



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0051252  
(43) 공개일자 2023년04월17일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)<br/>A61P 25/04 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 487/14 (2013.01)<br/>A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7008718<br/>(22) 출원일자(국제) 2021년08월14일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2023년03월13일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/046054<br/>(87) 국제공개번호 WO 2022/036297<br/>국제공개일자 2022년02월17일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/066,012 2020년08월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>사이트원 테라퓨틱스, 인코포레이티드<br/>미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,<br/>스위트 250, 280 유타 애비뉴</p> <p>(72) 발명자<br/>파조혜쉬 하산<br/>미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,<br/>스위트 250, 280 유타 애비뉴</p> <p>멀케이 존<br/>미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,<br/>스위트 250, 280 유타 애비뉴<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인한얼</p> |
|--|---|

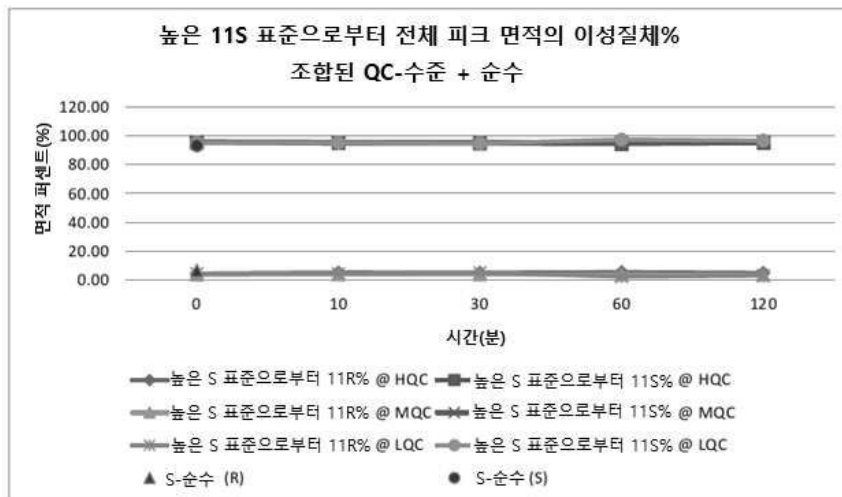
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 통증의 치료를 위한 NAV 1.7의 비수화 케톤 억제제

(57) 요약

본원은 화합물, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 화합물을 제조하는 방법, 및 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태를 치료하는데 있어서 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물은 11,13-변형된 비수화 케톤 사시톡신(saxitoxin)이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61P 25/04* (2018.01)

*A61P 29/00* (2023.02)

(72) 발명자

**몬텔레온 데니스**

미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코, 스  
위트 250, 280 유타 애비뉴

---

**조우 시양**

미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코, 스  
위트 250, 280 유타 애비뉴

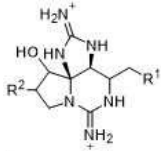
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 (tautomer), 혼합물, 또는 조합:

화학식 I



여기서

$R^1$ 은  $-NR^{3a}R^3$ ,  $-NR^4C(O)R^{4a}$ ,  $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ , 헤테로아릴,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,

$-CH_2NH_3^+$ ,  $-CH_2CH_2NH_3^+$ ,  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ , 또는  $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$  이고;

$R^2$ 는  $-NR^7C(O)R^{7a}$ ,  $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ , 또는  $-NR^7C(O)OR^{7a}$  이고;

$R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{3a}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{4a}$ 는 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬; 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알콕시- $C_{1-6}$ 알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;

각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시- $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의  $R^{4b}$  기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시- $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의

각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;

$R^6$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;

$R^8$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

$R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;

각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설피닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설피닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R^1$ 이  $-NR^{3a}R^3$ ,  $-NR^4C(O)R^{4a}$ ,  $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ , 헤테로아릴,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,

$-CH_2NH_3^+$ ,  $-CH_2CH_2NH_3^+$ ,  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ , 또는  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ , 또는  $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$ 이고;

$R^2$ 가  $-NR^7C(O)R^{7a}$ ,  $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ , 또는  $-NR^7C(O)OR^{7a}$ 이고;

$R^3$ 이 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{3a}$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{4a}$ 가 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬; 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알콕시- $C_{1-6}$ 알킬; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴

부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

각각의 R<sup>4b</sup>가, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노 또는 페닐이고;

R<sup>5</sup>가 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>5a</sup>가 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

R<sup>6</sup>이 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>6a</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>6b</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

R<sup>8</sup>이 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>8a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

R<sup>7</sup>이 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>7a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

각각의 R<sup>7b</sup>가, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설피닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설피닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되는

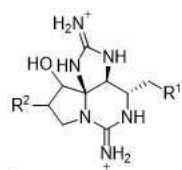
화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 P-1a에 따르는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합:

화학식 P-1a

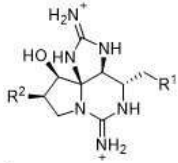


### 청구항 4

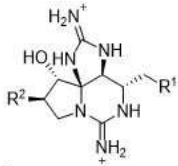
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 P-1b-1 또는 P-1b-2에 따르는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합:

화학식 P-1b-1



화학식 P-1b-2



**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 -NR<sup>3a</sup>R<sup>3</sup> 또는 -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>인 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>인 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4</sup>가 수소인 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴알킬인 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4a</sup>가 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐 또는 프라지닐이고, 여기서 R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 비치환된 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 수소인 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 할로- $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 16**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬; 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가  $C_{1-6}$ 알콕시- $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 1 또는 2개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬인 화합물.

**청구항 19**

제18항에 있어서,  
 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{4a}$ 가 비치환된 사이클로알킬알킬인 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{4a}$ 가 아르알킬이고, 여기서 아릴 부분이 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$ 로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{4a}$ 가 헤테로아릴알킬이고, 여기서 헤테로아릴 부분이 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$ 기로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 23**

제1항 내지 제10항, 제12항, 제18항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{4b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 알콕시인 화합물.

**청구항 24**

제1항 내지 제10항, 제12항, 제18항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{4b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시인 화합물.

**청구항 25**

제1항 내지 제10항, 제12항, 제18항, 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

하나의  $R^{4b}$ 가 존재하는 화합물.

**청구항 26**

제1항 내지 제10항, 제12항, 제18항, 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

2개의  $R^{4b}$ 가 존재하는 화합물.

**청구항 27**

제8항 내지 제10항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐 또는 헤테로아릴인 화합물.

**청구항 28**

제8항 내지 제10항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

2개의  $R^{4b}$ 기 한 쌍이 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍이 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍이 함께 옥소 기를 형성하는 화합물.

**청구항 29**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이  $-NR^{3a}R^3$ 인 화합물.

**청구항 30**

제1항 내지 제4항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{3a}$  및  $R^3$ 이 둘 모두  $C_{1-6}$ 알킬이거나; 또는  $R^{3a}$  및  $R^3$ 이 둘 모두 수소인 화합물.

**청구항 31**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^1$ 이  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 인 화합물.

**청구항 32**

제1항 내지 제4항 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^5$ 가 수소인 화합물.

**청구항 33**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^1$ 이  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 인 화합물.

**청구항 34**

제1항 내지 제4항 및 제33항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^6$ 이 수소인 화합물.

**청구항 35**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^1$ 이  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 인 화합물.

**청구항 36**

제1항 내지 제4항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^8$ 이 수소인 화합물.

**청구항 37**

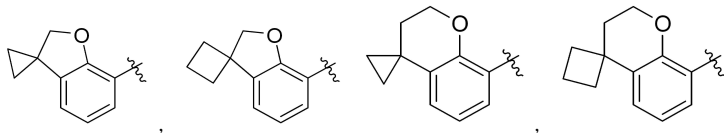
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^7$ 이 수소인 화합물.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{7a}$ 가 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭인 화합물.

