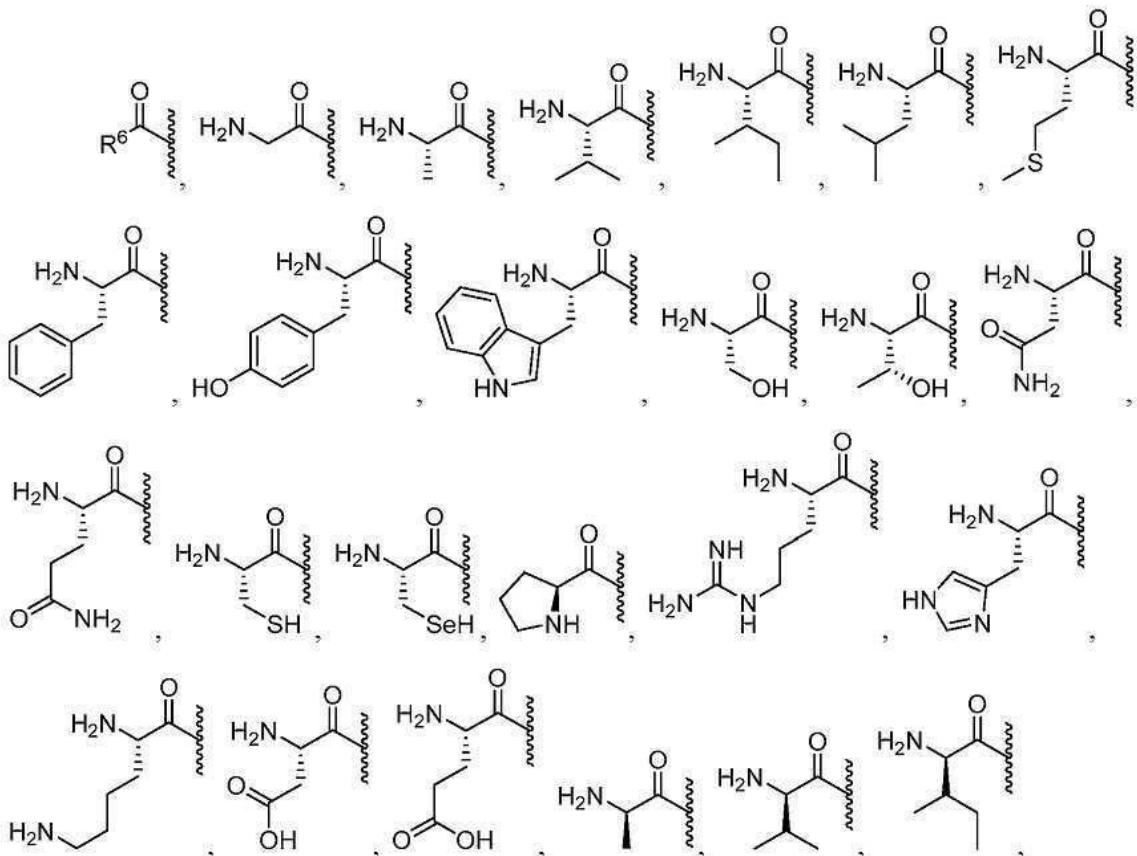
화학식 XV

[0417]

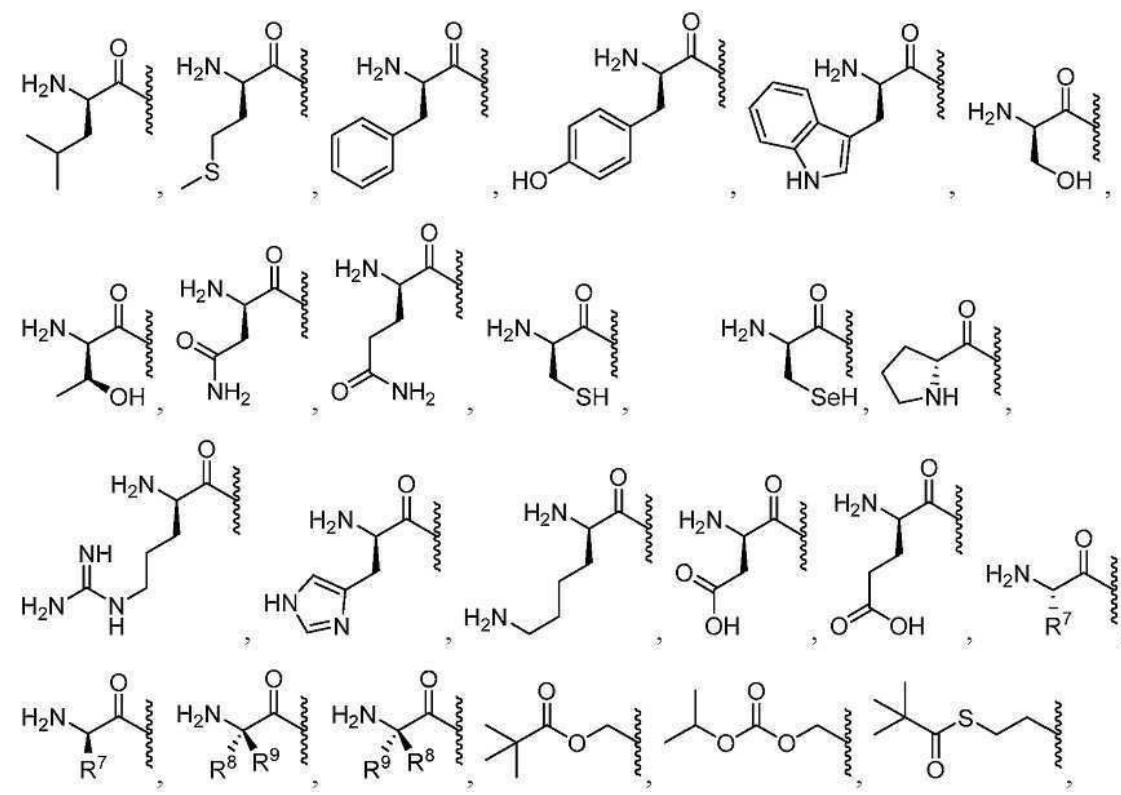
[0418]

식 중,

[0419] R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 다음의:



[0420]



[0421]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선

택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미테이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미테이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미테이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미테이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0423] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬)_2$ 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알킬아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알켄아미노, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬)_2$ 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0424] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬)_2$ 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0425] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬)_2$ 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0426] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, ($알킬)_2$ 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0427] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0428] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0429] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0430] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0431] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

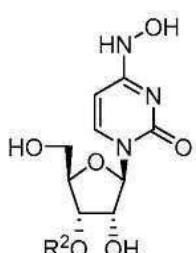
[0432] 화학식 XV의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0433] 화학식 XV의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0434] 화학식 XV의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0435] 화학식 XV의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0436] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



화학식 XVI

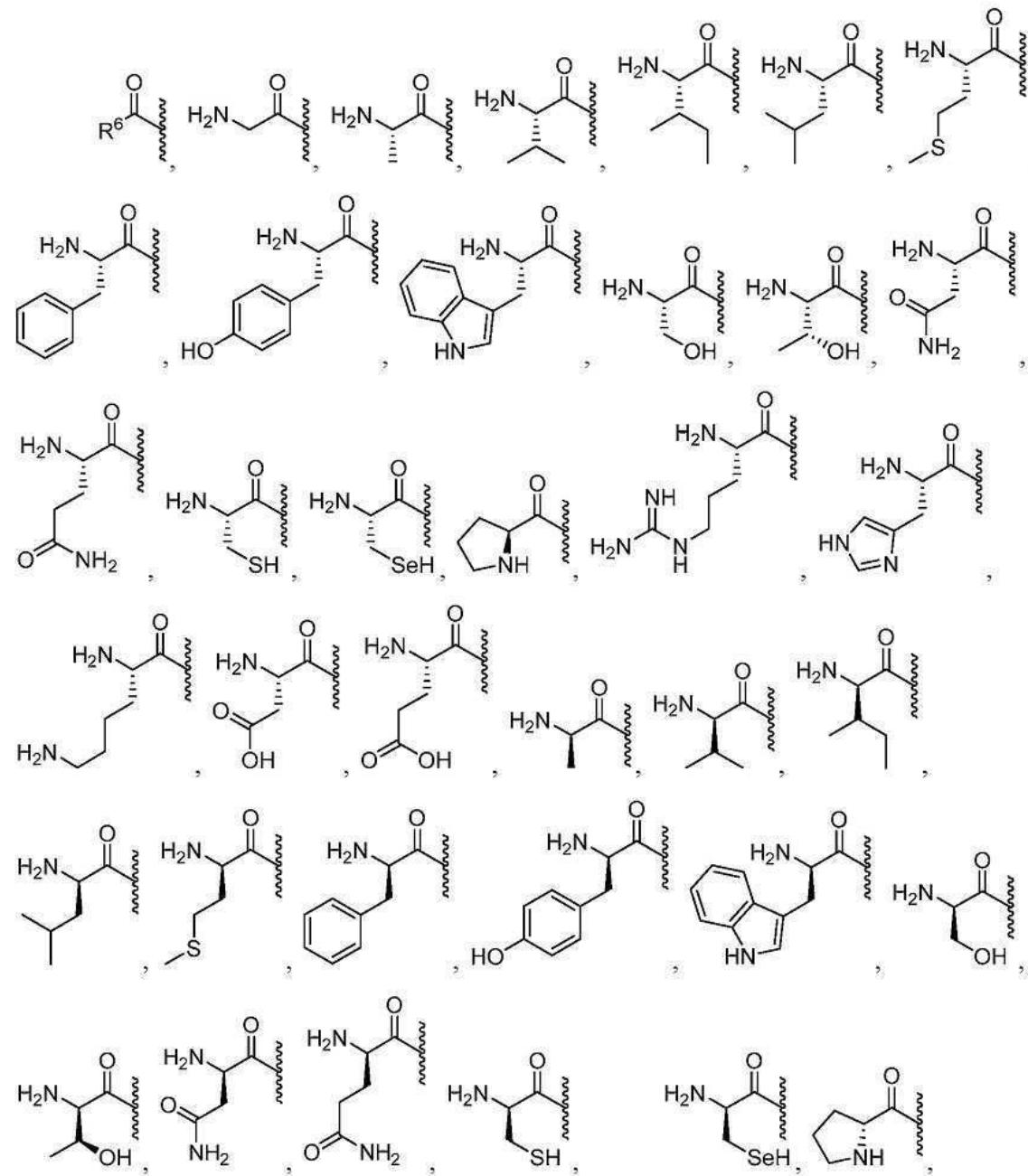
[0437]

[0438]

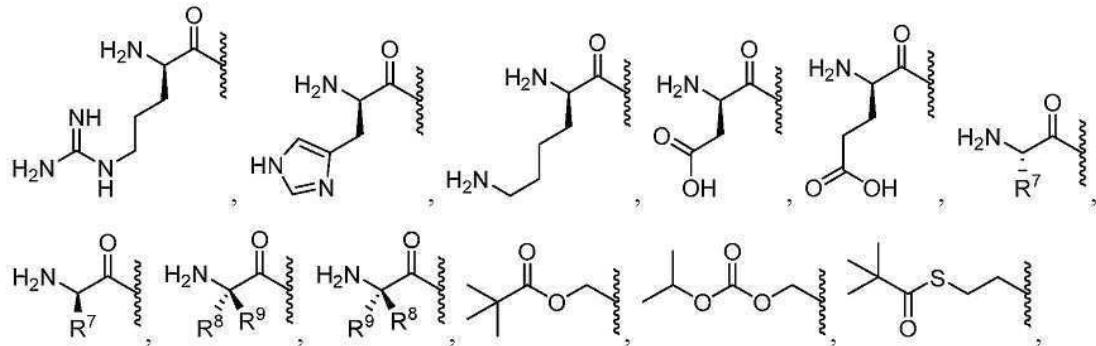
식 중,

[0439]

R^2 는 다음의:



[0440]



[0441]

선택적으로 치환된 에스터 선택적으로 치환된 분지된 에스터 선택적으로 치환된 탄산염 선택적으로 치환된

카밤산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^2 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0443] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0444] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0445] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0446] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킬일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0447] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0448] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있으며

[0449] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0450] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이며; 그리고

[0451] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

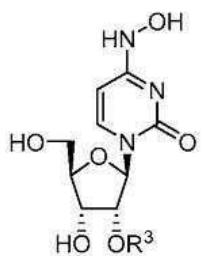
[0452] 화학식 XVI의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0453] 화학식 XVI의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0454] 화학식 XVI의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0455] 화학식 XVI의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0456] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



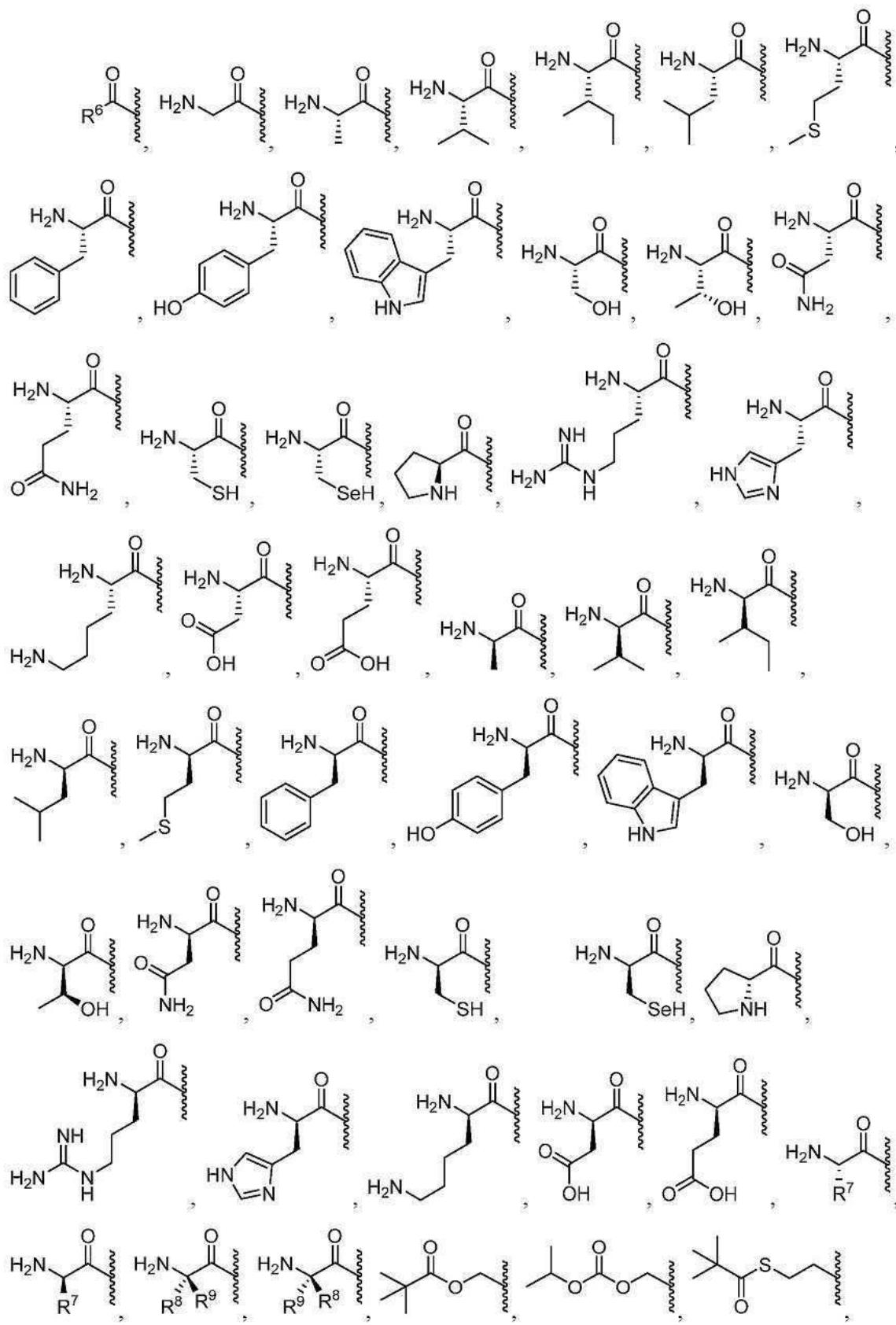
화학식 XVII

[0457]

[0458] 식 중,

[0459]

R^3 은 다음의 :



[0460]

[0461]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선

택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미테이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미닐, 선택적으로 치환된 헤미아미닐, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^3 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0462] R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알콕시, 사이클로알켄아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0463] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0464] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0465] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (<알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설펜일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0466] R^7 , R^8 및 R^9 은 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0467] R^8 및 R^9 은 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0468] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0469] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, $(\text{알킬})_2\text{아미노}$, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 셜핀일, 셜파모일, 셜폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0470] 지질은 $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알킬, $C_{11}\text{-}C_{22}$ 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

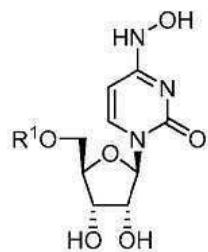
[0471] 화학식 XVII의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0472] 화학식 XVII의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0473] 화학식 XVII의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0474] 화학식 I의 예시적 실시형태에서, R^9 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0475] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

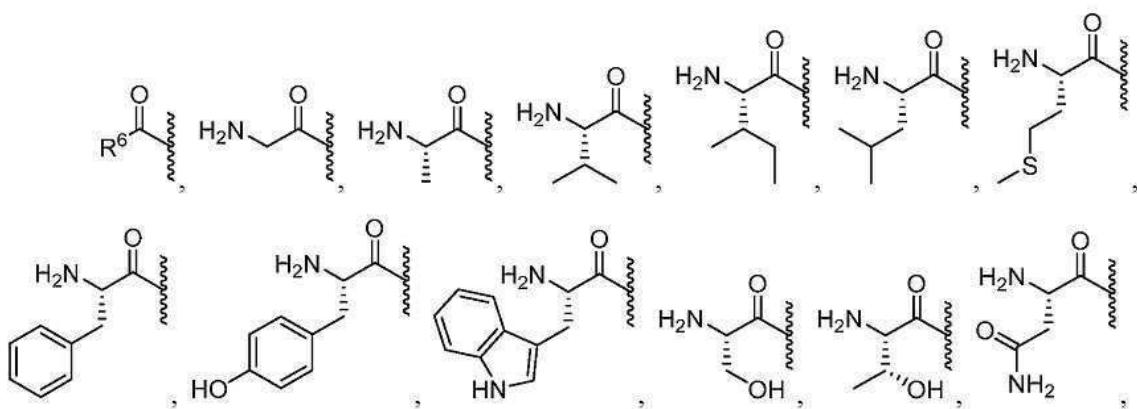


화학식 XVIII

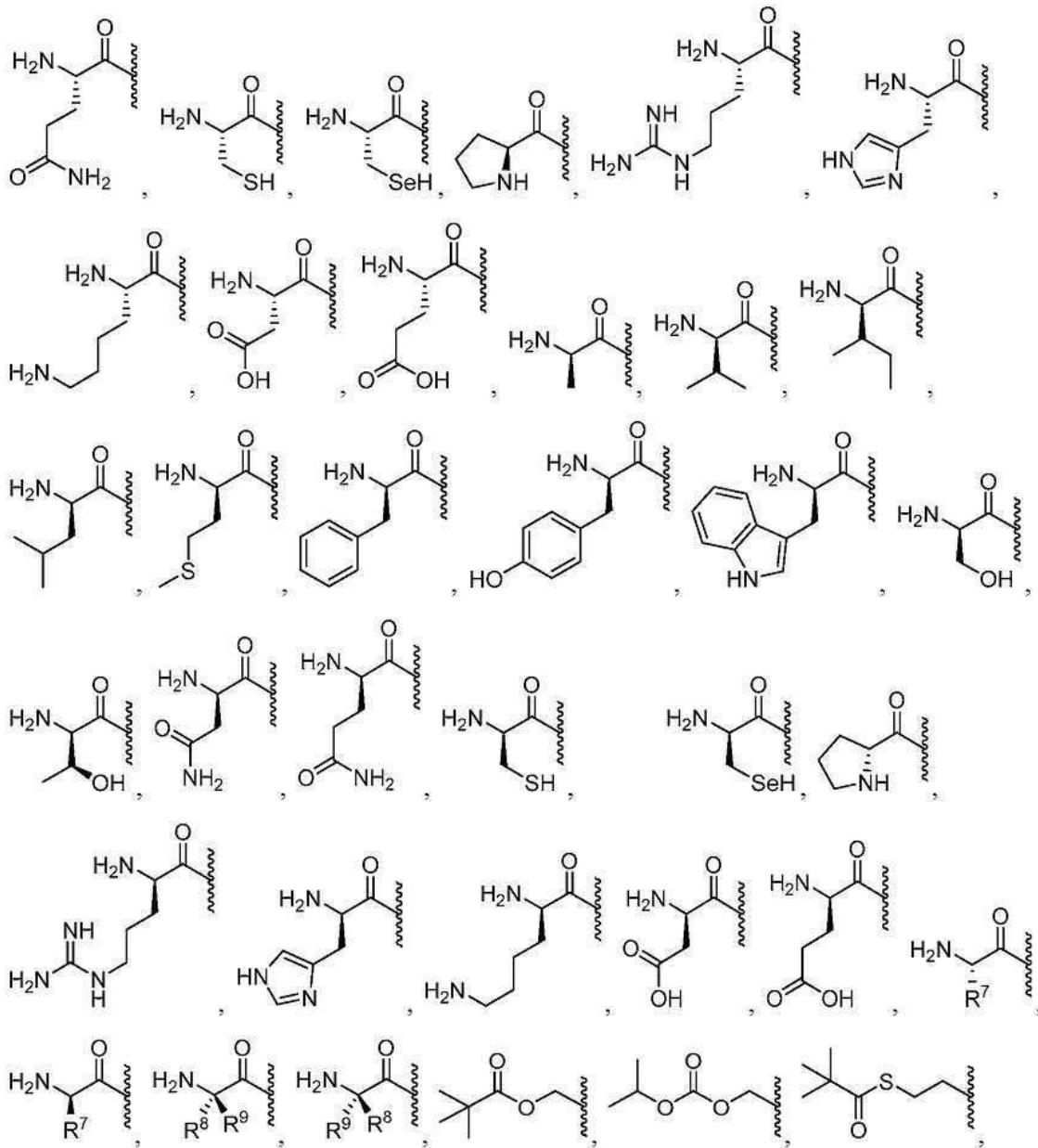
[0476]

식 중,

[0478]

 R^1 은 다음의:

[0479]



[0480]

선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카밤산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설페닐, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

R^6 은 수소, C_1-C_7 n-알킬, C_9-C_{22} n-알킬, 선택적으로 치환된 C_8 n-알킬, 분지형 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, $-O(C_1-C_6$ n-알킬), $-O(C_8-C_{21}$ n-알킬), 선택적으로 치환된 $-O(C_7$ n-알킬), $-O$ (분지형 알킬) 카보사이클로옥시, 헤�테로카보

사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{n-알킬})$, $-\text{NH}(\text{C}_8\text{-}\text{C}_{21}\text{n-알킬})$, 선택적으로 치환된 $-\text{NH}(\text{C}_7\text{n-알킬})$, $-\text{NH}(\text{분지형 알킬})$ (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0483] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알콕시, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0484] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알콕시, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0485] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알콕시, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0486] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0487] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0488] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알콕시, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤�테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0489] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알콕시, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시

시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0490] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

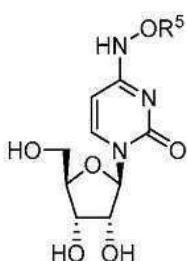
[0491] 화학식 XVIII의 예시된 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0492] 화학식 XVIII의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0493] 화학식 XVIII의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0494] 화학식 XVIII의 예시된 실시형태에서, R⁹는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0495] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:

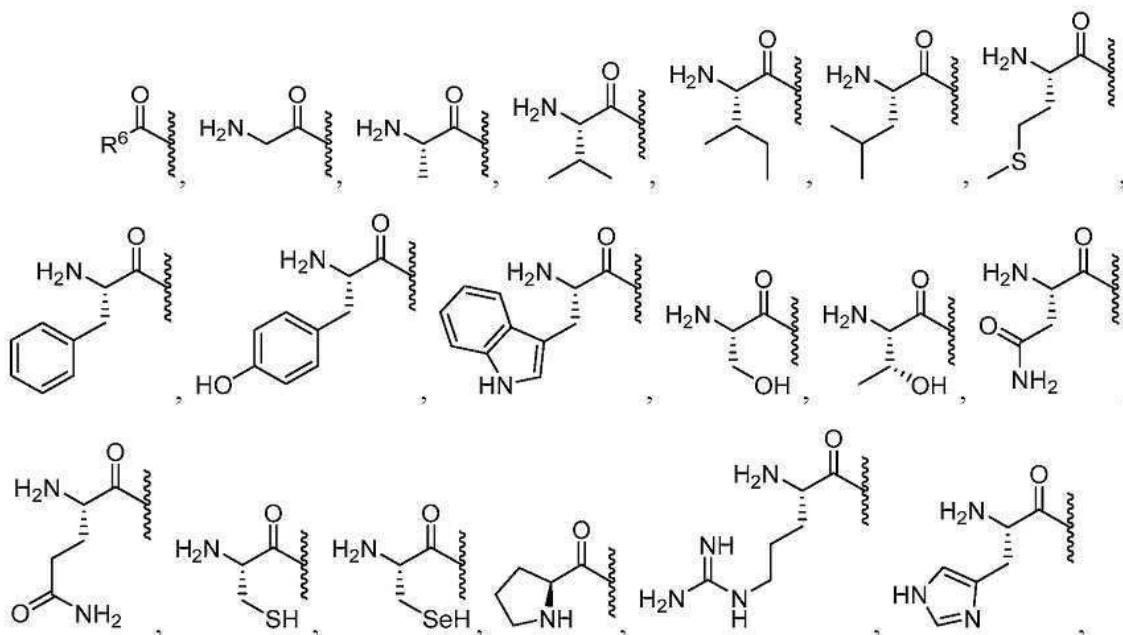


화학식 XIX

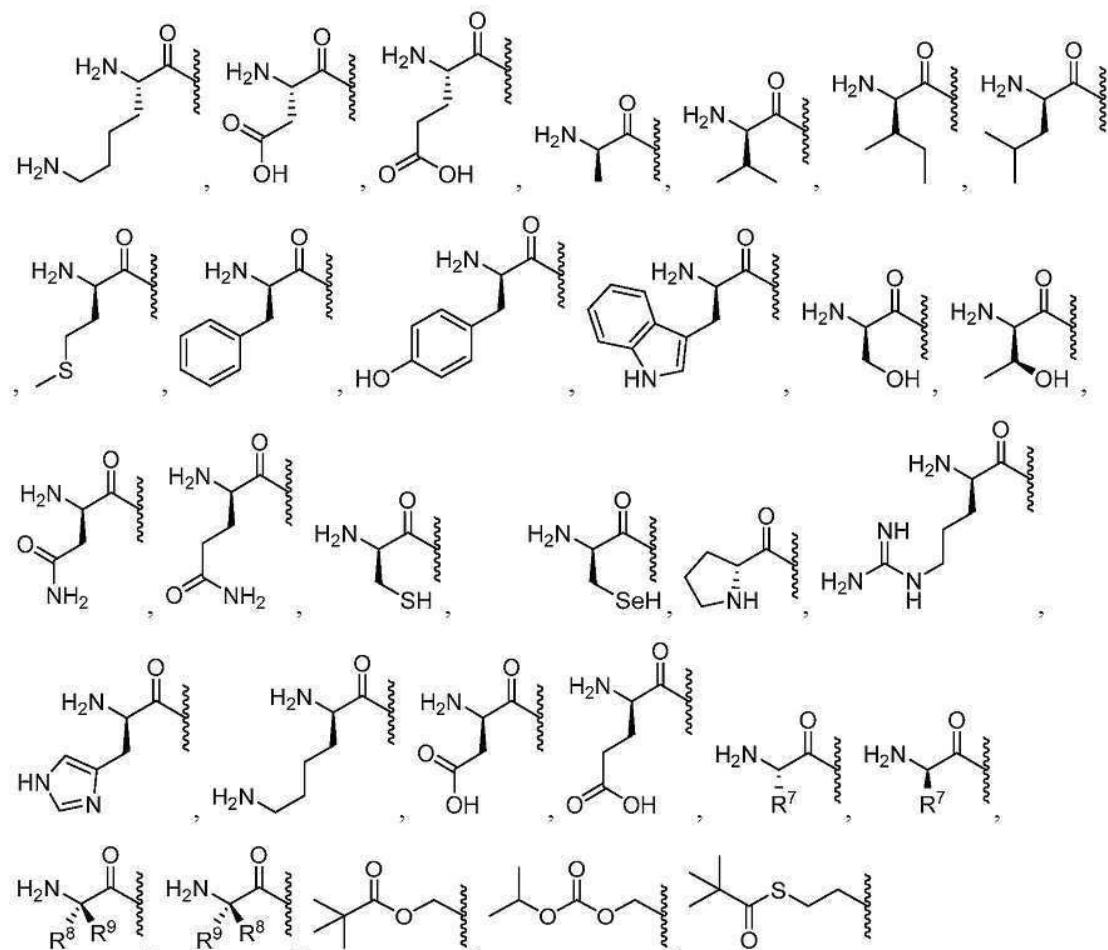
[0496]

식 중,

[0498]

 R^5 는 다음의:

[0499]



[0500]

선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-

이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카밤이미데이트, 선택적으로 치환된 카밤이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되되, R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0502] R^6 은 수소, C_2-C_7 n-알킬, 선택적으로 치환된 C_8 n-알킬, C_9-C_{22} n-알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C_3-C_9 사이클로알킬, $C_{11}-C_{22}$ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{10} 사이클로알킬, 사이클로알켄일, $-O(C_1-C_6$ n-알킬), $-O$ (선택적으로 치환된 C_7 n-알킬), $-O(C_8-C_{21}$ n-알킬), $-O$ (분지형 알킬), 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, $-N(C_2-C_{21}$ n-알킬)₂, $-N$ (선택적으로 치환된 C_1 알킬)₂, $-NH$ (선택적으로 치환된 C_1 알킬), $-NH(C_2-C_6$ n-알킬), $-NH$ (선택적으로 치환된 C_7 n-알킬), $-NH(C_8-C_{15}$ n-알킬), $-NH$ (선택적으로 치환된 C_{16} n-알킬), $-NH(C_{17}$ n-알킬), $-NH$ (선택적으로 치환된 C_{18} n-알킬), $-NH(C_{19}-C_{21}$ n-알킬), $-NH$ (분지형 알킬), $-N$ (분지형 알킬)₂, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 선택적으로 치환된 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R^6 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0503] R^7 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^7 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0504] R^8 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^8 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되며;

[0505] R^9 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^9 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0506] R^7 , R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소 및 α -탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0507] R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 α -탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0508] R^{10} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R^{10} 은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{11} 로 선택적으로 치환되며;

[0509] R^{11} 은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로겐, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬_2 아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0510] 지질은 C_{11} - C_{22} 의 고차의 알킬, C_{11} - C_{22} 의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

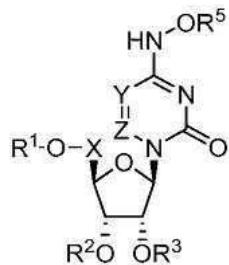
[0511] 화학식 XIX의 예시된 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

[0512] 화학식 XIX의 예시된 실시형태에서, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0513] 화학식 XIX의 예시된 실시형태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0514] 화학식 XIX의 예시된 실시형태에서, R^9 는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0515] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약제학적 또는 생리학적 염에 관한 것이다:



화학식 **XX**

[0516]

식 중,

[0518]

X는 CH_2 , CHCH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CHF , CF_2 , 또는 CD_2 이고;

[0519]

Y는 N 또는 CR'이며;

[0520]

Z 는 N 또는 CR^n 이고;

[0521]

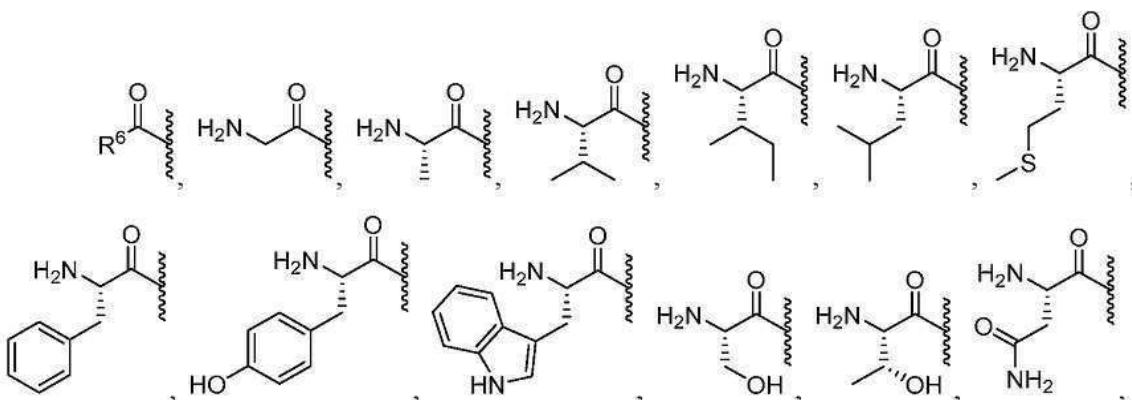
R' 는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알켄일, 알킬일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 카보닐이되, R' 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

[0522]

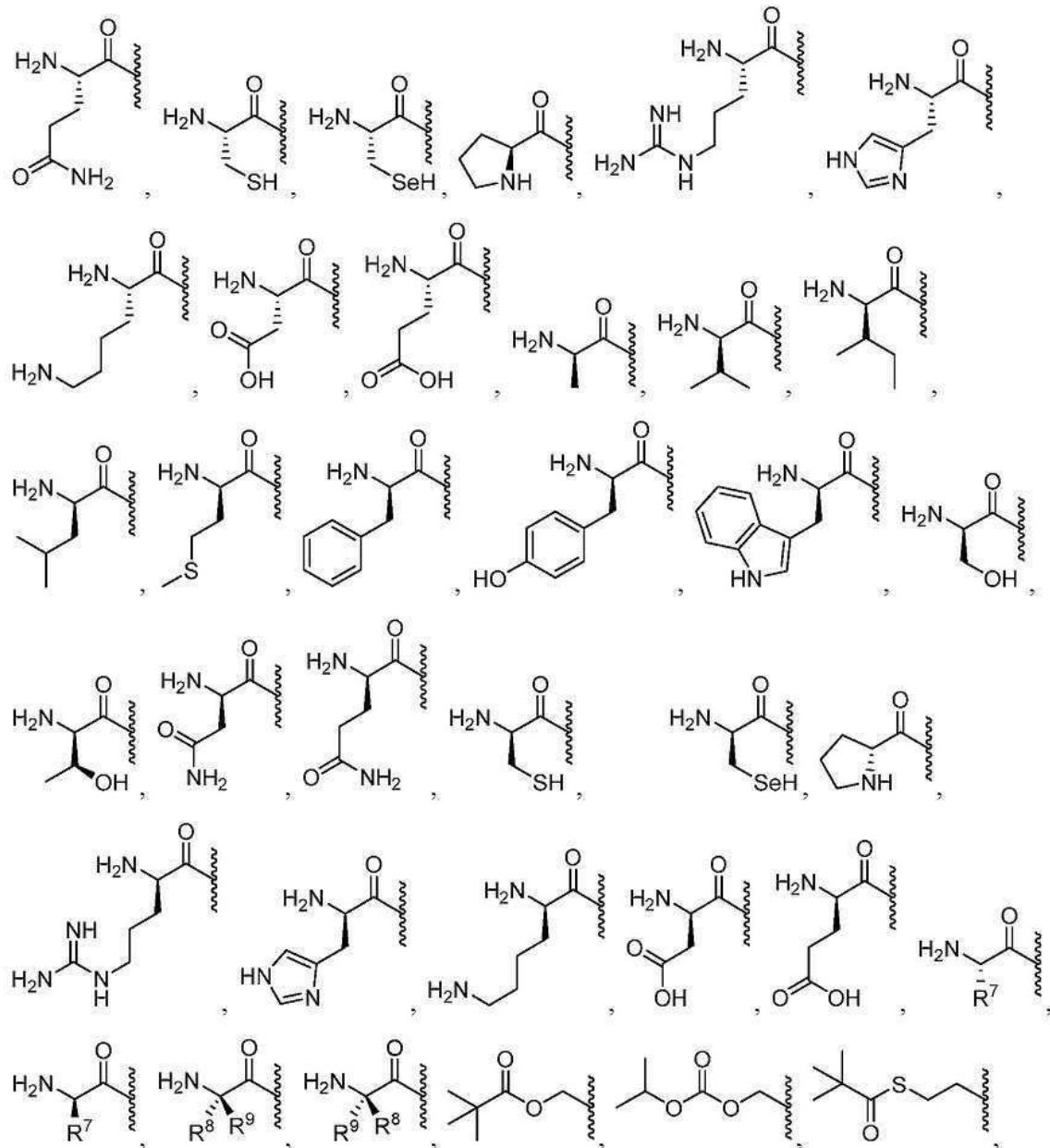
R"는 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 티올, 알킬, 알케일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 하이드록실, 티올 또는 카보닐이되, R'는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0523]

R^1, R^2, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 H ,



[0524]



[0525]

선택적으로 치환된 에스터, 선택적으로 치환된 분지된 에스터, 선택적으로 치환된 탄산염, 선택적으로 치환된 카bam산염, 선택적으로 치환된 티오에스터, 선택적으로 치환된 분지된 티오에스터, 선택적으로 치환된 티오탄산염, 선택적으로 치환된 S-티오탄산염, 선택적으로 치환된 다이티오탄산염, 선택적으로 치환된 티오카bam산염, 선택적으로 치환된 옥시메톡시카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메톡시티오카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸카보닐, 선택적으로 치환된 옥시메틸티오카보닐, L-아미노산 에스터, D-아미노산 에스터, N-치환된 L-아미노산 에스터, N,N-이치환된 L-아미노산 에스터, N-치환된 D-아미노산 에스터, N,N-이치환된 D-아미노산 에스터, 선택적으로 치환된 설펜일, 선택적으로 치환된 이미데이트, 선택적으로 치환된 하이드라조네이트, 선택적으로 치환된 옥심일, 선택적으로 치환된 이미딘일, 선택적으로 치환된 이미딜, 선택적으로 치환된 아미날, 선택적으로 치환된 헤미아미날, 선택적으로 치환된 아세탈, 선택적으로 치환된 헤미아세탈, 선택적으로 치환된 카본이미데이트, 선택적으로 치환된 티오카본이미데이트, 선택적으로 치환된 카본이미딜, 선택적으로 치환된 카bam이미데이트, 선택적으로 치환된 카bam이미딜, 선택적으로 치환된 티오아세탈, 선택적으로 치환된 S-아실-2-티오에틸, 선택적으로 치환된 비스-(아실옥시벤질)에스터, 선택적으로 치환된 (아실옥시벤질)에스터, 및 BAB-에스터로부터 선택되어, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;

단, R^1 , R^2 , R^3 및 R^5 는 모두 H가 아니며;

R^6 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클릴이다.

클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 사이아노, 또는 지질이되, R⁶은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0529] R⁷은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁷은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0530] R⁸은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁸은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되며;

[0531] R⁹는 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R⁹은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0532] R⁷, R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α-탄소 및 α-탄소에 부착된 아미노기를 갖는 고리를 형성할 수 있으며;

[0533] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 α-탄소와 함께 고리를 형성할 수 있고;

[0534] R¹⁰은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시, 헤�테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤�테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤�테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤�테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤�테로아릴티오, 헤�테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄일티오, 알렌일, 설핀일, 설파모일, 설폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이되, R¹⁰은 하나 이상의, 동일 또는 상이한 R¹¹로 선택적으로 치환되며;

[0535] R¹¹은 중수소, 하이드록시, 아지도, 티올, 아미노, 사이아노, 할로젠, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 알콕시, 카보사이클로옥시

시, 헤테로카보사이클로옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클로옥시, 사이클로알콕시, 사이클로알켄옥시, 알킬아미노, (알킬)₂아미노, 카보사이클아미노, 헤테로카보사이클아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로사이클아미노, 사이클로알크아미노, 사이클로알켄아미노, 알킬티오, 카보사이클릴티오, 헤테로카보사이클릴티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릴티오, 사이클로알킬티오, 사이클로알켄틸티오, 알렌일, 셀핀일, 셀파모일, 셀폰일, 지질, 나이트로, 또는 카보닐이고; 그리고

[0536] 지질은 C₁₁-C₂₂의 고차의 알킬, C₁₁-C₂₂의 고차의 알콕시, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 알킬기로 치환된 아릴, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지질이다.

[0537] 화학식 XX의 예시된 실시형태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 및 N,N-다이프로필아미노이다.