**청구항 39**

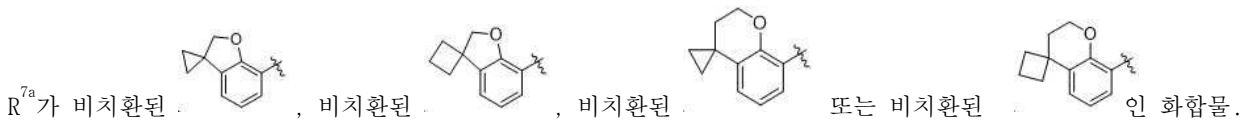
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  
 $R^{7a}$ 에서 헤테로사이클릭이 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 크로마닐,



이고; 이들 각각이 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 40**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,



**청구항 41**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭이, 산소인 하나의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 헤테로사이클릭이 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되는 화합물.

**청구항 42**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭이, 산소인 하나의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 헤테로사이클릭이 하나의 gem-디-C<sub>1-3</sub>알킬 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환되는 화합물.

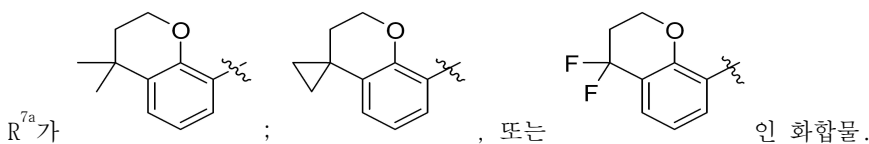
**청구항 43**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭이 하나의 gem-디-C<sub>1-3</sub>알킬, 사이클로프로필 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환된 벤조-1,4-디옥사닐인 화합물.

**청구항 44**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,



**청구항 45**

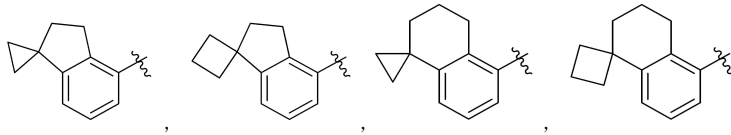
제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴인 화합물.

**청구항 46**

제1항 내지 제37항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>에서 아릴이 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐,



, 또는 인다닐이고; 이들 각각이 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 및 아미노 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되는 화합물.

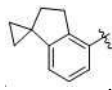
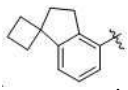
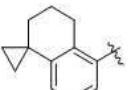
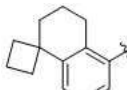
**청구항 47**

제1항 내지 제37항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>에서 아릴이 테트라하이드로나프틸, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 또는 인다닐이고; 이들 각각이 하나의 gem-디-C<sub>1-3</sub>알킬 또는 하나의 gem-디-할로로 임의로 치환되는 화합물.

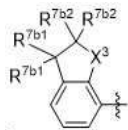
**청구항 48**

제1항 내지 제37항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>가 비치환된 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 비치환된 , 비치환된 , 비치환된  또는 비치환된  인 화합물.

**청구항 49**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>7a</sup>가  이고, 여기서 X<sup>3</sup>이 -O-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-C(R<sup>7b5</sup>)(R<sup>7b5</sup>)-이고 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>가 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬인 화합물.

**청구항 50**

제49항에 있어서,

a) 하나의 R<sup>7b1</sup>이 메틸 또는 에틸이고 다른 R<sup>7b1</sup>이 수소이거나, 또는 b) 2개의 R<sup>7b1</sup>이 둘 모두 수소이거나, 또는 c) 2개의 R<sup>7b1</sup>이 둘 모두 메틸이고; 각각의 R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>가 수소인 화합물.

**청구항 51**

제49항 또는 제50항에 있어서,

X<sup>3</sup>이 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-인 화합물.

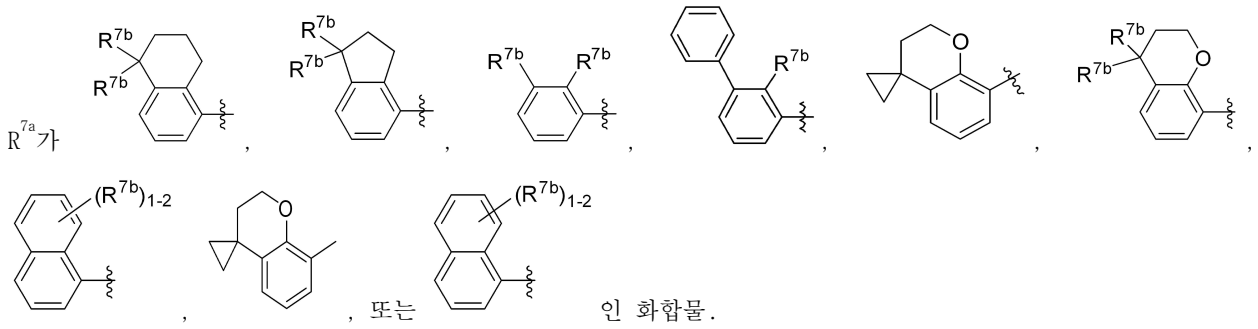
**청구항 52**

제49항 또는 제50항에 있어서,

X<sup>3</sup>이 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-인 화합물.

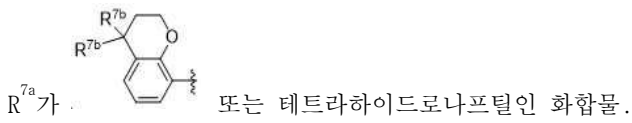
**청구항 53**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,



**청구항 54**

제53항에 있어서,



**청구항 55**

제53항 또는 제54항에 있어서,

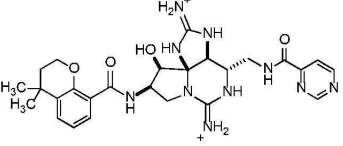
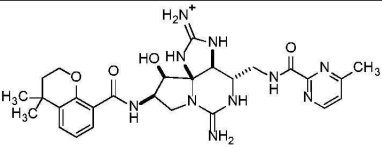
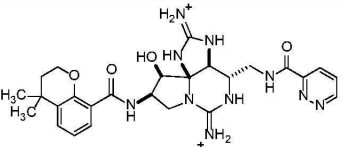
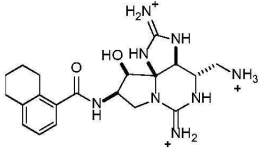
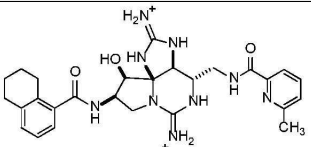
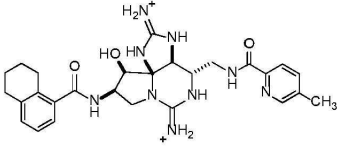
a) 하나의  $R^{7b}$ 가 메틸 또는 에틸이고 다른  $R^{7b}$ 가 수소이거나, b) 2개의  $R^{7b}$ 가 둘 모두 수소이거나, 또는 c) 2개의  $R^{7b}$ 가 둘 모두 메틸인 화합물.

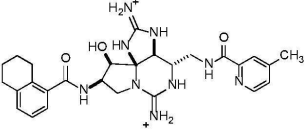
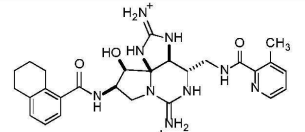
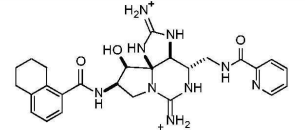
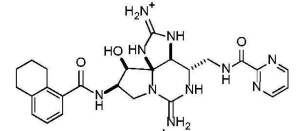
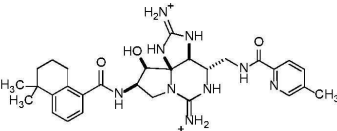
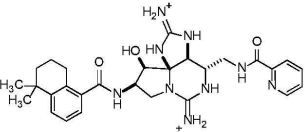
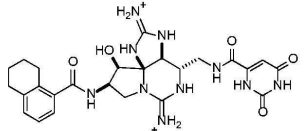
**청구항 56**

제1항에 있어서,

하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체 이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합:

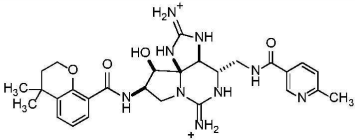
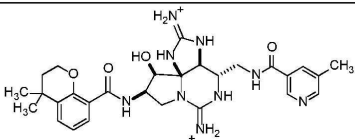
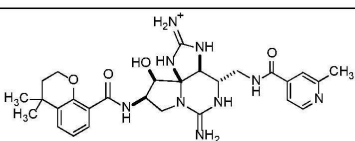
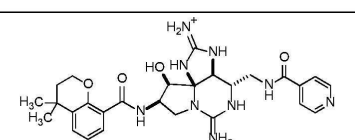
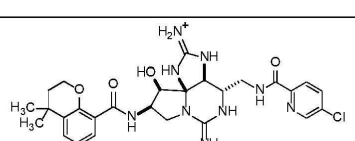
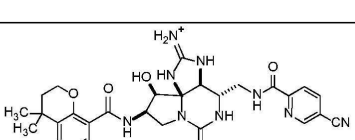
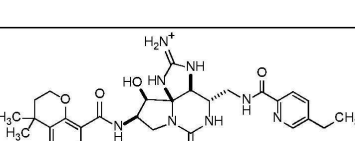
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

<p><b>8</b></p>	
<p><b>9</b></p>	
<p><b>10</b></p>	
<p><b>11</b></p>	
<p><b>12</b></p>	
<p><b>13</b></p>	

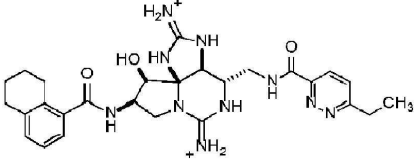
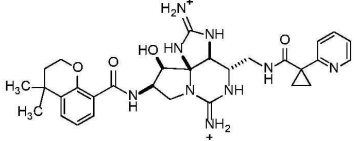
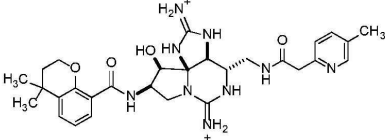
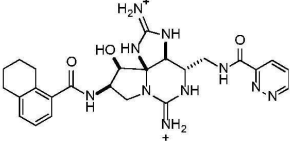
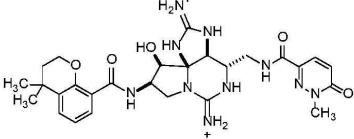
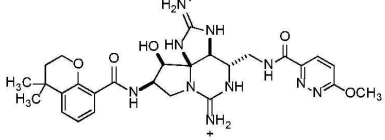
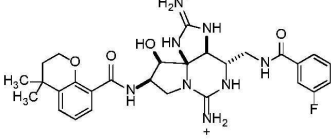
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

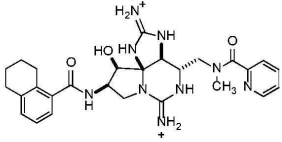
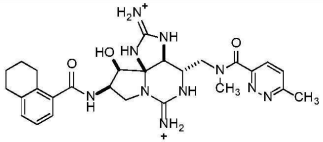

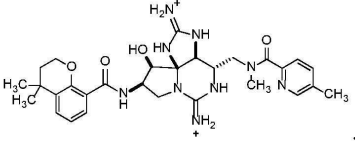
<p><b>29</b></p>	
<p><b>30</b></p>	
<p><b>31</b></p>	
<p><b>32</b></p>	
<p><b>33</b></p>	
<p><b>34</b></p>	
<p><b>35</b></p>	

<p><b>36</b></p>	
<p><b>37</b></p>	
<p><b>38</b></p>	
<p><b>39</b></p>	
<p><b>40</b></p>	
<p><b>41</b></p>	
<p><b>42</b></p>	

<p><b>43</b></p>	
<p><b>44</b></p>	
<p><b>45</b></p>	
<p><b>46</b></p>	
<p><b>49</b></p>	
<p><b>50</b></p>	
<p><b>51</b></p>	

<p><b>52</b></p>	
<p><b>53</b></p>	
<p><b>54</b></p>	
<p><b>55</b></p>	
<p><b>56</b></p>	
<p><b>57</b></p>	
<p><b>58</b></p>	

<p>59</p>	
<p>60</p>	
<p>61</p>	
<p>62</p>	
<p>63</p>	
<p>64</p>	
<p>65</p>	
<p>66</p>	

67	
68	
69	 <p style="text-align: center;">and</p>
70	

**청구항 57**

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 58**

제57항에 있어서,

조성물이 경구 또는 주사가능한 조성물인 약학 조성물.

**청구항 59**

제58항에 있어서,

주사가능한 조성물이 피하 주사가능한 조성물인 약학 조성물.

**청구항 60**

치료 또는 예방 유효량의 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제57항 내지 제59항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능(voltage-gated sodium channel function)과 연관된 병태(condition)를 치료하기 위한 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서,

포유동물이 인간인, 방법.

**청구항 62**

제60항 또는 제61항에 있어서,

병태가 통증이거나 또는 병태가 통증과 연관되는, 방법.

**청구항 63**

제60항 또는 제61항에 있어서,

병태가 통증인, 방법.

**청구항 64**

제60항 또는 제61항에 있어서,

병태가 통증과 연관되는, 방법.

**청구항 65**

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

병태가 홍반통(erythromelalgia), 당뇨병성 말초 신경병증(diabetic peripheral neuropathy), 발작성 극심한 통증 장애(paroxysmal extreme pain disorder), 복합 부위 통증 증후군(complex regional pain syndrome), 삼차 신경통(trigeminal neuralgia), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 관절염, 골관절염(osteoarthritis), 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia), 암 통증, 군발성 두통, 편두통, 좌골 신경통(sciatica), 자궁내막증(endometriosis), 섬유근육통(fibromyalgia), 수술후 통증, 아급성 통증, 만성 통증, 안구 건조증과 연관된 통증 및/또는 불편감, (급성) 각막 손상 또는 꺾힘과 연관된 통증, 급성 안구 통증, 만성 안구 통증, 각막 감염과 연관된 통증, 파킨슨병과 연관된 통증, ALS와 연관된 통증, 눈 수술과 연관된 통증, 뇌전증(epilepsy), 파킨슨병(Parkinson's disease), 기분 장애(mood disorder), 정신병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 녹내장(glaucoma), 허혈(ischemia), 경직 장애(spasticity disorder), 및 강박 장애(obsessive compulsive disorder)로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 방법.

**청구항 66**

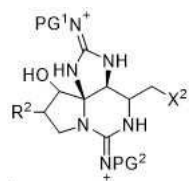
제60항 또는 제61항에 있어서,

병태가 급성 통증, 아급성 통증, 수술후 통증 및 안구 통증으로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 방법.