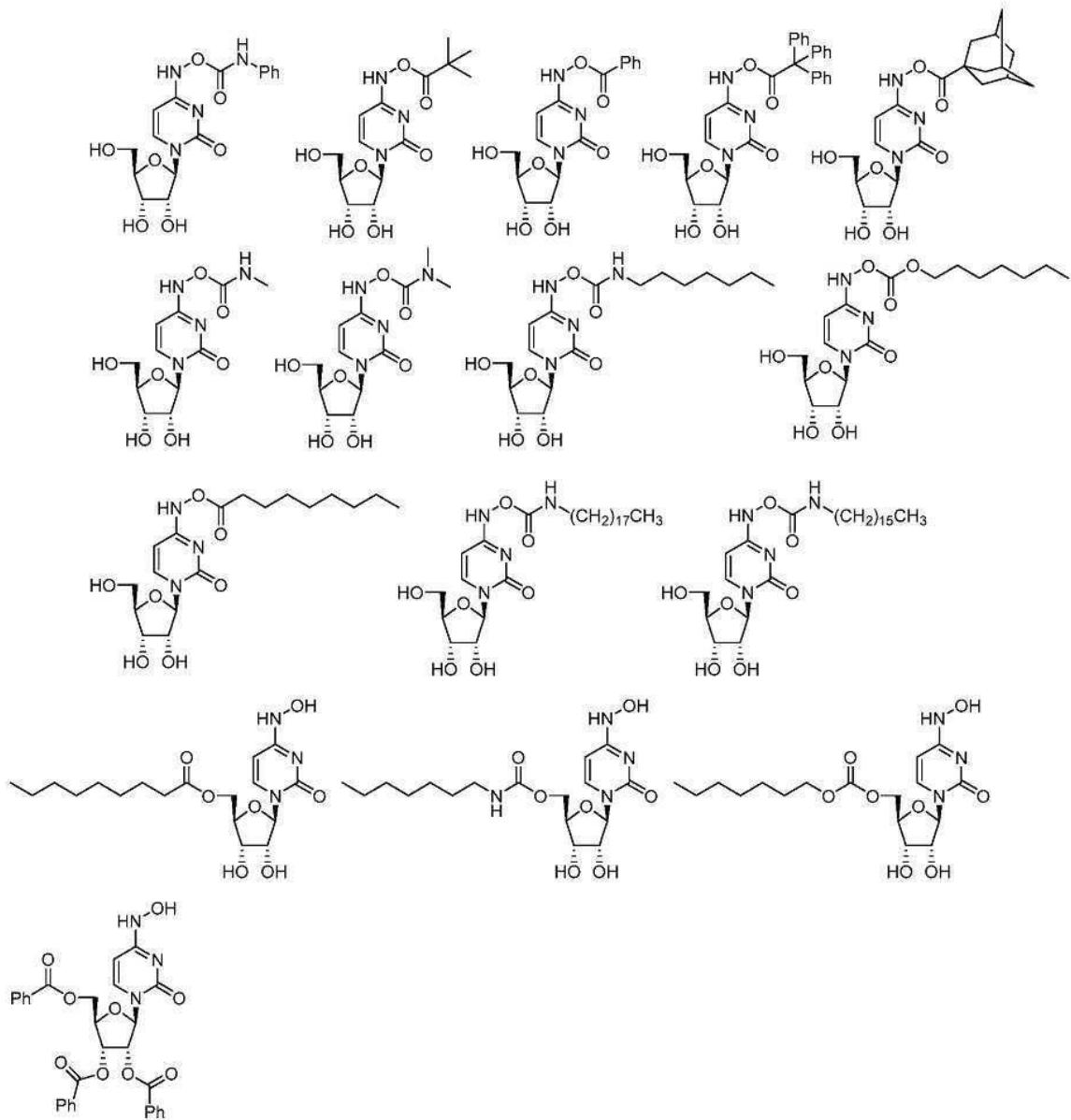
[0538] 화학식 XX의 예시된 실시형태에서, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0539] 화학식 XX의 예시된 실시형태에서, R⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

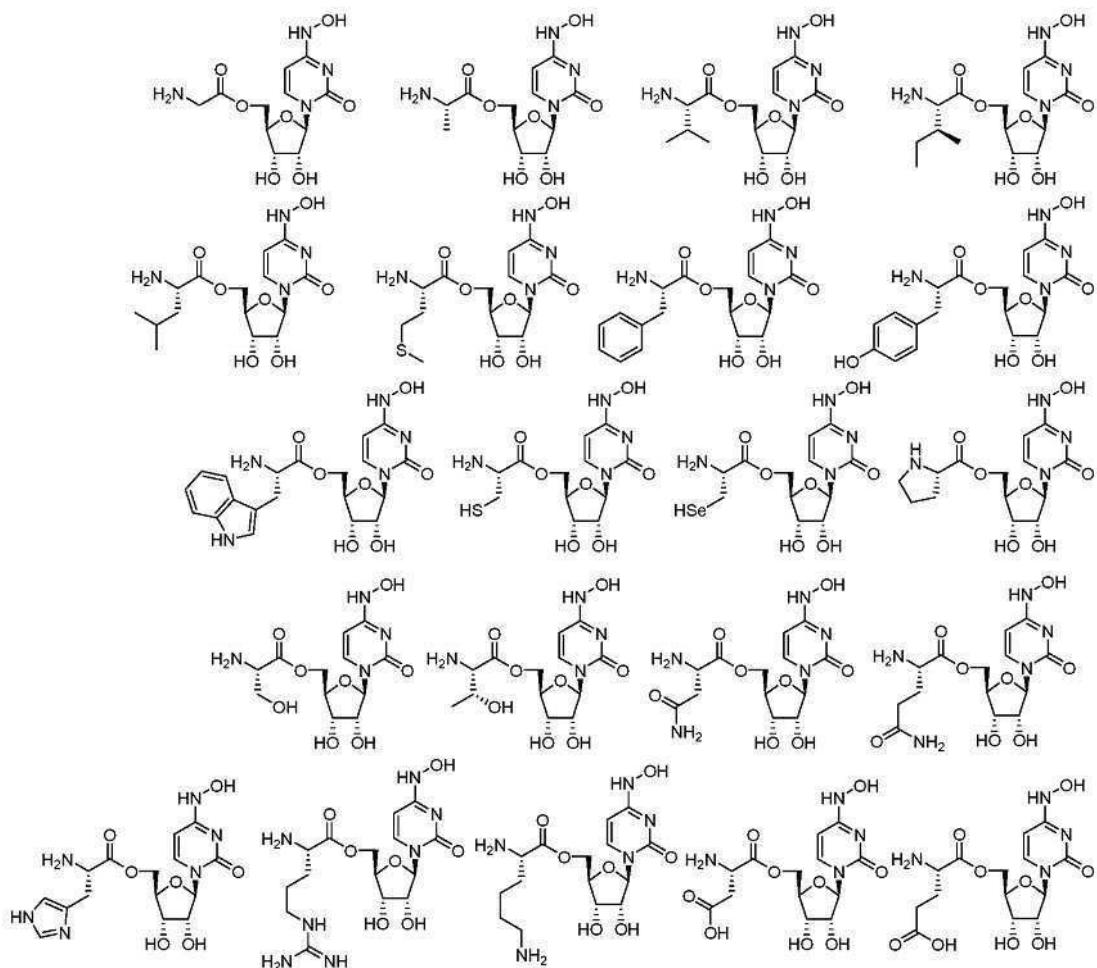
[0540] 화학식 XX의 예시된 실시형태에서, R⁹는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, s-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 3-펜틸, 헥실, t-헥실, 4-헵틸, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐 2,6-다이메틸페닐, 아이소프로폭사이드, tert-뷰톡사이드, N-프로필아미노, N-아이소프로필아미노, N-tert-뷰틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-다이에틸아미노 또는 N,N-다이프로필아미노이다.

[0541]

특정 실시형태에서, 화학식 XX의 화합물은 다음의 구조 중 하나가 아니다:

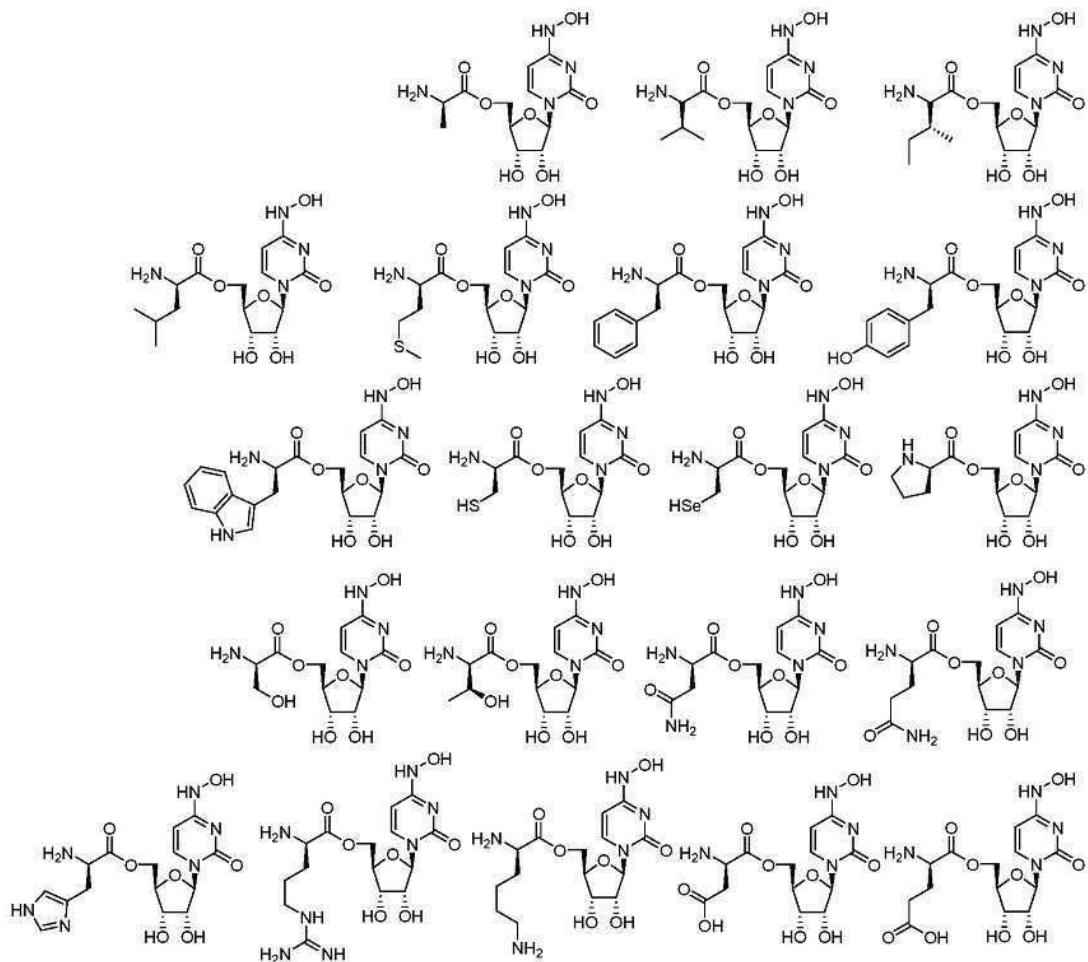


[0542]



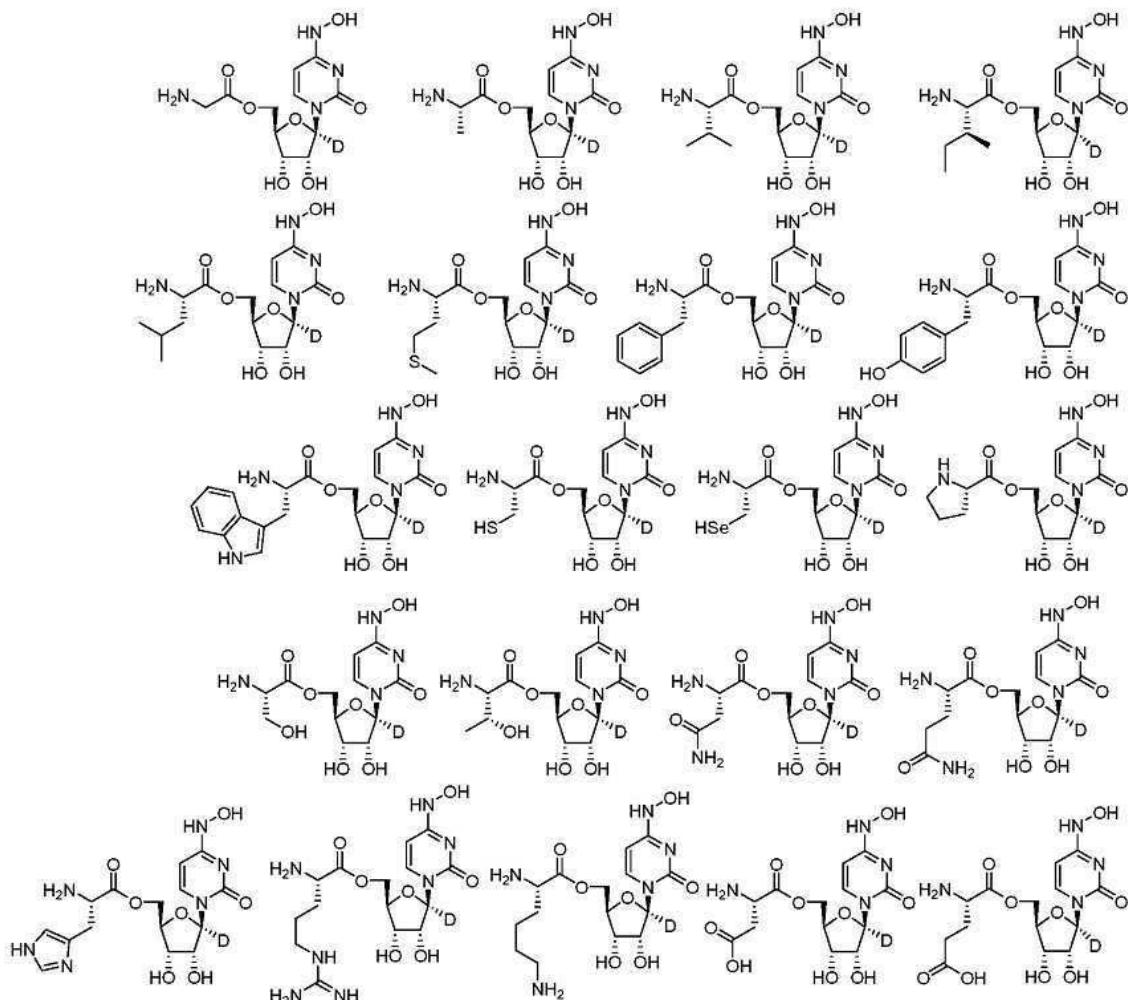
[0543]

[0544] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0545]

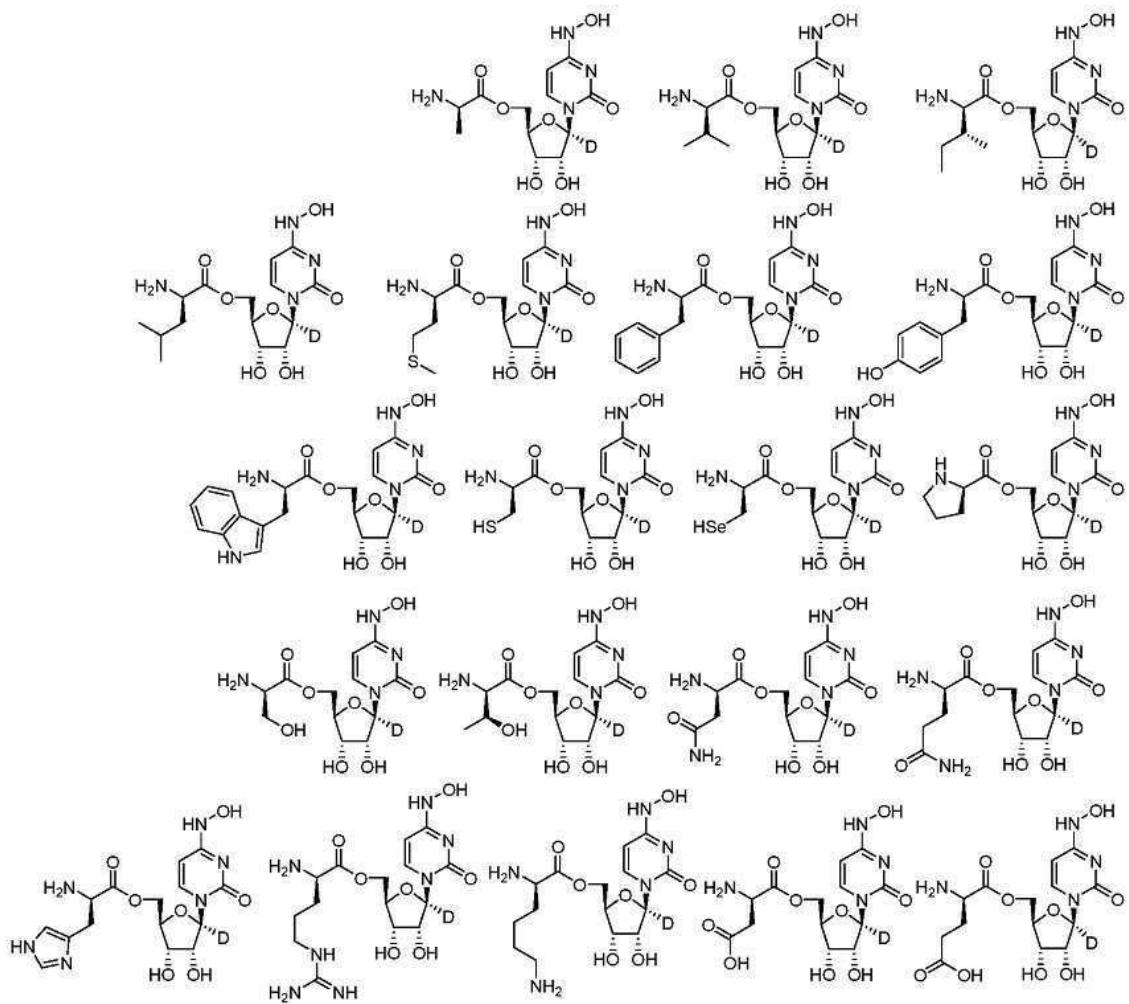
[0546] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0547]

[0548]

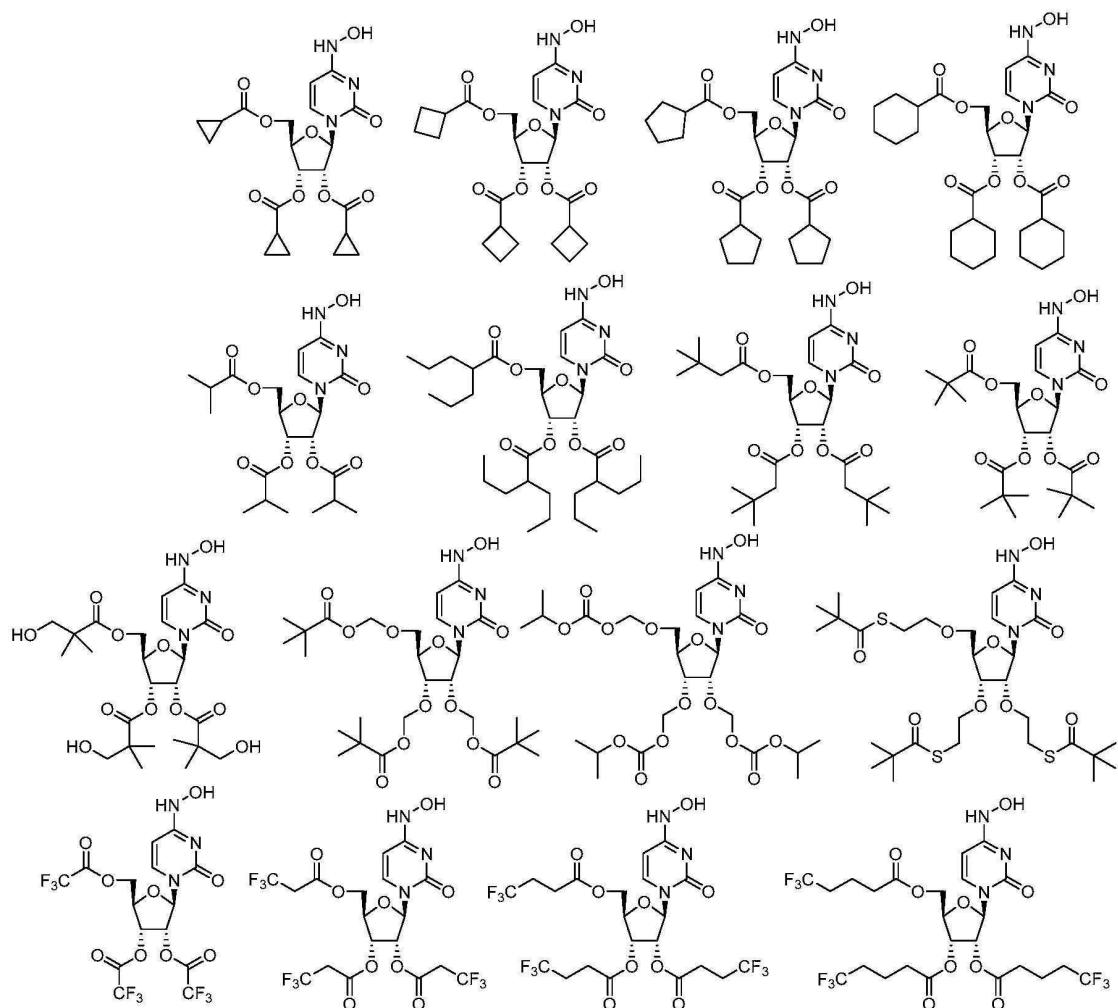
예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0549]

[0550]

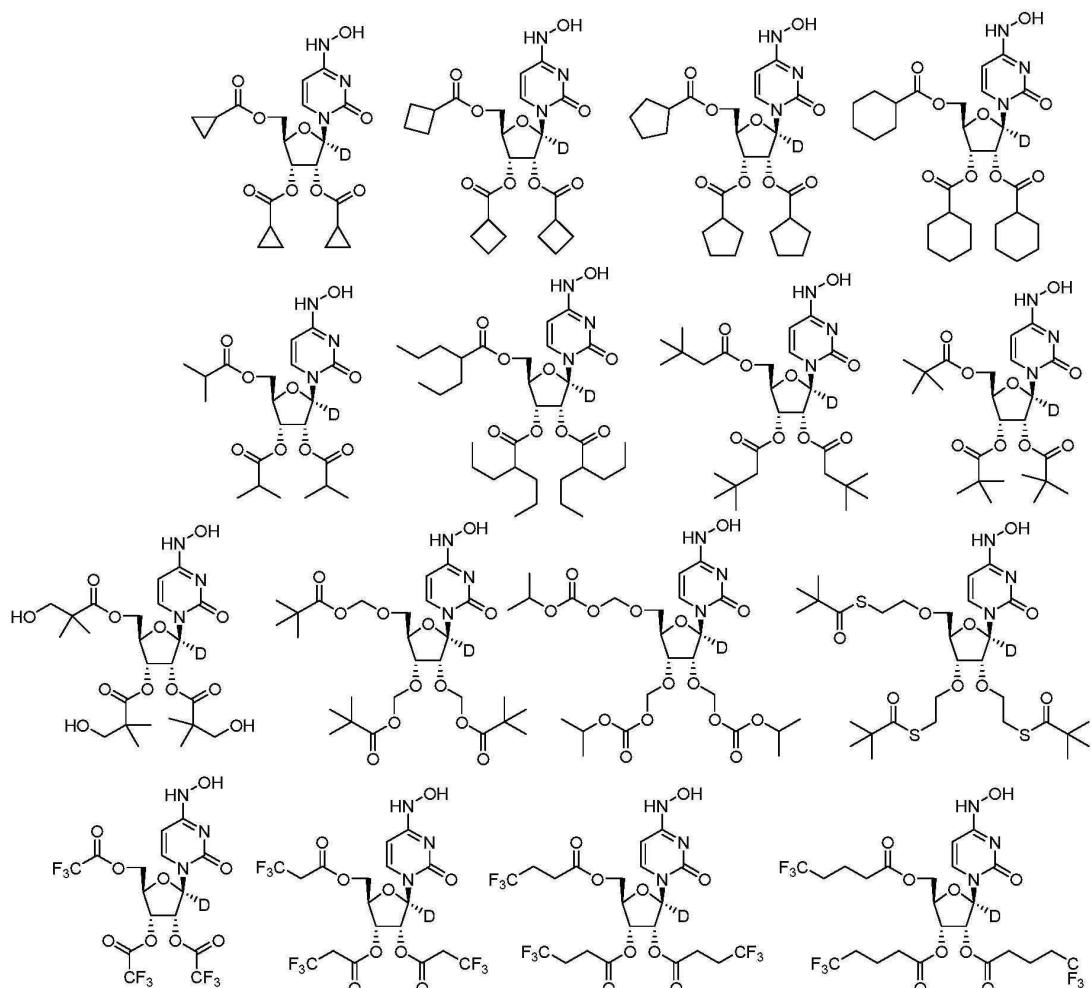
예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0551]

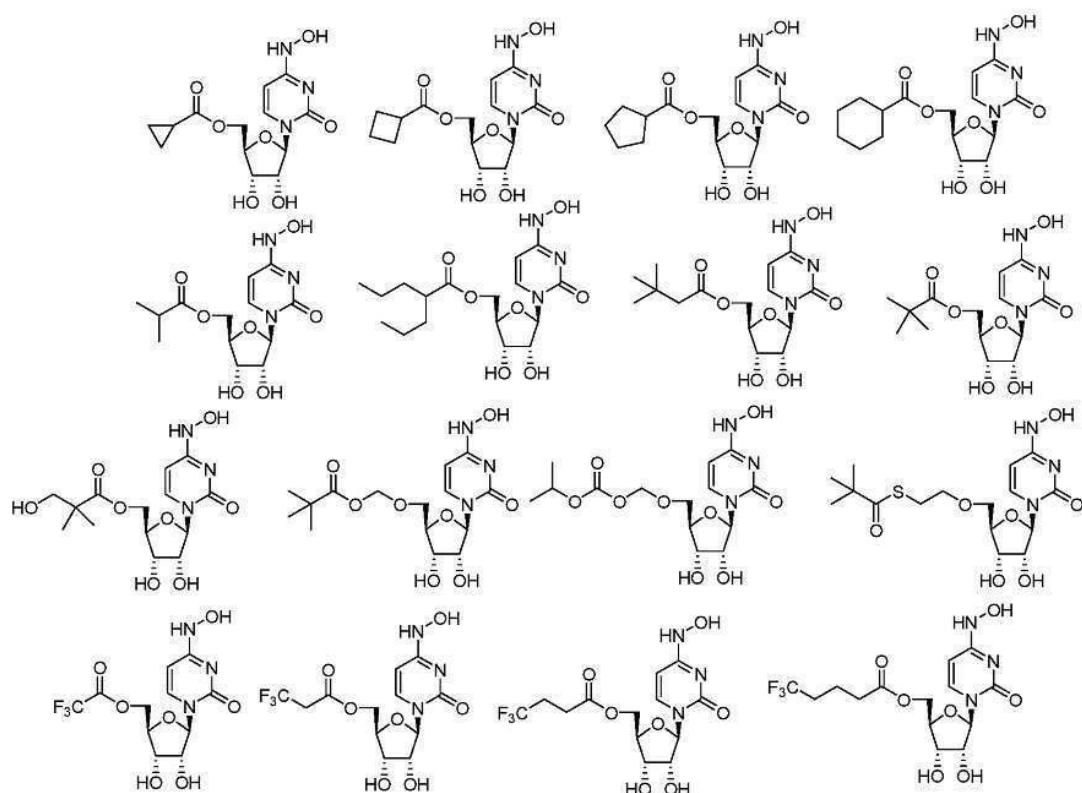
[0552]

예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0553]

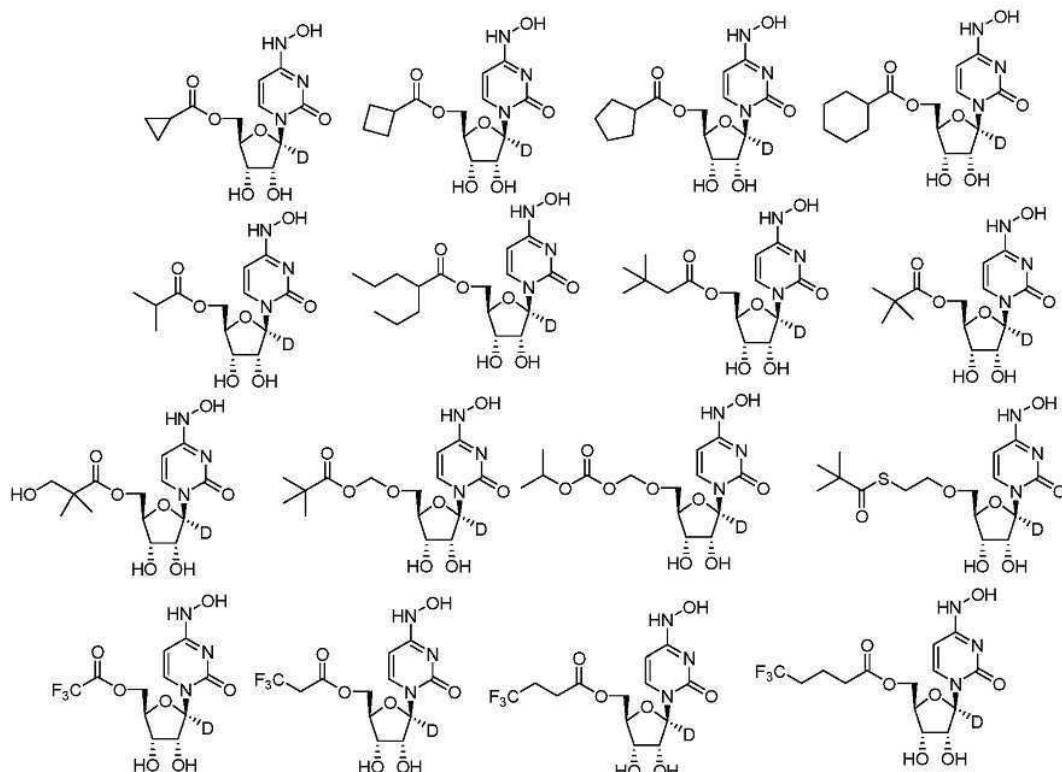
예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0555]

[0556]

예시적인 실시형태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0557]

[0558] 사용 방법

[0559]

특정 실시형태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 특정 예시적 실시형태에서, 지카 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법이 제공되며, 상기 방법은 지카 바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0560]

특정 실시형태에서, 바이러스 감염은 알파바이러스, 플라비바이러스(Flavivirus) 또는 코로나바이러스(Coronavirus) 오쏘믹소비리대(orthomyxoviridae) 또는 파라믹소비리대(paramyxoviridae), 또는 RSV, 인플루엔자, 포와산(Powassan) 바이러스 또는 필로비리대 또는 에볼라(ebola)이거나, 이들에 의해 야기된다.

[0561]

특정 실시형태에서, 바이러스 감염은 MERS 코로나바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스, 서부 말 뇌염 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 바이러스, 로스 강 바이러스, 바마 포레스트 바이러스, 포와산 바이러스, 지카 바이러스 및 치쿤군야 바이러스로부터 선택된 바이러스이거나, 이들에 의해 야기된다. 특정 예시적 실시형태에서, 바이러스 감염은 지카 바이러스이거나, 이에 의해 야기된다.

[0562]

특정 실시형태에서, 화합물은 폐를 통한 흡입에 의해 투여된다.

[0563]

일부 실시형태에서, 대상체는 아형 H1N1, H3N2, H7N9 또는 H5N1을 비롯한 A형 인플루엔자 바이러스, B형 인플루엔자 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스, 로타바이러스 A, 로타바이러스 B, 로타바이러스 C, 로타바이러스 D, 로타바이러스 E, 인간 코로나바이러스, SARS 코로나바이러스, MERS 코로나바이러스, 인간 아데노바이러스 유형(HAdV-1 내지 55), 인간 파필로마바이러스(HPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 및 59형, 파보바이러스 B19, 전염성 연속종 바이러스, JC 바이러스(JCV), BK 바이러스, 메르켈 세포 폴리오마바이러스, 콕사키 A 바이러스, 노로바이러스, 루벨라 바이러스, 립프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV), 맹기 바이러스, 지카 바이러스, 치쿤군야, 동부 말 뇌염 바이러스(EEEV), 서부 말 뇌염 바이러스(WEEV), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV), 로스 강 바이러스, 바마 포레스트 바이러스, 황열 바이러스, 홍역 바이러스, 유행성이하선염 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유역 바이러스, 캘리포니아 뇌염 바이러스, 한타바이러스, 광견병 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 단순 포진 바이러스-1(HSV-1), 단순 포진 바이러스-2(HSV-2), 대상포진 바이러스(VZV), 앰스타인-바르 바이러스(EBV), 거대세포바이러스(CMV), 림프친화성 포진 바이러스, 로세올로바이러스,

또는 카포시 육종-관련 헤르페스바이러스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, E형 간염 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV), 인간 T-림프친화성 바이러스 I형(HTLV-1), 프렌드 비장 병소-형성 바이러스(SFFV) 또는 숙주와 세포증식 MuLV-관련 바이러스(XMRV)의 위험에 있거나, 이들의 증상을 나타내거나, 이들로 진단된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 지카 바이러스 감염의 위험에 있거나, 이의 위험에 있거나, 이들의 증상을 나타내거나, 이것으로 진단된다.

[0564] 특정 실시형태에서, 대상체는 아형 H1N1, H3N2, H7N9, H5N1(저병원성) 및 H5N1(고병원성)을 비롯한 A형 인플루엔자 바이러스, B형 인플루엔자 바이러스, 인플루엔자 C 바이러스, 로타바이러스 A, 로타바이러스 B, 로타바이러스 C, 로타바이러스 D, 로타바이러스 E, SARS 코로나바이러스, MERS-CoV, 인간 아데노바이러스 유형(HAdV-1 내지 55), 인간 과필로마바이러스(HPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 및 59형, 파보바이러스 B19, 전염성 연속종 바이러스, JC 바이러스(JCV), BK 바이러스, 메르켈 세포 폴리오마바이러스, 콕사키 A 바이러스, 노로바이러스, 루멜라 바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV), 황열 바이러스, 홍역 바이러스, 유행성이하선염 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1 및 3, 유역 바이러스, 치쿤군야, 동부 말 뇌염 바이러스(EEEV), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(VEEV), 서부 말 뇌염 바이러스(WEEV), 캘리포니아 뇌염 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 리프트 계곡열 바이러스(RVfv), 한타바이러스, 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4, 지카 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 타카리베 바이러스, 주닌(Junin), 광견병 바이러스, 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스, 아데노바이러스, 단순 포진 바이러스-1(HSV-1), 단순 포진 바이러스-2(HSV-2), 대상포진 바이러스(VZV), 앰스타인-바르 바이러스(EBV), 거대세포바이러스(CMV), 림프친화성 포진 바이러스, 로세올로바이러스 또는 카포시 육종-관련 헤르페스바이러스, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, E형 간염 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)로 진단된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 지카 바이러스 감염으로 진단된다.

[0565] 특정 실시형태에서, 대상체는 위장염, 급성 호흡기 질환, 중증 급성 호흡기 증후군, 바이러스성 질환 후 피로 증후군, 바이러스성 출혈열, 후천성 면역결핍 증후군 또는 간염으로 진단된다.

제형

[0566] 예시적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 본 명세서에 기재된 예시적인 화합물을 포함한다.

[0567] 특정 예시적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 이하에 일반적으로 기재되는 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하거나, 이의 형태이다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 및/또는 무기산의 일부 바람직하지만, 비제한적인 예는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 아세트산 및 시트르산뿐만 아니라 그 자체로 공지된 다른 약제학적으로 허용 가능한 산이다(이에 대해 이하에 언급되는 참고문헌을 참조함).

[0568] 예시적인 화합물이 산성기뿐만 아니라 염기성기를 함유할 때, 화합물은 또한 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 내부의 염을 형성할 수 있다. 예시적인 화합물이 수소-공여 혜테로원자(예를 들어, NH)를 함유할 때, 염은 문자 내의 염기성기 또는 원자에 대한 상기 수소 원자의 전달에 의해 형성된 이성질체를 이루는 것으로 상정된다.

[0569] 예시적인 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 이의 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 적합한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세트산염, 아디프산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염/탄산염, 중황산염/황산염, 봉산염, 카밀산염, 시트르산염, 사이클람산염, 에디실산염, 에실산염, 폼산염, 푸마르산염, 글루셉坦산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 헥사플루오로인산염, 히벤즈산염, 염산/염화물, 브로민화수소산/브로민화물, 아이오딘화수소/아이오딘화물, 이세타이오네이트, 쟁산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메실산염, 메틸황산염, 나프틸산염, 2-납실산염, 니코틴산, 질산염, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산염/인산수소/인산이수소, 파일오글루탐산, 당산염, 스테아르산염, 석신산염, 타닌산염, 타르타르산염, 토실산염, 트라이플루오로아세트산염 및 시노포에이트(xinofoate) 염을 포함한다. 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 알기닌, 벤자린, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연염을 포함한다. 산 및 염기의 혜미염은 또한, 예를 들어, 혜미황산염 및 혜미칼슘염을 형성할 수 있다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)] 참조.

[0570] 예시적인 화합물의 생리학적으로 허용 가능한 염은 질환의 치료 또는 예방을 위해 화합물이 투여되는 대상체에

서 내부에서 형성되는 것이다. 적합한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 망간, 담즙염의 염을 포함한다.

[0572]

예시적인 화합물은 프로드러그 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 포유류 대상체에게 투여될 때 활성 모 약물을 방출시키는 공유 결합된 담체를 포함할 수 있다. 프로드러그는 변형이 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되는 방법으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드러그는, 예를 들어, 대상체에게 투여될 때 절단되어 유리 하이드록실기를 형성하는 임의의 기에 하이드록실기가 결합된 화합물을 포함한다. 프로그리그의 예는 화합물에서 알코올 작용기의 아세트산염, 품산염 및 벤조산염 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 프로드러그로서 화합물을 구조화하는 방법은 문헌[Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006)]에서 찾을 수 있다. 전형적인 프로드러그는 가수분해 효소에 의한 프로드러그의 전환, 아마이드, 락탐, 웹타이드, 카복실산 에스터, 에폭사이드의 가수분해 또는 무기산의 에스터 절단에 의해 활성 대사물질을 형성한다.

[0573]

예시적인 실시형태에서, 약제학적 조성물은 유효량의 예시적인 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 용도를 위해, 화합물은 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 아쥬반트, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 약제학적으로 활성인 화합물을 포함하는 약제학적 제제로서 제형화될 수 있다. 제제는, 원한다면, 필요한 멸균 조건 하에서, 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 조합하여, 본 개시내용에 따른 적어도 1종의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하는 것을 보통 수반하는 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 또한 미국 특허 제6,372,778호, 미국 특허 제6,369,086호, 미국 특허 제6,369,087호 및 미국 특허 제6,372,733호 및 상기 언급한 추가적인 참고문헌뿐만 아니라 표준 교재, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판을 참조한다. 개시된 약제학적 조성물은 단위 투약형태일 수 있으며; 선택적으로 제품 정보 및/또는 사용을 위한 설명서를 포함하는 하나 이상의 리플렛과 함께, 예를 들어, 박스, 블리스터, 바이알, 보틀, 사쉐, 앰플로 또는 임의의 다른 적합한 단일 용량 또는 다회 용량 홀더 또는 용기(적절하게 라벨링될 수 있음)에 적합하게 패키징될 수 있다. 일반적으로, 이러한 단위 투약량은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물의 1 내지 1000mg, 보통 5 내지 500mg, 예를 들어, 단위 투약량 당 약 10, 25, 50, 100, 200, 300 또는 400mg을 함유할 것이다.

[0574]

화합물은 주로 사용되는 구체적 제제에 따라서 경구, 눈, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비강내 경로를 비롯한 다양한 경로로 투여될 수 있다. 화합물은 일반적으로 "유효량"으로 투여될 것이며, 이는 적합한 투여 시, 이것이 투여되는 대상체에서 목적하는 치료적 또는 예방적 효과를 달성하는 데 충분한 화합물의 임의의 양을 의미한다. 보통, 예방 또는 치료될 병태 및 투여 경로에 따라서, 이러한 유효량은 보통 0.01 내지 1000mg/kg 환자의 체중/일, 더 흔하게는 0.1 내지 500mg, 예컨대 1 내지 250mg, 예를 들어, 약 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 또는 250mg/kg 환자 체중/일일 것이며, 이는 단일의 1일 용량으로서 투여되고, 1회 이상의 매일의 용량으로 나누어질 수 있다. 투여될 양(들), 투여 경로 및 추가적인 치료 요법은 환자의 연령, 성별 및 일반적 병태 및 치료될 질환/증상의 특성 및 중증도와 같은 인자에 따라서 치료하는 임상의에 의해 결정될 수 있다. 미국 특허 제6,372,778호, 미국 특허 제6,369,086호, 미국 특허 제6,369,087호 및 미국 특허 제6,372,733호 및 상기 언급한 추가적인 참고문헌뿐만 아니라 표준 교재, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판을 참조한다.

[0575]

도입 방식에 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은 다양한 방법으로 제형화될 수 있다. 하나 이상의 화합물을 함유하는 제형은 다양한 약제학적 형태, 예컨대 과립, 정제, 캡슐, 좌약, 분말, 제어 방출 제형, 혼탁액, 에멀션, 크림, 젤, 연고, 살브, 로션 또는 에어로졸 등으로 제조될 수 있다. 특정 실시형태에서, 제형은 단순하고, 바람직하게는 경구의, 정확한 투약량의 투여에 적합한 고체 투약 형태로 사용된다. 경구 투여를 위한 고체 투약 형태는 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 또는 비젤라틴 캡슐 및 당의정을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 그러나, 액체 투약 형태, 예컨대 용액, 시럽, 혼탁액, 진탕 등이 또한 이용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 제형은 국소로 투여된다. 적합한 국소 제형은 로션, 연고, 크림 및 젤을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직한 실시형태에서, 국소 제형은 젤이다. 다른 실시형태에서, 제형은 비강내로 투여된다.

[0576]

본 명세서에 기재된 화합물 중 하나 이상을 함유하는 제형은 안전하고 유효한 것으로 간주되는 물질로 구성된 약제학적으로 허용 가능한 담체를 이용하여 제조될 수 있고, 바람직하지 않은 생물학적 부작용 또는 원치 않는 상호작용을 야기하는 일 없이 개체에게 투여될 수 있다. 담체는 활성 성분 또는 성분들 이외의 약제학적 제형으로 존재하는 모든 성분이다. 본 명세서에서 일반적으로 사용되는 바와 같은 "담체"는 희석제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 충전제, pH 변형제, 보존제, 항산화제, 용해도 향상제 및 코팅 조성물을 포함하지만, 이들로 제한되지

않는다.

[0577] 담체는 또한 가소제, 색소, 착색제, 안정제 및 활택제를 포함할 수 있는 코팅 조성물의 모든 성분을 포함한다. 지연 방출, 연장 방출 및/또는 박동성 방출 투약 제형은 문헌["Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman et al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000], 및 문헌["Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6th Edition, Ansel et al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995)]과 같은 표준 참고문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 이들 참고문헌은 정제 및 캡슐 및 정제, 캡슐 및 과립의 지연 방출 투약 형태를 제조하기 위한 담체, 물질, 장비 및 공정에 관한 정보를 제공한다.

[0578] 적합한 코팅 물질의 예는 세룰로스 중합체, 예컨대 세룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 세룰로스, 하이드록시프로필 메틸세룰로스, 하이드록시프로필 메틸세룰로스 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸세룰로스 아세트산염 석신산염; 폴리비닐 아세트산염 프탈레이트, 아크릴산 중합체 및 공중합체, 및 상표명 유드라짓(Eudragit)(상표명)(독일 웨스터슈타트에 소재한 로트 파마(Roth Pharma)) 하에 상업적으로 입수 가능한 메타크릴 수지, 제인, 세린 및 다당류를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0579] 추가적으로, 코팅 물질은 통상적인 담체, 예컨대 가소제, 색소, 착색제, 활택제, 안정화제, 기공 형성제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0580] 약물-함유 정제, 비드, 과립 또는 입자에 존재하는 선택적 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 희석제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 착색제, 안정제 및 계면활성제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. "충전제"로도 지칭되는 희석제는 전형적으로 입자 크기가 정제의 압출 또는 비드 및 과립의 형성을 제공하도록 고체 투약 형태 벌크를 증가시키는 데 필요하다. 적합한 희석제는 인산이칼슘 이수화물, 황산칼슘, 락토스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 세룰로스, 미정질 세룰로스, 카올린, 염화나트륨, 건조 전분, 가수분해 전분, 전호화 전분, 이산화규소, 산화티타늄, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 분당을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0581] 고체 투약 제형에 응집 특성을 부여하기 위한 결합제가 사용되며, 따라서 투약 형태 형성 후에 정제 또는 비드 또는 과립은 무손상으로 남아있다. 적합한 결합제 물질은 전분, 전호화 전분, 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 락토스 및 솔비톨을 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거캔스, 알긴산나트륨, 하이드록시프로필세룰로스, 하이드록시프로필세룰로스, 에틸세룰로스를 비롯한 세룰로스, 및 비검(veegum), 및 합성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아크릴산/폴리메타크릴산 및 폴리비닐피로리돈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0582] 정제 제조를 용이하기 위해 윤활제가 사용된다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 글리세롤 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 광유를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0583] 투여 후에 투약 형태 봉해 또는 "분해"를 용이하게 하기 위해 봉해제가 사용되고, 일반적으로 전분, 전분 글리콜산나트륨, 카복시메틸 전분나트륨, 카복시메틸세룰로스나트륨, 하이드록시프로필 세룰로스, 전호화 전분, 점토, 세룰로스, 알긴산, 검 또는 또는 가교 중합체, 예컨대 가교 PVP(GAF 케미컬 코포레이션(GAF Chemical Corp)으로부터의 폴리플라스돈 XL(Polyplasdone XL))를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0584] 예로서, 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 저해하거나 지연시키기 위해 안정제가 사용된다.