**청구항 67**

하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 염:

화학식 X



여기서

PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

X<sup>2</sup>는 할로, CN, 또는 N<sub>3</sub>이고;

R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭;

또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시,

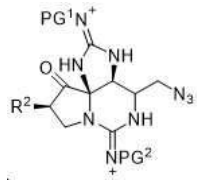
할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

**청구항 68**

하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:

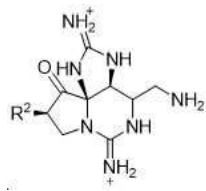
a) 단일 단계로, 하기 화학식 X-1의 화합물을 탈보호 및 환원시켜:

화학식 X-1



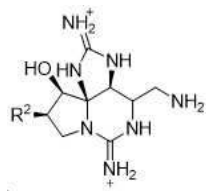
하기 화학식 X-2의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

화학식 X-2



b) 화학식 X-2의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

화학식 X-3

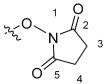
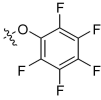



c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링(coupling)시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기(leaving group)이고, 여기서

 는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

$R^{4a}$ 는 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬; 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;

각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의  $R^{4b}$  기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

$R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;

$R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;

$R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

$R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;

각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

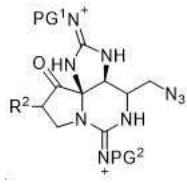
d) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

#### 청구항 69

하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:

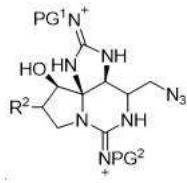
a) 하기 화학식 X-1의 화합물에서 케톤을 환원시켜:

화학식 X-1



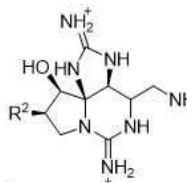
하기 화학식 X-2B의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

화학식 X-2B



b) 단일 단계로, 화학식 X-2B의 화합물을 탈보호 및 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

화학식 X-3

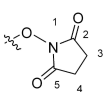
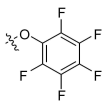



c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시-C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

각각의 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의 R<sup>4b</sup> 기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

2개의 R<sup>4b</sup> 기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의 R<sup>4b</sup>의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며, R<sup>4b</sup>의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

R<sup>5a</sup>는 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

R<sup>6a</sup>는 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>6b</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

R<sup>8a</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

d) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본원은 2020년 8월 14일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/066,012호의 우선권 및 이익을 주장하며, 그 내용 전체가 모든 목적을 위해 본원에 포함된다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본원은 화합물, 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 전압 개폐 나트륨 채널 기능(voltage-gated sodium channel function)과 연관된 병태(condition), 예를 들어 통증 및 통증과 연관된 병태를 치료하는데 있어서 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 화합물은 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신(saxitoxin)이다. 또한 본원은 치료 또는 예방 유효량의 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신 또는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현에서, 포유동물은 인간이다.

### 배경 기술

[0004] 전압 개폐(voltage-gated) 나트륨 채널은 뉴런 및 흥분성 조직에 존재하는 큰 통합 막 단백질 복합체이며, 여기서 상기 채널은 막 흥분성 및 근육 수축과 같은 과정에 기여한다(Ogata et al., *Jpn. J. Pharmacol.* (2002) 88(4) 365-77). 상기 채널은 통증 치료를 위한 주요 표적으로서 확인되었다. Na<sub>v</sub> 채널의 9개의 별개의 포유동물

동형(Na<sub>v</sub> 동형 1.1-1.9)을 암호화하는 유전자가 서열분석되었다. 상이한 Na<sub>v</sub> 동형, 세포 분포 및 발현 수준의 게이팅 특성의 변이는 신경 세포 전도의 생리학에 영향을 미친다. 증가하는 증거는 개별적인 Na<sub>v</sub> 동형 Na<sub>v</sub> 1.3, 1.7, 1.8 및 1.9가 통증 신호전달 및 통각에 불균형적으로 관여하고 있으며, Na<sub>v</sub>의 동형-특이적 억제제가 비-특이적인 Na<sub>v</sub> 길항물질 또는 오피오이드 약물의 수반되는 바람직하지 않은 영향 없이 통증 완화를 제공할 수 있음을 시사한다(Momin et al., *Curr Opin Neurobiol.* 18(4): 383-8, 2008; Rush et al., *J. Physiol.* 579(Pt 1): 1-14, 2007)

[0005] Na<sub>v</sub> 1.7에서 기능 돌연변이의 상실을 초래하는 인간 유전적 장애는 통증에 대한 선천적 무감각과 상관관계가 있다(Cox et al., *Nature.* (2006) 444(7121) 894-898). 따라서 다른 Na<sub>v</sub> 채널 보다 Na<sub>v</sub> 1.7을 선택적으로 억제하는 약물의 설계가 바람직하다. 이러한 약물 설계는 포유동물 Na<sub>v</sub> 동형의 높은 구조적 상동성(75-96%)을 고려할 때 도전적이다.

**발명의 내용**

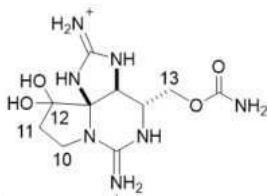
**해결하려는 과제**

[0006] 특히 다른 Na<sub>v</sub> 동형보다 Na<sub>v</sub> 1.7을 선택적으로 억제하는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및 통증을 치료하는 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 본원은 화합물, 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태의 치료, 일부 또는 임의의 구현예에서, 통증의 치료에서 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 화합물은 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신이다. 또한 본원은 치료 또는 예방 유효량의 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신 또는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물에서 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 또한 본원은 개선된 안정성을 갖는 화합물을 제공한다.

[0008] 삭시톡신은 본원에 사용된 선택된 원자 넘버링과 함께 하기에 제공된 화학 구조를 갖는다:



[0009] (삭시톡신).

[0011] C12 위치에 수화된 케톤 작용기(즉, >C(OH)<sub>2</sub>)를 함유하는 화합물은 특정 조건 하에서 C11 위치에서 에피머화(epimerize)되어 C11R 및 C11S 부분입체이성질체의 혼합물로 이어질 수 있다. 예를 들어, C11 위치에서 에탄산으로 치환된 변형된 삭시톡신인 삭시톡신에탄산은 C11 위치에서 에피머화되고 합성시(Wang et al., *Angew Chem Int Ed Engl.* 12(55): 11600-11603, 2016) 및 천연 생성물로서 단리시(Arakawa et al., *Toxicon* 33(12): 1577-1584, 1995) C11R 및 C11S 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재하는 것으로 나타났다. 유사하게, C11에서 설페이트로 치환된 삭시톡신인 고니오톡신은 합성시((Mulcahy et al., *J. Am. Chem. Soc.* 130(38): 12630-12631, 2008) 및 단리시(Shimizu et al., *J. Am. Chem. Soc.* 98(17): 5414-5416, 1976) 에피머화되는 것으로 나타났다. 대조적으로, 본원에 기재된 화합물은 C11에서 에피머화되지 않는 C12 모노-하이드록시 유사체이다.

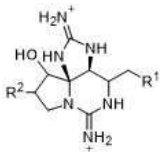
[0012] 예를 들어, 선택된 수화된 케톤 화합물("비교 화합물")의 에피머화는 실시예 8에 기재되어 있다. 인간, 원숭이 및 래트 전혈:완충제에 첨가시 C11S 및 C11R 부분입체이성질체의 비가 2개의 비교용 삭시톡신 화합물 용액에 대해 측정되었다. 첫 번째 용액은 C11S 부분입체이성질체가 높았고 두 번째 용액은 C11R 부분입체이성질체가 높았다. 실시예 8에 기재되고 도 1A-3B에 도시된 바와 같이, 혈액:완충제에 첨가 시, 높은 C11S 용액과 높은 C11R 용액 둘 모두로부터의 부분입체이성질체가 에피머화를 겪었고 평형은 C11S 부분입체이성질체를 선호하였다. C11S 부분입체이성질체를 선호한 평형은 모든 중에 걸쳐 비교적 일정하였다.