[0585] 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제는 카복실산염, 세론판산염 및 황산염 이온을 함유하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 음이온성 계면활성제의 예는 장쇄 알킬 세포네이트 및 알킬 아릴 세포네이트의 나트륨, 칼륨, 암모늄, 예컨대 도데실벤젠세룰산나트륨; 디아일킬 나트륨 세포석시네이트, 예컨대 도데실벤젠세룰산나트륨; 디아일킬 나트륨 세포석시네이트, 예컨대 나트륨 비스-(2-에틸티옥실)-세포석시네이트; 및 황산알킬, 예컨대 라우릴황산나트륨을 포함한다. 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 화합물, 예컨대 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디아메틸벤질 염화암모늄, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛 아민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 글리콜 모노스테아르산염, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아르산염, 글리세릴 스테아르산염, 폴리글리세릴-4-올리에이트, 솔비탄 아실레이트, 수크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리솔베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에터, PEG-1000 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌 트라이데실 에터, 폴리프로필렌 글리콜 뷰틸 에터, 폴록사며(POLOXAMER)(상표명) 401, 스테아릴 모노아이소프로판올아마이드, 및 폴리옥시에틸렌 수소화된 텔로 아마이드를

포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예는 N-도데실- β -알라닌 나트륨, N-라우릴- β -이미노다이프로피온나트륨, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 설포베타인을 포함한다.

[0586] 원한다면, 정제, 비드, 과립 또는 입자는 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 염료, pH 완충제 또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0587] 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 및/또는 다른 물질에 대한 예시적인 화합물의 농도는 약 0.5 내지 약 100중량%(중량 백분율)로 변할 수 있다. 경구 사용을 위해, 약제학적 조성물은 일반적으로 약 5 내지 약 100중량%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 다른 용도를 위해, 약제학적 조성물은 일반적으로 약 0.5 내지 약 50중량%의 활성 물질을 가질 수 있다.

[0588] 본 명세서에 기재된 조성물은 변형된 또는 제어된 방출을 위해 제형화될 수 있다. 제어된 방출 투약 형태의 예는 연장된 방출 투약 형태, 지연된 방출 투약 형태, 박동성 방출 투약 형태 및 이들의 조합을 포함한다.

[0589] 연장된 방출 제형은 일반적으로, 예를 들어, 문헌["Remington - The science and practice of pharmacy" (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)]에 기재된 바와 같은 확산 또는 삼투 시스템으로서 제조된다. 확산 시스템은 전형적으로 2가지 유형의 장치, 즉, 저장소와 매트릭스로 이루어지고, 당업계에 잘 공지되어 있고 기재되어 있다. 매트릭스 장치는 일반적으로 중합체 담체를 정제 형태에 서서히 용해시키면서 약물을 압축시킴으로써 제조된다. 매트릭스 장치의 제조에서 사용되는 물질의 3가지 주된 유형은 불용성 플라스틱, 친수성 중합체, 및 지방 화합물이다. 플라스틱 매트릭스는 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 염화물 및 폴리에틸렌을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 친수성 중합체는 셀룰로스 중합체, 예컨대 메틸 및 에틸 셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 예컨대 하이드록시프로필-셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및 카보폴(CARBOPOL)(상표명) 934, 폴리에틸렌 옥사이드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 지방 화합물은 다양한 왁스, 예컨대 카나우바왁스 및 글리세릴 트라이스테아레이트 및 수소화된 피마자유 또는 수소화된 식물성 오일을 포함하는 왁스형 물질, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0590] 특정 바람직한 실시형태에서, 플라스틱 물질은 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 사이아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 공중합체 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(무수물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아마이드, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 약제학적으로 허용 가능한 아크릴 중합체이다.

[0591] 특정 바람직한 실시형태에서, 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체로 구성된다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에 잘 공지되어 있고, 4차 암모늄기의 함량이 낮은 아크릴과 메타크릴 에스터의 완전이 중합된 공중합체로서 NF XVII에 기재되어 있다.

[0592] 하나의 바람직한 실시형태에서, 아크릴 중합체는 아크릴 수지 래커(lacquer), 예컨대 상표명 유드라짓 (EUDRAGIT) 하에 롬 파마(Rohm Pharma)로부터 상업적으로 입수 가능한 것이다. 추가적인 바람직한 실시형태에서, 아크릴 중합체는 각각 상표명 유드라짓 RL30D 및 유드라짓 RS30D 하에 롬 파마로부터 상업적으로 입수 가능한 2개의 아크릴 수지 래커의 혼합물을 포함한다. 유드라짓 RL30D 및 유드라짓 RS30D는 4차 암모늄 기의 함량이 적은 아크릴과 메타크릴산 에스터의 공중합체이며, 암모늄기 대 남아있는 중성 (메트)아크릴 에스터의 몰 비는 유드라짓 유드라짓 RL30D에서 1:20이고 유드라짓 RS30D에서 1:40이다. 평균 분자량은 약 150,000이다. 유드라짓 S-100 및 EUDRAGIT L-100이 또한 바람직하다. 암호 표기 RL(높은 투과성) 및 RS(낮은 투과성)는 이를 제제의 투과 특성을 지칭한다. 유드라짓 RL/RS 혼합물을 물에서 그리고 소화액에서 불용성이다. 그러나, 이를 포함하도록 형성된 다중미립자 시스템은 수용액 및 소화액에서 팽윤성이며, 투과성이다.

[0593] 상기 기재한 중합체, 예컨대 유드라짓 RL/RS은 바람직한 용해 프로파일을 갖는 지속 방출 제형을 궁극적으로 얻기 위해 임의의 목적하는 비로 함께 혼합될 수 있다. 바람직한 지속-방출 다중미립자 시스템, 예를 들어, 100% 유드라짓 RL, 50% 유드라짓 RL 및 50% 유드라짓 RS, 및 10% 유드라짓 RL 및 90% 유드라짓이 얻어질 수 있다. 당업자는 다른 아크릴 중합체, 예를 들어, 유드라짓 L이 또한 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0594] 대안적으로, 연장 방출 제형은 삼투 시스템을 이용하여 또는 투약 형태에 반투성 코팅을 적용함으로써 제조될 수 있다. 후자의 경우에, 목적하는 약물 방출 프로파일은 적합한 비율로 낮은 투과성과 높은 투과성의 코팅물질을 조합함으로써 달성될 수 있다.

[0595] 상기 기재한 상이한 약물 방출 메커니즘을 갖는 장치는 단일 또는 다중 단위를 포함하는 최종 투약 형태로 조합

될 수 있다. 다중 단위의 예는 다중층 정제 및 함유 정제, 비드 또는 과립을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 즉시 방출 부분은 코팅 또는 압축 가공을 이용하여 연장 방출 코어 상부에 즉시 방출 층을 적용하거나 또는 연장 및 즉시 방출 비드를 함유하는 다중 단위 시스템, 예컨대 캡슐에서 연장 방출 시스템에 첨가될 수 있다.

[0596] 친수성 중합체를 함유하는 연장 방출 정제는 당업계에 통상적으로 공지된 기법, 예컨대 직접 압축, 습식 과립화 또는 건식 과립화에 의해 제조된다. 이들의 제형은 보통 중합체, 희석체, 결합체 및 윤활제뿐만 아니라 활성 약제학적 성분을 혼입한다. 보통의 희석제는 비활성 분말 물질, 예컨대 전분, 분말 셀룰로스, 특히 결정질 및 미정질 셀룰로스, 당, 예컨대 프럭토스, 만니톨 및 수크로스, 곡분 및 유사한 식용 분말을 포함한다. 전형적인 희석제는, 예를 들어, 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 인산칼슘 또는 황산칼슘, 무기염, 예컨대 염화나트륨 및 분당을 포함한다. 분말 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 전형적인 정제 결합제는 물질, 예컨대 전분, 젤라틴 및 당, 예컨대 락토스, 프럭토스 및 글루코스를 포함한다. 아카시아, 알긴산염, 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 천연 및 합성 검이 또한 사용될 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜, 친수성 중합체, 에틸셀룰로스 및 왁스는 또한 결합제로서 작용할 수 있다. 윤활제는 정제가 다이에 틀려붙는 것을 방지하고 편청하기 위해 정제 제형에 필요하다. 윤활제는 활석, 마그네슘 및 스테아르산마그네슘으로서 이러한 미끄러운 고체, 스테아르산 및 수소화된 식물성 오일로부터 선택된다.

[0597] 왁스 물질을 함유하는 연장 방출 정제는 일반적으로 당업계에 공지된 방법, 예컨대 직접 배합 방법, 응고 방법 및 수성 분산물 방법을 이용하여 제조된다. 응결 방법에서, 약물은 왁스 물질과 혼합되고, 스프레이-응고 또는 응고되며, 선별 및 가공된다.

[0598] 지연 방출 제형은 위의 산성 환경에서 불용성이고, 소장의 중성 환경에서 가용성인 중합체 필름으로 고체 투약 형태를 코팅함으로써 생성된다.

[0599] 지연 방출 투약 단위는, 예를 들어, 선택된 코팅 물질로 약물 또는 약물-함유 조성물을 코팅함으로써 제조될 수 있다. 약물-함유 조성물은, 예를 들어, 캡슐 내로 혼입을 위한 정제, "코팅된 코어" 투약 형태에서 내부 코어로서 사용하기 위한 정제, 또는 정제 또는 캡슐 중 하나에 혼입을 위한 복수의 약물-함유 비드, 입자 또는 과립일 수 있다. 바람직한 코팅 물질은 생분해성, 점진적으로 가수분해 가능한, 점진적으로 수용성, 및/또는 효소적으로 분해성인 중합체를 포함하고, 통상적인 "장용" 중합체일 수 있다. 당업자에 의해 인식될 바와 같은 장용 중합체는 하부 위장관의 더 높은 pH 환경에서 가용성으로 되거나 또는 투약 형태가 위장관을 통과함에 따라 서서히 분해되는 한편, 효소적으로 분해 가능한 중합체는 하부 위장관, 특히 결장에 존재하는 박테리아 효소에 의해 분해된다. 지연 방출을 달성하기 위한 적합한 코팅 물질은 셀룰로스 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세트산염, 석신산염, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세트산염, 셀룰로스 아세트산염 프탈레이트, 셀룰로스 아세트산염 트라이멜리테이트 및 카복시메틸셀룰로스 나트륨; 바람직하게는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및/또는 에틸 메타크릴레이트로부터 형성된 아크릴산 중합체 및 공중합체, 및 유드라짓(상표명) L30D-55 및 L100-55(pH 5.5 이상에서 가용성), 유드라짓(상표명) L-100(pH 6.0 이상에서 가용성), 유드라짓(상표명) S(pH 7.0 이상에서 가용성, 높은 정도의 에스터화의 결과로서), 및 유드라짓(상표명) NE, RL 및 RS(상이한 정도의 투과성 및 확장성을 갖는 수불용성 중합체)을 비롯한 상표명 유드라짓(상표명)(롬 파마; 독일 웨스터 슈타트에 소재) 하에 상업적으로 입수 가능한 다른 메타크릴 수지; 비닐 중합체 및 공중합체, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈, 비닐 아세트산염, 비닐아세트산염 프탈레이트, 비닐아세트산염 크로톤산 공중합체, 및 에틸렌-비닐 아세트산염 공중합체; 효소적으로 분해 가능한 중합체, 예컨대 아조 중합체, 펙틴, 키토산, 아밀로스 및 구아검; 제인 및 셀락을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 상이한 코팅 물질의 조합물이 또한 사용될 수 있다. 상이한 중합체를 이용하는 다중층 코팅이 또한 적용될 수 있다.

[0600] 특정 코팅 물질에 대한 바람직한 코팅 중량은 상이한 양의 다양한 코팅 물질로 제조된 정제, 비드 및 과립에 대한 개개 방출 프로파일을 평가함으로써 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 임상 연구로부터만 결정될 수 있는 물질의 조합, 방법 및 목적하는 방출 특징을 생성하는 적용 형태가 있다.

[0601] 코팅 조성물은 통상적인 첨가제, 예컨대 가소제, 색소, 착색제, 안정제, 활택제 등을 포함할 수 있다. 가소제는 정상적으로는 코팅의 취약성을 감소시키기 위해 제공되며, 일반적으로 중합체의 건조 중량에 대해 약 10중량% 내지 50중량%를 나타낸다. 전형적인 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트라이아세틴, 다이메틸 프탈레이트, 다이에틸 프탈레이트, 다이뷰틸 프탈레이트, 다이뷰틸 세바케이트, 트라이에틸 시트르산염, 트라이뷰틸 시트르산염, 트라이에틸 아세틸 시트르산염, 피마자유 및 아세틸화된 모노글리세라이드를 포함한다.

안정제는 바람직하게는 분산물에서 입자를 안정화시키기 위해 사용된다. 전형적인 안정제는 비이온성 유화제, 예컨대 솔비탄 에스터, 폴리솔베이트 및 폴리비닐파롤리돈이다. 활택제는 필름 형성 및 건조 동안 들러붙는 효과를 감소시키기 위해 권장되며, 일반적으로 코팅용액에서 중합체 중량의 대략 25중량% 내지 100중량%를 나타낼 것이다. 다른 효과적인 활택제는 활석이다. 다른 활택제, 예컨대 마그네슘 스테아르산염 및 글리세롤 모노스테아르산염이 또한 사용될 수 있다. 색소, 예컨대 이산화티타늄이 또한 사용될 수 있다. 소량의 소포제, 예컨대 실리콘(예를 들어, 시메티콘)이 또한 코팅 조성물에 첨가될 수 있다.

[0602] 제형은 하나 이상의 화합물의 박동성 전달을 제공할 수 있다. "박동성"은 복수의 약물 용량이 시간 간격을 두고 방출된다는 것을 의미한다. 일반적으로, 투약 형태의 섭취 시, 초기 용량의 방출은 실질적으로 즉각적이며, 즉, 초회 약물 방출 "펄스"는 섭취의 약 1시간 이내에 일어난다. 이런 초기 펄스 다음에 투약 형태로부터 약물이 거의 방출되지 않거나 전혀 방출되지 않는 초회 시간 간격(지체 시간)이 이어지고, 이 후에 제2 용량이 방출된다. 유사하게, 제2 약물 방출과 제3 약물 방출 펄스 사이의 제2의 거의 약물 무방출인 간격이 설계될 수 있다. 거의 약물 무방출인 시간 간격의 지속기간은 투약 형태 설계, 예를 들어, 1일 2회의 투약 프로파일, 1일 3회의 투약 프로파일 등에 따라서 다를 것이다. 1일 2회 투약량 프로파일을 제공하는 투약 형태에 대해, 거의 약물 무방출의 간격은 제1 용량과 제2 용량 사이에 대략 3시간 내지 14시간의 지속기간이 있다. 1일 3회의 프로파일을 제공하는 투약 형태에 대해, 거의 약물 무방출 간격은 3회 용량 각각 사이에 대략 2시간 내지 8시간의 지속기간을 가진다.

[0603] 일 실시형태에서, 박동성 방출 프로파일은 적어도 2개의 약물-함유 "투약 단위"를 수용하는 밀폐된, 바람직하게는 밀봉된 캡슐인 투약 형태로 달성되며, 캡슐 내의 각각의 투약 단위는 상이한 약물 방출 프로파일을 제공한다. 지연된 방출 투약 단위(들)의 제어는 투약 단위 상의 제어된 방출 중합체 코팅에 의해, 또는 제어된 방출 중합체 기질에서 활성제의 혼입에 의해 달성된다. 각각의 투약 단위는 압축 또는 물당된 정제를 포함할 수 있으며, 캡슐 내의 각각의 정제는 상이한 약물 방출 프로파일을 제공한다. 1일 2회 투약 프로파일을 모방하는 투약 형태에 대해, 제1 정제는 투약 형태 섭취 직후에 실질적으로 약물을 방출시키는 한편, 제2 정제는 투약 형태의 섭취 후 대략 3시간 내지 14시간 미만에 약물을 방출시킨다. 1일 3회 투약 프로파일을 모방하는 투약 형태에 대해, 제1 정제는 섭취 직후에 실질적으로 약물을 방출시키고, 제2 정제는 투약 형태의 섭취 후 대략 3시간 내지 10시간 미만에 약물을 방출시키고, 제3의 정제는 투약 형태의 섭취 후 적어도 5시간 내지 대략 18시간에 약물을 방출시킨다. 투약 형태는 3개 초과의 정제를 포함할 수 있다. 투약 형태는 일반적으로 제3 초과의 정제를 포함하지 않지만, 3개 초과의 정제를 수용하는 투약 형태가 이용될 수 있다.

[0604] 대안적으로, 캡슐에서 각각의 투약 단위는 복수의 약물-함유 비드, 과립 또는 입자를 포함할 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 약물-함유 "비드"는 약물 및 1종 이상의 부형제 또는 중합체로 이루어진 비드를 지칭한다. 약물-함유 비드는 비활성 지지체, 예를 들어, 약물로 코팅된 비활성 당 비드에 약물을 적용함으로써 또는 약물과 하나 이상의 부형제를 둘 다 포함하는 "코어"를 생성함으로써 생성될 수 있다. 또한 공지된 바와 같이, 약물-함유 "과립" 및 "입자"는 하나 이상의 추가적인 부형제 또는 중합체를 포함하거나 또는 포함할 수 없는 약물 입자를 포함한다. 약물-함유 비드와 대조적으로, 과립 및 입자는 비활성 지지체를 함유하지 않는다. 과립은 일반적으로 약물 입자를 포함하고, 추가적인 가공을 필요로 한다. 일반적으로, 입자는 과립보다 더 작으며, 추가로 가공되지 않는다. 비드, 과립 및 입자는 즉시 방출을 제공하도록 제형화될 수 있지만, 비드 및 과립은 일반적으로 지연 방출을 제공하기 위해 사용된다.

[0605] 일 실시형태에서, 화합물은 국소 투여용으로 제형화된다. 적합한 국소 투약 형태는 로션, 크림, 연고 및 젤을 포함한다. "겔"은 액체 비히클에 용해되거나 혼탁된 중점제 또는 중합체 물질의 작용에 의해 반고체를 제공하는 액체 비히클에서 활성제, 즉, 화합물의 분산물을 함유하는 반고체 시스템이다. 액체는 친유성 성분, 수성 성분 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 일부 에멀션은 젤일 수 있거나 다르게는 젤 성분을 포함할 수 있다. 그러나, 일부 젤은 비혼화성 성분의 균질한 배합물을 함유하지 않기 때문에 에멀션이 아니다. 로션, 크림, 연고 및 젤을 제조하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다.

병용 요법

[0607] 본 명세서에 기재된 화합물은 부가적으로 다른 활성인 화합물과 함께 투여될 수 있다. 이들 화합물은 진통제, 항염증 약물, 해열제, 항우울제, 항경련제, 항히스타민, 편두통 방지 약물, 항무스카린, 항불안제, 진정제, 최면제, 항정신병약, 기관지확장제, 항-천식 약물, 심혈관 약물, 코티코스테로이드, 도파민 작용제, 전해질, 위장 약물, 근육 이완제, 영양제, 비타민, 부교감신경작용제, 각성제, 식욕 억제제, 수면발작 방지제, 및 항바이러스 제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 항바이러스제는 비-CNS 표적화 항바이러스 화합

물이다. 본 명세서에서 사용되는 "부가적 투여"는 화합물이 하나 이상의 다른 활성제와 동일한 투약 형태로 또는 별개의 투약 형태로 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 추가적인 활성제(들)는 즉시 방출, 제어 방출 또는 이들의 조합물에 대해 제형화될 수 있다.

[0608]

화합물과 함께 부가적으로 투여될 수 있는 화합물의 구체적 예는 아세클로페낙, 아세트아미노펜, 아도멕세틴, 알모트립탄, 알프라졸람, 아만타딘, 암시노나이드, 아미노사이클로프로판, 아미트립틸린, 아몰로디핀, 아목사핀, 암페타민, 아리피프라졸, 아스피린, 아토목세틴, 아자세트론, 아자타딘, 베클로메타손, 베낙티진, 베녹사프로펜, 베르모프로펜, 베타메타손, 비시파딘, 브로모크립틴, 부데소나이드, 부프레놀핀, 부프로피온, 부스피론, 부토르판올, 부트립틸린, 카페인, 카바마제핀, 카비도파, 카리소프로돌, 셀렉콕십, 클로르다이아제폭사이드, 클로르프로마진, 콜린 살리실레이트, 시탈로프람, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로니딘, 클로니타진, 클로르아제페이트, 클로티아제팜, 클록사졸람, 클로자핀, 코데인, 코티코스테론, 코티손, 사이클로벤자프린, 사이프로헵타딘, 데멕십틸린, 데시프라민, 데소몰핀, 렉사메타손, 렉사나빈올, 텍스트로암페타민 설페이트, 텍스트로몰아마이드, 텍스트로프로폭시펜, 데조신, 다이아제팜, 다이벤제핀, 디클로페낙 나트륨, 디플루니살, 다이하이드로코데인, 다이하이드로에르고타민, 다이하이드로몰핀, 다이메타크린, 디발프로엑스, 디자트립탄, 돌라세트론, 도네페질, 도티에핀, 독세핀, 둘록세틴, 에르고타민, 에시탈로프람, 에스타졸람, 에토석시마이드, 에토돌락, 폐목세틴, 폐나메이트, 폐노프로펜, 웬탄일, 플루다이아제팜, 플루옥세틴, 플루페나진, 플루라제팜, 플루르비프로펜, 플루타졸람, 플루복사민, 프로바트립탄, 가바펜틴, 갈란타민, 게피론, 징코 빌보아, 그라니세트론, 할로페리돌, 후페르진 A, 하이드로코돈, 하이드로코티손, 하이드로몰폰, 하이드록시진, 이부프로펜, 이미프라민, 인디플론, 인도메타신, 인도프로펜, 이프린돌, 이프사피론, 케타세린, 케토프로펜, 케토롤락, 레소피트론, 레보도파, 리파제, 로페프라민, 로라제팜, 록사핀, 마프로틸린, 마진돌, 메페남산, 멜라토닌, 멜리트라센, 메난틴, 메페리딘, 메프로바메이트, 메살라민, 메타프라민, 메탁살론, 메타돈, 메타돈, 메탐페타민, 메토카바몰, 메틸도파, 메틸페니데이트, 메틸살리실레이트, 메티세르기드, 메토클로프라마이드, 미안세린, 미페프리스톤, 밀나시프란, 미나프린, 미프타자핀, 모클로베마이드, 모다핀일(수면발작방지제), 몰린돈, 몰핀, 염산염, 나부메톤, 나돌롤, 나프록센, 나라트립탄, 네파조돈, 뉴론틴, 노미펜신, 노르트립틸린, 올란자핀, 올살라진, 온단세트론, 오피프라몰, 올펜아드린, 옥사플로잔, 옥사프라진, 옥사제팜, 옥시트립탄, 옥시코돈, 옥시몰폰, 판크레리파제, 파레콕십, 파록세틴, 페몰린, 웬타조신, 웬신, 페르페나진, 웬아세틴, 웬다이메트라진, 웬메트라진, 페닐부타존, 페니토인, 포스파티딜세린, 피모자이드, 피를인돌, 피록시캄, 피조티펜, 피조틸린, 프라미펙솔, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레가발린, 프로판올롤, 프로피제핀, 프로폭시펜, 프로트립틸린, 쿠아제팜, 퀴뉴프라민, 레복시틴, 레세르핀, 리스페리돈, 리탄세린, 리바스티그민, 리자트립탄, 로페콕십, 로피니롤, 로티고틴, 살라레이트, 세르트랄린, 시부트라민, 실데나필, 설파살라진, 설린닥, 수마트립탄, 타크린, 네마제팜, 테트라베노진, 티아자이드, 티오리다진, 이오틱센, 티아프라이드, 티아시피론, 티자니딘, 토페나신, 톨메틴, 톨록사톤, 토피라메이트, 트라마돌, 트라조돈, 트라이아졸람, 트라이플루오페라진, 트라이메토벤즈아마이드, 트라이미프라민, 트로피세트론, 발테콕십, 발프론산, 벤라팍신, 벌록사진, 비타민 E, 지벨딘, 지프라시돈, 졸미트립탄, 졸피뎀, 졸피클론 및 이성질체, 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0609]

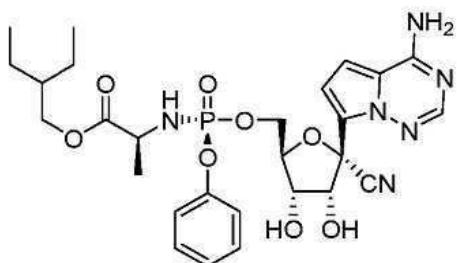
특정 실시형태에서, 예시적인 화합물 및 약제학적 조성물은 다른 항바이러스제(들), 예컨대 아바카비어, 아시클로비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리겐, 알비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 발라프리비어, BCX4430, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다클라타스비어, 다투나비어, 다사부비어, 텔라비르딘, 다이다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엔트리시타빈, 엔푸비르타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 파비피라비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넷, 간시클로비어, GS-5734, 이바시타빈, 이무노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 레디파스비어, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, NITD008, 옴비타스비어, 오셀타미비어, 파리타프레비어, 페그인터페론 알파-2a, 웬시클로비어, 페라미비어, 플레코나릴, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 시메프레비어, 소포스부비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어, 다이소프록실, 테노포비어, 엑살리텍스, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘 잘시타빈, 자나미비어 또는 지도부딘 및 이들의 조합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0610]

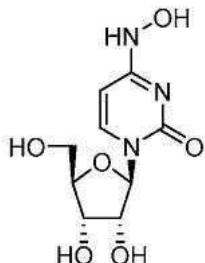
특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 약제학적 조성물은 다음에 개시된 화합물 중 어느 것과 병용하여 투여될 수 있다:

[0611]

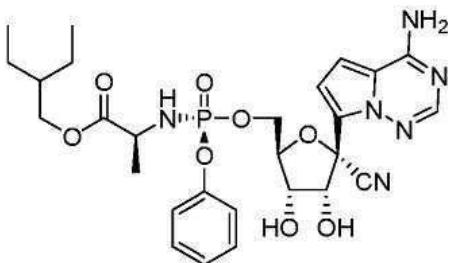
WO2003090690A2,	WO2003090690A3,	WO2003090691A2,	WO2003090691A3,	WO2004005286A2,	WO2004005286A3,
WO2004006843A2,	WO2004006843A3,	WO2004031224A2,	WO2004031224A3,	WO2004035576A2,	WO2004035576A3,
WO2004035577A2,	WO2004035577A3,	WO2004050613A2,	WO2004050613A3,	WO2004064845A1,	WO2004064846A1,
WO2004096286A2,	WO2004096286A3,	WO2004096287A2,	WO2004096287A3,	WO2004096818A2,	WO2004096818A3,
WO2004100960A2,	WO2005002626A2,	WO2005002626A3,	WO2005012324A2,	WO2005012324A3,	WO2005028478A1,
WO2005039552A2,	WO2005039552A3,	WO2005042772A1,	WO2005042773A1,	WO2005047898A2,	WO2005047898A3,
WO2005063744A2,	WO2005063744A3,	WO2005063751A1,	WO2005064008A1,	WO2005064008A9,	WO2005066189A1,
WO2005070901A2,	WO2005070901A3,	WO2005072748A1,	WO2005117904A2,	WO2005117904A3,	WO2006015261A2,
WO2006015261A3,	WO2006017044A2,	WO2006017044A3,	WO2006020276A2,	WO2006020276A3,	WO2006033703A1,
WO2006047661A2,	WO2006047661A3,	WO2006069193A2,	WO2006069193A3,	WO2006091905A1,	WO2006110157A2,
WO2006110157A3,	WO2006110157A9,	WO2006125048A2,	WO2006125048A3,	WO2007009109A2,	WO2007009109A3,
WO2007011658A1,	WO2007014174A2,	WO2007014174A3,	WO2007014352A2,	WO2007014352A3,	WO2007079260A1,
WO2007079260A9,	WO2007126812A2,	WO2007126812A3,	WO2008003149A2,	WO2008003149A3,	WO2008005519A2,
WO2008005519A3,	WO2008005542A2,	WO2008005542A3,	WO2008005555A1,	WO2008009076A2,	WO2008009076A3,
WO2008009077A2,	WO2008009077A3,	WO2008009078A2,	WO2008009078A3,	WO2008009079A2,	WO2008009079A3,
WO2008010921A2,	WO2008010921A3,	WO2008011116A2,	WO2008011116A3,	WO2008011117A2,	WO2008011117A3,
WO2008013834A1,	WO2008016522A2,	WO2008016522A3,	WO2008077649A1,	WO2008077650A1,	WO2008077651A1,
WO2008100447A2,	WO2008100447A3,	WO2008103949A1,	WO2008133669A2,	WO2008133669A3,	WO2009005674A2,
WO2009005674A3,	WO2009005676A2,	WO2009005676A3,	WO2009005677A2,	WO2009005677A3,	WO2009005687A1,
WO2009005690A2,	WO2009005690A3,	WO2009005693A1,	WO2009006199A1,	WO2009006203A1,	WO2009009001A1,
WO2009009001A9,	WO2009088719A1,	WO2009105513A2,	WO2009105513A3,	WO2009132123A1,	WO2009132135A1,
WO2010002998A1,	WO2010005986A1,	WO2010011959A1,	WO2010075127A1,	WO2010077613A1,	WO2010080389A1,
WO2010093608A1,	WO2010132601A1,	WO2010151472A1,	WO2010151487A1,	WO2010151488A1,	WO2011005842A1,
WO2011011303A1,	WO2011031669A1,	WO2011031965A1,	WO2011035231A1,	WO2011049825A1,	WO2011079016A1,
WO2011088303A1,	WO2011088345A1,	WO2011106445A1,	WO2011143105A1,	WO2011143106A1,	WO2011146817A1,
WO2011150288A1,	WO2011156416A1,	WO2011156610A2,	WO2011156610A3,	WO2011156757A1,	WO2011163518A1,
WO2012003497A1,	WO2012003498A1,	WO2012012465A1,	WO2012012776A1,	WO2012037038A1,	WO2012039787A1,
WO2012039791A1,	WO2012068234A2,	WO2012068234A3,	WO2012068535A1,	WO2012078915A1,	WO2012087596A1,
WO2012088153A1,	WO2012088156A1,	WO2012088178A1,	WO2012138669A1,	WO2012138670A1,	WO2012142523A2,
WO2012142523A3,	WO2012145728A1,	WO2012151165A1,	WO2013006721A1,	WO2013006722A1,	WO2013006738A1,
WO2013010112A1,	WO2013025788A1,	WO2013040492A2,	WO2013040492A3,	WO2013066748A1,	WO2013075029A1,
WO2013082003A1,	WO2013090840A1,	WO2013090929A1,	WO2013096512A1,	WO2013096681A1,	WO2013103724A1,
WO2013103738A1,	WO2013106732A1,	WO2013115916A1,	WO2013116720A1,	WO2013116730A1,	WO2013138236A1,
WO2013158776A1,	WO2013159064A1,	WO2013173488A1,	WO2013173492A1,	WO2013185090A1,	WO2013185093A1,
WO2013185103A1,	WO2014008285A1,	WO2014028343A1,	WO2014055618A1,	WO2014070939A1,	WO2014074620A1,
WO2014100323A1,	WO2014100500A1,	WO2014110296A1,	WO2014110297A1,	WO2014110298A1,	WO2014134566A2,
WO2014134566A3,	WO2014145095A1,	WO2015023893A1,	WO2015069939A1,	WO2015084741A2,	WO2015084741A3,
WO2015099989A1,	WO2015100144A1,	WO2015108780A1,	WO2015120057A1,	WO2015130964A1,	WO2015130966A1,
WO2015179448A1,	WO2015191526A2,	WO2015191526A3,	WO2015191726A1,	WO2015191743A1,	WO2015191745A1,
WO2015191752A1,	WO2015191754A2,	WO2015191754A3,	WO2015196137A1,	WO2016007765A1,	WO2016018697A1,
WO2016028866A1,	WO2016033243A1,	WO2016033243A9,	WO2016036759A1,	WO2016096116A1,	WO2016096116A1, , ,
WO2016105532A1,	WO2016105534A1,	WO2016105564A1,	WO2016106237A1,	WO2016141092A1,	WO2016161382A1,
WO2016168349A1,	WO2016186967A1,	WO2016205141A1,	WO2017004012A1,	WO2017004244A1,	WO2017035230A1,
WO2017048727A1,	WO2017049060A1,	WO2017059120A1,	WO2017059224A2,	WO2017059224A3,	WO2017083304A1,
WO2017106346A2,	WO2017106346A3,	WO2017106556A1,	WO2017184668A1,	WO2017184670A2,	WO2017184670A3,
WO2017205078A1,	WO2017205115A1,	WO2017223268A1,	WO9015065A1,	WO9209705A1,	WO9307157A1,
WO9403467A2,	WO9403467A3,	WO9424144A2,	WO9424144A3,	WO9507919A1,	WO9507920A1,
WO9817647A1.					WO9626933A1,



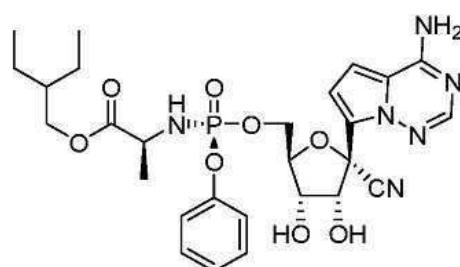
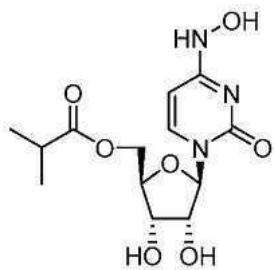
[0612] 예시된 실시형태에서, 예시적인 화합물 및 약제학적 조성물은
의 유도체 및 프로드러그와 병용하여 투여될 수 있다.



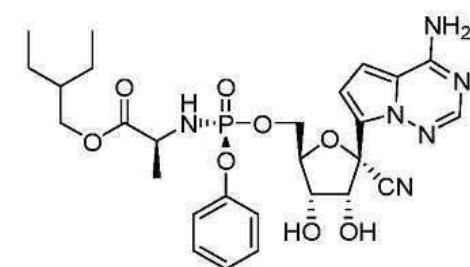
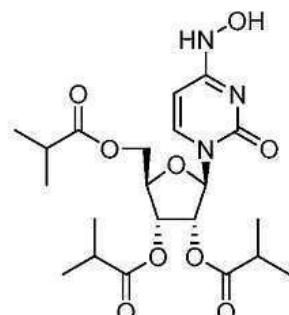
[0613] 예시된 실시형태에서, HO OH 및 이의 유도체 및 프로드러그는



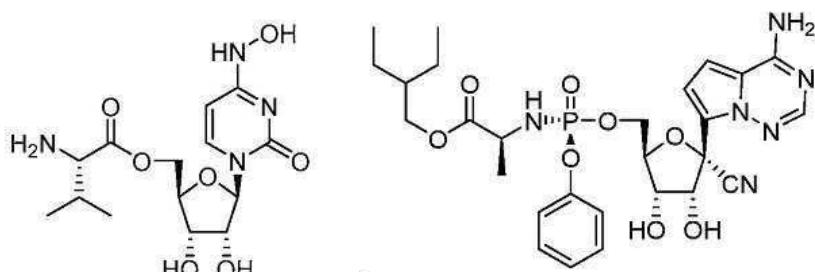
및 이의 유도체 및 프로드러그와 병용하여 투여될 수 있다.



[0614] 예시된 실시형태에서, HO OH 는 및 이의 유도체 및 프로드러그와 병용하여 투여될 수 있다.



[0615] 예시된 실시형태에서, 는 및 이의 유도
체 및 프로드러그와 병용하여 투여될 수 있다.



[0616] 예시된 실시형태에서, 는 및 이의 유도체 및 프로드러그와 병용하여 투여될 수 있다.

실시예

[0618] 다음의 실시예는 개시된 대상에 따른 조성물, 방법 및 결과를 예시하기 위해 이하에 제시한다. 이들 실시예는 본 명세서에 개시된 대상의 모든 양상을 포괄하는 것을 의도하지 않으며, 오히려 대표적인 방법, 조성물 및 결과를 예시하기 위한 의도이다. 이들 실시예는 당업자에게 분명한 본 발명의 동등물 및 변형을 제외하는 것으로 의도되지 않는다.

[0619] 수치(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 오차 및 편차를 설명하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이다. 반응 조건, 예를 들어, 성분 농도, 온도, 압력 및 기재한 공정으로부터 얻은 생성물 순도 및 수율을 최적화하기 위해 사용될 수 있는 기타 반응 범위 및 조건의 수많은 변화 및 조합이 있다. 이러한 공정 조건을 최적화하는 데 관독 가능하고 일상적인 실험만이 필요할 것이다.

[0620] 언급하는 경우를 제외하고, 질소 분위기 하에서 오븐-건조된 유리 제품에서 모든 화학 반응을 수행하였다. 화학 물질 및 용매는 시약-등급이었고, 상업적 공급업자(전형적으로, 알드리치(Aldrich), 피셔(Fisher), 아크로스(Acros), 카보신스 리미티드(Carbosynth Limited) 및 오크우드 케미칼(Oakwood Chemical))로부터 구입하며, 언급하는 경우를 제외하고, 받은 대로 사용하였다. 특히, EIDD-1910, EIDD-1993, 및 EIDD-2003을 카보신스 리미티드로부터 구입하였다. 반응을 위해 사용한 용매(테트라하이드로퓨란, 메탄올, 아세토나이트릴, 다이클로로메탄, 툴루엔, 피리딘, 디이메틸폼아마이드)는 모든 경우에 99.9% 이상의 무수물이었다. 모든 반응 다음에 달리 언급되지 않는 한, 완료까지 박층 크로마토그래피가 이어졌다. UV 햄프(254nm)에 의한 조명 또는 KMnO₄에 의한 염색 및 가열을 이용하여 TLC 분석을 실리카겔 상에서 수행하였다. 정지상으로서 텔레다인 아이스코(Teledyne Isco)로부터 구입한 40 내지 60 마이크론 (60Å 입자 크기) 레디셉(RediSep) R_f 실리카겔을 이용하여 수동 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 자동 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피를 텔레다인 아이스코 콤비플래시 컴파니언(Teledyne Isco CombiFlash Companion) 상에서 수행하고; 고정상으로서 사전 충전한 레디셉 R_f 실리카겔을 이용하여 정상상 분리를 수행하고, 사전 충전한 레디셉 R_f C₁₈ 고성능 금 정지상을 이용하여 역상 분리를 수행하였다. 정지상으로서 DEAE(다이에틸아미노에틸) 세파덱스(Sephadex) A-25 및 이동상으로서 수성 TEAB(트라이에틸암모늄 중탄산염)을 이용하는 이온-교환 크로마토그래피를 이용하여 트라이인산염 정제를 수행하였다.

[0621] 바리안(Varian) 400 MHz 기기 상에서 ¹H NMR 스펙트럼을 측정하고, 메스트레노바(MestReNova) 소프트웨어, 버전 9.0.1을 이용하여 처리하였다. 적절한 용매 피크에 대해 화학적 이동을 측정하였다: CDCl₃ (d 7.27), DMSO-d₆ (d 2.50), CD₃OD (d 3.31), D₂O (d 4.79). 다음의 약어를 사용하여 결합을 기재하였다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, p = 오중선, m = 다중선, br = 브로드. 적절한 용매 피크에 대한 화학적 이동으로 100 MHz에서 바리안 기기 상에서 ¹³C NMR 스펙트럼을 측정하였다: CDCl₃ (d 77.0), DMSO-d₆ (d 39.5), CD₃OD (d 49.0). 376 MHz에서 바리안 기기 상에서 ¹⁹F 스펙트럼을 측정하였고, 162 MHz에서 바리안 기기 상에서 ³¹P 스펙트럼을 측정하였다. 동일한 용매에서 대응하는 ¹H NMR 스펙트럼에 대한 절대 기준 함수를 이용하는 메스트레노바(MestReNova) 소프트웨어에 의해 ¹⁹F 스펙트럼, ³¹P 스펙트럼, 및 ¹³C 스펙트럼(D₂O 단독에서)에 대한 화학적 이동을 교정하였다.

[0622] MeOH/물 혼합물(전형적으로 95/5 등용매)로 용리시키는 조박스 이클립스(Zorbax Eclipse) XDB C₁₈ 4.6×50mm, 3.5 마이크론 칼럼 및 애질런트(Agilent) 6120 LCMS 사중극자 기기를 이용하는 애질런트 1200 시리즈 LC(254nm

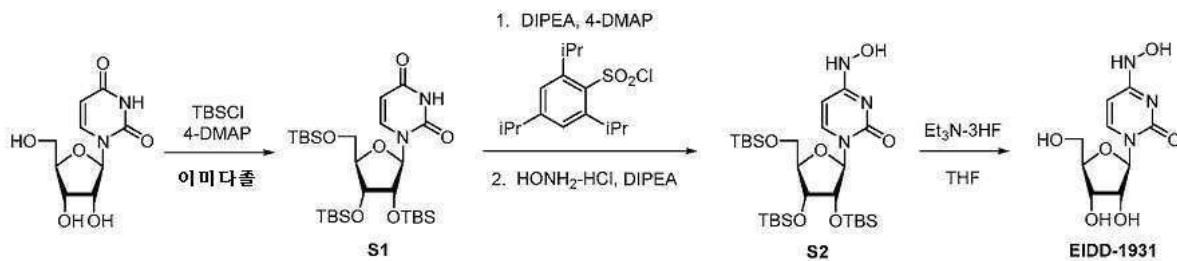
에서 UV 흡수 검출기)를 이용하여 공정(저 분해능) 액체 크로마토그래피/질량 분석법을 수행하였다. APCI 또는 ESI 중 하나를 이용하는 써모(Thermo) LTQ-FTMS로 에모리 유니버시티(Emory University) 질량 분석 센터에 의해 고분해능 질량 분석법을 수행하였다.