[0013] 하나의 부분입체이성질체를 다른 것보다 선호하는 평형은 상기 평형에서 선호되지 않은 부분입체이성질체를 단리, 시험 및 투여하는 것을 어렵게 만들 수 있다. 어떤 경우에는 활성이 C11S 또는 C11R 부분입체이성질체에 존재하는지 확인하기 어려울 수도 있다. 실시예 8의 비교 화합물은 C11S 부분입체이성질체를 선호하는 평형 혼합물로 존재하며, 시험시 어떤 부분입체이성질체가 더 강력할 수 있는지 결정하기 어렵다. 대조적으로, 본원에 기재된 화합물은 C11에서 에피머화되지 않는 C12 모노-하이드록시 유사체이며, 실제로 놀랍게도 본원에 기재된 화합물의 활성이 주로 C11R 부분입체이성질체에 존재한다는 것이 발견되었다. C11R 부분입체이성질체 활성은 미리 예측될 수 없었으며 시험을 통해 결정하기조차 어려울 수 있다. 이는 유사한 수화된 케톤 화합물이 C11S 및 C11R 부분입체이성질체로 에피머화되며 이들 부분입체이성질체가 평형 상태로 존재하고 하나의 부분입체이성질체인 C11S 부분입체이성질체가 다른 것보다 선호될 수 있기 때문이다. 또한, 화학식 I의 화합물의 특별한 이점은 상기 화합물이 C11에서 특정 이성질체, 즉 가장 강력한 이성질체로서 제조될 수 있다는 것이다.

[0014] 수화된 케톤 작용기의 제거는 완충제 및 특정 생물학적 기질(예를 들어, 혈장, 간세포 등)에서 안정성을 개선시킬 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 많은 조건 하에서 안정하다. 실시예 3에 기재된 바와 같이, 화학식 I의 선택된 화합물의 염 형태를 이의 안정성을 측정하기 위해 강제 분해 연구에 적용하였다. 열, 광분해 또는 산성 스트레스 하에서 분해는 거의 관찰되지 않았으며, 염기성 조건 하의 실온 조건에서 24시간 후에는 단지 5% 분해만이 관찰되었다. 또한, 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 기반 산화에서는 단지 5%의 분해만이 관찰되었으며, 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산)(ACVA) 기반 산화에서는 분해가 관찰되지 않았다. 이 화합물은 또한 벤치탐, 동결-해동, 및 래트 및 원숭이 혈장에서의 장기간 안정성 연구(34일)에서도 안정적이었다(실시예 4). 또한, 실시예 5에 기재된 바와 같이, 화학식 I의 2개의 화합물은 실온 및 4°C에서 키노물구스 원숭이 혈장에서 최대 2시간 동안 안정하였다. 따라서, 특정 구현예에서, C12 모노-하이드록실기로 치환된 화학식 I의 화합물은 안정한 삭시톡신 유사체를 나타낸다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본원은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체(tautomer), 혼합물, 또는 조합을 제공한다:

[0016] [화학식 I]



[0017]

[0018] 여기서

[0019] R<sup>1</sup>은 -NR<sup>3a</sup>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>, 헤테로아릴, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

[0020] -CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>, 또는 -CH<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0021] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

[0022] R<sup>3</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0023] R<sup>3a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0024] R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0025] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시-C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1,

2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0026] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0027] 2개의 R<sup>4b</sup> 기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0028] 2개의 R<sup>4b</sup> 기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의 R<sup>4b</sup>의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며, R<sup>4b</sup>의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0029] R<sup>5</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0030] R<sup>5a</sup>는 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

[0031] R<sup>6</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0032] R<sup>6a</sup>는 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0033] R<sup>6b</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0034] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0035] R<sup>8a</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

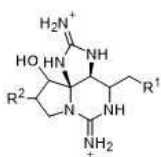
[0036] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0037] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0038] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본원은 하기 화학식 P-I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합을 제공한다:

[0040] [화학식 P-I]



[0041]

[0042] 여기서

- [0043]  $R^1$ 은  $-NR^{3a}R^3$ ,  $-NR^4C(O)R^{4a}$ ,  $-CH_2NR^4C(O)R^{4a}$ , 헤테로아릴,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,
- [0044]  $-CH_2NH_3^+$ ,  $-CH_2CH_2NH_3^+$ ,  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-CH_2NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-CH_2NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ , 또는  $-CH_2NR^8C(O)OR^{8a}$ 이고;
- [0045]  $R^2$ 는  $-NR^7C(O)R^{7a}$ ,  $-NR^7S(O)_2R^{7a}$ , 또는  $-NR^7C(O)OR^{7a}$ 이고;
- [0046]  $R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0047]  $R^{3a}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0048]  $R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0049]  $R^{4a}$ 는 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬; 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알콕시- $C_{1-6}$ 알킬; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;
- [0050] 각각의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 또는 페닐이고;
- [0051]  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0052]  $R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;
- [0053]  $R^6$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0054]  $R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0055]  $R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;
- [0056]  $R^8$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0057]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;
- [0058]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0059]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;
- [0060] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐

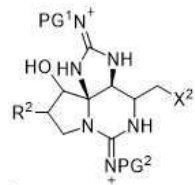
또는 시아노이오; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0061] 또 다른 측면에서, 본원은 치료 또는 예방 유효량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 화합물 1-46, 49-52 및 53-70의 구현예 중 일부 또는 어느 하나를 포함하는, 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료에 사용하기에 적합한 약학 조성물, 단일 단위 투여형, 및 키트를 제공한다.

[0062] 하나의 측면에서, 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료가 필요한 개인에게 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 화합물 1-46, 49-52 및 53-70의 구현예 중 일부 또는 어느 하나를 투여하거나, 또는 이를 필요로 하는 개인에게 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 화합물 1-46, 49-52 및 53-70의 구현예 중 일부 또는 어느 하나 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 통증 및/또는 병태의 치료 방법을 제공한다.

[0063] 추가의 측면에서, 본원은 하기 화학식 X의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0064] [화학식 X]



[0065]

[0066] 여기서

[0067] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0068] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0069] X<sup>2</sup>는 할로(바람직하게는 Br, I), CN, 또는 N<sub>3</sub>이고;

[0070] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

[0071] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

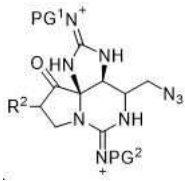
[0072] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0073] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이오; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

[0074] 추가의 측면에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0075] a) 하기 화학식 X-1의 화합물을 탈보호 및 환원시켜:

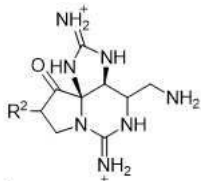
[0076] [화학식 X-1]



[0077]

[0078] 하기 화학식 X-2의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

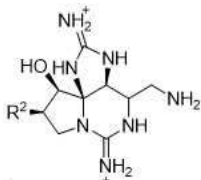
[0079] [화학식 X-2]



[0080]

[0081] b) 화학식 X-2의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0082] [화학식 X-3]



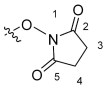
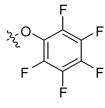

[0083]

[0084] c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링(coupling)시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0085] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0086] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0087] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a,6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup> 이고;

[0088] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기(leaving group)이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0089] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup> 이고;

[0090] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0091] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0092] 2개의 R<sup>4b</sup> 기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0093] 2개의 R<sup>4b</sup> 기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의 R<sup>4b</sup>의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며, R<sup>4b</sup>의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0094] R<sup>5a</sup>는 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

[0095] R<sup>6a</sup>는 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0096] R<sup>6b</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0097] R<sup>8a</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0098] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0099] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

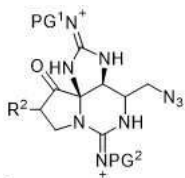
[0100] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0101] d) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

[0102] 추가의 측면에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0103] a) 하기 화학식 X-1의 화합물에서 케톤을 환원시켜:

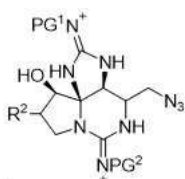
[0104] 화학식 X-1



[0105]

[0106] 하기 화학식 X-2B의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

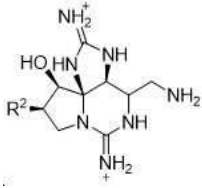
[0107] [화학식 X-2B]



[0108]

[0109] b) 화학식 X-2B의 화합물을 탈보호 및 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0110] 화학식 X-3



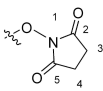
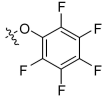

[0111] ;

[0112] c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0113] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0114] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0115] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0116] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0117] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

[0118] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시-C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0119] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0120] 2개의 R<sup>4b</sup> 기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0121] 2개의 R<sup>4b</sup> 기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의 R<sup>4b</sup>의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며, R<sup>4b</sup>의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0122] R<sup>5a</sup>는 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

[0123] R<sup>6a</sup>는 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0124] R<sup>6b</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

- [0125]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;
- [0126]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0127]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;
- [0128] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설피닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설피닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(0)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및
- [0129] d) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

**도면의 간단한 설명**

- [0130] 도 1A는 실시예 8에 기재된 바와 같은 원숭이 혈액:완충제에서 높은 11S 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11S 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11S 순수 물질(S-순수(R) 및 S-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트로 측정된 면적이다.
 

도 1B는 실시예 8에 기재된 바와 같은 원숭이 혈액:완충제에서 높은 11R 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11R 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11R 순수 물질(R-순수(R) 및 R-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트로 측정된 면적이다. 실시예 5에서 논의된 바와 같이, 높은 11S 물질(도 1A에 도시된 바와 같음) 및 높은 11R 물질 둘 모두는 혈액에 첨가시 상대적으로 일정한 비의 부분입체이성질체가 된다.

도 2A는 실시예 8에 기재된 바와 같은 인간 혈액:완충제에서 높은 11S 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11S 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11S 순수 물질(S-순수(R) 및 S-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트로 측정된 면적이다.

도 2B는 실시예 8에 기재된 바와 같은 인간 혈액:완충제에서 높은 11R 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11R 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11R 순수 물질(R-순수(R) 및 R-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트로 측정된 면적이다. 실시예 5에서 논의된 바와 같이, 높은 11S 물질(도 2A에 도시된 바와 같음) 및 높은 11R 물질 둘 모두는 혈액에 첨가시 상대적으로 일정한 비의 부분입체이성질체가 된다.

도 3A는 실시예 8에 기재된 바와 같은 래트 혈액:완충제에서 높은 11S 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11S 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11S 순수 물질(S-순수(R) 및 S-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트로 측정된 면적이다.

도 3B는 실시예 8에 기재된 바와 같은 래트 혈액:완충제에서 높은 11R 표준으로부터 총 피크 면적의 11S 및 11R 부분입체이성질체 백분율의 그래프이다. 높은 11R 표준으로부터의 11S 및 11R의 백분율을 고품질 대조군(HQC), 중간 품질 대조군(MQC) 및 저품질 대조군(LQC)에 대해 나타낸다. 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율을 또한 높은 11R 순수 물질(R-순수(R) 및 R-순수(S))에 대해 나타낸다. x축은 분 단위로 측정된 시간이고 y축은 퍼센트

로 측정된 면적이다. 실시예 5에서 논의된 바와 같이, 높은 11S 물질(도 3A에 도시된 바와 같음) 및 높은 11R 물질 둘 모두는 혈액에 첨가시 상대적으로 일정한 비의 부분입체이성질체가 된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0131] 본원은 화합물, 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료에서 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 화합물은 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신이다. 또한 본원은 치료 또는 예방 유효량의 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신 또는 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0132] 정의
- [0133] 본원에 제공된 화합물을 언급할 때, 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 해당 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대한 복수의 정의가 존재하는 경우, 달리 명시되지 않는 한 이 섹션의 정의가 우선한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어가 치환되는 것으로 정의되는 경우 치환체 목록의 그룹 자체는 치환되지 않는다. 예를 들어, 치환된 알킬기는 예를 들어 사이클로알킬기로 치환될 수 있으며, 사이클로알킬기는 달리 명시되지 않는 한 추가로 치환되지 않는다.
- [0134] 본원에서 값 또는 매개변수 "약"에 대한 언급은 그 값 또는 매개변수 자체에 관한 변이를 포함(및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"로 지칭하는 기재는 "X"에 대한 기재를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, "약" 및 "대략"이라는 용어는 조성물 또는 투여형의 성분의 온도, 용량, 양 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용될 때, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트로부터 획득된 효과와 동등한 약물학적 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 구체적으로, "약" 및 "대략"이라는 용어는 본 문맥에서 사용될 때 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 0.5% 이내의 용량, 양, 중량 퍼센트를 고려한다.
- [0135] 본원에 사용되는 바와 같은 "a" 또는 "an"이라는 용어는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 하나 이상을 의미한다.
- [0136] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 포화된 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬 기는 1차, 2차 또는 3차 탄화수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 즉 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 알킬을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬은 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0137] 본원에 사용되는 바와 같은 "알콕시" 및 "알킬옥시"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 **-OR' 기를 지칭하며, 여기서 R'은 알킬이다. 알콕시 및 알킬옥시 기는 일부 또는 임의의 구현예에서 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시, n-펜톡시, n-헥실옥시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알콕시는 C<sub>1-6</sub>알콕시이다.**
- [0138] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬티오"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 **-SR' 기를 지칭하며, 여기서 R'은 C<sub>1-10</sub>알킬이다.** 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬티오는 C<sub>1-6</sub>알킬티오이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬티오는 메틸티오이다.
- [0139] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬설피닐"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 **-S(O)R' 기를 지칭하며, 여기서 R'은 C<sub>1-10</sub>알킬이다.** 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬설피닐은 C<sub>1-6</sub>알킬설피닐이다.
- [0140] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬설포닐"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 **-S(O)<sub>2</sub>R' 기를 지칭하며, 여기서 R'은 C<sub>1-10</sub>알킬이다.** 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬설포닐은 C<sub>1-6</sub>알킬설포닐이다.
- [0141] "아미노"라는 용어는 -NH<sub>2</sub>를 의미한다.
- [0142] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬아미노"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 **-NHR' 기를 지칭하며, 여기서 R'은**

본원에 정의된 바와 같은 C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 알킬아미노는 C<sub>1-6</sub>알킬아미노이다.

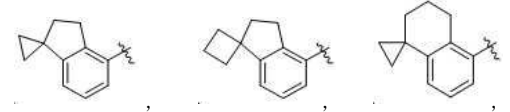
[0143] 본원에 사용되는 바와 같은 "디알킬아미노"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 -NR'R' 기를 지칭하며, 여기서 각 R'은 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 디알킬아미노는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이다.

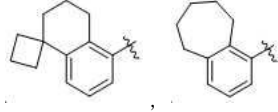
[0144] 본원에 사용되는 바와 같은 "아미노알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 본원에 정의된 바와 같이 하나 이상의 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 아미노알킬은 1개의 -NH<sub>2</sub> 기로 치환된 알킬 기(예를 들어, -R'(NH<sub>2</sub>) 여기서 R'는 본원에 정의된 바와 같은 -C<sub>1-10</sub>알킬이다)이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 아미노알킬은 2개의 -NH<sub>2</sub> 기로 치환된 알킬 기이다. 일부 구현예에서, "아미노알킬"은 아미노 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

[0145] 본원에 사용되는 바와 같은 "알킬아미노알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 알킬아미노 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, "알킬아미노알킬"은 C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 구현예에서, 알킬아미노알킬의 각 알킬은 독립적으로 선택된다.