[0623] 실시예 1: N4-하이드록시사이티딘 또는 1-(3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노)파리미딘-2-온 (EIDD-1931)의 합성

[0624] 퍼실릴화에 의한 유리딘의 보호 다음에 입체장애된 아릴설폰일기에 의한 핵염기의 4번 위치의 활성화가 이어졌다(도 1 참조). 이 기의 하이드록실아민에 의한 변위는 N4-하이드록시 모이어티를 설치한다. 입수 가능한 다수의 플루오린화물 공급원 중 하나를 이용하는 전반적 탈보호는 목적하는 생성물을 제공한다.

[0625] 하이드록실아민의 pH-조절된 용액에서 가열함으로써 사이티딘으로부터 1 단계로 화합물이 생성될 수 있다. 더 깊음에도 불구하고, 이 경로는 더 낮은 수율을 제공하는 경향이 있으며, 역상 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제를 필요로 하고, 이의 용도를 제한하여 더 소량을 생성한다.

[0626] 다른 합성 경로는 이하에 나타내는 바와 같다.



[0627]

[0628] 오버헤드 교반기 및 질소 주입구를 구비한 2ℓ 3-구 플라스크를 유리딘(25g, 102mmol) 및 1ℓ의 다이클로로메탄으로 채웠다. 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고 나서, 4-DMAP(1.251g, 10.24mmol)와 이미다졸(27.9g, 409mmol)을 순차적으로 첨가하였다. TBSCl(61.7g, 409mmol)을 10분에 걸쳐 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 18시간 동안 교반시켰다. 물(300ml)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 층을 분리시키고, 수층을 추가적인 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1×300ml)로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축시켜 75g의 맑은 무색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 EtOAc의 5 내지 20% 구배)에 의한 정제로 S1(45g, 75%)을 맑은 무색 오일로서 수득하였고, 이를 진공에서 건조시켜 고형화시켰다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.02(d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 3.8, 3.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.7, 1.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

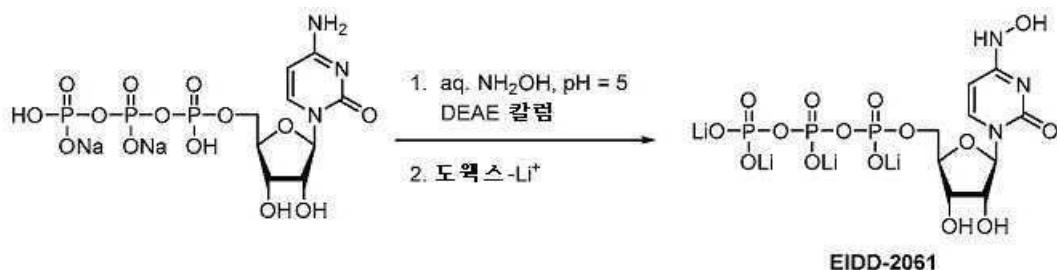
[0629] 1ℓ 등근 바닥 플라스크를 S1(28g, 47.7mmol) 및 다이클로로메탄(700ml)으로 채웠다. 용액을 빙욕을 이용하여 0℃로 냉각시키고; 4-DMAP(0.583g, 4.77mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(41.7ml, 239mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 2,4,6-트라이아이소프로필벤젠-1-설폰일 염화물(28.9g, 95mmol)을 플라스크에 서서히 첨가하고, 이후에 첨가를 완료하고 나서, 플라스크를 주위 온도로 가온시키고 18시간 동안 교반시켰다. 진한 오렌지색 용액을 빙욕을 이용하여 0℃로 냉각시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(24.66g, 191mmol)을 주사기를 통해 첨가한 후에, 고체 하이드록실아민 염산염(13.26g, 191mmol)을 모두 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반시켰다. 물(200ml)을 이용하여 반응을 중단시키고 나서, 얻어진 층을 분리시켰다. 다이클로로메탄(200ml)으로 수층을 추출하고 나서, 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 진한 오렌지색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 EtOAc의 15 내지 50% 구배)에 의한 정제로 오일로서 S2(19.8g, 2단계에 걸쳐 69%)를 수득하였고, 이를 진공에서 건조하여 반고체로 고형화시켰다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.91(d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.91(dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.92(s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12(s, 6H), 0.098 (s, 3H), 0.083 (s, 3H), 0.063 (s, 3H), 0.057 (s, 3H); LRMS m/z 602.3 [M+H]⁺.

[0630] 50ml의 등근 바닥 플라스크를 S2(23.3g, 38.7mmol)와 THF(50ml)로 채웠다. 트라이에틸아민 트라이하이드로플루오

라이드(6.30mℓ, 38.7mmol)를 모두 한 번에 첨가하고 나서, 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 최소량의 MeOH에 용해시키고 나서, 이 용액을 빠르게 교반시킨 다이클로메탄(500mℓ)을 함유하는 삼각 플라스크에 서서히 첨가하여 생성물을 침전시키고; 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 진공 여과에 의해 분쇄한 고체를 수집하고, 다이클로로메탄, 다음에 에터로 세척하였다. 고체를 진공에서 건조시켜 표제 화합물(7.10g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 3.93 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 4.9 Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 3.50 (qdd, J = 11.9 Hz, 5.2 Hz, 3.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.0, 143.9, 130.5, 98.89, 87.1, 85.0, 72.8, 70.8, 61.8. LRMS m/z 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0631]

실시예 2: EIDD-2061의 합성



[0632]

[0633]

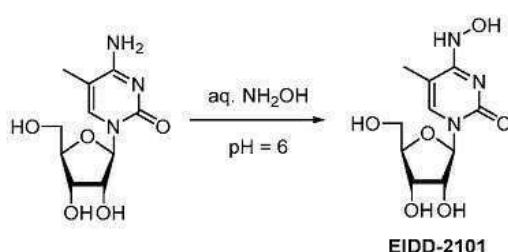
밀봉 가능한 압력관을 교반막대, 사이티딘 트라이포스페이트 2나트륨염(0.137g, 0.260mmol), 및 pH = 5로 조절한 2N 수성 하이드록실아민 용액(2.0mℓ, 4.0mmol)으로 채웠다. 시약을 혼합한 후에, 용액의 pH를 측정하고(pH = 3) 10% w/w aq. NaOH 용액의 추가적인 점액을 첨가하여 용액을 pH = 5로 재조절하였다. 관을 밀봉하고 나서, 55°C에서 5시간 동안 교반시키면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밀봉시킨 관을 개방하고 나서, 100mM의 트라이에틸암모늄 중탄산염(TEAB)(2mℓ) 용액을 첨가하였다. 관의 내용물을 등근 바닥 플라스크에 옮기고 나서, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 100mM TEAB에서 조절의 물질을 취하고 나서, DEAE 상의 크로마토그래피 다음에 생성물의 동결건조로 목적하는 생성물의 트라이에틸암모늄 염을 제공하였다.

[0634]

새로 제조한 도웩스(Dowex)(Li^+ 형태)의 이온-교환 칼럼(17mℓ CV)을 5 CV 물로 런스하였다. 제조한 트라이에틸암모늄염을 수 중에서 취하고 나서, 이온-교환 칼럼을 통해 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 나서, 동결건조시켜 표제 화합물(0.030g, 22%)을 거품같은 황갈색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.42–4.34 (m, 2H), 4.24–4.10 (m, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ -8.5 (br s), -11.2 (d, J = 19.6 Hz), -22.0 (t, J = 19.3 Hz); LRMS m/z 498.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0635]

실시예 3: EIDD-2101의 합성



[0636]

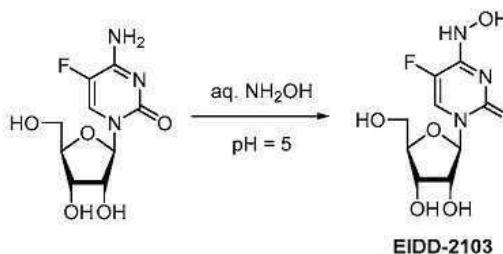
[0637]

pH 6으로 2N aq. 하이드록실아민 용액(8mℓ, 16.0mmol)에서 5-메틸사이티딘 (0.257g, 1.00mmol)의 용액을 5시간

동안 교반시키면서 밀봉관에서 55°C로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 등근 바닥 플라스크에 옮기고 나서, 회전 증발기에 의해 농축시키고, MeOH와 공동증발시켰다($2 \times 20\text{mL}$). 조질의 잔사를 MeOH에서 취하고 나서, 실리카겔 상에 고정시켰다. 플래시 크로마토그래피(DCM에서 MeOH의 2 내지 10% 구배)로 표제 화합물(140mg, 51%)을 밝은 보라색 고체로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99 (s, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 3.93 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.1 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 12.1 Hz, 3.4 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 152.0, 146.6, 128.4, 108.4, 89.4, 86.1, 74.4, 71.8, 62.8, 12.9; $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 274.10336, 실측치: 274.10350.

[0638]

실시예 4: EIDD-2103의 합성



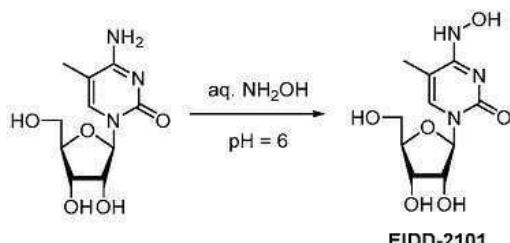
[0639]

[0640]

물(8mL)에서 하이드록실아민 염산염(1.11g, 16.0mmol)의 2 N 용액을 제조하고 나서, 소량의 aq. NaOH (10% w/w)를 이용하여 pH = 5로 조절하였다. 밀봉 가능한 압력관을 이 용액 및 5-플루오로사이티딘(0.261g, 1.00mmol)으로 채우고 나서, 플라스크를 밀봉시키고, 55°C에서 16시간 동안 교반시키면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 등근 바닥 플라스크에 옮기고 나서, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 조질의 물질을 MeOH에서 혼탁시키고 나서, 셀라이트 상에 고정시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, DCM 중의 MeOH의 0 내지 20% 구배)로 600mg의 반순수한 핑크 고체를 제공하였다. 이 고체를 2mL 물에 용해시키고 나서, 자동 역상 크로마토그래피(43g 칼럼, 물에서 MeOH의 5 내지 100% 구배)로 유기 및 무기 불순물이 없는 목적하는 생성물을 제공하였다. 고체를 물에 용해시키고 나서, 드라이아이스/아세톤 욕에서 냉동시키고, 동결건조시켜 표제 화합물(0.066g, 0.238mmol, 24% 수율)을 백색 솜모양 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.31(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 5.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.8 Hz, 3.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.7 Hz, 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 150.0, 139.7, 137.4, 115.6 (d, J = 36.1 Hz), 88.0, 84.2, 72.8, 69.8, 61.0; ^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -164.70 (d, J = 7.6 Hz); $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 278.07829, 실측치: 278.07848.

[0641]

실시예 5: EIDD-2216의 합성



[0642]

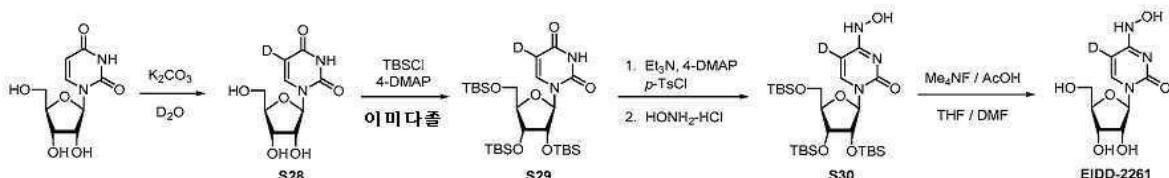
[0643]

물(13.5mL) 중의 하이드록실아민 염산염(4.71g, 67.8mmol)의 5 N 용액을 제조하고 나서 소량의 aq. NaOH(10% w/w)를 이용하여 pH = 6으로 조절하였다. 밀봉 가능한 압력관을 이 용액과 [$1',2',3',4',5'-^{13}\text{C}_5$]사이티딘(0.661g, 2.26mmol)으로 채우고 나서, 플라스크를 밀봉시키고, 37°C에서 16시간 동안 교반시키면서 가열하였다. 혼합물을 실온(rt)으로 냉각시키고, 등근 바닥 플라스크에 옮기고 나서, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 조질의 물질을 물에서 취하고 나서, 자동 역상 플래시 크로마토그래피(240 g C_{18} 칼럼, 수 중의 아세토나이트릴의 0 내

지 100% 구배)로 별크 불순물을 제거하여 1.4g의 습식 고체를 제공하였다. 이 고체를 물에 용해시키고 나서, 제2 자동 역상 크로마토그래피(240 g C₁₈ 칼럼, 수 중의 아세토나이트릴의 0 내지 100% 구배)로 더 많은 불순물을 제거하여 400mg 반순수한 물질을 제공하였다. 물질을 MeOH에 용해시키고 나서, 셀라이트 상에 고정시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(24g 칼럼, 다이클로로메탄 중의 MeOH의 5 내지 25% 구배)로 200mg의 거의 순수한 생성물을 제공하였다. 고체를 물에 용해시키고, 최종 자동 역상 크로마토그래피(48g C₁₈ 칼럼, 수 중의 아세토나이트릴의 0 내지 100% 구배)로 유기 및 무기 불순물이 없는 목적하는 생성물을 제공하였다. 고체를 물에 용해시키고 나서, 드라이아이스/아세톤 욕에서 냉동시키고, 동결건조시켜 표제 화합물(0.119g, 20%)을 연보라색 솜모양 고체로서, NMR/LC/MS 분석에 의해 약 95% 순도로 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.03 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 167.5 Hz, 5.3 Hz, 2.9 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.47-4.30 (br m, 1H), 4.23-4.03 (br m, 1H), 4.00-3.80 (br m, 2H), 3.65-3.50 (br m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 151.3, 146.6, 131.3, 98.7, 87.9 (dd, *J* = 43.1 Hz, 4.0 Hz), 84.0 (dd, *J* = 41.5 Hz, 38.0 Hz), 72.5 (dd, *J* = 43.3 Hz, 37.8 Hz), 69.8 (td, *J* = 37.9 Hz, 3.9 Hz), 61.1 (d, *J* = 41.5 Hz); LRMS *m/z* 265.1 [M+H]⁺.

[0644]

실시예 6: EIDD-2261의 합성



[0645]

[0646]

밀봉 가능한 압력관을 유리딘(1.00g, 4.09mmol), K₂CO₃(0.679g, 4.91mmol), 및 산화중수소(8.2mℓ)로 채웠다. 혼합물을 15분 동안 질소로 퍼지시키고, 관을 밀봉시키고 나서, 내용물을 95℃에서 16시간 동안 교반시키면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 관을 밀봉시키고 나서, 혼합물을 둥근-바닥 플라스크에 옮기고 회전 증발에 의해 농축시켰다. 얻어진 조절의 물질을 MeOH와 함께 공동증발시켜(×3) 물을 제거하였다. NMR 분석은 핵 염기 상의 5번 위치에서 95% 초과의 중수소 흔입을 나타내었다. 밝은 갈색의 고체 S28(1.00g, 100%)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.3 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 12.3 Hz, 3.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 185.6, 177.4, 160.4, 141.1, 91.8, 85.8, 75.9, 71.2, 62.4.

[0647]

둥근 바닥 플라스크를 질소 하에 S28(1.00g, 4.09mmol) 및 다이클로로메탄(8mℓ)으로 채웠다. 얻어진 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4-DMAP(0.050g, 0.408mmol) 및 이미다졸(1.11g, 16.3mmol)을 모두 한 번에 첨가하였다. TBSCl(2.15g, 14.3mmol)을 고체로서 모두 한 번에 첨가하고 나서, 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 16시간 동안 교반시켰다. 물(25mℓ)을 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 충을 분리시키고, 수증을 다이클로로메탄으로 추출하였다(2×25mℓ). 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서(1×25mℓ), Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, 헥산 중의 EtOAc의 0 내지 35% 구배)는 S29(2.52g, 84%)를 회백색 거품으로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 3H), 3.99 (dd, *J* = 11.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 150.3, 140.3, 89.0, 84.3, 76.1, 70.5, 61.6, 26.0 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 18.4, 18.3, 17.9, -4.2, -4.6, -4.8, -4.9, -5.4, -5.6; C₂₇H₅₄DN₂NaO₆Si [M+Na]⁺에 대한 HRMS 계산치: 610.32446, 실측치: 610.32482.

[0648]

0℃에서 질소 하에 아세토나이트릴(14.3mℓ) 중의 S29(0.840g, 1.43mmol)의 교반 용액에 *p*-톨루엔설폰일 염화물(0.545g, 2.86mmol), 4-DMAP(0.175g, 1.43mmol), 및 트라이에틸아민(0.80mℓ, 5.71mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반시키고, 이때에 하이드록실아민 염산염(0.993g, 14.3mmol)을 고체로서 모두 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3일 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을

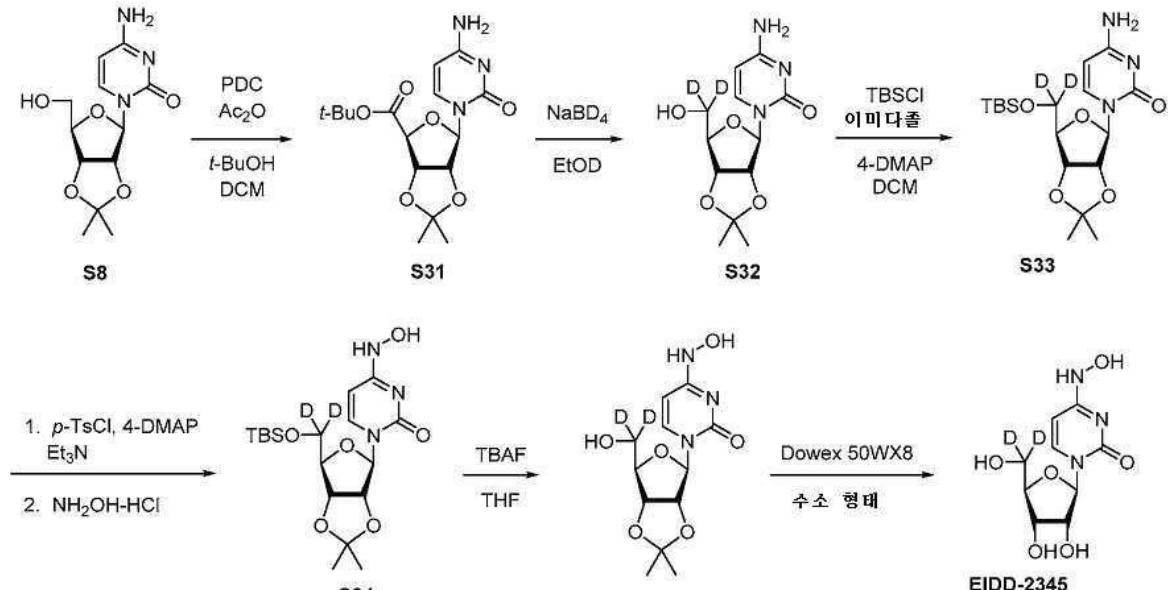
EtOAc(100mℓ)로 희석시키고, 물($2\times 100\text{m}\ell$) 및 염수($1\times 100\text{m}\ell$)로 세척하고 나서, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, 헥산 중의 EtOAc의 5 내지 35% 구배)는 출발 물질과 목적하는 생성물의 혼합물을 생성하였다. 제2 자동 플래시 크로마토그래피(24g 칼럼, 헥산 중의 EtOAc의 10 내지 40% 구배)는 S30(0.332g, 39%)을 회백색 거품으로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (br s, 1H), 5.92(d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.91(dd, $J = 11.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.92(s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12(s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0649]

등근 바닥 플라스크를 질소 하에 0°C 에서 S30(0.332g, 0.551mmol), 테트라메틸암모늄 플루오라이드(0.196g, 2.64mmol), THF(8.25mℓ) 및 DMF(2.75mℓ)를 채웠다. 아세트산(0.157mℓ, 2.75mmol)을 주사기를 통해 모두 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 45°C 로 가온시키고 나서, 4일 동안 교반시키면서 가열하고, 이어서, 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, DCM 중의 MeOH의 0 내지 20% 구배)는 표제 화합물(0.106g, 74%)을 백색 고체로서 제공하였다. 최종 NMR 분석은 핵염기의 5번 위치에서 95% 초과의 중수소 흔입을 나타내었다: ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.16 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.6$ Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 12.2$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.2$ Hz, 3.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 151.8, 146.3, 132.1, 89.7, 86.1, 74.6, 71.8, 62.8; $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{DN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 HRMS 계산치: 261.09399, 실측치: 261.09371.

[0650]

실시예 7: EIDD-2345의 합성



[0651]

[0652]

등근 바닥 플라스크를 질소 하에 실온에서 S8(3.13g, 11.0mmol) 및 다이클로로메탄(75mℓ)으로 채웠다. 이 교반 혼합물에 피리디늄 다이크로메이트(8.28g, 22.0mmol), 아세트산 무수물(10.4mℓ, 110mmol) 및 *t*-부탄올(21.1mℓ, 220mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 22시간 동안 실온에서 교반시키고, 이어서, 물($1\times 75\text{m}\ell$)로 세척하였다. 수중을 다이클로로메탄($2\times 75\text{m}\ell$)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고 나서($1\times 100\text{m}\ell$), Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc에서 취하고 나서, 셀라이트 플러그를 통해 여과시킨 후, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 회전 증발기에 의해 농축시키고, 자동 플래시 크로마토그래피(120g 칼럼, 헥산 중의 EtOAc의 40 내지 80% 구배)로 S31(3.10g, 72%)을 회백색 거품으로서 제공하였다: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (br s, 1H), 7.42(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.27 (dd, $J = 6.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.62(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 3H).

[0653]

실온에서 질소 하에 EtOD(75mℓ) 중의 S31(2.61g, 7.37mmol)의 교반 용액에 NaBD_4 (1.234g, 29.5mmol)를 한 번에 첨

가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 나서, 55°C로 6시간 동안 가열하고, 이어서, 밤새 실온에 두었다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 과량의 시약을 AcOD로 반응 중단시켰다. 혼합물을 회전 증발기에 의해 농축시켜 조질의 **S32**(2.57g)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 취하였다.

[0654] 0°C에서 다이클로로메탄(70mL) 중의 조질의 **S32**(2.00 g 불순물, 5.74mmol) 교반 혼탁액에 고체 이미다졸(1.90g, 27.9mmol) 및 4-DMAP(0.171g, 1.40mmol)를 첨가하였다. 고체 *t*-뷰틸다이메틸실릴 염화물(2.11g, 14.0mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온으로 가온시키고 4일 동안 교반시켰다. 혼합물을 물 및 염수(각각 1×70mL)로 순차적으로 세척하고 나서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(120g 칼럼, 혼산 중의 EtOAc의 0 내지 35% 구배)는 **S33**(1.42g, 2단계에 걸쳐 66%)을 백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (br s, 1H), 7.72(m, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 6.1 Hz, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.91(s, 9H), 0.11(s, 3), 0.10 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 149.9, 140.5, 114.1, 102.1, 91.9, 86.5, 85.4, 80.3, 27.4, 25.9 (3C), 25.4, 18.4, -5.4, -5.5; C₁₈H₂₉D₂N₂O₆Si [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치: 401.20714, 실측치: 401.20663.

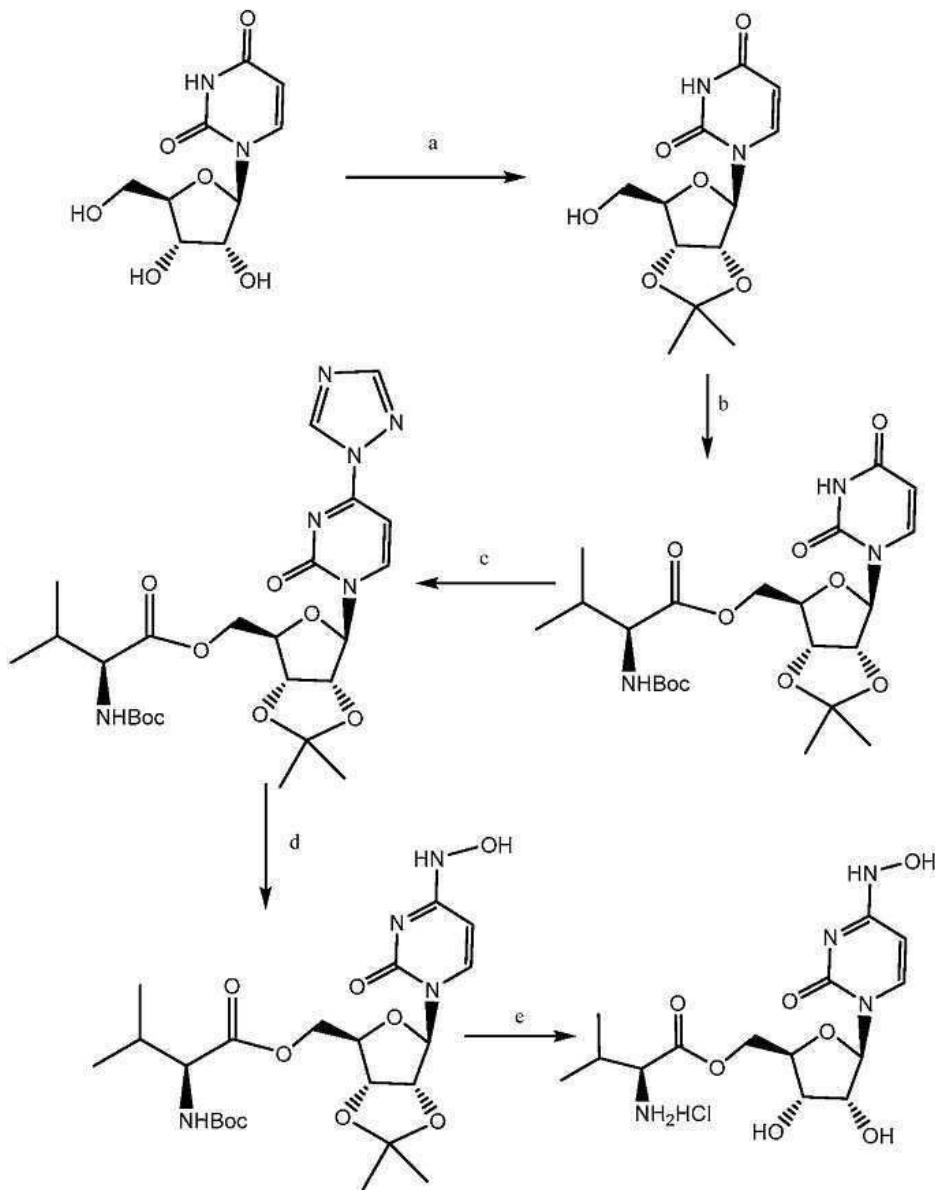
[0655] 0°C에서 질소 하에 아세토나이트릴(35mL) 중의 **S33**(1.42g, 3.55mmol)의 교반 용액에 *p*-톨루엔설폰일 염화물(1.35g, 7.09mmol), 4-DMAP(0.433g, 3.55mmol) 및 트라이에틸아민(9.88mL, 70.9mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 하이드록실아민 염산염(2.46g, 35.5mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 50°C에서 2일 동안 교반시키면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 재냉각시키고 EtOAc(100mL)로 희석시키고, 이어서, 물(2×50mL)과 염수(1×50mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(120g 칼럼, 다이클로로메탄 중의 메탄올의 1 내지 3.5% 구배)는 **S34**(0.416g, 28%)를 회백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 6.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 6.3 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.22(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.11(s, 3H), 0.10 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 145.4, 131.4, 114.1, 98.3, 90.8, 85.5, 84.5, 80.2, 27.4, 25.9 (3C), 25.5, 18.4, -5.4, -5.5; C₁₈H₂₉D₂N₃O₆Si [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치: 416.21804, 실측치: 416.21827.

[0656] 0°C에서 질소 하에 THF(5mL) 중의 **S34**(0.416g, 1.00mmol)의 교반 용액에 TBAF(1.50mL, 1.5mmol)의 1.0M THF 용액을 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 0°C에서 24시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 회전 증발기에 의해 농축시키고, 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, 다이클로로메탄 중의 메탄올의 0 내지 8% 구배)로 **S35**(0.257g, 85%)를 백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.02(m, 1H), 5.81(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 6.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 151.3, 146.2, 133.4, 115.2, 99.4, 92.9, 87.2, 84.9, 82.1, 27.6, 25.6; C₁₂H₁₆D₂N₃O₆ [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치: 302.13157, 실측치: 302.13130.

[0657] 실온에서 메탄올(8.4mL) 및 물(0.93mL) 중의 **S35**(0.140g, 0.465mmol)의 교반 용액에 도엑스(Dowex) 50WX8 수소 형태(0.30g)를 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과 후, 여과액을 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 자동 플래시 크로마토그래피(40g 칼럼, 다이클로로메탄 중의 메탄올의 5 내지 20% 구배)는 표제 화합물(0.050g, 41%)을 회백색 고체로서 제공하였다: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.11(dd, *J* = 5.6 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 151.8, 146.3, 132.2, 99.3, 89.7, 86.0, 74.6, 71.7, C₉H₁₀D₂N₃O₆ [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치: 260.08571, 실측치: 260.08578.

[0658]

실시예 8: EIDD-2898의 합성



시약 및 조건: a) 아세톤, H₂SO₄, 2,2-DMP, RT, 12 hr, 80-85%; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, RT 5-6 hr; c) 1,2,4-트라이아졸, POCl₃, 트라이에틸아민, MeCN; d) 수 중 50%NH₂OH, MeCN; e) 전한 HCl, MeOH, RT, 24 hr

[0659]

[0660]

2 ℥의 3-구 RBF를 1-[(3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]피리미딘-2,4-다이온(61.4g, 251.43mmol) 및 아세톤(1400mℓ)으로 채웠다. 얻어진 슬러리를 RT에서 교반시키고, 황산(2mℓ)을 첨가하였다. 밤새 교반을 계속하였다. 맑은 무색 용액의 반응을 중단시키고 100mℓ의 트라이메틸아민을 이용하여 염기성 pH로 조절하였다. 조절의 용액을 감압 하에 농축시켜 연한 황색 오일을 수득하였다. 잔사를 600mℓ의 EtOAc 중에 용해시키고, 물×2, 중탄산염×2, 물, 염수×2로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 무색 용액을 감압 하에 농축시켜 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일]피리미딘-2,4-다이온(45g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0661]

200mℓ RBF를 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일]피리미딘-2,4-다이온(2.36g, 8.3mmol) 및 DCM(50mℓ)으로 채웠다. 용액이 형성될 때까지 반응물을 교반시켰다. 다음에, (2S)-2-(tert-뷰톡시카보닐아미노)-3-메틸-부탄산(2.16g, 9.96mmol) 및 N,N'-다이메틸피리딘-4-아민(0.1g, 0.830mmol)을 첨가하였다. 반응물을 냉온(0°C)에서 냉각시켰다. N,N'-다이아이클로헥실카보다이이미드(2.06g, 9.96mmol)의 DCM 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다.

TLC(EtOAc)에 의해 모니터링하였다.

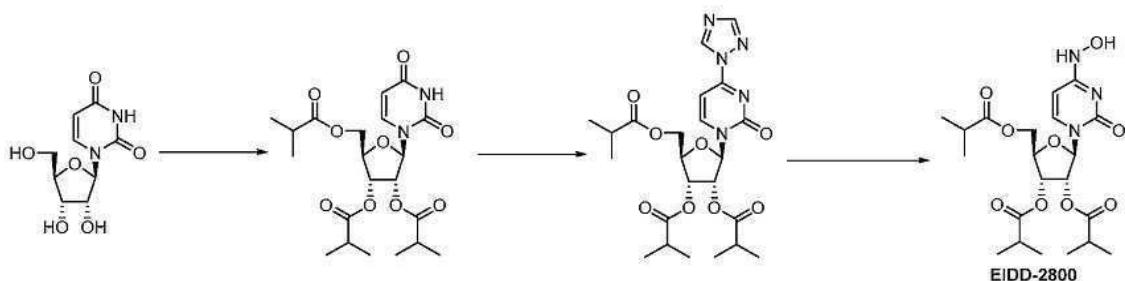
[0662] 약 1시간 후에 침전물(DCU)이 형성되고, 3시간 후에 출발 물질이 검출되지 않았다. 고체를 여과시키고 나서, EtOAc로 린스하였다. 여과액을 물, 염수로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 백색의 끈끈한 고체를 수득하였다. 고무질의 고체를 에터와 함께 분쇄하고 나서 여과시켜 고체를 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 약 8g의 진한 점성의 오일을 수득하였다. 생성물을 SGC에 의해 정제하고 나서, 분획 6-25를 모으고 감압 하에 농축시켜 진공에서 건조시킨 후에 [(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-다이옥소파리미딘-1-일)-2,2-다이메틸-3a,4,6,6a-테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-6-일]메틸 (2S)-2-(tert-부록시카보닐아미노)-3-메틸-부타노에이트(3.8g, 7.8592mmol, 94.66% 수율)를 거품같은 백색 고체로서 수득하였다.

[0663] 1,2,4-트라이아졸을 무수 아세토나이트릴에서 취하고 나서, 실온에서 30분 후에 교반시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 나서, POCl₃을 적가시키고 나서, 2시간 동안 교반을 계속하였다. 2시간 후에, 트라이에틸아민을 적가하고 나서, 1시간 동안 교반을 계속하고, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 만들고, 상기 반응물로부터의 유리딘 유래 기질을 아세토나이트릴 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응의 완료 후에, 용매를 감압 하에 제거하고 나서, DCM에서 취하고, 물로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0664] 아세토나이트릴(10mL/g) 중의 기질 용액에, 물에서 50% 하이드록실아민을 적가하고 나서, 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반시켰다. 반응의 완료 후에, 용매를 감압 하에 제거하고 나서, 용리액으로서 헥산과 EtOAc를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 조질의 생성물을 정제하였다.

[0665] 1g의 기질을 20mL의 메탄올에서 취하고 나서, 2mL의 진한 HCl(36%)로 처리하고, 3 내지 4시간 후에 30%의 완료가 관찰되었다. 다른 5mL의 진한 HCl을 첨가하고 나서, 밤새 교반시켰다. 반응의 완료 후에, 용매를 제거하고 나서, 조질의 생성물을 최소 메탄올에서 취하고, 과량의 다이에틸에터에 교반시키면서 적가하고, 생성물을 용액 밖으로 내보내고 나서, 침강시키고, 에터를 뺏고 나서, 신선한 에터를 첨가하고, 교반시킨 후에, 침강시키고, 뺏고, 동일한 과정을 2회 반복하였다. 에터를 부은 후에, 고체를 회전증발기 및 고진공을 거쳐서 건조시켜 자유 유동하는 백색 고체를 얻었다. 고체에 에터를 가둬졌고, 제거하기가 어려웠다. 고체를 메탄올에 용해시키고 나서, 증발 후, 건조시켜 무색의 거품을 얻었고, 이는 여전히 메탄올을 보유하였다. 물에서 거품을 취하고, 보라색 용액을 관찰하였다. 보라색 용액을 물과 아세토나이트릴을 이용하는 역상 ISCO 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 증발시키고, 동결건조시켜 무색의 고체를 얻었다.

실시예 9: EIDD-2800의 합성



[0667]

[0668] 오버헤드 교반기, 온도 프로브 및 첨가 깔때기를 구비한 3-구 1ℓ 등근 바닥 플라스크를 유리딘(25g, 102.38mmol) 및 에틸 아세트산염(500mL)으로 채웠다. 백색 슬러리를 주위 온도에서 교반시킨 한편, 트라이에틸아민(71.39mL, 511.88mmol) 및 DMAP(0.63g, 5.12mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 슬러리를 냉동에서 냉각시키고, 아이소뷰티르산 무수물(56.02mL, 337.84mmol)을 반응 혼합물에 5분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가 동안에 온도를 25°C로 상승시켰다. 얻어진 슬러리를 주위 온도에서 교반시키고, TLC에 의해 모니터링하였다. 1시간 후에, 맑은 무색의 용액이 형성되고, TLC는 출발 물질이 없다는 것을 나타내었다. 200mL의 물로 반응을 중단시키고 나서, 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 층을 분리시키고, 유기층을 물(2×100mL), 포화 수성 중탄산염 용액(100mL×2), 100mL의 물, 염수(100mL×2)로 세척하고, 이어서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 45°C에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 임의의 추가 정제 없이 오일을 다음 단계에서 사용하였다.

[0669] 아르곤 주입구, 오버헤드 교반기 및 온도 프로브를 구비한 2ℓ의 3-구 플라스크를 1H-1,2,4-트라이아졸

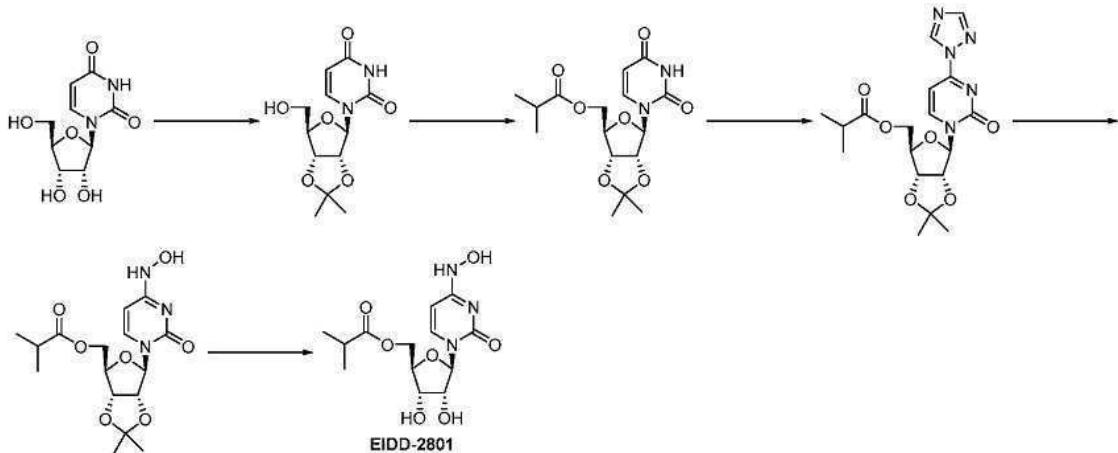
(50.88g, 736.68mmol), 트라이에틸아민(114.17mL, 818.54mmol) 및 MeCN(350mL)로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. [(2R,3R,4R)-5-(2,4-다이옥소페리미딘-1-일)-3,4-비스(2-메틸프로판오일옥시)테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(46.5g, 102.32mmol)의 에틸 아세트산염(350mL) 용액을 첨가하고 나서, 혼합물을 냉온을 이용하여 5°C 미만으로 냉각시켰다. 20분 동안 교반을 계속하였다. 다음에, 옥시염화인(V)(14.35mL, 153.48mmol)을 아르곤 하에 20°C 미만에서 15분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응을 TLC(100% EtOAc)에 의해 모니터링하였고, 2시간 미만에 출발 물질($R_f = 0.89$)이 소모되고, 생성물로 인한 새로운 스팟($R_f = 0.78$)이 제공되었다. 500mL의 물 및 400mL의 EtOAc로 반응을 중단시켰다. 중단된 반응을 실온에서 15분 동안 교반시켰다. 총을 분리시키고 유기층을 물(2×100mL), 200mL의 0.5N HCl 및 염수(2×100mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 [(2R,3R,4R)-3,4-비스(2-메틸프로판오일옥시)-5-[2-옥소-4-(1,2,4-트라이아졸-1-일)페리미딘-1-일]테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(49g, 96.93mmol, 94.73% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. 조질의 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0670]

500mL의 등근 바닥 플라스크를 [(2R,3R,4R)-3,4-비스(2-메틸프로판오일옥시)-5-[2-옥소-4-(1,2,4-트라이아졸-1-일)페리미딘-1-일]테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(48.9g, 96.73mmol), 에틸 아세트산염(400mL), 및 아이소프로필알코올(100mL)로 채웠다. 출발 물질이 모두 용해될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 오렌지색 용액을 하이드록실아민(6.52mL, 106.41mmol)으로 처리하고 나서, 얻어진 연한 황색 용액을 실온에서 교반시키고, TLC에 의해 모니터링하였다(EtOAc). 1시간 후에 출발 물질은 관찰되지 않았다. 500mL의 물로 반응을 중단시키고, 총을 분리시켰다. 유기물을 100mL의 물, 100mL×2의 염수로 세척하고, 이어서, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기물을 여과 후 감압 하에 농축시켜 조질의 생성물을 수득하였다. 조질의 생성물을 180mL의 뜨거운 MTBE에 용해시키고, 실온으로 냉각시켰다. 종자 결정을 첨가하고 나서, 플라스크를 냉동고에 넣었다. 형성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 최소량의 MTBE로 세척하고 나서, 진공에서 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0671]

실시예 10: EIDD-2801의 합성



[0672]

1ℓ 등근 바닥 플라스크를 유리딘(25g, 102.38mmol) 및 아세톤(700mL)으로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 이어서, 슬러리를 황산(0.27mL, 5.12mmol)으로 처리하였다. 실온에서 18시간 동안 교반을 지속시켰다. 100mL의 트라이메틸아민으로 반응을 중단시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0673]

1ℓ 등근 바닥 플라스크를 이전의 반응으로부터의 반응 혼합물로 채웠다. 이어서, 트라이에틸아민(71.09mL, 510.08mmol) 및 4-다이메틸아미노페리딘(0.62g, 5.1mmol)을 첨가하였다. 냉온을 이용하여 플라스크를 냉각시키고, 이어서, 2-메틸프로판오일 2-메틸프로파노에이트(17.75g, 112.22mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 600mL 에틸 아세트산염에 용해시키고 포화 수성 중탄산염 용액×2, 물×2 및 염수×2로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 맑은 무색 오일을 수득하였다. 조질의 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0674]

1ℓ 등근 바닥 플라스크를 상기로부터의 조질의 생성물(36g, 101.59mmol) 및 MeCN(406.37mL)으로 채웠다. 모든 출발 물질이 용해될 때까지 반응 혼합물을 교반시켰다. 다음에, 1,2,4-트라이아졸(50.52g, 731.46mmol)을 첨가한 다음에 N,N-다이에틸에탄아민(113.28mL, 812.73mmol)을 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 이어서, 냉온을 사용하여 반응물을 0°C로 냉각시켰다. 옥시염화인(24.44mL, 152.39mmol)을 서서

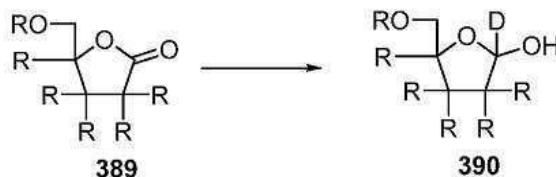
히 첨가하였다. 형성된 슬러리를 아르곤 하에 교반시킨 한편, 실온으로 서서히 가온시켰다. 이어서, TLC(EtOA c)에 의한 완료까지 반응물을 교반시켰다. 이어서, 100mℓ의 물의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 이어서, 슬러리는 어두운 색의 용액이 되었고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중에 용해시키고, 물과 염수로 세척하였다. 이어서, 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(2×330g 칼럼)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 수집하고 나서, 감압 하에 농축시켰다.

[0676] 500mℓ의 둥근 바닥 플라스크를 이전 단계로부터의 생성물(11.8g, 29.11mmol) 및 아이소프로필 알코올(150mℓ)로 채웠다. 모든 고체가 용해될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 다음에, 하이드록실아민(1.34mℓ, 43.66mmol)을 첨가하고, 주위 온도에서 계속해서 교반시켰다. 반응이 완료되었을 때(HPLC) 일부 용매를 고진공 하에 주위 온도에서 제거하였다. 남아있는 용매를 감압 하에 45°C에서 제거하였다. 얻어진 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물과 염수로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 실온에 방치 시 결정이 형성되었다. 여과에 의해 결정을 수집하였고, 에터×3로 세척하고 나서, 진공에서 건조시켜 생성물을 백색 고체로서 제공하였다.

[0677] 200mℓ의 둥근 바닥 플라스크를 이전 단계로부터의 생성물(6.5g, 17.6mmol) 및 흑산(100mℓ, 2085.6mmol)으로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 42°C에서 감압 하에 농축시켜 맑고, 연한 핑크색의 오일을 수득하였다. 다음에, 30mℓ의 에탄올을 첨가하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하였다. MTBE(50mℓ)를 고체에 첨가하고 나서, 가열하였다. 다음에, 아이소프로필 알코올을 첨가하였고, 모든 고체가 용해될 때까지(5mℓ) 가열을 계속하였다. 이어서, 용액을 냉각시키고, 실온에 두었다. 약 1시간 후에 고체가 형성되기 시작하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, MTBE로 수득하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 EIDD-2801을 수득하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 끈적끈적한 고체를 수득하였고, 이를 가열하면서 소량의 아이소프로필 알코올에 용해시켰다. 용액을 실온에서 밤새 두었다. 플라스크에 고체가 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하였으며, 아이소프로필 알코올 및 MTBE로 린스하고, 목적하는 생성물의 추가적인 수확물로 진공에서 건조시켰다.

[0678] EIDD-2801(25g)을 70°C로 가열함으로써 250mℓ의 아이소프로필 알코올에 용해시켜 맑은 용액을 제공하였다. 따뜻한 용액을 광택 여과시키고, 여과액을 오버헤드 교반기가 있는 2ℓ 3구 플라스크에 옮겼다. 이를 다시 70°C로 가온시키고, MTBE(250mℓ)를 플라스크에 서서히 첨가하였다. 맑은 용액을 과종하고 나서, 18시간 동안 교반시키면서 실온으로 서서히 냉각시켰다. 형성된 EIDD-2801 고체를 여과시키고, MTBE로 세척하고 나서, 50°C에서 진공 하에 18시간 동안 건조시켰다. 여과액을 농축시키고 나서, 가온시킴으로써 50mℓ의 아이소프로필 알코올 및 40mℓ MTBE에 재용해시켜 맑은 용액을 제공하고 실온에 두어서 EIDD-2801의 두 번째 수확물을 제공하였다.

실시예 11: 중수소화를 위한 일반적 합성



[0680]

락톤 389(0.0325 mol)를 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에 첨가하고, 이어서, 건조 THF(250mℓ)에 용해시켰다. 이어서, 용액을 -78°C로 냉각시키고, 톨루엔 중의 DIBAL-D 용액(0.065 mol)을 적가시켰다. 반응물을 -78°C에서 3 내지 4시간 동안 교반시켰다. 물(3mℓ)의 느린 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 이어서, 반응물을 교반시키는 한편 실온으로 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 2 용적의 디이에틸 에터로 희석시키고, 이어서, 동일한 용적의 포화 타르타르산나트륨칼륨 용액에 부었다. 유기층을 분리시키고, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세트산염으로 용리시키는 실리카 상에서 정제하였다. 이어서, 얻어진 락톨 390을 아세트산염 또는 벤조일기로 전환시키고, 사이토신 결합 조건을 실시하고, 이어서, 추가로 N-하이드록시사이티딘을 생성하였다.

실시예 12: 분석 프로토콜

[0683] DENV, JEV, POWV, WNV, YFV, PTV, RVFV, CHIKV, EEEV, VEEV, WEEV, TCRV, PCV, JUNV, MPRLV에 대한 선별 분석

[0684] 1차 세포 병변 효과(cytopathic effect: CPE) 감소 분석.

[0685]

4-농도 CPE 저해 분석을 수행하였다. 96-웰 일회용 마이크로플레이트에서 합류 또는 합류 근처 세포 배양물 단일층을 제조한다. 각각의 세포주에 대해 필요하다면 FBS로 보충한 MEM 또는 DME에 세포를 유지시켰다. 항바이러스 분석을 위해, 동일한 배지를 사용하지만, FBS를 2% 이하로 감소시키고, $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 젠타마이신으로 보충하였다. 시험 화합물을 4가지의 \log_{10} 최종 농도, 보통 0.1, 1.0, 10 및 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 μM 로 준비한다. 바이러스 대조군 및 세포 대조군 웰은 모든 마이크로플레이트 상에 있다. 동시에, 알려진 활성 약물을 시험 화합물에 적용한 것과 동일한 방법을 이용하여 양성 대조군 약물로서 시험한다. 양성 대조군을 각각의 시험 실행으로 시험한다. 세포의 96-웰 플레이트로부터 성장 배지를 처음 제거함으로써 분석을 설정한다. 이어서, 시험 화합물을 $2\times$ 농도로 웰에 0.1ml 용적으로 적용한다. 바이러스, 0.1ml 용적으로 보통 100 미만에서 50% 세포 배양 감염 용량 (CCID_{50})을 바이러스 감염에 대해 지정한 해당 웰에 넣는다. 바이러스가 없는 배지를 독성 대조군 웰 및 세포 대조군 웰에 넣는다. 바이러스 대조군 웰을 바이러스로 유사하게 처리한다. 최대 CPE가 바이러스 대조군 웰에서 관찰될 때까지 플레이트를 37°C 에서 5% CO_2 와 함께 인큐베이션시킨다. 이어서, 플레이트를 대략 2시간 동안 37°C 에서 5% CO_2 인큐베이터 내에서 0.011% 뉴트럴 레드(neutral red)로 염색한다. 뉴트럴 레드 배지를 완전 흡입에 의해 제거하고, 세포를 인산염 완충 용액(PBS)으로 $1\times$ 린스하여 잔여 염료를 제거할 수 있다. PBS를 완전히 제거하고 나서, 혼입된 뉴트럴 레드를 50% 쇠렌센(Sorensen) 시트르산염 완충제/50% 에탄올 (pH 4.2)로 적어도 30분 동안 용리시킨다. 뉴트럴 레드 염료를 생세포에 침투시키고, 따라서, 적색이 강할수록, 웰에 존재하는 살아있는 생존 가능한 세포 수가 많아진다. 각각의 웰 내 염료 함량을 540nm 파장에서 96-웰 분광광도계를 이용하여 정량화한다. 웰의 각각의 세트 내 염료 함량을 마이크로소프트 엑셀 컴퓨터-기반 스프레드시트를 이용하여 비처리 대조군 웰에 존재하는 염료%로 전환시킨다. 이어서, 50% 유효(EC_{50} , 바이러스-저해) 농도 및 50% 세포독성(CC_{50} , 세포-저해) 농도를 선형 회귀 분석에 의해 계산한다. CC_{50} 을 EC_{50} 으로 나눈 몫은 선택성 지수(selectivity index: SI) 값을 제공한다.

[0686]

2차 CPE/바이러스 수율 감소(VVR) 분석.

[0687]

이 분석은 세포의 96-웰 마이크로플레이트를 이용하는 앞 단락에 기재한 것과 유사한 방법을 수반한다. 이 부문에서 차이를 언급한다. 저해제의 8가지의 절반의- \log_{10} 농도를 항바이러스 활성 및 세포독성에 대해 시험하였다. 충분한 바이러스 복제가 일어난 후에, 상청액의 샘플을 각각의 감염 웰(3개의 복제 웰을 모음)로부터 취하고, 필요하다면 이 시험의 VVR 부분을 위해 보유한다. 교대로, 별개의 플레이트를 준비할 수 있고, VVR 분석을 위해 플레이트를 냉동시킬 수 있다. 최대 CPE가 관찰된 후에, 생존 가능한 플레이트를 뉴트럴 레드 염료로 염색한다. 혼입된 염료 함량을 상기 기재한 바와 같이 정량화한다. 시험의 이 부분으로부터 생성된 데이터는 뉴트럴 레드 EC_{50} , CC_{50} 및 SI 값이다. 상기 활성이 되는 것으로 관찰된 화합물을 VVR 분석에 의해 추가로 평가한다. VVR 시험은 얼마나 많은 시험 화합물이 바이러스 복제를 저해하는지의 직접적인 결정이다. 시험 화합물의 존재 하에 복제된 바이러스를 적정하고, 비처리, 감염 대조군으로부터의 바이러스와 비교한다. 모아둔 바이러스 샘플(상기 기재한 바와 같이 수집)의 적정을 종말점 희석에 의해 수행한다. 이는 종말점 희석에 의해 세포의 신선한 단일층 상의 희석당 3 내지 4개의 마이크로웰을 이용하여 바이러스의 \log_{10} 희석을 적정함으로써 달성된다. 별개의 CPE(뉴트럴 레드 흡수에 의해 측정)를 관찰한 후에 바이러스의 존재 또는 부재에 대해 웰을 스코어링한다. 각각의 농도에서 생산된 바이러스의 \log_{10} 에 대해 저해제 농도의 \log_{10} 를 플로팅하는 것은 선형 회귀에 의해 90%($1\log_{10}$) 유효 농도의 계산을 가능하게 한다. EC_{90} 을 분석의 파트 1에서 얻은 CC_{50} 으로 나누는 것은 이 시험에 대한 SI 값을 제공한다.

[0688]

실시예 13: 라싸열 바이러스(LASV)에 대한 선별 분석

[0689]

1차 라싸열 바이러스 분석.

[0690]

12-웰 일회용 세포 배양 플레이트에서 합류 또는 합류 근처 세포 배양물 단일층을 제조한다. 세포를 10% FBS로 보충한 DMEM에서 유지시켰다. 항바이러스 분석을 위해, 동일한 배지를 사용하지만, FBS를 2% 이하로 감소시키고, 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충하였다. 시험 화합물을 4가지의 \log_{10} 최종 농도, 보통 0.1, 1.0, 10 및 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 μM 로 준비한다. 바이러스 대조군 및 세포 대조군 웰을 각각의 시험 화합물과 병행하여 실행할 것이다. 추가로, 알려진 활성 약물을 바이러스 및 세포 대조군에 대해 기재한 것과 동일한 실험 설정을 이용하여 양성 대조군 약물로서 시험한다. 양성 대조군을 각각의 시험 실행으로 시험한다. 세포의 12-웰 플레이트로부터 성장 배지를 처음 제거하고, 0.01 MOI의 LASV 균주 요시야(Josiah)로 세포를 감염시킴으로써, 분

석을 설정한다. 세포를 90분 동안 인큐베이션시킬 것이다: 일정하고 부드럽게 흔들면서 37°C, 5% CO₂에서 500μl 접종물을 M12 웰. 접종물을 제거하고, 세포를 배지로 2× 세척할 것이다. 이어서, 시험 화합물을 1ml의 총 용적 배지에 적용한다. 조직 배양물 상청액(Tissue culture supernatant: TCS)을 적절한 시점에 수집할 것이다. 이어서, 바이러스 복제에 대한 화합물 저해 효과를 결정하기 위해 TCS를 사용할 것이다. 시험 화합물의 존재 하에 복제된 바이러스를 적정하고, 비처리, 감염 대조군으로부터의 바이러스와 비교한다. TCS의 적정을 위해, 연속 10배 희석물을 제조하고, 세포의 신선한 단일층을 감염시키는 데 사용할 것이다. 10% FBS 및 1% 페니실린을 보충한 2× MEM과 1:1fh 혼합한 1% 아가로스로 세포를 뒤덮고, 플라크의 수를 결정한다. 각각의 농도에서 생산된 바이러스의 log₁₀에 대해 저해제 농도의 log₁₀을 플롯팅하는 것은 선형 회귀에 의한 90%(1 log₁₀) 유효 농도 계산을 가능하게 한다.

[0691] 2차 라싸열 바이러스 분석.

[0692] 2차 분석은 세포의 12-웰 플레이트를 이용하는 앞 단락에 기재한 것과 유사한 방법을 수반한다. 이 부문에서 차이를 언급한다. 세포를 상기 기재한 바와 같이 감염시키지만, 이번에는 2× MEM으로 1:1로 희석시킨 1% 아가로스로 뒤덮고 2% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충하고 대응하는 약물 농도로 보충한다. 세포를 37°C에서 5% CO₂로 6일 동안 인큐베이션시킬 것이다. 이어서, 오버레이를 제거하고, 플레이트를 대략 20분 동안 실온에서 10% 완충 포말린에서 0.05% 크리스털 바이올렛으로 염색한다. 이어서, 플레이트를 세척하고 나서, 건조시키고, 플라크의 수를 계수한다. 플라크의 수는 화합물의 각각의 세트에서이며, 희석을 비처리 바이러스 대조군에 대한 백분율로 전환시킨다. 이어서, 50% 유효(EC₅₀, 바이러스-저해) 농도를 선형 회귀 분석에 의해 계산한다.

[0693] 실시예 14: 에볼라 바이러스(EBOV) 및 니파(Nipah) 바이러스(NIV)에 대한 선별 분석

[0694] 1차 에볼라/니파 바이러스 분석.

[0695] 4-농도 플라크 감소 분석을 수행한다. 12-웰 일회용 세포 배양물 플레이트에서 합류 또는 합류 근처의 세포 배양물 단일층을 제조한다. 세포를 10% FBS로 보충한 DMEM에서 유지한다. 항바이러스 분석을 위해, 동일한 배지를 사용하지만, FBS를 2% 이하로 감소시키고, 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충한다. 시험 화합물을 4가지의 log₁₀ 최종 농도, 보통 0.1, 1.0, 10 및 100μg/ml 또는 μM로 준비한다. 바이러스 대조군과 세포 대조군을 각각의 시험 화합물과 병행하여 실행할 것이다. 추가로, 바이러스 및 세포 대조군에 대해 기재한 것과 동일한 실험 설정을 이용하여 알려진 활성 약물을 양성 대조군 약물로서 시험한다. 양성 대조군을 각각의 시험 실행으로 시험한다. 세포의 12-웰 플레이트로부터 성장 배지를 처음 제거함으로써 분석을 설정한다. 이어서, 시험 화합물을 2× 농도로 웰에 0.1ml 용적으로 적용한다. 0.1ml 용적으로 정상적으로는 대략 200 플라크-형성 단위에서 바이러스를 바이러스 감염에 대해 지정한 해당 웰에 둔다. 바이러스가 결여된 배지를 독성 대조군 웰 및 세포 대조군 웰에 넣는다. 바이러스 대조군 웰을 바이러스로 유사하게 처리한다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킨다. 바이러스-화합물 접종물을 제거하고, 세포를 세척하고 나서, 2× MEM으로 1:1로 희석시킨 1.6% 트래거캔스로 뒤덮고, 2% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충하고 나서, 대응하는 약물 농도로 보충할 것이다. 세포를 37°C에서 5% CO₂와 함께 10일 동안 인큐베이션시킬 것이다. 이어서, 오버레이를 제거하고, 플레이트를 대략 20분 동안 실온에서 10% 완충 포말린에서 0.05% 크리스털 바이올렛으로 염색한다. 이어서, 플레이트를 세척하고 나서, 건조시키고, 플라크의 수를 계수한다. 플라크의 수는 화합물의 각각의 세트에서이며, 희석을 비처리 바이러스 대조군에 대한 백분율로 전환시킨다. 이어서, 50% 유효(EC₅₀, 바이러스-저해) 농도를 선형 회귀 분석에 의해 계산한다.

[0696] VYR 성분을 이용하는 2차 에볼라/니파 바이러스 분석.

[0697] 2차 분석은 세포의 12-웰 플레이트를 이용하는 앞 단락에 기재한 것과 유사한 방법을 수반한다. 이 부문에서 차이를 언급한다. 저해제의 8가지 1/2-log₁₀ 농도를 항바이러스 활성에 대해 시험한다. 한 가지의 양성 대조군 약물을 평가한 화합물의 배취마다 시험한다. 이 분석을 위해, 세포를 바이러스로 감염시킨다. 세포는 상기 기재한 바와 같이 감염시키지만, 이번에는 2% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충하고 대응하는 약물 농도로 보충한 DMEM과 함께 인큐베이션시킨다. 세포를 10일 동안 37°C에서 5% CO₂와 함께 인큐베이션시키고, 녹색 형광 세포 수에 대해 현미경 하에 매일 관찰한다. 감염 세포로부터의 상청액의 분취액을 매일 취하고 나서, 3개의 복제 웰을 모은다. 이어서, 모아 둔 상청액을 사용하여 바이러스 복제에 대한 화합물 저해 효과를 결정한다. 시험

화합물의 존재 하에 복제한 바이러스를 적정하고, 비처리, 감염 대조군으로부터의 바이러스와 비교한다. 모아둔 바이러스 샘플의 적정을 위해, 연속 10회 희석물을 제조하고, 세포의 신선한 단일층을 감염시키는 데 사용할 것이다. 세포를 트래거캔스로 뒤덮고 플라크의 수를 결정한다. 각각의 농도에서 생산된 바이러스의 \log_{10} 에 대해 저해제 농도의 \log_{10} 을 플롯팅하는 것은 선형 회귀에 의한 90%($1 \log_{10}$) 유효 농도의 계산을 가능하게 한다.

[0698] **실시예 15: 항-뎅기 바이러스 세포 보호 분석**

[0699] 세포 제제-BHK21 세포(시리안 골든 햄스터 신장 세포, ATCC 카탈로그 번호 CCL-I 0), Vero 세포(아프리카 그린 원숭이 신장 세포, ATCC 카탈로그 번호 CCL-81) 또는 Huh-7 세포(인간 간세포 암종)를 항바이러스 분석에서 사용 전에 T-75 플라스크에서 10% FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충한 DMEM에서 계대시켰다. 분석 전날에, 세포를 1:2로 분할시켜 이들이 감염 시 기하급수적 성장기에 있다는 것을 보장하였다. 혈구계 및 트립판 블루(Trypan Blue) 염료 배제법을 이용하여 총 세포 및 생존도 정량화를 수행하였다. 세포 생존도는 분석에서 이용될 세포에 대해 95% 초과였다. 세포를 조직 배양물 배지에서 웰당 3×10^3 개(Vero 세포 및 Huh-7 세포에 대해 5×10^5 개)의 세포로 재현탁시키고, 100 μ l의 용적으로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션시켜 세포 접착을 가능하게 하였다. 단일층은 대략 70% 합류가 되는 것을 관찰하였다.

[0700] 바이러스 제제-뎅기 바이러스 2형 뉴 기니아 C 균주를 ATCC(카탈로그 번호 VR-1584)로부터 얻었고, 저장 바이러스 풀의 생성을 위해 LLC-MK2(래서스 원숭이 신장 세포; 카탈로그 번호 CCL-7.1) 세포에서 성장시켰다. BHK21 세포에서 사전적정한 바이러스의 분취액을 냉동고(-80°C)로부터 제거하고, 생물 안전 캐비닛에서 실온으로 서서히 해동시켰다. 100 μ l의 용적으로 각각의 웰에 첨가한 바이러스의 양이 감염 후 6일에 85 내지 95% 세포 사멸을 수득하도록 결정되는 양이 되도록 바이러스를 재현탁시키고, 분석 배지(2% 열-비활성화된 FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충한 DMEM)에 희석시킨다.

[0701] 플레이트 형식-각각의 플레이트는 세포 대조군 웰(세포 단독), 바이러스 대조군 웰(세포 + 바이러스), 화합물 당 삼중 약물 독성 웰(세포 + 약물 단독)뿐만 아니라 삼중 실험 웰(약물 + 세포 + 바이러스)을 함유한다.

[0702] 효능 및 독성 XTT-37°C에서 5% CO₂ 인큐베이터 내 인큐베이션 후, 시험 플레이트를 테트라졸륨 염료 XTT(2,3-비스(2-메톡시-4-나이트로-5-설포페닐)-5-[(페닐아미노)카보닐]-2H-테트라졸륨 하이드록사이드)로 염색하였다. 가용성 포마잔 생성물에 대사적으로 활성인 세포의 미토콘드리아 효소에 의해 XTT-테트라졸륨을 대사시켜, 항바이러스 시험 물질에 의한 바이러스-유도 세포 사멸 저해의 빠른 정량적 분석을 가능하게 한다. XTT 용액을 RPMI 1640에서 1mg/ml의 저장액으로서 매일 제조하였다. 페나진 메토설플레이트(PMS) 용액을 PBS에서 0.15mg/ml로 제조하고, -20°C에서 암실에서 저장하였다. XTT 용액의 ml당 40 μ l의 PMS를 첨가함으로써 XTT/PMS를 사용 직전에 제조하였다. 50 마이크로리터의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였고, 플레이트를 4시간 동안 37°C에서 재인큐베이션시켰다. 접착 플레이트 밀봉기로 플레이트를 밀봉하고, 여러 번 부드럽게 또는 뒤집어서 흔들어서 가용성 포마잔 생성물을 혼합하고 나서, 몰레큘러 디바이시즈(Molecular Devices) Vmax 플레이트 판독기로 450/650nm에서 분광광도적으로 플레이트를 판독하였다.

[0703] 데이터 분석 -원 데이터를 소프트맥스 프로(Softmax Pro) 4.6 소프트웨어로부터 수집하고 나서, 분석을 위해 마이크로소프트 엑셀 스프레드시트에 입력하였다. 비처리 바이러스 대조군에 비교되는 바이러스 세포 병변 효과의 감소 백분율을 각각의 화합물에 대해 계산하였다. 배지 단독에서 약물 처리 비감염 세포를 비처리 세포에 비교하는 각각의 화합물에 대해 세포 대조군 값 백분율을 계산하였다.

[0704] **실시예 16: 항-RSV 세포 보호 분석:**

[0705] 세포 제제-HEp2 세포(인간 상피 세포, ATCC 카탈로그 번호 CCL-23)를 항바이러스 분석에서 사용 전에 10% FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신 1mM 피루브산나트륨, 및 0.1mM NEAA, T-75 플라스크로 보충한 DMEM에서 계대시켰다. 분석 전날에, 세포를 1:2로 분할시켜 이들이 감염 시 기하급수적 성장기에 있다는 것을 보장하였다. 혈구계 및 트립판 블루 염료 배제법을 이용하여 총 세포 및 생존도 정량화를 수행하였다. 세포 생존도는 분석에서 이용될 세포에 대해 95% 초과였다. 세포를 조직 배양물 배지에서 웰당 1×10^4 개의 세포로 재현탁시키고, 100 μ l의 용적으로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션시켜 세포 접착을 가능하게 하였다. 바이러스 제제 - RSV 균주 롱(Long) 및 RSV 균주 9320을 ATCC(각각 카탈로그 번호 VR-26 및 카탈로그 번호 VR-955)로부터 얻었고, 저장 바이러스 풀의 생산을 위

해 HEp2 세포에서 성장시켰다. 사전적정한 바이러스의 분취액을 냉동고(-80°C)로부터 제거하고 나서, 생물 안전 캐비닛에서 실온으로 서서히 해동시켰다. 100 μ l의 용적으로 각각의 웰에 첨가한 바이러스의 양이 감염 후 6일에 85 내지 95% 세포 사멸을 수득하도록 결정되는 양이 되도록 바이러스를 재현탁시키고, 분석 배지(2% 옥-비활성화된 FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신, 1mM 피루브산나트륨 및 0.1mM NEAA으로 보충한 DMEM)에 희석시킨다. 효능 및 독성 XTT-플레이트를 염색하고 나서, 냉기 세포보호 분석에 대해 앞서 기재한 바와 같이 분석하였다.

[0706] 실시예 17: 항-인플루엔자 바이러스 세포 보호 분석

세포 제제-MOCK 세포(개 신장 세포, ATCC 카탈로그 번호 CCL-34)를 항바이러스 분석에서 사용 전에 10% FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신 1mM 피루브산나트륨, 및 0.1mM NEAA, T-75 플라스크로 보충한 DMEM에서 계대시켰다. 분석 전날에, 세포를 1:2로 분할시켜 이들이 감염 시 기하급수적 성장기에 있다는 것을 보장하였다. 혈구계 및 트립판 블루 염료 배제법을 이용하여 총 세포 및 생존도 정량화를 수행하였다. 세포 생존도는 분석에서 이용될 세포에 대해 95% 초과였다. 세포를 조직 배양물 배지에서 웨일당 1×10^4 개의 세포로 재현탁시키고, 100 μ l의 용적으로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션시켜 세포 접착을 가능하게 하였다.

바이러스 제제- 인플루엔자 A/PR/8/34(A TCC #VR-95), A/CA/05/09(CDC), A/NY/18/09(CDC) 및 A/NWS/33(ATCC #VR-219) 균주를 ATCC로부터 또는 질병 통제 센터로부터 얻었고, 저장 바이러스 풀의 생산을 위해 MDCK 세포에서 성장시켰다. 사전적정한 바이러스의 분취액을 냉동고(-80°C)로부터 제거하고 나서, 생물 안전 캐비닛에서 실온으로 서서히 해동시켰다. 100 μ l의 용적으로 각각의 웰에 첨가한 바이러스의 양이 감염 후 4일에 85 내지 95% 세포 사멸을 수득하도록 결정되는 양이 되도록 바이러스를 재현탁시키고, 분석 배지(0.5%BSA, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신, 1mM 피루브산나트륨, 0.1mM NEAA, 및 1 μ g/ml TPCK-처리 트립신으로 보충한 DMEM)에 희석시킨다. 효능 및 독성 XTT-플레이터를 염색하고 나서, 냉기 세포보호 분석에 대해 앞서 기재한 바와 같이 분석하였다.

[0709] 실시예 18: 항-C형 간염 바이러스 분석

세포 배양물 - 리포터 세포주 Huh-luc/neo-ET를 특정 라이센싱 동의를 통해 임퀘스트 바이오사이언시즈(ImQuest BioSciences)에 의해 랄프 바르텐슐라거(Ralf Bartenschlager) 박사(독일에 소재한 하이델베르크 유니버시티의 위생 연구소 바이러스학 부서)로부터 얻었다. 이 세포주는 반딧불이 루시퍼라제 유전자-유비퀴틴-네오마이신 포스포트랜스퍼라제 응합 단백질을 함유하는 지속적으로 복제성인 I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/ET 레플리콘 및 ET 조직 배양물 적응 돌연변이(E1202G, T12081 및 K1846T)를 함유하는 EMCV IRES 유도 NS3-5B HCV 암호화 서열을 보유한다. 10% FCS, 2mM 글루타민, 페니실린(100 μ U/ml)/스트렙토마이신(100 μ g/ml) 및 1 \times 비필수 아미노산 + 1 mg/ml G418로 보충한 DMEM에서 배양에 의해 Huh-luc/neo-ET의 저장 배양물을 확장시켰다. 세포를 1:4로 분할시키고, 동일한 배지 + 250 μ g/ml G418에서 2회 계대를 위해 배양시켰다. 세포를 트립신으로 처리하고 나서, 트립판 블루로 염색하고 세포 배양물 밀도 7.5×10^3 에서 96-웰 조직 배양물 플레이트에 퍼종시키고 나서, 37°C에서 /5% CO₂ 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 24시간 인큐베이션 후에, 배지를 제거하고 나서, 동일한 배지 - G418 + 시험 화합물로 3회 대체하였다. 각각의 플레이트에서 6개 웰은 처리 없음 대조군으로서 배지 단독을 받았다. 세포를 추가 72시간 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션시키고, 이어서, 항-HCV 활성을 루시퍼라제 종말점에 의해 측정하였다. 중복 플레이트를 처리하고 나서, XTT 염색에 의해 세포 독성의 평가를 위해 병행하여 인큐베이션시켰다.

[0711] 세포 생존도- 처리 세포로부터의 세포 배양물 단일층을 테트라졸륨 염료 XTT로 염색하여 화합물의 존재 하에 Huh-luc/neo-ET 리포터 세포주의 세포 생존도를 평가하였다.

[0712] 레플리콘 분석 시스템으로부터의 바이러스 복제-HCV 복제의 측정을 제조업자의 설명서(코네티컷주 셀턴에 소재한 퍼킨 엘머)에 따라 브리트라이트(britelite) + 발광 리포터 유전자 키트를 이용하여 루시퍼라제 활성을 의해 측정하였다. 간략하게, 1개 바이알의 브리트라이트 + 동결건조 기질을 10 μ l의 브리트라이트 재구성 완충제에서 가용화시키고, 뒤집어서 부드럽게 혼합하였다. 실온에서 5분 인큐베이션 후에, 브리트라이트 + 시약을 웨일당 100 μ l로 96웰 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉하고 나서, 대략 10분 동안 실온에서 인큐베이션시켜 세포를 용해시켰다. 웰 내용물을 백색 96-웰 플레이트에 옮기고 나서, 왈락(Wallac) 1450 마이크로베타 트릴룩스(Microbeta Trilux) 액체 신틸레이션 계수기를 이용하여 15분 내에 발광을 측정하였다. 50% 바이러

스 저해 농도(EC₅₀)의 결정을 위해 맞춤형 마이크로소프트 엑셀 2007에 데이터를 입력하였다.

[0713] 실시예 19: 항-파라인플루엔자-3 세포보호 분석

[0714] 세포 제제- 항바이러스 분석에서 사용 전에 10% FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린, 100 μ g/ml 스트렙토마이신 1mM 피루브산나트륨 및 0.1mM NEAA, T-75 플라스크로 보충한 DMEM에서 HEp2 세포(인간 상피 세포, ATCC 카탈로그 번호 CCL-23)를 계대시켰다. 분석 전날에, 세포를 1:2로 분할시켜 이들이 감염 시 기하급수적 성장기에 있다는 것을 보장하였다. 혈구계 및 트립판 블루 염료 배제법을 이용하여 총 세포 및 생존도 정량화를 수행하였다. 세포 생존도는 분석에서 이용될 세포에 대해 95% 초과였다. 세포를 조직 배양물 배지에서 웨딩 1×10^4 개의 세포로 재현탁시키고, 100 μ l의 용적으로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 37 °C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션시켜 세포 접착을 가능하게 하였다.

[0715] 바이러스 제제 - 파라인플루엔자 바이러스 3형 SF4 균주를 ATCC(카탈로그 번호 VR-281)로부터 얻었고, 저장 바이러스 풀의 생산을 위해 HEp2 세포에서 성장시켰다. 사전적정한 바이러스의 분취액을 냉동고(-80°C)로부터 제거하고 나서, 생물 안전 캐비닛에서 실온으로 서서히 해동시켰다. 100 μ l의 용적으로 각각의 웰에 첨가한 바이러스의 양이 감염 후 6일에 85 내지 95% 세포 사멸을 수득하도록 결정되는 양이 되도록 바이러스를 재현탁시키고, 분석 배지(2% 열-비활성화된 FBS, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신으로 보충한 DMEM)에 희석시킨다.

[0716] 플레이트 형식 - 각각의 플레이트는 세포 대조군 웰(세포 단독), 바이러스 대조군 웰(세포 + 바이러스), 화합물 당 삼중 약물 독성 웰(세포 + 약물 단독)뿐만 아니라 삼중 실험 웰(약물 + 세포 + 바이러스)을 함유한다. 효능 및 독성 XTT- 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 37°C에서 인큐베이션 후에, 시험 플레이트를 테트라졸륨 염료 XTT(2,3-비스(2-메톡시-4-나이트로-5-설포페닐)-5-[(페닐아미노)카보닐]-2H-테트라졸 하이드록사이드)로 염색하였다. 가용성 포마잔 생성물에 대한 대사적 활성 세포의 미토콘드리아 효소에 의해 XTT-테트라졸륨을 대사시켜, 항바이러스 시험 물질에 의한 바이러스-유도 세포 사멸 저해의 빠른 정량적 분석을 허용한다. XTT 용액을 RPMI1640에서 1mg/ml의 저장액으로서 매일 제조하였다. 페나진 메토설페이트(PMS) 용액을 PBS에서 0.15mg/ml로 제조하고, -20°C에서 암실에서 저장하였다. XTT 용액의 ml당 40 μ l의 PMS를 첨가함으로써 사용 직전에 XTT/PMS 저장액을 제조하였다. 50마이크로리터의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고 나서, 플레이트를 4시간 동안 37°C에서 재인큐베이션시켰다. 접착 플레이트 밀봉기로 플레이트를 밀봉하고, 여러 번 부드럽게 또는 뒤집어서 흔들어서 가용성 포마잔 생성물을 혼합하고 나서, 몰레큘러 디바이시즈 Vmax 플레이트 판독기로 450/650nm에서 분광광도적으로 플레이트를 판독하였다.

[0717] 데이터 분석 - 원 데이터를 소프트맥스 프로 4.6 소프트웨어로부터 수집하고 나서, 분석을 위해 마이크로소프트 엑셀 스프레드시트에 입력하였다. 비처리 바이러스 대조군에 비교되는 바이러스 세포 병변 효과의 감소 백분율을 각각의 화합물에 대해 계산하였다. 배지 단독에서 약물 처리 비감염 세포를 비처리 세포에 비교하는 각각의 화합물에 대해 세포 대조군 값 백분율을 계산하였다.

[0718] 실시예 20: 인플루엔자 중합효소 저해 분석

[0719] 바이러스 제제 - 정제된 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34(1ml)를 어드밴스드 바이오테크놀로지스 인코포레이티드(Advanced Biotechnologies, Inc.)(메릴랜드주 컬럼비아에 소재)로부터 얻었고, 해동시키고 나서, 사용까지 -80°C에서 저장을 위해 5가지 분취액으로 제공하였다. 분석 설정일에, 20 μ l의 2.5% 트리톤 N-101을 180 μ l의 정제 바이러스에 첨가하였다. 분열된 바이러스를 0.25% 트리톤(Triton) 및 PBS를 함유하는 용액에서 1:2로 희석시켰다. 분열은 인플루엔자 RNA-의존적 RNA 중합효소 및 주형 RNA를 함유하는 인플루엔자 리보핵단백질(RNP)의 공급원을 제공하였다. 분석에서 사용할 때까지 샘플을 얼음 상에 저장하였다.

[0720] 중합효소 반응 - 각각의 50 μ l 중합효소 반응은 다음을 함유하였다: 5 μ l의 분열된 RNP, 100mM 트리스-HCl(pH 8.0), 100mM KC1, 5mM MgCl₂, 1mM 디이티오프레이탈, 0.25% 트리톤 N-101, [α -³²P] GTP의 5 μ Ci, 100 μ M ATP, 50 μ M 각각(CTP, UTP), 1 μ M GTP 및 200 μ M 아데닐(3'-5') 구아노신. 저해제를 시험하기 위해, 반응은 저해제를 함유하였고, 양성 대조군(2'-데옥시-2'-플루오로구아노신-5'-트라이인산염)을 함유하는 반응에 대해 이를 행하였다. 다른 대조군은 RNP +반응 혼합물, 및 RNP + 1% DMSO를 포함하였다. ApG 프라이머 + NTP가 없는 반응 혼합물을 30°C에서 20분 동안 인큐베이션시켰다. 일단 ApG와 NTP를 반응 혼합물에 첨가하면, 샘플을 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 그 다음에 즉시, 유리-섬유 필터 플레이트에 반응물을 전달하고, 후속적으로 10% 트라이클로로아세트산(TCA)으로 침전시켰다. 이어서, 플레이트를 5% TCA로 5회 세척한 후에, 95% 에탄올로 1회 세척

하였다. 일단 필터를 건조시키면, 액체 신틸레이션 계수기(마이크로베타(Microbeta))를 이용하여 [α -³²P] GTP의 혼입을 측정하였다.

[0721] 플레이트 형식 - 각각의 시험 플레이트는 RNP + 반응 혼합물(RNP 단독), RNP + 1% DMSO, 및 반응 혼합물 단독(RNP 없음)의 삼중 샘플에 추가로 3가지 화합물(6가지 농도)의 삼중 샘플을 함유하였다.

[0722] 데이터 분석 - 원 데이터를 마이크로베타 신틸레이션 계수기로부터 수집하였다. 방사성 GTP의 혼입은 중합효소 활성 수준과 직접적으로 상관관계가 있다. 각각의 시험 화합물의 평균 값을 RNP + 1% DMSO 대조군으로 나눔으로써 "저해값 백분율"을 얻었다. 2DFGTP의 각각의 농도에서 얻은 평균을 RNP + 반응 대조군과 비교하였다. 이어서, 데이터를 마이크로소프트 엑셀 스프레드시트에 입력하여 선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 계산하였다.

실시예 21: HCV 중합효소 저해 분석

[0724] HCV 중합효소의 저해에 대한 화합물의 활성을 앞서 기재한 방법을 이용하여 평가하였다(Lam et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54(8):3187-3196). 96 웰 반응 플레이트에서 HCV NS5B 중합효소 분석을 20 μ l 용적으로 수행하였다. 각각의 반응은 50mM HEPES 완충제(pH 7.5)에서 40ng/ μ l의 정제된 재조합 NS5B Δ 22 유전자형-1b 중합효소, 20ng/ μ l의 HCV 유전자형-1b 상보성 IRES 주형, 4개의 천연 리보뉴클레오타이드 각각의 1 μ M, 1U/ml 옵티자임 RNase 저해제(프로메가, 위스콘신주 메디슨에 소재), 1mM MgCl₂, 0.75mM MnCl₂, 및 2mM 다이티오트레이톨(DTT)을 함유하였다. 반응 혼합물을 2 단계로 얼음 상에서 조립하였다. 단계 1은 중합효소 반응 혼합물에서 천연 뉴클레오타이드 및 표지된 UTP를 제외하고 모든 반응 성분의 조합으로 이루어졌다. 10 마이크로리터(10 μ l)의 중합효소 혼합물을 얼음 상에서 96 웰 반응 플레이트의 개개 웰에 제공하였다. NS5B 중합효소가 없는 중합효소 반응 혼합물은 효소 대조군 없음으로서 포함시켰다. 시험 및 대조군 화합물인 2'-0-메틸-CTP 및 2'-0-메틸-GTP(캘리포니아주 샌디에이고에 소재한 트릴링크(Trilink))의 연속 1/2-log 회석물을 물에서 제조하고 나서, 5 μ l의 연속 회석된 화합물 또는 물 단독(화합물 대조군 없음)을 중합효소 혼합물을 함유하는 웰에 첨가하였다. 이어서, 5 마이크로리터의 뉴클레오타이드 혼합물(천연 뉴클레오타이드 및 표지된 UTP)을 반응 플레이트 웰에 첨가하고 나서, 플레이트를 27°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 80 μ l 정지 용액(12.5mM EDTA, 2.25 M NaCl, 및 225mM 시트르산나트륨)의 첨가로 반응을 중단시키고, 도트 블롯 장치를 이용하여 진공 압력 하에 하이본드(Hybond)-N+ 막(뉴저지주 피츠카타웨이에 소재한 GE 헬스케어(GE Healthcare))에 RNA 산물을 적용하였다. 도트 블롯 장치로부터 막을 제거하고 나서, 4 \times SSC(0.6M NaCl 및 60mM 시트르산나트륨)으로 4회 세척하고, 이어서, 물로 1회 린스하고, 100% 에탄올로 1회 린스한다. 막을 공기 건조시키고, 포스포이미징 스크린에 노출시키고 나서, 태이푼(Typhoon) 8600 포스포 이미저를 이용하여 이미지를 캡처하였다. 이미지의 캡처 후에, 신틸레이션 유체와 함께 마이크로베타 카세트에 막을 넣고, 각각의 반응에서 CPM을 마이크로베타 1450 상에서 계수한다. 화합물 IC₅₀의 결정을 위해 맞춤형 엑셀 스프레드시트에 CPM 데이터를 입력하였다.

실시예 22: NS5B RNA-의존적 RNA 중합효소 반응 조건

[0726] HCV GT-1b Con-1로부터 NS5B-d21의 저해를 위해 화합물을 분석하였다. 반응물은 정제된 재조합 효소, 1 μ g/ μ l 음성 가닥(negative-strand) HCV IRES RNA 주형, 및 [³²P]-CTP 또는 [³²P]-UTP 중 하나를 포함하는 1 μ M NTP 기질을 포함하였다. 반응 중단 전 1시간 동안 27°C에서 분석 플레이트를 인큐베이션시켰다. 거대분자 생성물 내로의 [³²P] 혼입을 필터 결합에 의해 평가하였다.

실시예 23: 인간 DNA 중합효소 저해 분석

[0728] 인간 DNA 중합효소 알파(카탈로그 번호 1075), 베타(카탈로그 번호 1077) 및 감마(카탈로그 번호 1076)를 CHIMERx(위스콘신주 메디슨에 소재)로부터 구입하였다. 50mM 트리스-HCl(pH 8.7), KC1(베타에 대해 10mM 및 감마에 대해 100mM), 10mM MgCl₂, 0.4mg/ml BSA, 1mM DTT, 15% 글리세롤, 0.05mM의 dCTP, dTTP 및 dATP, 10 μ Ci [³²P]-알파-dGTP(800 Ci/mmol), 20 μ g의 활성화된 송아지 흉선 DNA 및 표시된 농도의 시험 화합물을 함유하는 50 μ l 반응 혼합물에서 마이크로베타 플레이트에서 베타 및 감마 DNA 중합효소 활성의 저해를 분석하였다. 알파 DNA 중합효소 반응 혼합물은 샘플당 50 μ l의 용적으로 다음과 같았다: 20mM 트리스-HCl (pH 8), 5mM 마그네슘 아세트산염, 0.3mg/ml BSA, 1mM DTT, 0.1mM 스페민, 0.05mM의 dCTP, dTTP, 및 dATP, 10 μ Ci [³²P]-알파-dGTP (800 Ci/mmol), 20 μ g의 활성화된 송아지 흉선 DNA 및 표시된 농도의 시험 화합물. 각각의 분석에 대해, 효소 반응을 30분 동안 37°C에서 진행시킨 후에, 유리-섬유 필터 플레이트에 옮기고, 후속적으로 10% 트라이클로로아세트산(TCA)을 이용하여 침전시켰다. 이어서, 플레이트를 5% TCA로 세척한 후에, 95% 에탄올로 1회 세척하였다.

일단 필터가 건조되면, 방사성의 혼입을 액체 신틸레이션 계수기(마이크로 베타)를 이용하여 측정하였다.