[0146] 본원에 사용되는 바와 같은 "디알킬아미노알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 디알킬아미노 기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, "디알킬아미노알킬"은 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 구현예에서, 디알킬아미노알킬에서 각각의 알킬은 독립적으로 선택된다.

[0147] 본원에 사용되는 바와 같은 "아릴"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 1가 C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>카보사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 아릴 고리 시스템은 모노, 디 또는 트리사이클릭이다. 아릴은 이의 고리 중 어느 하나, 즉 임의의 방향족 또는 비방향족 고리를 통해 주 구조에 부착될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 아릴 기는 가교되거나(화학적으로 가능한 경우) 또는 가교되지 않은, 스피로사이클릭(화학적으로 가능한 경우)이거나 스피로사이클릭이 아닌, 및/또는 융합되거나 융합되지 않은 다중사이클릭 기일 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 비사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐, 인

다닐, 플루오레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 

 또는 테트라하이드로나프틸일 수 있다. 아릴이 치환될 때, 이는 임의의 고리, 즉 아릴

에 포함된 임의의 방향족 또는 비방향족 고리에서 치환될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 아릴은 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐 또는 인다닐이고; 이들 각각은 일부 또는 임의의 구현예에서 아미노, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 기(들)를 포함하여, 명세서 전반에 걸쳐 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0148] 본원에 사용되는 바와 같은 "아릴-C<sub>1-6</sub>알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 본원에 사용되는 바와 같은 1개 또는 2개의 아릴기로 치환된, 본원에 사용되는 바와 같은 C<sub>1-6</sub>알킬 기를 지칭한다.

[0149] 본원에 사용되는 바와 같은 "비페닐"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 제2 페닐기로 치환된 페닐기를 지칭한다. 비페닐이 "임의로 치환된" 경우, 임의의 치환체(들)는 페닐 고리 중 어느 하나에서 치환될 수 있다.

[0150] 본원에 사용되는 바와 같은 "아릴옥시"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, -OR 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 아릴이다. 일부 구현예에서, "아릴옥시"는 페닐옥시 또는 페녹시이다.

[0151] 본원에 사용되는 바와 같은 "아릴알킬" 및 "아르알킬"은 달리 명시되지 않는 한 본원에 정의된 바와 같은 1개 또는 2개의 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 기는 분자의 나머지 부분에 대한 부착점이다. 일부 구현예에서, 아르알킬은 페닐메틸, 페닐에트-1-일, 페닐에트-2-일, 디페닐메틸, 2,2-디페닐에틸, 3,3-디페

닐프로필 또는 3-페닐프로필이고; 이들 각각은 고리에서 명세서 전반에 걸쳐 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4 개의 기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 하나의 페닐기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 벤질이다.

[0152] 본원에 사용되는 바와 같은 "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-사이클로알킬"이라는 용어는 1가, 포화된 모노사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소 원자, 즉 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>6</sub> 사이클로알킬을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬은 3, 4 또는 5(C<sub>3-5</sub>); 3 또는 4(C<sub>3-4</sub>); 3(C<sub>3</sub>); 4(C<sub>4</sub>); 또는 5(C<sub>5</sub>)개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로부틸이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬 기는 사이클로펜틸이다.

[0153] "사이클로알킬알킬"이라는 용어는 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 사이클로알킬 기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 일부 구현예에서, "사이클로알킬알킬"은 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 구현예에서, "사이클로알킬알킬"은 하나의 사이클로알킬로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬알킬은 사이클로프로필메틸이다.

[0154] 본원에 사용되는 바와 같은 "사이클로알킬렌"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 2가, 포화된 모노사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 3 내지 6개의 탄소 원자, 즉 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>6</sub> 사이클로알킬렌을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌은 3, 4, 또는 5(C<sub>3-5</sub>); 3 또는 4(C<sub>3-4</sub>); 3(C<sub>3</sub>); 4(C<sub>4</sub>); 또는 5(C<sub>5</sub>)개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 사이클로프로프-디일, 사이클로부트-디일, 사이클로펜트-디일 또는 사이클로헥스-디일이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 사이클로프로프-디일, 사이클로부트-디일 또는 사이클로펜트-디일이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 사이클로프로프-디일이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 사이클로부트-디일이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 사이클로알킬렌 기는 사이클로펜트-디일이다.

[0155] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알킬은 할로-C<sub>1-6</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알킬은 -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다.

[0156] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로알킬티오"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 -SR 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로-C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알킬티오는 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오이다.

[0157] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로알콕시"라는 용어는 -OR 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로-C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알콕시는 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시이다.

[0158] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로알킬설퍼닐"은 달리 명시되지 않는 한 -S(O)R 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로-C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알킬설퍼닐은 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐이다.

[0159] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로알킬설포닐"은 달리 명시되지 않는 한 -S(O)<sub>2</sub>R 기를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로-C<sub>1-10</sub>알킬이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 할로알킬설포닐은 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐이다.

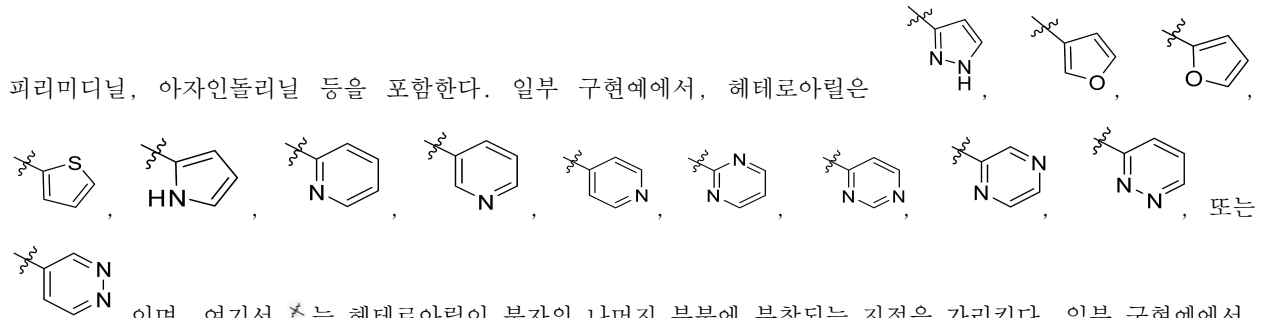
[0160] 본원에 사용되는 바와 같은 "할로젠" 및 "할로"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 동의어이며 클로로, 브로모, 플루오로 또는 요오도를 지칭한다.

[0161] 본원에 사용되는 바와 같은 "헤테로아르알킬"은 달리 명시되지 않는 한 본원에 사용된 바와 같은 1개 또는 2개의 헤테로아릴 기로 치환된, 본원에 사용된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0162]

본원에 사용되는 바와 같은 "헤테로아릴"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 고리 원자 중 하나 이상(일부 또는 임의의 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개)이 O, S(O)<sub>0-2</sub>, NH 및 N 중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이며, 여기서 고리가 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 모노사이클릭 방향족 고리 시스템 또는 다중사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로아릴 기는, 원자가 규칙이 허용하는 경우, 고리 시스템의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1개 또는 2개의 O 원자, 1개 또는 2개의 S 원자, 및/또는 1개 내지 4개의 N 원자, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있으나, 단 각 고리 내의 헤테로원자의 총 수는 4 이하이고 각 고리는 적어도 하나의 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 20개, 5 내지 15개, 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로아릴이 치환될 때, 상기는 임의의 고리상에서 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 비제한적으로, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티에노피리디닐, 티에노

피리미디닐, 아자인돌리닐 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은



일부 구현예에서, 하나 이상의 하이드록시가 치환된 경우 헤테로아릴을 케토 또는 에놀 호변이성질체로서 명명하거나 그릴 수 있다. 예를 들어, 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미디닐, 2,4-디하이드록시-피리미디닐; 2(1H)-옥소-4-하이드록시피리미디닐, 4-하이드록시-2(3H)-옥소-피리미디닐 및 2-하이드록시-4(3H)-옥소-피리미디닐은 2개의 하이드록시로 치환될 때 헤테로아릴의 범위 내에 있다.