[0729] **실시예 24: HIV 감염 PBMC 분석**

[0730] 신선한 인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를 상업적 공급원(바이올로지컬 스페셜티(Biological Specialty))로부터 얻었고, HIV 및 HBV에 대해 혈청음성이 되는 것으로 결정하였다. 수용한 공여자 혈액의 용적에 따라서, 류코포레스드(lymphophoresed) 혈액 세포를 PBS로 여러 번 세척하였다. 세척 후에, 류코포레스드 혈액을 둘째코 인산염 완충 식염수(PBS)로 1:1로 희석시키고, 50ml 원추형 원심분리관에서 15ml의 피콜(Ficoll)-하이페이크(Hyphaque) 밀도 구배로 충상화하였다. 이를 관을 30분 동안 600g에서 원심분리시켰다. 밴드 PBMC를 얻어진 계면으로부터 부드럽게 흡입하고, PBS로 3회 세척하였다. 최종 세척 후에, 세포 수를 트립판 블루 염료 배제법에 의해 결정하였고, 세포를 15% 소 태아 혈청(FBS), 2mmol/l L-글루타민, 2μg/ml PHA-P, 100U/ml 페니실린 및 100μg/ml 스트렙토마이신으로 RPMI 1640에서 1×10^6 개의 세포/ml로 재현탁시키고 나서, 48 내지 72시간 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, PBMC를 원심분리시키고 나서, 조직 배양물 배지에서 재현탁시켰다. 3일마다 신선한 IL-2 함유 조직 배양물 배지로 배양물 용적의 절반 만큼이 변할 때까지 배양물을 유지시켰다. PHA-P 자극 후 72시간에 PBMC로 분석을 개시하였다.

[0731] 공여자 가변성에 기인하는 효과를 최소화하기 위해, 분석에서 사용한 PBMC는 3명의 공여자로부터 유래된 세포의 혼합물이었다. 사용 직전에, 표적 세포를 1×10^6 개의 세포/ml로 신선한 조직 배양물 배지에서 재현탁시키고, 50μl/웰로 96-웰 등근 바닥 마이크로타이터 플레이트의 내부 웰에 플레이팅하였다. 이어서, 100μl의 2× 농도의 화합물-함유 배지를 50μl의 배지에서 세포를 함유하는 96-웰 플레이트에 전달하였다. 내부 분석 표준으로서 AZT를 사용하였다.

[0732] 웰에 시험 화합물을 첨가한 후에, HIV 바이러스의 50μl의 사전결정된 희석물(최종 목적하는 웰 농도의 4×로부터 제조)을 첨가하고 나서, 웰을 혼합하였다. 감염을 위해, 각각의 바이러스의 50 내지 150의 TCID₅₀을 웰마다 첨가하였다(최종 MOI 대략 0.002). PBMC를 바이러스에 3회 중복하여 노출시키고, 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 상기 기재한 바와 같이 농도를 달리하여 시험 물질의 존재 또는 부재 하에 배양시켰다. 배양 7일 후에, 역전사효소(RT) 활성의 측정에 의해 조직 배양물 상청액에서 HIV-1 복제를 정량화하였다. 세포 및 바이러스만을 갖는 웰은 바이러스 대조군으로서 작용하였다. 약물 세포독성 연구를 위한 바이러스 없이 별개의 플레이트를 동일하게 준비하였다.

[0733] 역전사효소 활성 분석 - 표준 방사성 혼입 중합 분석을 이용하여 무세포 상청액에서 역전사효소 활성을 측정하였다. 삼중수소 티미딘 삼인산염(TTP; 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear))을 1 Ci/ml로 구입하고 나서, 효소 반응당 1μl를 사용하였다. 중류수에서 0.5mg/ml 폴리 rA 및 1.7U/ml 올리고 dT를 혼합함으로써 rAdT 저장 용액을 제조하였고, -20°C에서 저장하였다. RT 반응 완충제를 매일 신선하게 준비하였고, 125μl의 1mol/l EGTA, 125μl의 dH₂O, 125μl의 20% 트리톤 X-100, 50μl의 1 mol/l 트리스(pH 7.4), 50μl의 1 mol/l DTT, 및 40μl의 1 mol/l MgCl₂로 이루어졌다. 각각의 반응을 위해, 1μl의 TTP, 4μl의 dH₂O, 2.5μl의 rAdT, 및 2.5μl의 반응 완충제를 혼합하였다. 10 마이크로리터의 이 반응 혼합물을 등근 바닥 마이크로타이터 플레이트에 넣었고, 15μl의 바이러스-함유 상청액을 첨가하고, 혼합하였다. 플레이트를 습윤화한 인큐베이터에서 90분 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 적절한 플레이트 형식으로 10μl의 반응 용적을 DEAE 필터 매트 상에 스팟팅하고, 5% 인산나트륨 완충제에서 5회(각각 5분), 중류수에서 2회(각각 1분), 70% 에탄올에서 2회(각각 1분)로 세척하고, 이어서, 공기 건조시켰다. 건조시킨 필터 매트를 플라스틱 슬리브에 넣고, 4ml의 옵티-플루오르 오(Opti-Fluor O)를 슬리브에 첨가하였다. 왈락 1450 마이크로베타 트릴록스 액체 신틸레이션 계수기를 이용하여 혼입된 방사성을 정량화하였다.

[0734] **실시예 25: HBV**

[0735] 10% 소태아 혈청이 있는 RPMI1640 배지에서 HepG2.2.15 세포(100μl)를 1×10^4 개의 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트의 모든 웰에 첨가하였고, 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 5% CO₂의 환경에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 10% 소태아 혈청이 있는 RPMI1640 배지에서 제조한 시험 화합물의 6개의 10배 연속 희석물을 3회 중복하여 플레이트의 개개 웰에 첨가하였다. 플레이트 내 6개 웰은 바이러스 단독 대조군으로서 배지 단독을 수용하였다. 플레이트를 5% CO₂의 환경에서 6일 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 배양물 배지를 표시된 농도의 각각의 화합물을 함유하는 배지로 제3일에 바꾸었다. qPCR에 의한 바이러스 DNA의 분석을 위해 각각의 웰로부터

100 마이크로리터의 상청액을 수집하였고, 제6일에 세포 배양물 단일층의 XTT 염색에 의해 세포독성을 평가하였다.

[0736]

제6일에 수집한 10마이크로리터의 세포 배양물 상청액을 qPCR 회석 완충제(40 μ g/ml의 전단 엔어 정자 DNA)에서 회석시키고 나서, 15분 동안 비동시켰다. 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 7900HT 서열 검출 시스템 및 지원하는 SDS 2.4 소프트웨어를 이용하여 386 웰 플레이트에서 정량적 실시간 PCR을 수행하였다. 각각의 샘플에 대해 5 마이크로리터(5 μ l)의 비동 DNA 및 정량적 DNA 표준의 연속 10배 회석물에 15 μ l의 총 반응 용적으로 각각의 프라이머에 대해 0.2 μ M의 최종 농도로 플래티넘 정량적(Platinum Quantitative) PCR 슈퍼믹스-UDG(인비트로젠(Invitrogen)) 및 특이적 DNA 올리고뉴클레오타이드 프라이머(IDT, 아이오와주 코럴빌에 소재) HBV-AD38-qF1(5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3')(서열번호 1), HBV-AD38-qR1(5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3')(서열번호 2) 및 HBV-AD38-qP1(5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1)(서열번호 3)를 이용하는 실시간 Q-PCR을 실시하였다. 각각의 샘플 내 HBV DNA 복제수를 SDS.24 소프트웨어에 의해 표준 곡선으로부터 보간하였고, 분석을 위해 엑셀 스프레드시트에 데이터를 입력하였다.

[0737]

처리한 조직 배양물 플레이트에서 테트라졸륨 염료 XTT의 감소를 측정함으로써 시험 물질에 대한 50% 세포독성 농도를 유도하였다. XTT를 미토콘드리아 효소 NADPH 옥시다제에 의해 대사적으로 활성인 세포에서 가용성 포마잔 생성물로 대사시킨다. XTT 용액을 PBS에서 1mg/ml의 저장액으로서 매일 제조하였다. 페나진 메토설패레이트(PMS) 저장 용액을 PBS에서 0.15mg/ml로 제조하였고, -20°C에서 암실에서 저장하였다. 1ml의 XTT 용액당 40 μ l의 PMS를 첨가함으로써 사용 직전에 XTT/PMS 용액을 제조하였다. 50마이크로리터의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였고, 플레이트를 2 내지 4시간 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 2 내지 4시간 인큐베이션은 각각의 분석에 대해 표시된 수의 세포에 따른 XTT 염료 감소에 대해 선형 반응 범위 이내가 되는 것으로 경험적으로 결정하였다. 접착 플레이트 밀봉기를 뚜껑 대신에 사용하였고, 밀봉된 플레이트를 여러 번 뒤집어서 가용성 포마잔 생성물을 혼합하고, 몰레큘러 디바이시즈 스펙트라맥스 플러스(Molecular Devices SpectraMax Plus) 384 분광광도계를 이용하여 플레이트를 450nm(650nm 기준 파장)에서 판독하였다. 소프트맥스 4.6 소프트웨어에 의해 데이터를 수집하였고, 분석을 위해 엑셀 스프레드시트에 입력하였다.

[0738]

실시예 26: 평기 RNA-의존적 RNA 중합효소 반응 조건

[0739]

1.5ml 관에서 100 μ l의 반응 혼합물을 이용하여 30°C에서 RNA 중합효소 분석을 수행하였다. 최종 반응 조건은 50mM 헤페스(pH 7.0), 2mM DTT, 1mM MnCl₂, 10mM KC1, 100nM UTR-폴리 A(자기-어닐링 프라이머), 10 μ M UTP, 26nM RdRp 효소였다. 상이한 화합물(저해제)과의 반응 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 중합효소 반응 동안 생성된 파이로인산염의 양을 평가하기 위해, 30 μ l의 중합효소 반응 혼합물을 루시퍼라제 결합-효소 반응 혼합물(70 μ l)과 혼합하였다. 루시퍼라제 반응의 최종 반응 조건은 5mM MgCl₂, 50mM 트리스-HCl(pH 7.5), 150mM NaCl, 200 μ U ATP 설플루릴라제, 5 μ M APS, 10nM 루시퍼라제, 100 μ M D-루시페린이었다. 반응 샘플(100 μ l)을 함유하는 백색 플레이트를 즉시 광 신호 검출을 위해 루미노미터 베리타스(luminometer Veritas)(캘리포니아주에 소재한 터너 바이오시스템즈(Turner Biosystems))에 옮겼다.

[0740]

실시예 27: 세포 유도 및 분석을 위한 절차

[0741]

12 웰 조직 배양물 처리 플레이트 내 1ml의 완전 배지에서 Huh-7 세포를 0.5×10^6 개의 세포/웰로 파종하였다. 세포를 37°C/5% CO₂로 밤새 접착시켰다. 시험 항목의 40 μ M 저장 용액을 100% DMSO에서 제조하였다. 40 μ M 저장 용액으로부터, 25ml의 완전 DMEM 배지 내 시험 항목의 20 μ M 용액을 제조하였다. 화합물 처리를 위해, 배지를 웰로부터 흡입하고, 1ml의 20 μ M 용액을 완전 DMEM 배지에서 적절한 웰에 첨가하였다. 화합물의 첨가가 "없는" 세포의 별개의 플레이트를 또한 준비하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 다음의 시점 동안 인큐베이션시켰다: 1, 3, 6 및 24시간. 목적하는 시점에 인큐베이션 후에, 세포를 1ml의 DPBS로 2× 세척하였다. 시험 항목으로 처리한 각각의 웰에 내부 표준을 첨가한 500 μ l의 70% 메탄올/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 웰당 500 μ l의 70% 메탄올/30% 물로 추출하였다. 샘플을 16,000rpm에서 10분 동안 4°C에서 원심분리시켰다. 샘플을 하이퍼카브(Hypercarb)(PGC) 칼럼 ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS 시스템을 이용하여 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[0742]

실시예 28: 설치류 약물동태학적 실험을 위한 절차

[0743]

DBA-1J 마우스(6 내지 8주령, 암컷)을 수용 후 2일 이상 동안 순응시켰다. 투약 용적을 계산하기 위해 투약 전날에 마우스의 체중을 측정하였다. 30mg/kg, 100mg/kg 및 300mg/kg의 약물로 경구 위관 영양법에 의해 마우스에 투약

하였다. 8개 시점에 마우스를 샘플링하였다: 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 및 24시간(시험 약물에 대해 시점당 3마리 마우스). 마우스를 안락사시키고, 이들의 기관을 수집하였다(이하 참조). 수집한 혈액에 대해, 상기 열거한 적절한 시점에 CO_2 에 의해 마우스를 안락사시켰다. 각각의 시점에 심장천자(0.3mL)에 의해 혈액을 얻었다. 혈액 수집 후에, 마우스로부터 기관을 제거하였다(이하 참조). 혈액이 있는 Li-헤파린(Heparin)관을 2 내지 3회 부드럽게 뒤집어서 혈액을 처리하여 잘 혼합하였다. 이어서, 원심분리할 수 있을 때까지(1시간 이하) 얼음을 내 랙크(rack)에 관을 두었다. 실행하자마자, 혈액을 $2000 \times g$ 에서 10분 동안 냉장 원심분리기에서 원심분리시켜 혈장을 얻었다. 이어서, $200\mu\text{L}$ 피펫을 이용하여, 얼음을 내 라벨링된 1.5mL 애펜도르프관에 혈장을 옮겼다. 이어서, 혈장을 냉동고에서 또는 드라이 아이스 상에서 냉동시켰다. 샘플을 분석 전에 -80°C 에서 저장하였다. 안락사시킨 마우스로부터 기관을 수집하였다. 기관(폐, 간, 신장, 비장 및 심장)을 제거하고 나서, 관에 넣었고, 액체 질소에서 즉시 냉동시켰다. 이어서, 관을 드라이아이스에 옮겼다. 샘플을 초저온 조직 바이알에 저장하였다. 하이퍼카브(PGC) 칼럼을 갖는 ABSCIEC 5500 QTRAP LC-MS/MS 시스템을 이용하여 LC-MS/MS에 의해 샘플을 분석하였다.

[0744] 약물동태학적 파라미터:

- 경구 투약 후 T_{max} 는 0.25 내지 0.5시간임
- 30, 100 및 300mg/kg으로 PO 투약 후 C_{max} 는 3.0, 7.7 및 11.7ng/mL임;
- 생체이용률(i.p. 전달에 대해)은 30mg/kg에서 65%이고, 100 및 300mg/kg PO 투약에서 39 내지 46%임;
- EIDD-1931 혈장 $T_{1/2}$ 은 IV 투약 후 2.2시간이고, PO 투약 후 4.1 내지 4.7시간임;
- 300mg/kg P.O. 투약 후, 24시간 혈장 수준은 $0.4 \mu\text{M}$ 이고; 100mg/kg 투약 후 $0.1 \mu\text{M}$ 임.

[0745] 실시예 29: 치쿤군야 감염의 마우스 모델에 대한 프로토콜

C57BL-6J 마우스를 발바닥에 100 pfus CHIK 바이러스로 주사하였다. 시험군은 비감염 및 비치료군, 감염 및 비치료군, EIDD-01931의 고용량의 35mg/kg i.p.를 받은 감염군, 및 EIDD-01931의 저용량의 25mg/kg i.p.를 받은 감염군을 포함하였다. EIDD-01931을 받은 두 시험군은 시험감염 12시간 전에, 이어서, 매일 7일 동안 화합물을 받았다. 7일동안 매일 발바닥을 염증(발 두께)에 대해 평가하였다. CHIK 바이러스 유도 관절염(조직학)을 7일 후 PCR을 이용하여 발목 관절에서 평가하였다.

[0746] 실시예 30: 알파바이러스 감염의 예방 및 치료를 위한 N(4)-하이드록시사이티딘

감염의 Vero 세포의 세포 병변 효과(CPE) 모델에서 활성 시험은 리보뉴클레오사이드 유사체 N(4)-하이드록시사이티딘 (EIDD-01931)이 각각 $2.45 \mu\text{M}$, $1.08 \mu\text{M}$, $1.36 \mu\text{M}$, $1.00 \mu\text{M}$ 및 $1.28 \mu\text{M}$ 의 EC_{50} 값으로 로스 강, EEE, WEE, VEE 및 CHIK 바이러스에 대해 활성을 가진다는 것을 나타내었다. 화합물의 세포독성 프로파일은 허용 가능하며, 선택성 지수는 CEM 세포에서 8만큼 낮은 범위로부터 Huh7(간) 세포에서 232만큼 높은 범위에 있다.

[0747] 실시예 31:

에어로졸 노출의 수시간 내에 뇌에서 VEE 바이러스의 고역가가 발생할 수 있다는 것을 고려하면, 직접-작용성 항바이러스제는 뇌에서 약물의 치료적 수준을 신속하게 달성하는 경우에 바람직하다. 5 및 50mg/kg의 EIDD-01931에 의한 경구 위관영양법으로 투약한 수컷 SD 래트에서 파일럿 약물동태학적 연구를 수행하여 약물동태학적 파라미터 및 뇌를 포함하는 중요한 기관계 내로 화합물의 조직 분포 프로파일을 결정하였다. EIDD-01931은 경구로 이용 가능하며, 28%의 계산된 생체이용률(F%)로 용량-비례적이었다. 50mg/kg 용량 그룹으로부터 투약 후 2.5 및 24시간에 기관 샘플(뇌, 폐, 비장, 신장 및 간)을 수집하였다. EIDD-01931을 시험한 모든 조직에 제대로 분포시켰고; 특히, 세포 데이터로부터의 추정에 기반하여 약물의 치료적 수준에서 뇌 조직에 용이하게 분포시켰다. 일단 뇌에서, EIDD-01931을 이의 활성 5'-삼인산염 형태로 빠르게 대사시켜 각각 2.5 및 24시간에 526 및 135ng/g의 뇌 수준을 제공하였다. 24시간 후 조차, 뇌에서 EIDD-01931 및 이의 5'-삼인산염 수준은 비슷하고, 이는 1일 1회 경구 투약이 치료에 적절할 수 있다는 것을 시사한다.

대안적으로, 에어로졸(비강 스프레이) 투여에 의한 약물 전달은 비강 점막 및 뇌에서의 약물의 치료적 수준을 즉시 달성할 수 있다. EIDD-01931은 마우스에서의 6일의 q.d. 복강내(IP) 주사 후에 허용 가능한 독성 프로파일을 가지며, NOEL(효과가 없는 수준(NO Effect Level))은 33mg/kg이 되고; 시험한 가장 고용량(100mg/kg)에서 채

중감소가 관찰되었는데, 이는 투약 중단 시 반전된다.

실시예 32: N4-하이드록시사이트딘 아레나비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
타카리 베 바이러스	Vero	14.4		136
타카리 베 바이러스	Vero	18.8		104
피킨데 바이러스	Vero	18.4		184
피킨데 바이러스	Vero	21.6		128
주년 바이러스	Vero	18.4		136
주년 바이러스	Vero	20.8		124
라싸열 바이러스	Vero	4.04		30
립프구성 맥락수막염 바이러스	Vero		25.2	>400

[0757]

실시예 33: N4-하이드록시사이트딘 토가비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
VEEV	Vero76	1.28		128
VEEV	Vero76	1		13.6
VEEV	Vero76		0.8	32.8
VEEV	Vero76	1.92		32.8
EEEV	Vero76	0.96		128
EEEV	Vero76	1.08		84
EEEV	Vero76		1.68	132
EEEV	Vero76	8		132
WEEV	Vero76	1.28		>400
WEEV	Vero76	1.36		288
WEEV	Vero76		<1.28	120
WEEV	Vero76	0.76		256
CHIKV	Vero76	1.28		76
CHIKV	Vero76	1.28		22.8
CHIKV	Vero76		0.72	96
CHIKV	Vero76	1.8		96

[0758]

실시예 34: N4-하이드록시사이트딘 플라비비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
DENV2	Vero76	12.8		60
DENV2	Vero76	14		128
WNV	Vero76	>400		>400
WNV	Vero76	>400		>400
YFV	Vero76	1.88		224
YFV	Vero76	20.4		30
YFV	Vero76		26	52
YFV	Vero76	>52		52
JEV	Vero76	112		>400
JEV	Vero76	268		>400
POWV	BHK	11.2		30
POWV	BHK	8.8		19.2
ZIKV	Vero76	1.44		>400
ZIKV	Vero76	6.8		152
ZIKV	Vero76		2.36	80
ZIKV	Vero76	3.12		80
우수투 바이러스	Vero 76	228		>400
우수투 바이러스	Vero 76	100		212
ZIKV	Vero 76	1.46		400
ZIKV	Vero 76	3.04		16.4

[0759]

실시예 35: N5-하이드록시사이트딘 분야비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
RVFV	Vero76	1.48		60
RVFV	Vero76	1.44		48
RVFV	Vero76	6.8		96
RVFV	Vero76	7.6		96
RVFV	Vero		1	20.4
RVFV	Vero	1.68		20.4
푼타 토로 바이러스	Vero76	20.4		184
푼타 토로 바이러스	Vero76	20		160
라 크로세 바이러스	Vero76	25.2		268
라 크로세 바이러스	Vero76	15.2		188
라 크로세 바이러스	Vero76		1	112
라 크로세 바이러스	Vero76	1.96		112
마포랄 바이러스	Vero76	84		140
마포랄 바이러스	Vero76	>124		124
하트랜드 바이러스	Vero		7.84	>400
림프구성 맥락수막염 바이러스	Vero		25.2	>400
증증 열성 헬소판 감소 증후군 바이러스	Vero		4.96	>400

[0760]

실시예 36: N4-하이드록시사이트дин 코로나비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
MERS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
SARS	Vero76	<0.4		252
SARS	Vero76	<0.4		144
SARS	Vero76		0.56	76
SARS	Vero76	2.2		76
SARS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	5.6		36
HCoV	HEL		<0.128	192
HCoV	HEL	0.228		192
HCoV	Vero76	<0.4		400
HCoV	Vero E6	<0.4		400
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	4		60
HCoV	HEL		0.4	232
HCoV	HEL	0.212		232
HCov	Vero76	12.8		400
HCoV	Vero76		0.32	44
HCov	Vero76	0.44		44

[0761]

실시예 37: N4-하이드록시사이트딘 인플루엔자 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
인플루엔자 A H1N1	MDCK	1.28		168
인플루엔자 A H1N1	MDCK	1.16		136
Flu A H7N9 (고병원성)	MDCK	>48		48
Flu A H7N9 (고병원성)	MDCK	>44		44
Flu A H5N1 (고병원성)	MDCK	>96		96
Flu A H5N1 (고병원성)	MDCK	>88		88
Flu A H1N1	MDCK	1.44		76
Flu A H1N1	MDCK	1.24		68
Flu A H3N2	MDCK	0.96		60
Flu A H3N2	MDCK	0.88		52
Flu A H5N1 (저병원성)	MDCK	1.28		48
Flu A H5N1 (저병원성)	MDCK	1.28		27.6
Flu B	MDCK	<0.4		48
Flu B	MDCK	<0.4		30.4
Flu B	MDCK	<0.4		48
Flu B	MDCK	<0.4		76

[0762]

실시예 38: N4-하이드록시사이트딘 에볼라 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
EBOV	Vero	4.7		>100
EBOV	Vero		25	>320

[0763]

실시예 39: N-하이드록시사이트딘 노로바이러스 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
NV	HG23	>100	>100	>100

[0764]

실시예 40: N4-하이드록시사이트단 피코르나비리대 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (\square M)
엔테로바이러스-71	Vero76	3.44		>400
엔테로바이러스-71	Vero76	3.36		256
엔테로바이러스-68	RD	1.28		>400
엔테로바이러스-68	RD	1.16		25.6
폴리오바이러스-1	Vero76	12.8		128
폴리오바이러스-1	Vero76	10.4		76
콕사키바이러스 B3	Vero 76	1.44		184
콕사키바이러스 B3	Vero 76	1.4		76
HRV-14	HeLa-Ohio	1.28		>40
HRV-14	HeLa-Ohio	1.36		>40
콕사키바이러스 B3	Vero 76		2.24	56
콕사키바이러스 B3	Vero 76	2.12		56
엔테로바이러스-71	Vero76		0.76	48
엔테로바이러스-71	Vero76	2.32		48
엔테로바이러스-68	RD		0.92	52
엔테로바이러스-68	RD	2.28		52

[0765]

실시예 41: N4-하이드록시사이트단 파라인플루엔자 및 RSV 활성

바이러스	세포주	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
파라인플루엔자 바이러스 3	MA-104	212		272
파라인플루엔자 바이러스 3	MA-104	248		264
RSV	MA-104	14		>400
RSV	MA-104	27.6		>400

[0766]

실시예 42: 사이노몰거스 마카크에서의 약물동태학적 연구를 위한 방법

[0767]

8마리의 사이노몰거스 마카크(4마리 수컷/4마리의 암컷)에 표 1에서 나타내는 바와 같이 EID-1931 또는 프로드러그 접합체의 단일 용량으로 경구 위관영양법에 의해 투약하였다. 투약 사이에 1주 세척 기간을 허용하였다. 투약전 및 투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 및 24시간에 각각의 투약 사건 후에 혈액 샘플을 수집하였다.

표 1

EIDD-1931 및 4 프로드리그 접합체의 약물동태학적 평가를 위한 연구 설계

그룹 번호	화합물	동물 번호 (M/F)	용량 수준 mmol/kg	용량 수준 (mg/Kg)	섭식 상태
1	EIDD-1931	4/4	0.4	100	섭식
2	EIDD-1931	4/4	0.4	100	공복
3	EIDD-2800	4/4	0.4	180	공복
4	EIDD-2801	4/4	0.4	130	공복
5	EIDD-2776	4/4	0.4	175	공복
6	EIDD-2898	4/4	0.4	160	공복

[0769]

[0770] 내부 표준으로서 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931을 포함한 아세토나이트릴로 혈장의 분취액을 추출하였다. 이어서, 샘플을 교반시키고 나서, 3,500 RPM에서 10분 동안 소르발(Sorvall) RT1 원심분리(매사추세츠주 월섬에 소재한 씨모 피셔(Thermo Fisher))에서 원심분리시켰다. 상청액을 마이크로원심분리관에 옮기고 나서, 10분 동안 13,000rpm에서 바이오푸지 피코(Biofuge pico) 원심분리(독일 하나우에 소재한 헤라우스(Heraeus))에서 다시 원심분리시켰다. 이어서, 남아있는 상청액을 분석을 위해 HPLC 바이알에 옮겼다.

[0771]

EIDD-02898에 대한 LC-MS/MS 조건. HPLC 분리를 애질런트 1200 시스템(미국 캘리포니아주 산타 클라라에 소재한 애질런트 테크놀로지즈) 상에서 수행하였다. 2분에 걸쳐 1.0mL/분의 유속으로 pH 5.0의 100mM 암모늄 아세트산염 완충제에서 아세토나이트릴을 이용하여 등용매 모드(70:30)으로 EIDD-1931, EIDD-2898 및 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931(내부 표준으로서 사용)의 분리를 위해 아틀란티스(Atlantis) HILIC 실리카 칼럼, 50×4.6mm, 5 μm 입자 크기(미국 매사추세츠주 밀포드에 소재한 워터스 코포레이션(Waters Corporation))을 사용하였다. 다중 반응 탐색법(Multiple Reaction Monitoring: MRM) 모드에서 포지티브 모드 전자분무 이온화(Electrospray Ionization: ESI)를 이용하여 QTrap 5500 질량분석기(AB Sciex, 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량 분석법을 수행하였다. 블랭크 혈장에서 준비한 8지점 표준 곡선은 10 내지 10,000ng/mL의 농도 범위를 아우른다. 블랭크 혈장에서 30, 500 및 5000ng/mL의 별개로 준비한 품질-관리 샘플을 각각의 샘플의 시작에서 분석하여 정확성 및 정밀성을 20% 내에서 보장하도록 설정하였다. 각각의 매트릭스에서의 교정은 R^2 값이 0.99 초과인 선형성을 나타내었다. 애널리스트(Analyst) 소프트웨어(AB Sciex, 프레이밍햄에 소재)를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0772]

EIDD-02800 및 EIDD-02801에 대한 LC-MS/MS 조건. 애질런트 1200 시스템(미국 캘리포니아주 산타 클라라에 소재한 애질런트 테크놀로지즈) 상에서 HPLC 분리를 수행하였다. 5분에 걸쳐 1.0mL/분의 유속으로 pH 5.0의 100mM 암모늄 아세트산염 완충제에서 아세토나이트릴을 이용하는 등용매 모드(90:10)로 EIDD-1931, EIDD-2800, EIDD-2801 및 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931(내부 표준으로서 사용)의 분리를 위해 액클래임(Acclaim) HILIC-1 혼합 모드 칼럼, 150×4.6mm, 5 μm 입자 크기(매사추세츠주 월섬에 소재한 씨모 피셔)를 사용하였다. 다중 반응 탐색법(MRM) 모드에서 포지티브 모드 전자분무 이온화(ESI)를 이용하여 QTrap 5500 질량분석기(AB Sciex, 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량 분석법을 수행하였다. 블랭크 혈장에서 준비한 8지점 표준 곡선은 10 내지 10,000ng/mL의 농도 범위를 아우른다. 블랭크 혈장에서 30, 500 및 5000ng/mL의 별개로 준비한 품질-관리 샘플을 각각의 샘플의 시작에서 분석하여 정확성 및 정밀성을 20% 내에서 보장하도록 설정하였다. 애널리스트 소프트웨어(AB Sciex, 프레이밍햄에 소재)를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

실시예 43: 사이노몰거스 마카크로부터의 약물동태학적 파라미터

[0773] 도 11 내지 도 15로부터 알 수 있는 바와 같이, 이들 데이터는 사이노몰거스 마카크에 대한 경구 위관영양법에

의한 투여 후에, 모 리보뉴클레오사이드가 예상치 못하게 격리되고, 장의 장세포에서 크게 변하지 않는다는 것을 나타낸다. 이는 사이노몰거스 마카크에서 화합물의 낮은 절보기 생체이용률을 초래한다. 그러나, i.v. 주사를 통해 투여될 때, 화합물은 광범위하게 분포된다. 이들 연구 결과로서, 장 및 위로부터 순환 혈액까지 비효율적인 수송/방출의 결과로서 EIDD-1931이 사이노몰거스 원숭이에서 낮은 생체이용률을 가진다는 것이 나타난다.

[0775] 사이노몰거스 마카크에서 EIDD-1931의 낮은 생체이용률은 순환 혈액 내로 장벽을 가로지르는 EIDD-1931의 이동을 용이하게 하는 화학적으로 및/또는 효소적으로 절단 가능한 프로드러그 모이어티를 이용함으로써 성공적으로 처리될 수 있다. 3가지의 프로드러그, 즉, EIDD-2800, EIDD-2801 및 EIDD-2898은 도 14 및 도 15로부터 알 수 있는 바와 같이 사이노몰거스 마카크에서 EIDD-1931보다 4 내지 8배만큼 생체이용률을 상당히 개선시켰다.

[0776] 추가적인 결과를 표 2 및 표 3에 나타낸다.

표 2

수컷 사이노몰거스 마카크로부터의 약물동태학적 파라미터

투약한 화합물	t_{max} (h)	C_{max} (nmol/mL)	AUC_{0-24h} (h·nmol/mL)	CL (L/h·kg)	$t_{1/2}$ (h)	F* (%)
EIDD-1931	0.75 ± 0.28	3.31 ± 1.82	5.75 ± 1.99	70.1 ± 18.7	1.2 ± 1.2	~3
EIDD-2800	0.37 ± 0.14	16.3 ± 13.2	38.9 ± 7.58	9.1 ± 1.3	5.5 ± 4.2	~27
EIDD-2801	2 ± 0.81	8.08 ± 1.32	31.7 ± 7.82	13 ± 3.7	1.8 ± 0.91	~22
EIDD-2898	2.3 ± 0.96	9.1 ± 2.7	26.1 ± 5.2	16.4 ± 3.1	0.53 ± 0.16	~18
EIDD-2776	5 ± 1.2	0.58 ± 0.21	2.6 ± 0.65	142 ± 37.3	0.97 ± 0.21	~2

[0777]

표 3

암컷 사이노몰거스 마카크로부터의 약물동태학적 매개변수

투약한 화합물	t_{max} (h)	C_{max} (nmol/mL)	AUC_{0-24h} (h·nmol/mL)	CL (L/h·kg)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
EIDD-1931	0.87 ± 0.75	3.31 ± 1.99	7.21 ± 4.21	65.7 ± 31.6	0.78 ± 0.2	~3
EIDD-2800	0.31 ± 0.12	8.10 ± 5.06	27.4 ± 11.5	15.9 ± 7.7	4.4 ± 1.2	~16
EIDD-2801	1.25 ± 0.5	12.3 ± 2.33	43.8 ± 17.0	10.3 ± 5.6	1.9 ± 1.3	~26
EIDD-2898	1.3 ± 0.5	15.9 ± 8.1	26.9 ± 4.8	15.9 ± 3.2	0.55 ± 0.25	~15
EIDD-2776	3 ± 2.4	0.69 ± 0.26	3.3 ± 2.7	158 ± 85.5	1.2 ± 0.41	~2

[0778]

[0779] 실시예 44: 폐럿에서의 약물동태학적 연구를 위한 방법

[0780] EIDD-2801 및 비히를 대조군을 단일 경구 위관영양법(P.O.)을 통해 전달하였다. EIDD-2801 및 비히를 대조군을 1일 2회(BID)로 경구 위관영양법(P.O.)을 통해 전달하였다. 바이러스 시험감염에 대해 초회 투약은 (-3시간)이었고; 제2 투약은 0시간이며, 이어서, 3.5일 동안 12시간마다; 총 8회 투약이다. 사용한 비히클은 물(w/v)에서 1% 메틸셀룰로스로 이루어진다. PK 및 효능 연구를 위해 체중이 0.8 내지 1.0 kg인 트리플 폐럿 농장(Triple F Farm)으로부터 획득한, 이계교배한 6 내지 8개월령의 암컷 폐럿(*Mustela putorius furo*)을 사용하였다:

● 약물동태학: 총 8마리의 폐럿(2개 그룹, 4마리 폐럿/그룹)

[0782] ● 효능 검사: 비강내로 A/네더란드/602/2009 (H1N1) NL/09; 5×10^4 TCID₅₀/동물에 대해 예방적 투약 - 총 12마리 폐럿(3개의 그룹, 4마리 폐럿/그룹)

[0783] 약물동태학적 연구: EIDD-2801을 3.5mℓ의 총 용적으로 경구 위관영양법에 의해 혼탁액으로서 투여한 후에, MIRACLEVET 용액으로 카테터 플러싱(fushing)하였다. 혈액 샘플을 전측 대정맥으로부터 수집하였다. 투약 전 72시간에, 각각의 동물로부터 0.5mℓ의 혈액을 수집하였다. 투약 후에, 혈액 샘플(0.3mℓ)을 혈장에 대해 빙랭 Li 해파린 관에서 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 수집하였다. 혈액 수집 후 1시간 이내에 혈장을 제조하고, 최대 12시간 동안 저장한 후에 -80°C 냉동고에 옮겼다. LC/MS/MS에 의해 샘플을 분석하였다.

실시 예 45: 폐럿으로부터의 약물동태학적 파라미터

EIDD-2801의 단일 투약 후 폐럿에서 EIDD-1931에 대한 약물동태학적 파라미터.

용량	C_{max}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
mg/kg	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
4	3.5 ± 1.5	13.2 ± 4.8	8.2 ± 1.7
20	15.4 ± 1.9	73 ± 32	4.7 ± 1.3
128	100 ± 22	322 ± 43	5.1 ± 0.8
512	209 ± 106	791 ± 391	4.2 ± 0.6

[0784]

실시 예 46: 인플루엔자 감염의 폐럿 모델에서 EIDD-2801에 의한 치료 방법

[0785] NL/09의 5×10^4 TCID₅₀/동물의 용량을 0.2mℓ(각각의 콧구멍에 대해 0.1mℓ)으로 비강내로 전달하였다. 바이러스 저장액을 인산염 완충 식염수(PBS)에서 희석시켰다. 폐럿을 감염 전에 케타민/렉스메데토미딘의 혼합물로 마취시켰다.

[0786] 종말점: 발열, 체중, 임상 징후(비강 분비; 활성 수준; 호흡 곤란), 및 비강 세척에서의 바이러스 부하를 매일 평가하였다. 감염 전 3시간에 투약을 시작하고 나서, 감염 후 1시간, 이어서, 동물의 안락사까지 12시간마다 투약하였다. 감염 후 3.5일, 마지막 치료 투약 후 12시간에 폐럿을 희생시키고, 상부 및 하부 호흡관을 별개로 채취하고 나서, 혈액 샘플을 취하였다. 혈액 샘플(0.3mℓ)을 수집하고 나서, 워크업하고, 상기 PK 부문에 기재한 바와 같이 저장하고, EIDD-1931 농도에 대해 분석하였다. 바이러스 부하 하부 호흡 조직을 결정하였다.

[0787] 투약: EIDD-2801을 경구로 투여하였다. 총 위관영양법 용적은 3.5mℓ였고, 그 다음에 3.5mℓ의 MIRACLEVET로 위관 영양법 카테터를 플러싱하였다.

표 4

인플루엔자 시험감염에 의한 EIDD-2801 효능의 연구 설계.

Exp	그룹	바이러스	n	성별	화합물	총 용량/일	용량 수준	용량 용적	치료 요법*
1	1	IAV (H1N1)	4	F	EIDD-2801	200 mg/kg/d	100 mg/kg BID	3.5 ml/kg	p.o. (bid), -3hr, +1 hr, 및 12시간마다 6회 용량 PD; 총 8회 용량
1	2	IAV (H1N1)	4	F	EIDD-2801	1,000 mg/kg/d	500 mg/kg BID	3.5 ml/kg	p.o. (bid), -3hr, +1 hr, 및 12시간마다 6회 용량 PD; 총 8회 용량
1	3	모의	4	F	비히클	0 mg/kg/d	0 mg/kg BID	3.5 ml/kg	p.o. (bid), -3hr, +1 hr, 및 12시간마다 6회 용량 PD; 총 8회 용량

[0789]

실시예 47: 인플루엔자 감염의 페럿 모델에서 EIDD-2801에 의한 치료 결과

[0791]

인플루엔자 감염(A/캘리포니아/07/2009(H1N1))의 페럿 모델에서의 EIDD-2801 치료 결과를 도 16에서 찾을 수 있다. 비강 세척 샘플 내 바이러스 역가는 EIDD-2801에 의한 예방 및 감염 후 12시간 치료에 의해 크게 감소되었다. 페럿의 발열은 EIDD-2801에 의한 예방 및 감염 후 12시간 치료에 의해 완전히 회피되었다. 심지어 감염 후 24시간에 EIDD-2801 치료는 비강 세척 샘플에서의 바이러스 역가뿐만 아니라 발열을 빠르게 감소시킬 수 있었다. 인플루엔자 감염(A/위스콘신/67/2005 (H3N2))의 페럿 모델에서 EIDD-2801 치료 결과를 도 17에서 찾을 수 있다. 비강 세척에서의 바이러스 역가, 발열, 및 비갑개에서의 바이러스 역가는 감염 후 12 및 24시간에 개시한 EIDD-2801(100mg/kg) 치료에 의해 크게 감소되었다. EIDD-2801의 용량이 100mg/kg으로부터 20mg/kg으로 감소되고 감염 후 24시간에 투여되었을 때조차, 비강 세척 및 비갑개에서의 바이러스 역가는 크게 감소되었다.

[0792]

실시예 48: 마우스에서의 약물동태학적 연구 방법

[0793]

ICR(CD-1), 7 내지 8주령의 마우스를 수용 후 대략 1주 동안 순응시켰다. 투약 용량을 계산하기 위해 투약 전에 낫 또는 아침에 마우스를 ± 1 그램으로 체중을 쟁다. EIDD-2801을 가온 및 교반시키면서 5ml의 용액 A(PEG 400/트윈 80(90%/10%))에 완전히 용해시키고, 이어서, 5ml의 용액 B (30% 솔루톨(Solutol)/10% DMA)로 희석시켰다. 마우스에 p.o로 투약하였다. 8개의 상이한 시점(0.25, 0.50, 1, 2, 3, 4, 8 및 24시간)에 샘플링한 3마리의 마우스/그룹이 있었다. 혈액을 모든 7개의 시점에서 수집하였다. 혈액을 아이소플루란 마취 하에 안구뒤 출혈에 의해 얻었다. 각각의 마우스를 1회 샘플링하고(300μl), 혈액을 얼음물에서 Li 헤파린 마이크로테이너(microtainer)에 즉시 옮겼다. 혈액이 있는 Li-헤파린관을 2 또는 3회 부드럽게 뒤집어서 잘 혼합하고; 이어서, 원심분리할 수 있을 때까지(1시간 이하) 얼음물 내 래크에 넣었다. 관을 냉장시킨 원심분리기에서 대략 2000×g로 10분 동안 원심분리시켜 RBC로부터 혈장을 분리시켰다. 혈장을 즉시 에펜도르프관에 옮기고, 이어서, 얼음물에 넣었다. 샘플 모두를 드라이아이스 상에서 대략 1시간 이내로 냉동시켰다. LC/MS/MS에 의한 분석 전에 -80°C에서 샘플을 저장하였다.

[0794]

실시예 49: 래트에서의 약물동태학적 연구 방법

[0795]

체중이 225 내지 249 g인 수컷 스프래그 돌리(SD) 래트를 실험 전 적어도 2일 동안 순응시켰다. 실험 전날에, 래트의 체중을 쟁서 EIDD-2801의 평균 투약 용적을 결정하였다. 경구 위관영양법에 의한 투약을 위해, EIDD-

2801을 64mg/ml로 수 중의 10% PEG 400, 2.5% 크레모포 RH40에 용해시키고, 5ml/kg로 투약하였다. 3마리 래트를 매번 이산화탄소로 질식시킴으로써 안락사시켰다. 조직 및 혈장을 투약 후 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 수집하였다. 한 마리의 래트에 비히클을 투약하고 나서, 투약 후 6시간에 질식에 의해 안락사시켰다. 대동맥을 잘라서 각각의 동물로부터 혈장을 수집하여 대략 0.3ml의 전혈을 리튬 해파린 관에 수집하였다. 혈액을 2000×g에서 10분 동안 5°C에서 원심분리시켰다. 이어서, 혈장을 1.5ml 마이크로-원심분리관에 옮기고, 분석까지 -80°C에서 저장하였다. 각각의 래트로부터 뇌, 비장, 폐, 신장, 간 및 심장을 수집하였다. 조직을 액체 질소에서 순간 냉동시키고, -80°C에서 저장하였다. 30 내지 70mg 조각의 냉동 동물 조직을 2ml 보강 관에서 칭량하고, 중량을 기록하였다. 샘플을 옴니 비드-럽터(Omni bead-ruptor)(조지아주 케네소에 소재한 옴니 인터내셔널 인코포레이티드(Omni International, Inc.))를 이용하여 4°C에서 내부 표준으로서 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931 및 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931-TP를 포함한 수 중의 70% 아세토나이트릴에서 균질화시켰다. 파쇄액을 2ml 마이크로-원심분리관에 옮기고, 에펜도르프 5415D 원심분리기(독일 함부르크에 소재한 에펜도르프(Eppendorf))에서 15,000rpm으로 5분 동안 원심분리시켜 거대 고체를 제거하였다. 이어서, 상청액을 새로운 2ml 마이크로-원심분리관에 옮기고, 10분 동안 15,000rpm에서 에펜도르프 5415D 원심분리기에서 다시 원심분리시켜 임의의 남아있는 고체를 제거하였다. 남아 있는 상청액을 LCMS 바이알에 옮기고 나서, LCMS-MS를 통해 분석하였다.

[0796] 래트 혈장의 분취액을 내부 표준으로서 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931을 포함한 아세토나이트릴로 추출하였다. 샘플을 10분 동안 15,000rpm에서 에펜도르프 5415D 원심분리에서 원심분리에 의해 정제하였다. 정량화 방법 BAM-106을 이용하여 분석을 위해 정제된 상청액을 HPLC 바이알에 옮겼다.

[0797] 샘플을 립 팔 오토샘플러(Leap Pal Autosampler)(스위스 츠윙겐(zwingen)에 소재한 CTC 애널리틱스 아게(CTC Analytics AG))에서 4°C에서 유지시켰다. 칼럼 오븐, UV 램프 및 바이너리 펌프를 구비한 애질런트 1200 시스템(미국 캘리포니아주 산타 클라라에 소재한 애질런트 테크놀로지즈) 상에서 HPLC 분리를 수행하였다. 조직 샘플에 대해, EIDD-1931, EIDD-2781, EIDD-2061, ATP, $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931 및 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931-TP의 분리를 위해 세퀀트(SeQuant) ZIC-pHILIC(100×4.6mm, 5μm) 칼럼(미국 매사추세츠주 벌링턴에 소재한 머크 밀리포어(Merck Millipore))를 사용하였다. 이동상 A는 HPLC 등급 워터 pH 9.8에서 25mM 암모늄 중탄산염 완충제로 이루어지고, 이동상 B는 순수한 아세토나이트릴로 이루어졌다. 35% 이동상 A에서 8.5분 등용매 HPLC 방법을 수행하여 분석물을 분리시켰다. 다중반응탐색법(MRM) 모드에서 네거티브 모드 전기분무 이온화(ESI)를 이용하여 QTRAP 5500 질량분석기(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량 분석법을 수행하였다. EIDD-2801의 분석을 위해 액클레임 폴라 어드밴티지 II(Acclaim Polar Advantage II)(3.0×50mm, 3μm 입자 크기) 칼럼(매사추세츠주 월섬에 소재한 씨모 피셔 사이언티픽)을 사용하였다. 이동상 A는 HPLC 등급 워터에서 100mM 암모늄 포메이트 완충제로 이루어지고, 이동상 B는 순수한 아세토나이트릴로 이루어졌다. 3분에 걸쳐 5내지 100% 이동상 B로부터 구배 방법을 사용하였다. 다중반응탐색법(MRM) 모드에서 포지티브 모드 전기분무 이온화(ESI)를 이용하여 QTRAP 5500 질량분석기(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량분석법을 수행하였다. 혈장 샘플에 대해, EIDD-1931, EIDD-2801 및 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-1931의 분리를 위해 SeQuant ZIC-pHILIC(100×4.6mm, 5μm) 칼럼(미국 매사추세츠주 벌링턴에 소재한 머크 밀리포어)을 사용하였다. 이동상 A는 HPLC 등급 워터 pH 9.8에서 25mM 암모늄 중탄산염 완충제로 이루어지고, 이동상 B는 순수한 아세토나이트릴로 이루어졌다. 35% 이동상 A에서 4.5분 등용매 HPLC 방법을 수행하여 분석물을 분리시켰다. 다중반응탐색법(MRM) 모드에서 네거티브 모드 전기분무 이온화(ESI)를 이용하여 QTRAP 5500 질량분석기(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량분석법을 수행하였다. 애널리스트 소프트웨어(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재)를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

실시예 50: 개에서의 약물동태학적 연구를 위한 방법

[0799] 체중이 7.1 내지 7.95 kg인 6.5 내지 6.8개월령의 실험적으로 미경험인 개(마르첼 바이오사이언시즈(Marshall Biosciences))를 초회 투약 사건 전에 적어도 3일 동안 이들의 환경에 순응시켰다. 7일의 세척 기간 후에 후속적 투약 사건을 실행하였다. 각각의 투약 사건 전에 적어도 1회 개의 체중을 재서 투약 용적을 결정하였다. I.V. 투약을 위해 EIDD-1931을 8mg/ml로 멸균 식염수에 용해시켰다. 경구 투약을 위해, EIDD-2801을 6, 20 및 60mg/ml로 수 중의 1%(v/v) 메틸셀룰로스에서 재현탁시켰다. I.V. 투약을 위해, 개에게 1ml/kg 용량 용적을 투약하고, P.O.로 투약하는 개에게 5ml/kg 용량 용적을 투약하였다. 경구 위관영양법으로 투약한 개로부터 수집한 혈액 샘플을 투약 전, 투약 후 0.25, 0.50, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18 및 24시간에 수집하였다. 정맥내로 투약한 개로부터 수집한 혈액 샘플을 투약 전, 투약 후 0.083, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 수집하였

다. 혈액 샘플을 경정맥 및/또는 요측피정맥으로부터 리튬-헵파린 마이크로테이너 관 내로 수집하였고, $2000 \times g$ 에서 10분 동안 5°C에서 원심분리시키고 나서, 혈장을 신선한 관에 옮기고, -80°C에서 저장한 후에 LC-MS/MS에 의한 정량화를 위해 처리하였다. 개 혈장의 $50\mu\text{l}$ 분취액을 내부 표준으로서 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931을 포함한 $950\mu\text{l}$ 의 아세토나이트릴로 추출하였다. 샘플을 $20,000 \times g$ 에서 4°C로 5분 동안 원심분리에 의해 정제하였다. 정제된 상청액을 분석을 위해 HPLC에 옮겼다. 샘플을 립 팔 오토샘플러(Leap Pal Autosampler)(스위스 츠윙겐에 소재한 CTC 애널리티кс 아게)에서 4°C에서 유지시켰다. HPLC 분리를 칼럼 오븐, UV 램프 및 바이너리 펌프를 구비한 애질런트 1200 시스템(미국 캘리포니아주 산타 클라라에 소재한 애질런트 테크놀로지즈) 상에서 HPLC 분리를 수행하였다. EIDD-1931, EIDD-2801 및 $^{13}\text{C}_5$ -표지된-EIDD-1931의 분리를 위해 세퀀트(SeQuant) ZIC-pHILIC($100 \times 4.6\text{ mm}$, $5\mu\text{m}$) 칼럼(미국 매사추세츠주 벌링턴에 소재한 머크 밀리포어)을 사용하였다. 이동상 A는 HPLC 등급 워터 pH 9.8에서 25mM 암모늄 중탄산염 원총제로 이루어지고, 이동상 B는 순수한 아세토나이트릴로 이루어졌다. 35% 이동상 A에서 4분에 등용매 HPLC 방법을 수행하여 분석물을 분리시켰다. 다중반응탐색법(MRM) 모드에서 네거티브 모드 전기분무 이온화(ESI)를 이용하여 QTRAP 5500 질량분석기(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재) 상에서 질량분석법을 수행하였다. 애널리스트 소프트웨어(AB Sciex, 미국 매사추세츠주 프레이밍햄에 소재)를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다. 포이너스 윈놀린(Phoenix WinNonLin) 6.4 (빌드(Build) 6.4.0.768) 비구획 분석 툴(미국 뉴저지주 프린스턴에 소재한 세르타라(Certara))를 이용하여 PK 파라미터를 계산한다. 이하의 식을 이용하여 EIDD-2801 경구 투약 후 EIDD-1931의 노출(AUC-inf)을 EIDD-1931에 의한 정맥내 투약 후 EIDD-1931의 노출과 비교함으로써 EIDD-2801의 생체이용률을 계산한다.

$$\text{경구 생체이용률} = \frac{\text{용량}_{I.V.}}{\text{용량}_{P.O.}} \times \frac{AUC_{P.O.}}{AUC_{I.V.}}$$

[0800]

실시예 51: EIDD-2800, 2801 및 2898에 대한 혈장 및 간 마이크로솜 안정성

기질	종	혈장 1/2(분)	간 마이크로솜 t1/2(분)
EIDD-2800	마우스	1	<1
	원충이	2	2
	인간	1	1
EIDD-2801	마우스	1	2
	래트	1	5
	개	192	1
EIDD-2898	원충이	24	1
	인간	63	73
	마우스	144	6
EIDD-2898	원충이	138	13
	인간	198	14

[0801]

실시예 52: 마우스로부터의 약물동태학적 파라미터

EIDD-2898의 단일 용량 후 마우스에서의 EIDD-1931 및 EIDD-2898에 대한 혈장 약물동태학적 파라미터

EIDD-2989 용량	분석물	t_{max}	C_{max}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
mg/kg		(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
15	1931	0.25	11	10.2	2.9
	2898	0.08	23.1	8.23	0.34
225	1931	0.5	69.3	83.4	4.2
	2989	0.5	7.61	9.57	3.1
750	1931	0.5	71.3	228.9	5.2
	2989	0.25	7.3	21.9	6.7

[0802]

실시예 53: 마우스로부터의 약물동태학적 파라미터

EIDD-2898의 단일 용량 후 마우스에서의 EIDD-1931 및 EIDD-2061 (EIDD-1931-5'-트라이포스페이트)에 대한 조직 약물동태학적 파라미터

EIDD-2898 용량	분석물	비장		뇌		폐	
		AUC _{0->t}	C _{max}	AUC _{0->t}	C _{max}	AUC _{0->t}	C _{max}
mg/kg		(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)
225	1931	536.4	285.1	202.4	12.6	113.4	76.7
	2061	110.8	9.9	63.1	3.5	35.0	2.5
750	1931	1420.8	373.1	107.9	18.8	386.9	82.4
	2061	257.0	24.7	64.1	5.5	120.2	10.9

[0803]

실시예 54: 마우스로부터의 약물동태학적 파라미터

EIDD-2800(180 mg/kg)의 단일 용량 후 마우스에서의 EIDD-1931에 대한

혈장 약물동태학적 파라미터. 임의의 시점에 관찰된 EIDD-2800(모)은 없었다.

분석물	t _{max}	C _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
EIDD-1931	0.5	11.4	42.5	1.86

[0804]

실시예 55: 개로부터의 약물동태학적 파라미터

[0805]

EIDD-2800(140mg/kg)의 단일 용량 후 EIDD-1931에 대한 혈장 약물동태학적 파라미터. 임의의 시점에 관찰된 EIDD-2800(모)은 없었다.

분석물	t _{max}	C _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
EIDD-1931	1.4 ± 0.5	112.8 ± 21.1	497.7 ± 40.4	4.8 ± 1

[0806]

실시예 56: 비강내 VEEV 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801의 평가를 위한 프로토콜

[0807]

본 연구를 위해 CD-1 암컷 마우스 7 대지 8주령을 사용하였다. VEEV의 트리니다드(Trinidad) 당나귀 균주를 본래 질병통제센터로부터 얻었으며, Vero 세포 상에서 추가로 1회 계대시켜 바이러스를 확장시키고, 플라크 분석에 의해 적정하였다. 실험을 위해 사용한 잔여 접종물을 시험감염 후에 다시 적정하여 전달된 용량을 확인하였다. 10마리 동물의 그룹에 마우스를 무작위로 부여하였다. 바이러스 시험감염은 2개의 콧구멍으로 분할되는 PBS의 25 μ l 용적에서, 대략 100 LD₅₀에 대응하는 대략 100 pfu의 바이러스의 비강내 적용으로 이루어지며, 케타민-자일라진 마취 하에 전달하였다. EIDD-2801을 위관영양법 식이(feeding)에 의해 1일 2회로 6일 동안 P0로 투여하였다. 바이러스 시험감염 6시간 후에 제1 치료를 투여하고, 이어서, 감염 후 12시간에 시작해서 12시간마다 (BID) 후속 치료를 제공한다(총 13회의 용량, 6일의 치료). 시험감염 후 접종 바이러스를 다시 적정하여 용량을 확인하였다.

[0808]

멸균 위관영양법 바늘을 이용하여 동물에 위관영양법으로 투약하였다. 표준 이중-중첩 플라크 분석을 이용하여 혈청 및 뇌에서의 바이러스 역가를 분석하였고, 여기서, 혈청 또는 뇌 파쇄액의 0.1mL 용적의 연속 희석물을 6-웰 플레이트에서 배양시킨 Vero 세포 상에서 접종하였다. 접종 후 대략 48시간에 플라크를 계수하고, 혈청의 mL 또는 뇌의 그램에 기반하여 역가를 계산하였다. 이 분석의 검출 한계는 mL당 또는 그램당 100개의 플라크였다. 로그 순위(Log-rank)(マン틀-콕스(Mantel-Cox)) 검정, 경향에 대한 로그 순위 검정 및 그룹 비교를 위한 게한-브레슬로-윌콕스(Gehan-Breslow-Wilcox) 검정 비교(프리즘 6(Prism 6)의 모든 부분, 그레프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software, Inc.))를 이용하여 동물 생존을 분석하였다.

[0809]

실시예 57: 비강내 VEEV 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801의 투약 결과

[0810]

비강내 VEEV로 감염된 마우스를 EIDD-2801의 4가지 상이한 용량 수준으로 치료하였다. 생존에 대한 치료 효과를

도 18에서 찾을 수 있다.

[0813] **실시예 58: 비강내 VEEV 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801의 치료 시간을 평가하기 위한 프로토콜**

본 연구를 위해 7 내지 8주령의 ICR 암컷 마우스를 사용하였다. VEEV의 트리니다드 당나귀 균주를 Vero 세포 상에서 1회 계대시켜 바이러스를 확장시키고, 플라크 분석에 의해 적정하였다. 실험을 위해 사용한 잔여 접종물을 시험감염 후에 다시 적정하여 전달된 용량을 확인하였다. 마우스를 10마리 마우스의 그룹에 무작위로 부여하였다. 바이러스 시험감염은 2개의 콧구멍으로 분할되는 PBS의 $25\mu\text{l}$ 용적에서, 대략 100 LD₅₀에 대응하는 대략 100 pfu의 바이러스의 비강내 적용으로 이루어지며, 케타민-자일라진 마취 하에 전달하였다. EIDD-2801을 위관영양법 식이에 의해 P0로 투여하였다. 치료를 감염 후 6, 24, 48 또는 72시간에 개시하였고, 시작 시간과 상관없이 6일 동안 1일 2회(12시간마다; BID) 계속하였다. 비히를 대조군(그룹 6)을 비히를 단독(10% PEG-400, 물에서 2.5% 크레모포 RH 40)과 동일한 방법으로 치료하였다. 혈청 및 뇌에서의 바이러스 역가를 표준 이중-중첩 플라크 분석을 이용하여 분석하였고, 여기서 혈청 또는 뇌 파쇄액의 연속 희석물의 0.1ml 용적을 6-웰 플레이트에서 배양시킨 Vero 세포 상에 접종하였다. 플라크를 접종 후 대략 48시간에 계수하고, 혈청의 ml 또는 뇌의 그램에 기반하여 역가를 계산하였다. 이 분석의 검출 한계는 ml 당 또는 그램당 100개의 플라크였다. 로그 순위(맨틀-콕스) 검정 비교(프리즘 6, 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)를 이용하여 동물 생존을 분석하였다.

[0815] **실시예 59: 비강내 VEEV 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801에 의한 치료 투약의 시험 결과**

비강내 VEEV로 감염된 마우스를 EIDD-2801(600mg/kg)로 치료하였다. 생존에 대한 치료 개시의 지연 효과를 도 19에서 찾을 수 있다.

[0817] **실시예 60: SARS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801 예방적 치료를 평가하기 위한 프로토콜**

BSL3에서 5일 이상의 순응 기간 후에 20주령의 암컷 및 수컷 C57BL/6J 마우스를 사용하였다. 각각의 성별에 대해, 동물을 치료군에 무작위로 부여하였고, 귀 편치를 이용하여 개개로 표시하였다. 이들 연구를 위해 이용한 바이러스 저장액은 마우스 적합화된 SARS-CoV MA15(MA15) 균주의 감염성 클론으로부터 유래되었다. SARS MA15로부터의 바이러스 계놈 RNA를 이용하는 Vero E6 세포의 전기친공법 후에, 단일층이 80% 초파의 CPE를 나타내었을 때 상청액을 채취하였다. 얻어진 저장액을 Vero E6 세포 상에서 2회 계대시켜 6.3×10^7 pfu/ ml 의 역가로 작업 저장액을 생성하였다.

[0819] 각각의 마우스의 거대 좌측 폐엽을 유리 비드 및 1ml PBS를 함유하는 2ml 스크류 캡 관에 채취하였다. 플라크 분석을 수행할 때까지 이 샘플을 -80°C 에서 냉동시켰다. 플라크 분석을 수행하기 24시간 전에, Vero E6 세포의 6-웰 플레이트를 500,000개의 세포/웰/ 2ml 로 파종하였다. 세포를 37°C 에서 $5\% \text{CO}_2$ 에서 24시간 동안 인큐베이션 시켰다. 분석일에, 폐를 로슈 매그날라이저(Magnalyzer)를 이용하여 균질화시키고, 폐 파쇄액을 $10,000 \times g$ 초파에서 원심분리를 통해 정제하였고, PBS에서 연속희석시키고, Vero E6 세포의 단일층에 첨가하고 나서, 37°C , $5\% \text{CO}_2$ 에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 이 후에 0.8% 아가로스를 함유하는 배지로 뒤덮었다. 2일 후에, 단일층을 뉴트럴 레드 생준도 염색을 이용하여 염색하여 플라크 시작화를 보조하였다. 희석시킨 바이러스당 플라크의 수를 열거하여 폐당 플라크 형성 단위(pfu/폐)를 생성하였다.

[0820] 이들 연구를 위해 20 내지 25주령의 동등한 수의 수컷 및 암컷 SPF C57BL/6J(저장액 000664 잭슨 랩스)를 사용하였다. 마우스를 각각의 처리군에 무작위로 부여하였다. SARS-CoV로 감염될 그룹은 10마리의 마우스(5마리 수컷/5마리 암컷)를 포함하였다. 동물 체중 또는 폐 기능에 대해 경구 투약과 관련된 잠재적 효과뿐만 아니라 시험 화합물의 효과를 제어하기 위해, 2개의 더 작은 "모의(sham)" 감염군을 또한 포함시킬 것이다($n = 6$, 각각 3마리 수컷 및 3마리 암컷). 1일 2회(BID)로 EIDD-2801 또는 비히를 대조군을 경구 위관영양법(P.O.)을 통해 전달하였다. 바이러스 시험감염에 대해 -2시간에 초회 투약을 개시하고; 제2 투약은 12hpi이었으며, 이어서, 5일 동안 12시간마다였고; 총 10회 투약이었다. 마우스를 0hpi 시간에 PBS로 희석시킨 0.05ml 에서 SARS-CoV MA15 균주의 1×10^4 개의 플라크 형성 단위(PFU)의 용량으로 비강내 감염 전에 케타민/자일라진의 혼합물로 마취시켰다. 모든 마우스를 매일 체중을 재고, 마우스의 소집단을 전신 플레치스모그래피(body plethysmography)에 의해 분석하여(처리군당 4마리의 마우스, 2마리 수컷 및 2 암컷) 감염 후 5일 동안 매일 폐기능을 결정하였다. 감염 후 5일에 희생시킨 후에, 폐 출혈 스코어에 대해 폐를 평가하였다. 이어서, 바이러스 폐 역가 및 병리를 위해 조직을 제거하였다. 바이러스 폐 역가 및 병리를 위해 거대 좌엽을 채취하였고, 병리를 위해 하부 우엽을 채취하였다. 전신 플레치스모그래피: 전신 플레치스모그래피(벽소 레스피리토리 솔루션즈((Buxco Respiratory Solutions), DSI 인코포레이티드(DSI Inc.))를 통해 1일 1회 폐 기능을 모니터링하였다. 이 분석을 할 운명인

마우스를 감염 전에 선택하였다. 간략하게, 플레치스모그래피에서 30분 순응 시간 후에, 11개의 파라미터에 대한 데이터를 5분 동안 2초마다 기록하였다.

[0821] 통계학적 분석: 그라프패드 프리즘 7에서 모든 통계학적 데이터 분석을 수행하였다. 각각의 종말점에 대한 통계학적 유의도를 특정 통계학적 검정으로 결정하였다. 각각의 검정을 위해, 0.05 미만의 p-값을 유의한 것으로 간주하였다. 시작 체중 및 전신 플레치스모그래피에 대해, 본 발명자들은 이원 ANOVA 및 던넷(Dunnet) 다중 비교 검정을 수행하였다. 폐 출혈 및 바이러스 폐 역가에 대해, 본 발명자들은 크루스칼-왈리스 다중 비교 검정과 함께 일원 ANOVA를 수행하였다.

[0822] **실시예 61: SARS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801에 의한 예방적 투약 결과**

[0823] SARS로 감염된 마우스를 EIDD-2801로 예방적으로 치료하였다. 폐 바이러스 역가에 대한 치료 효과를 도 20에서 찾을 수 있다.

[0824] **실시예 62: SARS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801 치료 시간 평가를 위한 프로토콜**

25 내지 29주령의 암컷 및 수컷 C57BL/6J 마우스를 BSL3에서 5일 이상의 순응 기간 후에 사용하였다. 각각의 성별에 대해, 동물을 치료군에 무작위로 부여하였고, 귀 편치를 이용하여 개개로 표시하였다. 이들 연구를 위해 이용한 바이러스 저장액은 바릭 래버리토리(Baric laboratory)에서 생성된 마우스 적합화된 SARS-CoV MA15(MA15) 균주의 감염성 클론으로부터 유래되었다. SARS MA15로부터의 바이러스 게놈 RNA를 이용하는 Vero E6 세포의 전기천공법 후에, 단일층이 80% 초과의 CPE를 나타내었을 때 상청액을 채취하였다. 얻어진 저장액을 Vero E6 세포 상에서 2회 계대시켜 6.3×10^7 pfu/ml의 역가로 작업 저장액을 생성하였다. 각각의 마우스의 하부 우측 폐엽을 유리 비드 및 1ml PBS를 함유하는 2ml 캡 관에 채취하였다. 플라크 분석을 수행할 때까지 이 샘플을 -80°C에서 냉동시켰다. 플라크 분석을 수행하기 24시간 전에, Vero E6 세포의 6-웰 플레이트를 500,000개의 세포/웰/2ml로 파종시켰다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 분석일에, 폐를 로슈 매그날라이저를 이용하여 균질화시키고, 폐 파쇄액을 10,000×g 초과에서 원심분리를 통해 정제하였고, PBS에서 연속회석시키고, Vero E6 세포의 단일층에 첨가하고 나서, 37°C, 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 이 후에 0.8% 아가로스를 함유하는 배지로 뒤덮었다. 2일 후에, 단일층을 뉴트럴 레드 생존도 염색을 이용하여 염색하여 플라크 시각화를 보조하였다. 희석시킨 바이러스당 플라크의 수를 열거하여 폐엽당 플라크 형성 단위(pfu/엽)을 생성하였다. 이들 연구를 위해 25 내지 29주령의 동등한 수의 수컷 및 암컷 SPF C57BL/6J를 사용하였다. 마우스를 각각의 처리군에 무작위로 부여하였다. SARS-CoV로 감염될 그룹은 10마리의 마우스(5마리 수컷/5마리 암컷)를 포함하였다. 1일 2회(BID)로 EIDD-2801 또는 비히를 대조군을 경구 위관영양법(P.O.)을 통해 전달하였다. 본 발명자들은 바이러스 시험감염에 대해 -2hr, +12hr, +24hr 또는 +48hr에 투약을 개시하였다. 마우스를 0hpi 시간에 PBS로 희석시킨 0.05ml에서 SARS-CoV MA15 균주의 1×10^4 개의 플라크 형성 단위(PFU)의 용량으로 비강내 감염 전에 케타민/자일라진의 혼합물로 마취시켰다. 모든 마우스를 매일 체중을 재고, 마우스의 소침단을 전신 플레치스모그래피에 의해 매일 분석하여(처리군당 4마리의 암컷) 폐기능을 결정하였다. 5dpi에 희생시킨 후에, 폐 출혈 스코어에 대해 폐를 평가하였다. 이어서, 바이러스 폐 역가 및 병리를 위해 조직을 제거하였다. 병리를 위해 거대 좌엽을 채취하였고, 바이러스 역가에 대해 하부 우엽을 채취하였다. 전신 플레치스모그래피(백소 레스피리토리 솔루션즈, DSI 인코포레이티드)를 통해 1일 1회 폐 기능을 모니터링하였다. 이 분석을 할 운명인 마우스를 감염 전에 선택하였다. 간략하게, 플레치스모그래피에서 30분 순응 시간 후에, 11개의 파라미터에 대한 데이터를 5분 동안 2초마다 기록하였다. 그라프패드 프리즘 7에서 모든 통계학적 데이터 분석을 수행하였다. 각각의 종말점에 대한 통계학적 유의도를 특정 통계학적 검정으로 결정하였다. 각각의 검정을 위해, 0.05 미만의 p-값을 유의한 것으로 간주하였다. 시작 체중 및 전신 플레치스모그래피에 대해, 본 발명자들은 이원 ANOVA 및 던넷 다중 비교 검정을 수행하였다. 폐 출혈 및 바이러스 폐 역가에 대해, 본 발명자들은 크루스칼-왈리스 다중 비교 검정과 함께 일원 ANOVA를 수행하였다.

[0826] **실시예 63: SARS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801에 의한 치료적 투약 결과**

[0827] SARS로 감염시킨 마우스를 EIDD-2801로 치료하였다. 폐 출혈 스코어 및 폐 바이러스 역가에 대한 치료 효과를 각각 도 21 및 도 22에서 찾을 수 있다.

[0828] **실시예 64: MERS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801 치료적 치료를 평가하기 위한 프로토콜**

[0829] 바릭 래버리토리에 의해 생성되고 사육한 BSL3에서 5일 이상의 순응 기간 후에 10 내지 11주령의 암컷 및 수컷 C57BL/6J 288/330 DPP4 마우스를 사용하였다. 각각의 성별에 대해, 동물을 치료군에 무작위로 부여하였고, 귀

편치를 이용하여 개개로 표시하였다. 이를 연구를 위해 이용한 바이러스 저장액은 바릭 래버리토리에서 생성된 마우스 적합화된 MERS-CoV p35C4(MERS) 균주의 플라크 정제된 단리물로부터 유래되었다. 플라크 정제 후에, 바이러스를 Vero CC81 세포 상에서 2회 계대시켰다. 얻어진 바이러스 역가는 1.1×10^8 pfu/ml였다. 각각의 마우스의 하부 우측 폐엽을 유리 비드 및 1ml PBS를 함유하는 2ml 캡 관에 채취하였다. 플라크 분석을 수행할 때까지 이 샘플을 -80°C에서 냉동시켰다. 플라크 분석을 수행하기 24시간 전에, Vero CC81 세포의 6-웰 플레이트를 500,000개의 세포/웰/2ml로 과종시켰다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 분석일에, 폐를 로슈 매그날라이저를 이용하여 균질화시키고, 폐 파쇄액을 10,000×g 초과에서 원심분리를 통해 정제하였고, PBS에서 연속희석시키고, Vero CC81 세포의 단일층에 첨가하고 나서, 37°C, 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 이 후에 0.8% 아가로스를 함유하는 배지로 뒤덮었다. 3일 후에, 단일층을 뉴트럴 레드 생존도 염색을 이용하여 염색하여 플라크 시각화를 보조하였다. 희석시킨 바이러스당 플라크의 수를 열거하여 폐엽당 플라크 형성 단위(pfu/엽)을 생성하였다. 이를 연구를 위해 10 내지 11주령의 동등한 수의 C57BL/6J 288/330 DPP4 마우스를 각각의 처리군에 무작위로 부여하였다. 각각의 그룹은 10마리의 마우스(5마리 수컷/5마리 암컷)를 포함하였다. EIDD-2801 또는 비히를 대조군을 -2시간에 시작해서, 이어서, 이후에 12시간마다 1일 2회(BID)로 경구 위관영양법(P.O.)을 통해 전달하였다. 마우스를 0hpi 시간에 PBS로 희석시킨 0.05ml에서 MERS 균주의 5×10^4 개의 플라크 형성 단위(PFU)의 용량으로 비강내 감염 전에 케타민/자일라진의 혼합물로 마취시켰다. 모든 마우스를 매일 체중을 재고, 마우스의 소집단을 전신 플레치스모그래피에 의해 매일 분석하여(처리군당 4마리의 암컷) 폐 기능을 결정하였다. 5dpi에 희생시킨 후에, 폐 출혈 스코어에 대해 폐를 평가하였다. 이어서, 바이러스 폐 역가 및 병리를 위해 조직을 제거하였다. 병리를 위해 거대 좌엽을 채취하였고, 바이러스 역가에 대해 하부 우엽을 채취하였다. 전신 플레치스모그래피(백소 레스피리토리 솔루션즈, DSI 인코포레이티드)를 통해 1일 1회 폐 기능을 모니터링하였다. 이 분석을 할 운명인 마우스를 감염 전에 선택하였다. 간략하게, 플레치스모그래피에서 30분 순응 시간 후에, 11개의 파라미터에 대한 데이터를 5분 동안 2초마다 기록하였다.

[0830] 그래프패드 프리즘 7에서 모든 통계학적 데이터 분석을 수행하였다. 각각의 종말점에 대한 통계학적 유의도를 특정 통계학적 검정으로 결정하였다. 각각의 검정을 위해, 0.05 미만의 p-값을 유의한 것으로 간주하였다. 시작 체중 및 전신 플레치스모그래피에 대해, 본 발명자들은 이원 ANOVA 및 던넷 다중 비교 검정을 수행하였다. 폐 출혈에 대해, 본 발명자들은 크러스칼-왈리스 다중 비교 검정과 함께 일원 ANOVA를 수행하였다.

[0831] 실시예 65: MERS 감염의 마우스 모델에서 EIDD-2801에 의한 치료적 투약 결과

[0832] MERS로 감염된 마우스를 EIDD-2801로 치료하였다. 폐 출혈 스코어에 대한 치료 효과를 도 23에서 찾을 수 있다.

[0833] 실시예 66: Vero 세포에서 EIDD-2801의 세포 흡수 및 대사를 평가하는 방법

[0834] 3개의 24-웰 플레이트를 웰당 0.350×10^6 /ml 생존 가능한 세포의 과종 밀도로 1차 vero 세포로 플레이팅하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 밤새 인큐베이션시켜 세포를 부착시켰다. 100% DMSO에서 EIDD-2801의 40mM 용액을 제조하였다. 40mM 저장 용액으로부터, EIDD-2801의 20 μM 용액을 25ml의 완전 DMEM 배지에서 제조하였다. 화합물 치료 플레이트에 대해, 배지를 흡입하고, 완전 DMEM 배지에서 1.0ml의 20 μM EIDD-2801을 적절한 웰에 첨가하였다. 첨가한 화합물이 없는 세포의 별개의 플레이트를 제조하였다. 이어서, 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 다음의 시점 동안 인큐베이션시켰다: 1, 2, 3, 4, 6, 16 및 24시간. 비처리 플레이트를 0시간에 샘플링하였다. 목적하는 시점에 인큐베이션시킨 후에, 세포를 1.0ml의 DPBS로 2× 세척하였다. EIDD-2801로 처리한 각각의 웰에 내부 표준을 첨가한 500μl의 70% 아세토나이트릴/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 웰당 500μl의 70% 아세토나이트릴/30% 물로 추출하였다. 샘플을 여러 번 위 아래로 피펫팅하였다. 샘플을 라벨링한 마이크로원심분리관에 옮겼다. 샘플을 16,000×g에서 10분 동안 4°C에서 원심분리시켰다. 300μl의 상청액을 라벨링한 HPLC 바이알에 옮기고, 샘플을 -80°C에서 저장하거나 LC-MS/MS 분석을 위해 BCDMPK 그룹에 제출하였다.

실시예 67: Vero 세포에서 EIDD-2801의 세포흡수 및 대사에 대한 결과

분석물	C_{max}	t_{max}	$AUC_{0 \rightarrow t}$
분석물	(pmol/M 세포)	(h)	(pmol·h/M 세포)
EIDD-1931 (Nuc)	13.5	24	228.6
EIDD-2061 (TP)	872.0	16	13850
EIDD-2801 (모)	121.2	3	1724

[0835]

실시예 68: Huh-7 세포에서 EIDD-2801의 세포 흡수 및 대사를 평가하는 방법

4개의 24-웰 플레이트를 웰당 $0.35 \times 10^6/\text{ml}$ 생존 가능한 세포의 파종 밀도로 Huh-7 세포로 플레이팅하였다. 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 밤새 인큐베이션시켜 세포를 부착시켰다. EIDD-2801의 40mM 저장 용액을 100% DMSO에서 제조하였다. 40mM 용액으로부터, $12.5\mu\text{l}$ 의 EIDD-2801을 배지에 피펫팅함으로써 25mL의 완전 DMEM 배지에서 EIDD-2801의 $20\mu\text{M}$ 용액을 제조하였다. 화합물 처리 플레이트에 대해, 배지를 흡입하고, 완전 DMEM 배지에서 1.0mL의 $20\mu\text{M}$ EIDD-2801 용액을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포의 별개의 플레이트는 첨가한 화합물이 없었고, 흡입하였으며, 화합물이 없는 배지로 대체하였다. 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 다음의 시점 동안 인큐베이션시켰다: 1, 2, 3, 4, 6, 16 및 24시간. 비처리 플레이트는 0시간 샘플이었다. 목적하는 시점에 인큐베이션시킨 후에, 세포를 1.0mL의 DPBS로 $2 \times$ 세척하였다. EIDD-2801로 처리한 각각의 웰에 내부 표준을 첨가한 $500\mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 내부 표준 없이 웰당 $500\mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물로 추출하였다. 샘플을 위아래로 여러 번 피펫팅하였다. 샘플을 라벨링한 마이크로원심분리관에 옮겼다. 샘플을 $16,000 \times g$ 에서 10분 동안 4°C 에서 원심분리시켰다. $350\mu\text{l}$ 의 상청액을 라벨링한 5mL 관에 옮기고, 샘플이 건조되지 않았다면, 라벨링한 HPLC 바이알에 두었다. 샘플을 -80°C 에서 저장하거나 LC-MS/MS 분석을 위해 BCDMPK 그룹에 제출하였다.

실시예 69: Huh-7 세포에서 EIDD-2801의 세포흡수 및 대사에 대한 결과

분석물	C_{max}	t_{max}	$AUC_{0 \rightarrow t}$
분석물	(pmol/M 세포)	(h)	(pmol·h/M 세포)
EIDD-1931 (Nuc)	29.0	24	449.2
EIDD-2061 (TP)	1113.3	24	14640
EIDD-2801 (모)	77.5	2	1025

[0838]

실시예 70: HepG2 세포에서 EIDD-2801의 세포 흡수 및 대사를 평가하는 방법

3개의 24-웰 플레이트를 $0.350 \times 10^6/\text{ml}$ 생존 가능한 세포/웰의 파종 밀도로 1차 vero 세포로 플레이팅하였다. 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 밤새 인큐베이션시켜 세포를 부착시켰다. 100% DMSO에서 EIDD-2801의 40mM 저장 용액을 제조하였다. 40mM 용액으로부터, EIDD-2801의 $20\mu\text{M}$ 용액을 25mL의 완전 RPMI 배지에서 제조하였다. 화합물 처리 플레이트에 대해, 배지를 흡입하고, 완전 RPMI 배지에서 1.0mL의 $20\mu\text{M}$ EIDD-2801을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포의 별개의 플레이트는 첨가한 화합물 없이 제조하였다. 이어서, 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 다음의 시점 동안 인큐베이션시켰다: 1, 2, 3, 4, 6, 16 및 24시간. 비처리 플레이트는 0시간에 샘플링하였다. 목적하는 시점에 인큐베이션시킨 후에, 세포를 1.0mL의 DPBS로 $2 \times$ 세척하였다. EIDD-2801로 처리한 각각의 웰에 내부 표준을 첨가한 $500\mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 웰당 $500\mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물로 추출하였다. 샘플을 여러 번 위아래로 피펫팅하였다. 샘플을 라벨링한 마이크로원심분리관에 옮겼다. 샘플을 $16,000 \times g$ 에서 10분 동안 4°C 에서 원심분리시켰다. $300\mu\text{l}$ 의 상청액을 라벨링한 HPLC 바이알에 옮기고, 샘플을 -80°C 에서 저장하거나 LC-MS/MS 분석을 위해 BCDMPK 그룹에 제출하였다.

실시예 71: HepG2 세포에서 EIDD-2801의 세포흡수 및 대사에 대한 결과

분석물	C_{max} (pmol/M 세포)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (pmol·h/M 세포)
EIDD-1931 (Nuc)	13.4	16	249.8
EIDD-2061 (TP)	470.3	16	299.8
EIDD-2801 (모)	18.9	3	360.3

[0841]

[0842]

실시예 72: CEM 세포에서 EIDD-2801의 세포 흡수 및 대사를 평가하는 방법

[0843]

3개의 24-웰 플레이트를 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 생존 가능한 세포/웰의 파종 밀도로 1차 vero 세포로 플레이팅하였다. 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 밤새 인큐베이션시켜 세포를 부착시켰다. 100% DMSO에서 EIDD-2801의 40mM 저장 용액을 제조하였다. 40mM 용액으로부터, EIDD-2801의 $40 \mu\text{M}$ 용액을 25ml의 완전 RPMI 배지에서 제조하였다. 화합물 처리 플레이트에 대해, 배지를 흡입하고, 완전 RPMI 배지에서 1.0ml의 $40 \mu\text{M}$ EIDD-2801을 적절한 웰에 첨가하였다. 세포의 별개의 플레이트는 첨가한 화합물 없이 제조하였다. 이어서, 플레이트를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 다음의 시점 동안 인큐베이션시켰다: 1, 2, 3, 4, 6, 16 및 24시간. 비처리 플레이트는 0시간에 샘플링하였다. 목적하는 시점에 인큐베이션시킨 후에, 세포를 1.0ml의 DPBS로 2× 세척하였다. EIDD-2801로 처리한 각각의 웰에 내부 표준을 첨가한 $500 \mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 웰당 $500 \mu\text{l}$ 의 70% 아세토나이트릴/30% 물로 추출하였다. 샘플을 여러 번 위아래로 퍼펫팅하였다. 샘플을 라벨링한 마이크로원심분리관에 옮겼다. 샘플을 $16,000 \times g$ 에서 10분 동안 4°C 에서 원심분리시켰다. $300 \mu\text{l}$ 의 상청액을 라벨링한 HPLC 바이알에 옮기고, 샘플을 -80°C 에서 저장하거나 LC-MS/MS 분석을 위해 BCDMPK 그룹에 제출하였다.

실시예 73: CEM 세포에서 EIDD-2801의 세포흡수 및 대사에 대한 결과

분석물	C_{max} (pmol/M 세포)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (pmol·h/M 세포)
EIDD-1931 (Nuc)	0.3	3	5.8
EIDD-2061 (TP)	171.3	24	2355
EIDD-2801 (모)	5.4	4	85.3

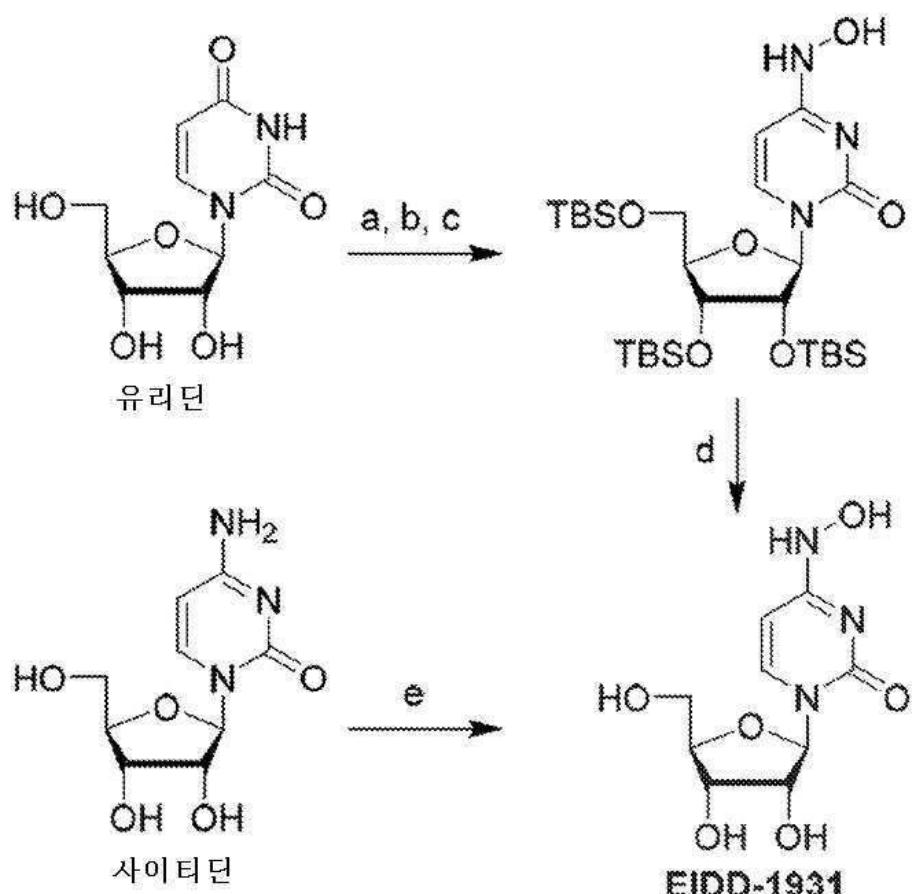
[0844]

[0845]

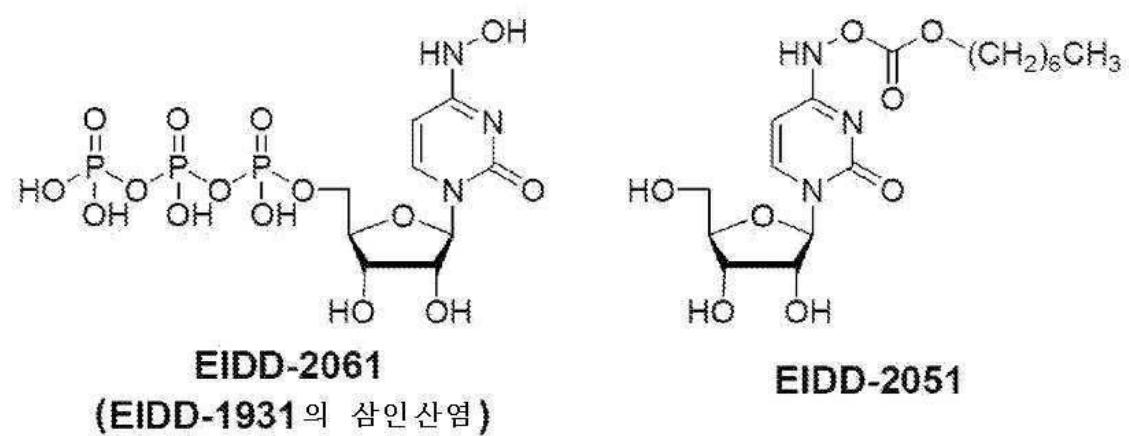
본 발명의 범주 또는 정신으로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변형 및 변화가 이루어질 수 있다는 것은 당업자에게 분명할 것이다. 본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서 및 예전에 기재된 실행을 고려하여 당업자에게 분명할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 진정한 범주 및 정신은 다음의 청구 범위로 나타낸다는 것이 의도된다.

도면

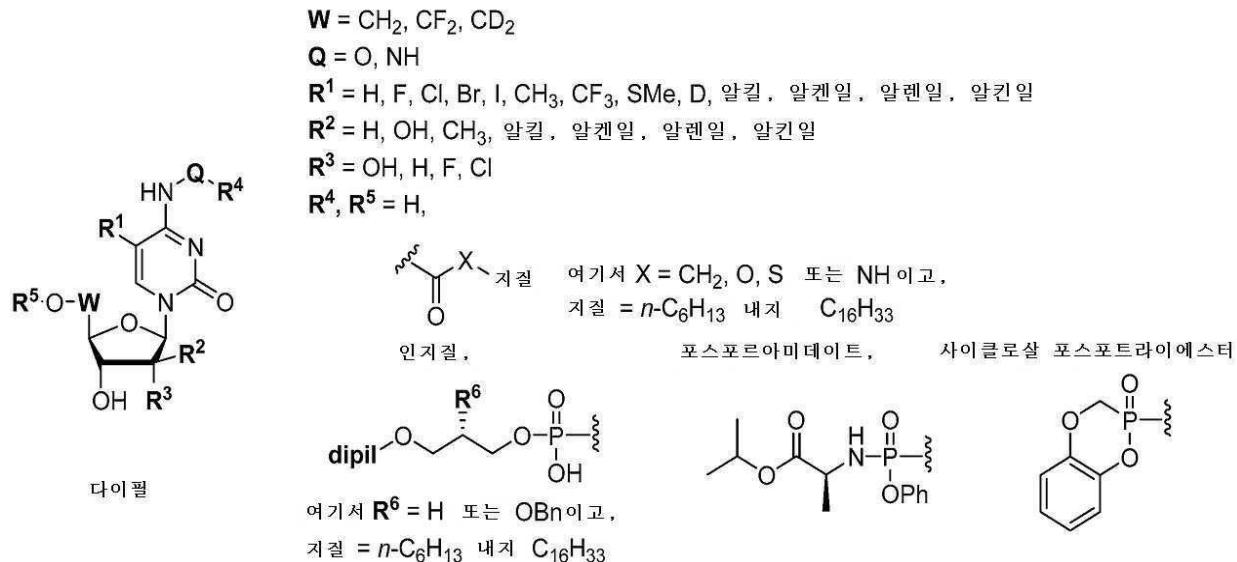
도면1



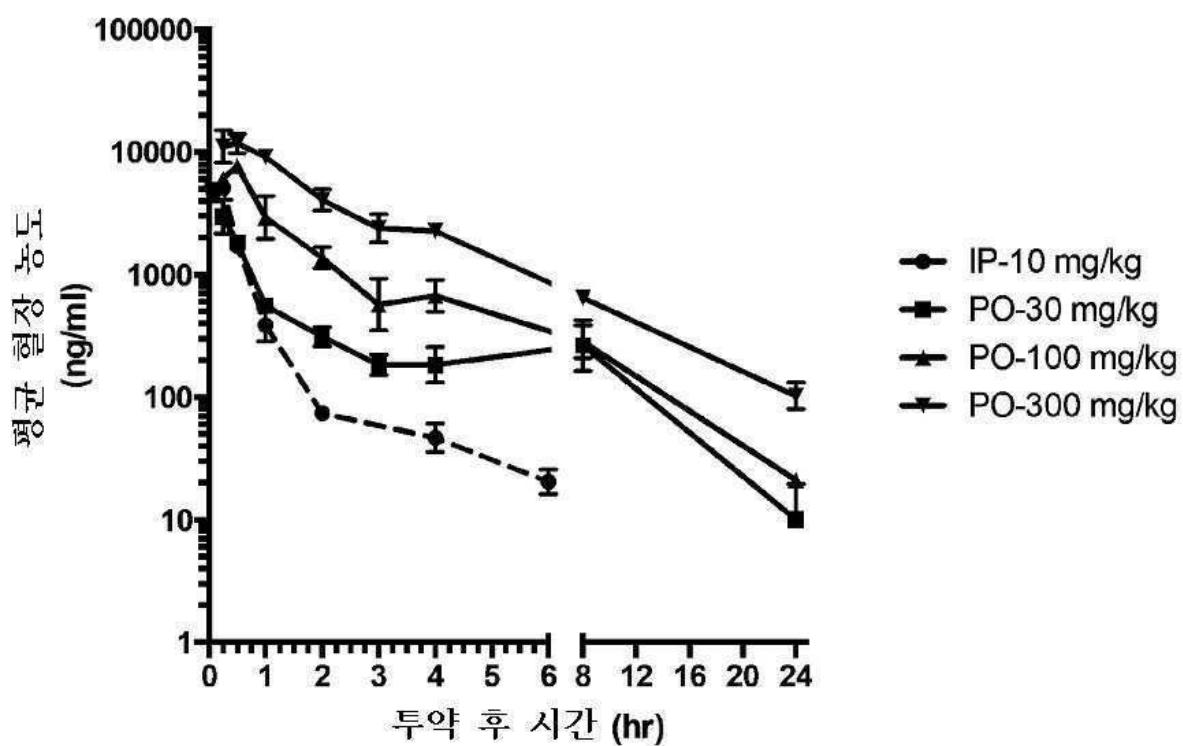
도면2



도면3

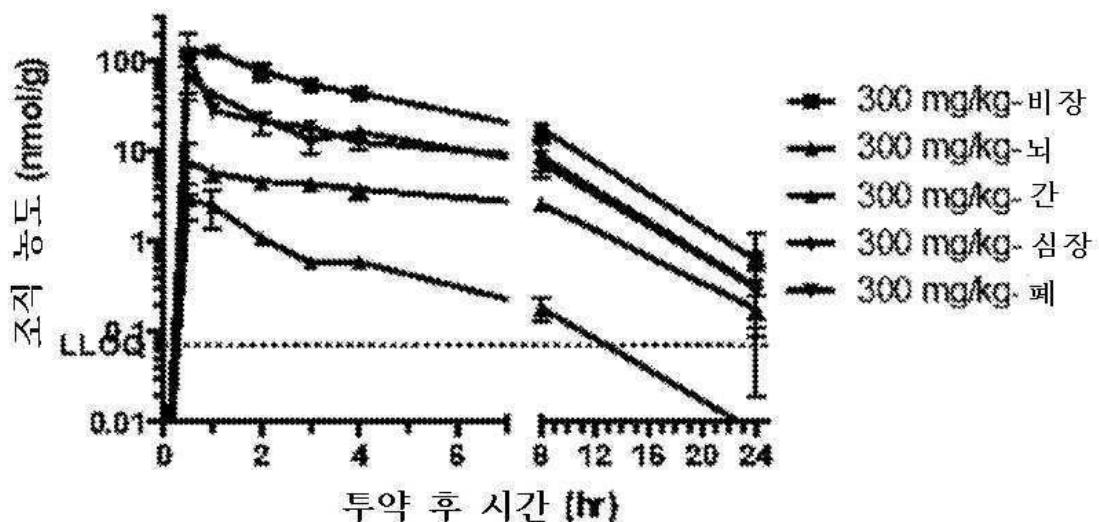


도면4



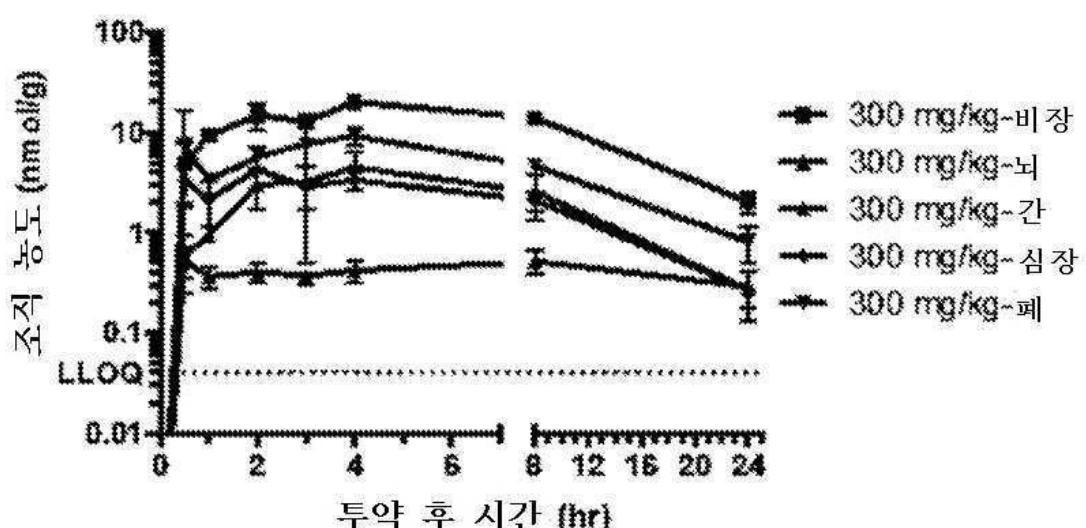
도면5

EIDD-01931 으로 300 mg/kg P.O. 투약 후
마우스 기관에서의 뉴클레오사이드 축적

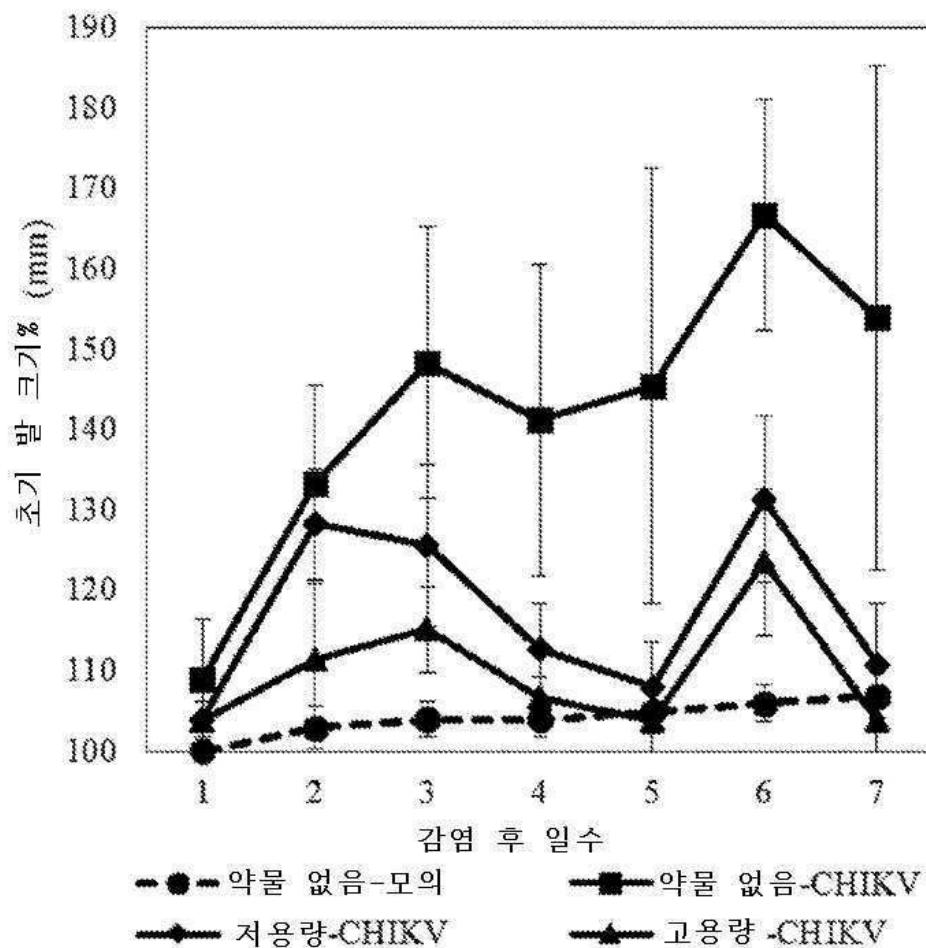


도면6

EIDD-01931 으로 300 mg/kg P.O. 투약 후
마우스 기관에서의 삼인산염 축적

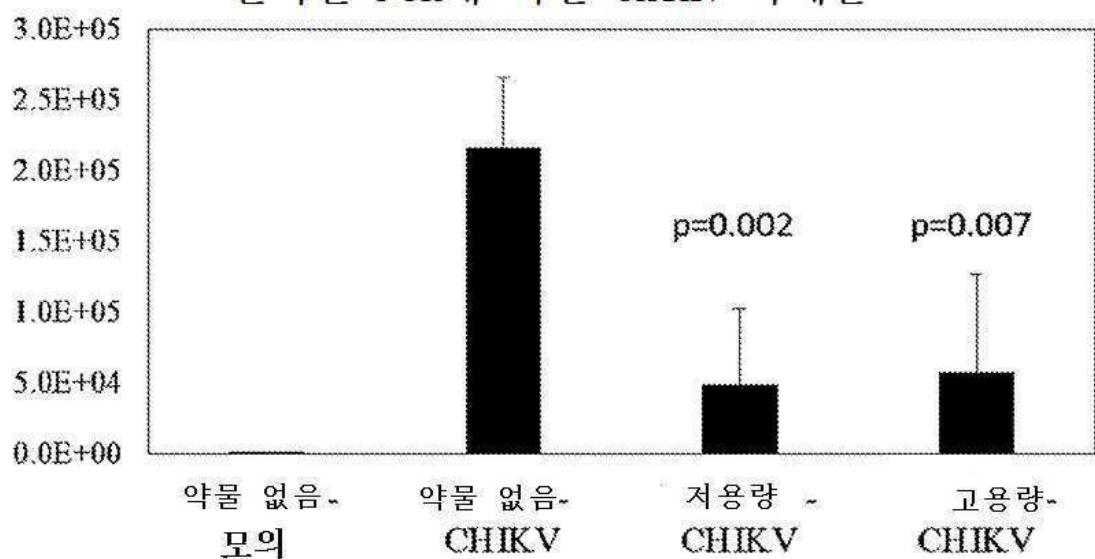


도면7

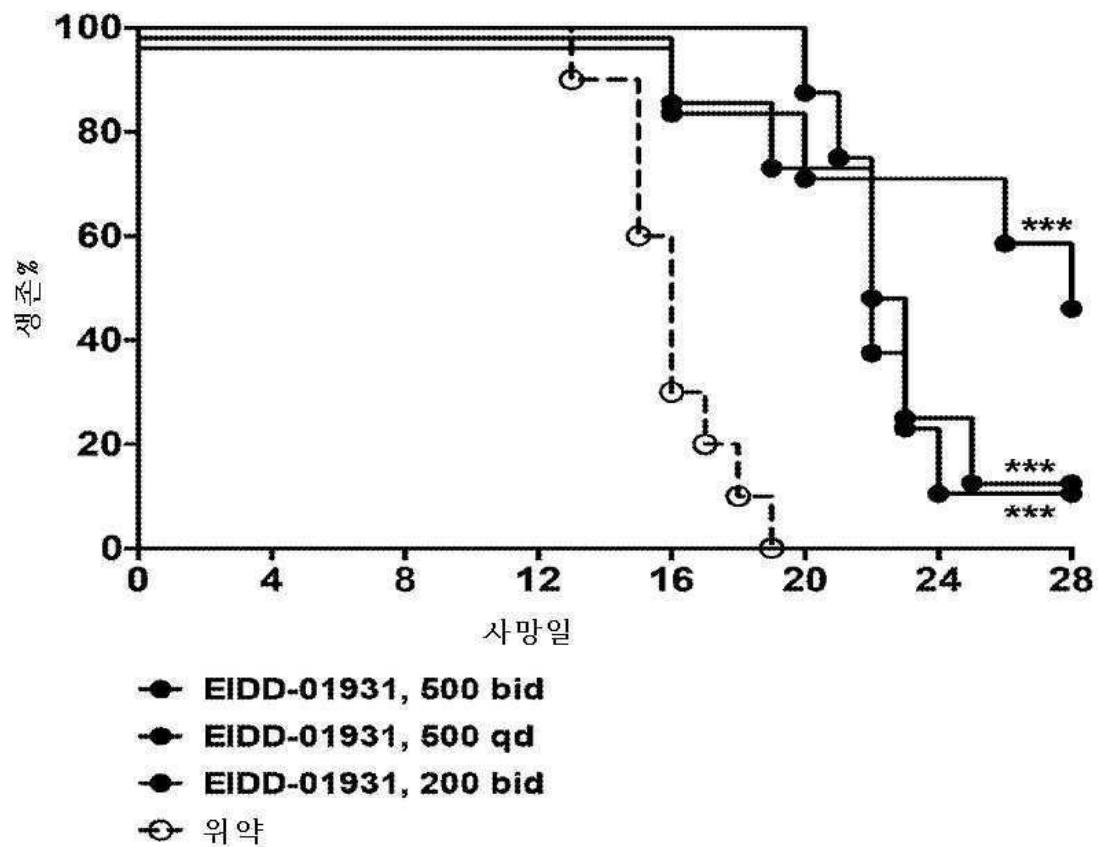


도면8

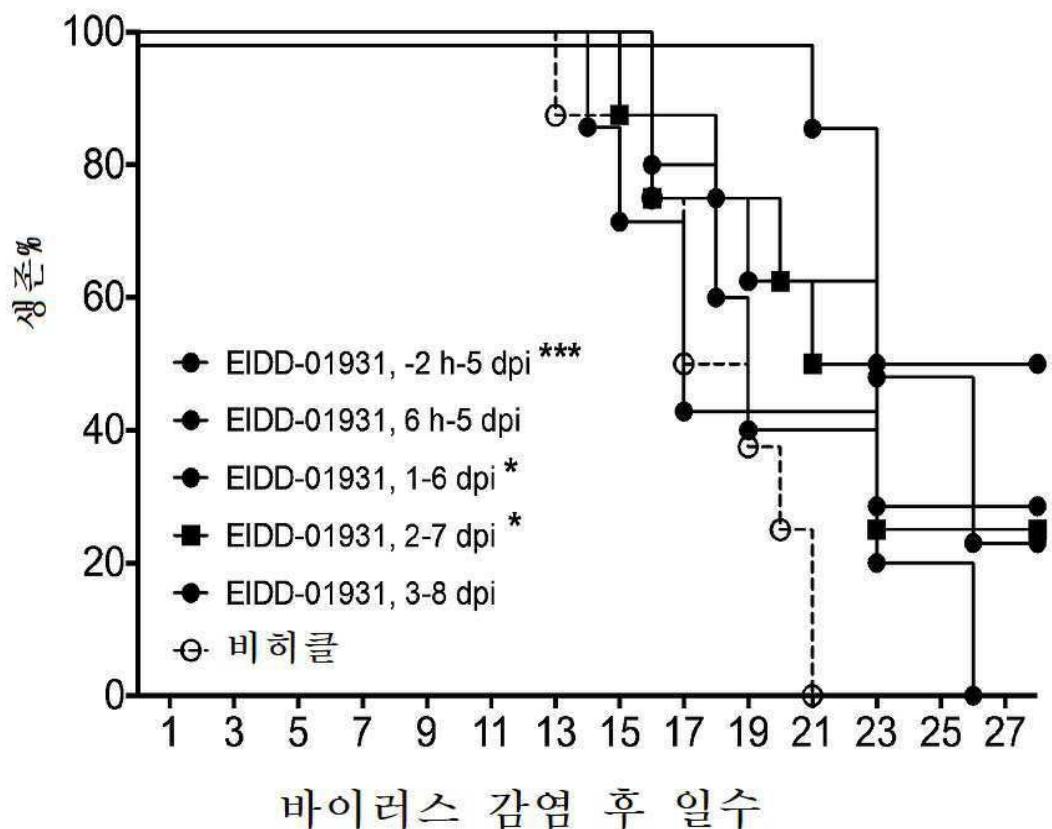
EIDD-1931에 의한 치료 후
실시간 PCR에 의한 CHIKV 복제물



도면9

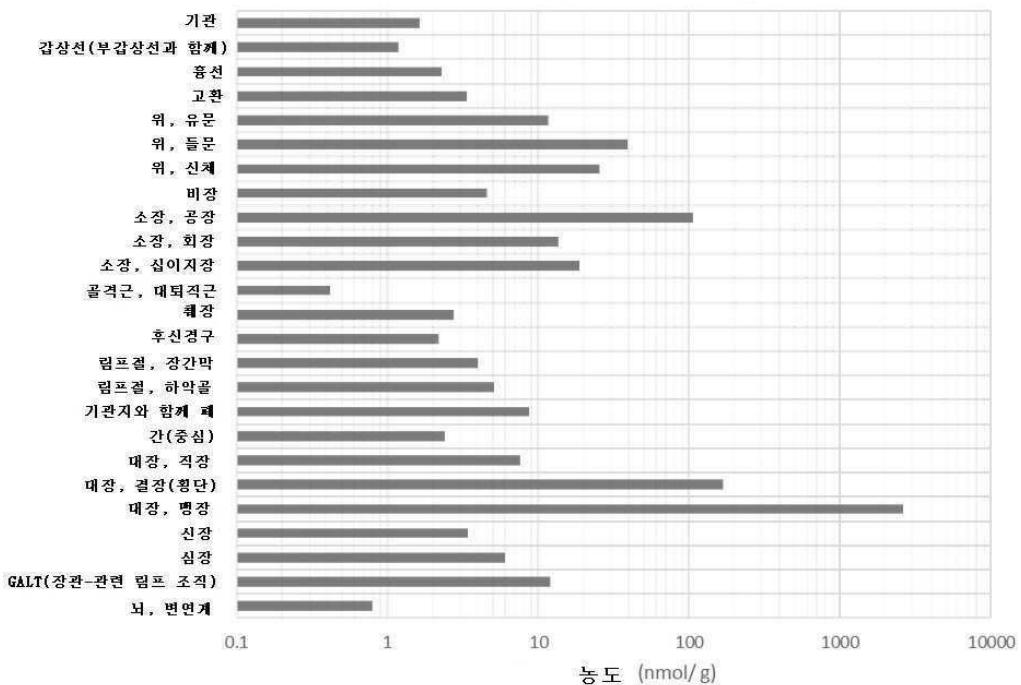


도면10



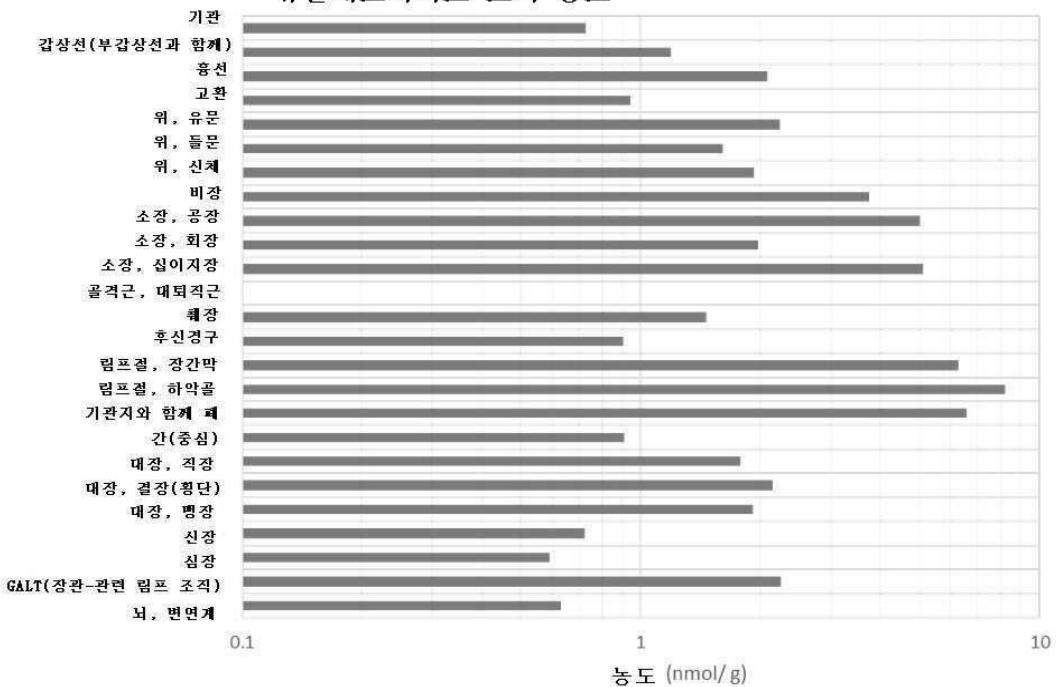
도면11

N100mg/kg EIDD-1931로 P.O. 투약한
원숭이로부터의 뉴클레오사이드 조직 농도

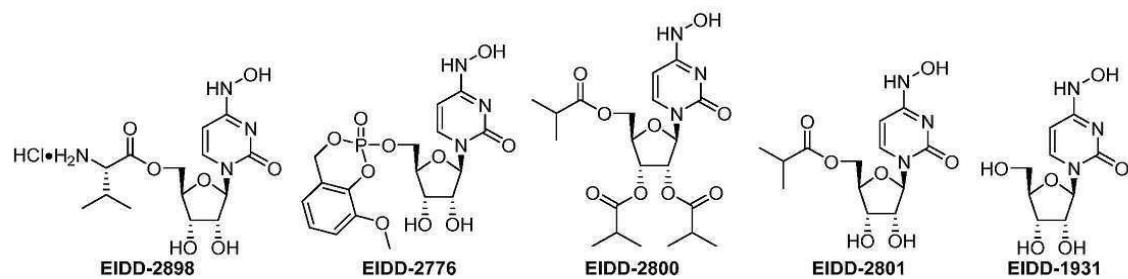


도면12

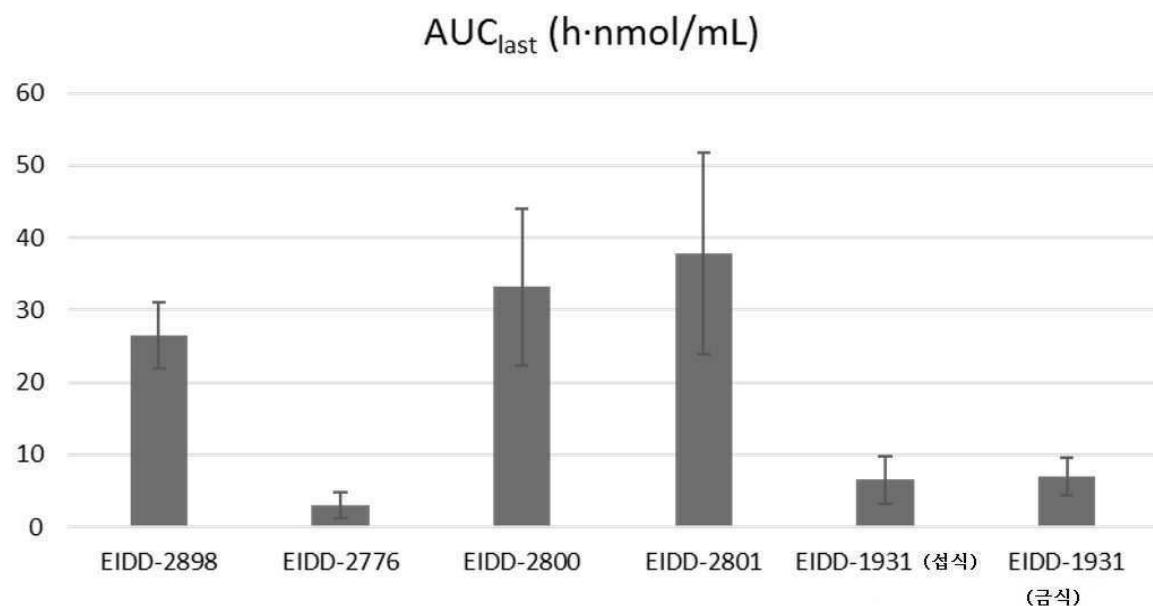
10mg/kg EIDD-1931로 I.V로 투약한 원숭이로부터의
뉴클레오사이드 조직 농도



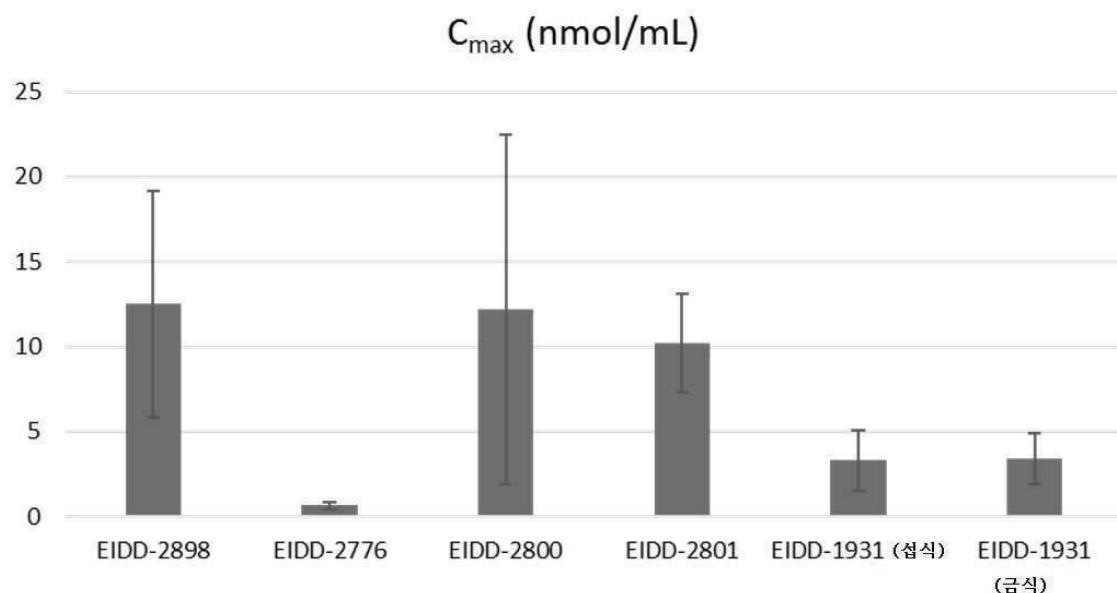
도면13



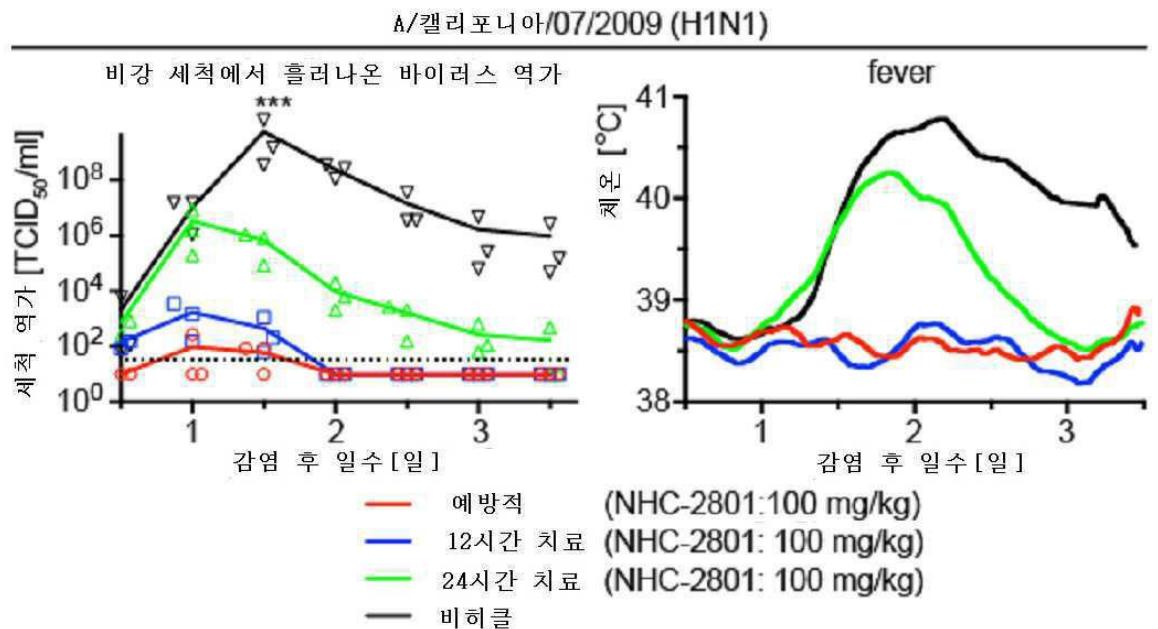
도면14



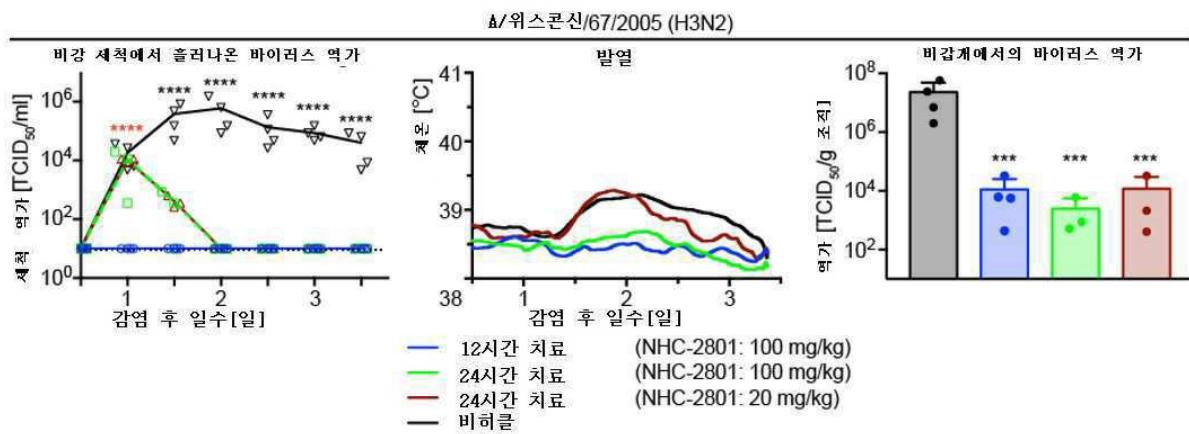
도면15



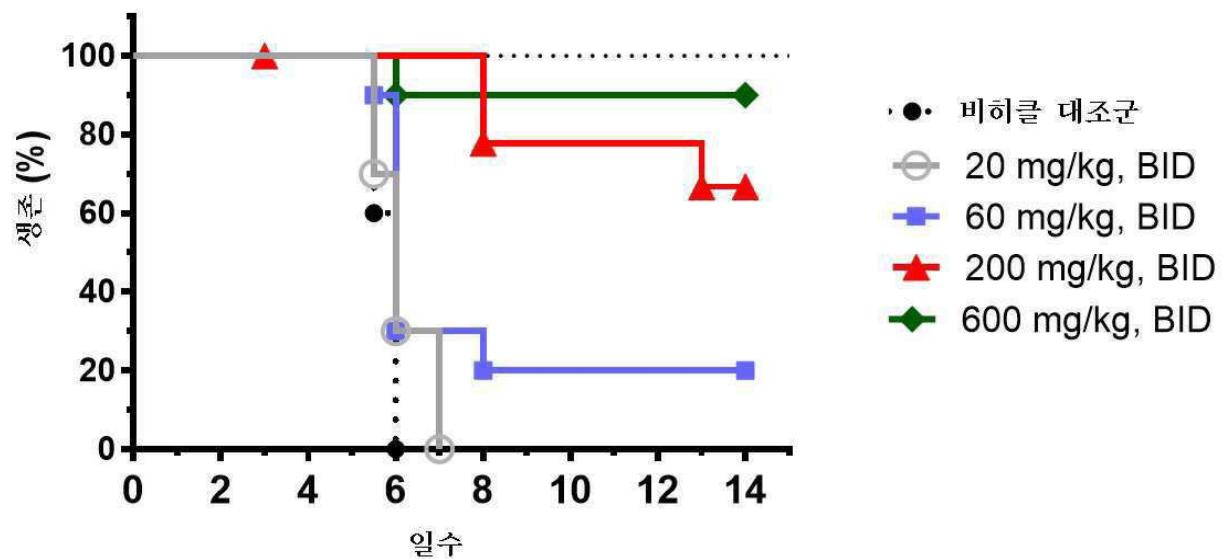
도면16



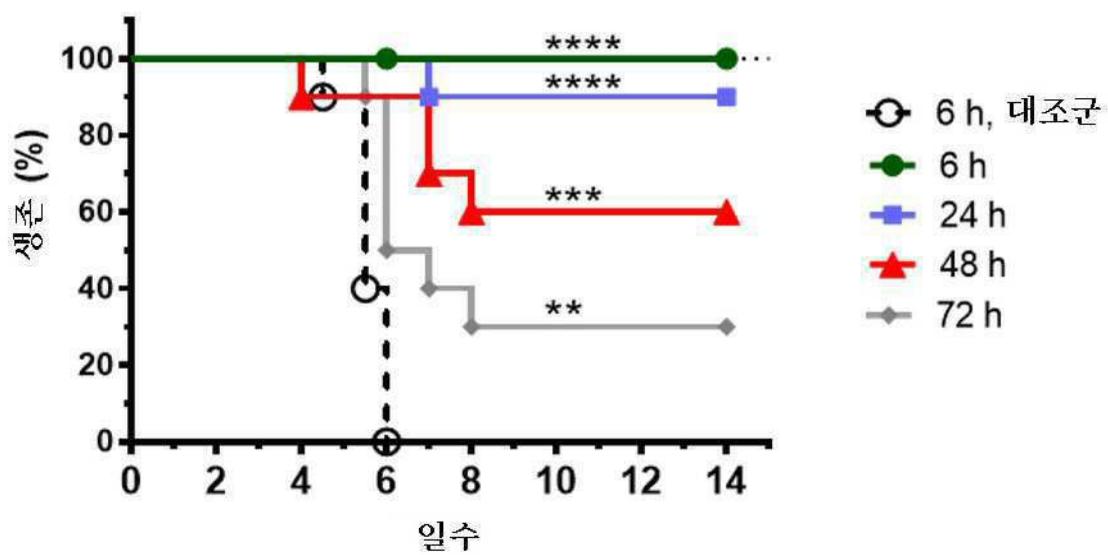
도면17



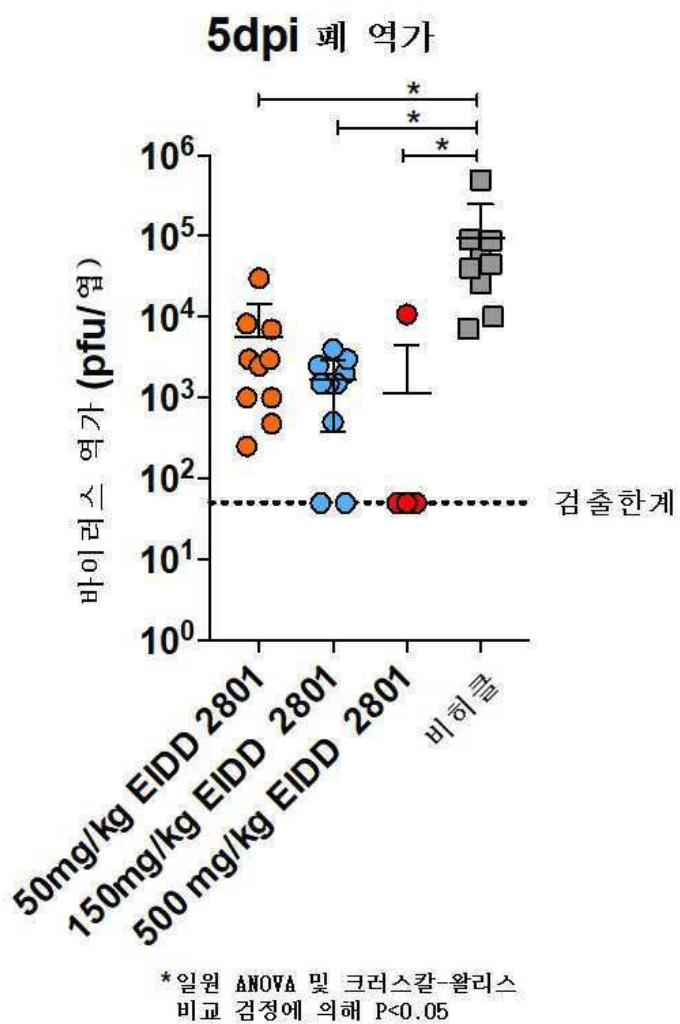
도면18



도면19

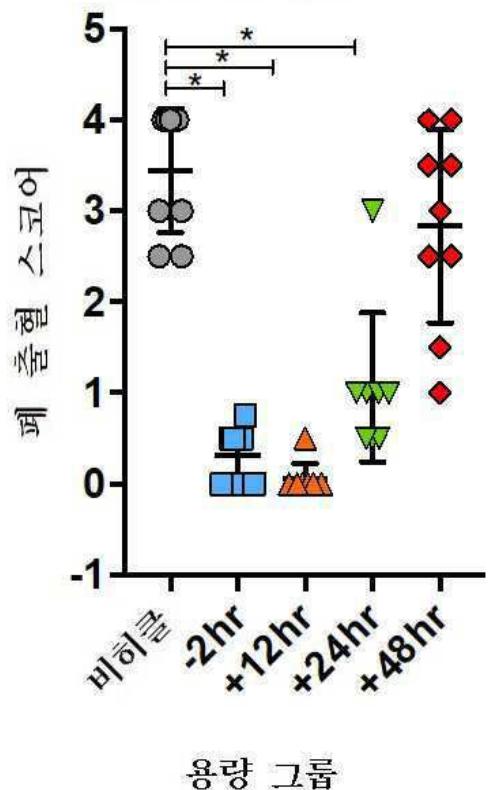


도면20



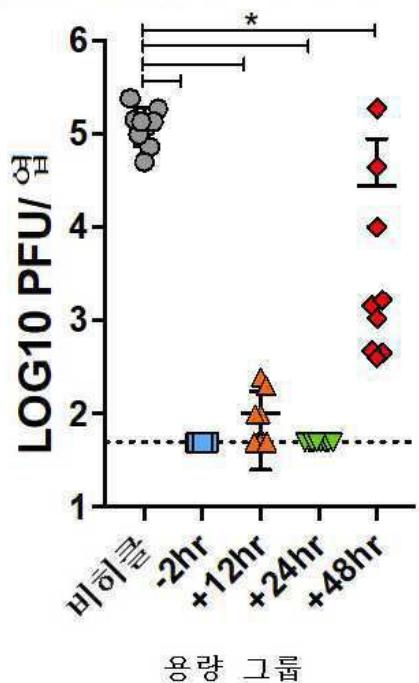
도면21

SARS-CoV 시험 감염에 의한 치료제 EIDD 2801 : 폐 출혈



도면22

**EIDD 2801 치료에 의한
SARS MA15 바이러스 폐 역가**



도면23