[0163]

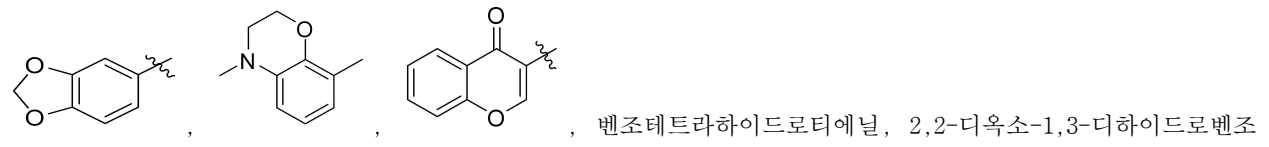
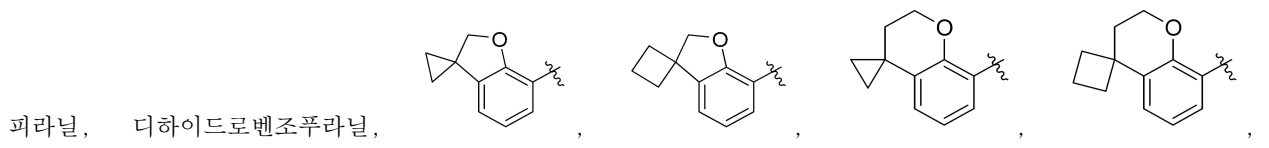
특정 구현예에서, 모노사이클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함한다. 특정 구현예에서, 비사이클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 옥사졸로피리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피리도피리디닐, 피롤로피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 티아디아졸로피리미디닐 및 티에노피리디닐을 포함한다. 특정 구현예에서, 트리아사이클릭 헤테로아릴 기는 비제한적으로, 아크리디닐, 벤즈인돌릴, 카바졸릴, 디벤조푸라닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페난트리디닐 및 페나지닐을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로아릴은 인돌릴, 푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴 또는 피라졸릴이고; 이들 각각은 일부 구현예에서 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노 또는 페닐 중에서 독립적으로 선택된 기(들)를 포함하여, 명세서 전반에 걸쳐 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0164]

본원에 사용되는 바와 같은 "헤테로사이클릭"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 1가 모노사이클릭 비-방향족 고리 시스템 및/또는 적어도 하나의 비-방향족 고리를 포함하는 다중사이클릭 고리 시스템을 지칭하며; 여기서 하나 이상(일부 또는 임의의 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개)의 비-방향족 모노사이클릭 고리 원자는 O, S(O)<sub>0-2</sub> 및 N 중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이며; 다중사이클릭 고리 시스템에서 고리 원자 중 어느 하나의 하나 이상(일부 또는 임의의 구현예에서, 1, 2, 3 또는 4개)은 O, S(O)<sub>0-2</sub>, 및 N 중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자(들)이고 나머지 고리 원자는 탄소이다. "헤테로사이클릭"이라는 용어는 완전 방향족 고리(들)를 포함하지 않는다, 즉 이미다졸, 피리미딘, 피리딘 등을 포함하지 않는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭 고리는 질소 및 산소 중에서 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 포함한다. 일부 또는 임의의 실시예에서, 헤테로사이클릭 고리는 산소인 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭 고리는 질소인 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 포함한다(여기서 질소는 본원에 기재된 임의의 측면 또는 구현예에 기재된 바와 같이 치환된다). 일부

또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭은 다중사이클릭이고, 비-방향족 고리에 하나의 헤테로원자를 포함하거나, 방향족 고리에 하나의 헤테로원자를 포함하거나, 방향족 고리에 2개의 헤테로원자를 포함하거나, 2개의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 하나는 방향족 고리에 있고 다른 하나는 비-방향족 고리에 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는 3 내지 20개, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 4 내지 7개, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭은 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭, 또는 테트라사이클릭 고리 시스템이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는 가교되거나 가교되지 않은, 스피로사이클릭 또는 스피로사이클릭이 아닌, 및/또는 융합되거나 융합되지 않은 다중사이클릭 기일 수 있다. 질소 및 황 원자 중 하나 이상은 임의로 산화될 수 있으며, 질소 원자 중 하나 이상은 임

의로 4급화될 수 있고, 탄소 원자 중 하나 이상은  로 임의로 대체될 수 있다. 일부 고리는 부분적으로 또는 완전히 포화되거나, 또는 방향족일 수 있으나, 단 헤테로사이클릭은 완전히 방향족은 아니다. 모노사이클릭 및 다중사이클릭 헤테로사이클릭 고리는 안정한 화합물을 생성시키는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 부착될 수 있다. 다중사이클릭 헤테로사이클릭은, 고리가 헤테로원자를 함유하는지의 여부에 관계없이, 임의의 방향족 또는 비방향족 고리를 포함하여, 이의 고리 중 어느 하나를 통해 주 구조에 부착될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭은 "헤테로사이클로알킬"이며, 이는 1) 본원에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된(그러나 방향족은 아닌) 1가 모노사이클릭 기, 또는 2) 포화되거나 또는 부분 불포화된(그러나 방향족은 아닌) 1가 비- 또는 트리-사이클릭 기(여기서 적어도 하나의 고리는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다)이다. 헤테로사이클릭 및 헤테로사이클로알킬이 치환될 때, 이들은 임의의 고리, 즉 헤테로사이클릭 및 헤테로사이클로알킬로 구성된 임의의 방향족 또는 비방향족 고리에서 치환될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 이러한 헤테로사이클릭은 비제한적으로, 아제피닐, 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조피라노닐, 벤조



[c]티에닐, 벤조티오피라닐, 벤즈옥사지닐, β-카르볼리닐, 크로마닐, 크로모닐, 신놀리닐, 쿠마리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로벤즈이소티아지닐, 디하이드로벤즈이속사지닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로피롤릴, 디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 푸라노닐, 이미다졸리디닐, 2,4-디옥소-이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 2-옥소-인돌리닐, 이소벤조테트라하이드로푸라닐, 이소벤조테트라하이드로티에닐, 이소크로마닐, 이소쿠마리닐, 이소인돌리닐 1-옥소-이소인돌리닐, 1,3-디옥소-이소인돌리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 3-옥소-이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 3,5-디옥소-모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 1-옥소-옥타하이드로이소인돌릴, 1,3-디옥소-헥사하이드로이소인돌릴, 옥사졸리디노닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 2,6-디옥소-피페라지닐, 피페리디닐, 2,6-디옥소-피페리디닐, 4-피페리도닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 티아모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 3,5-디옥소-티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 2,4-디옥소티아졸리디닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 잔테닐, 및 1,3,5-트리티아닐을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 헤테로사이클릭은 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 인돌리닐, 2-옥소-인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐 또는 데카하이드로퀴놀리닐이고; 이들 각각은 일부 또는 임의의 구현예에서 할로, 알킬 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 기(들)를 포함하여, 명세서 전체에 걸쳐 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 피롤리디닐이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 N-연결된 헤테로사이클로알킬이다.

[0165] 본원에 사용되는 바와 같은 "헤테로사이클릭알킬"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 본원에 사용되는 바와

같은 1개 또는 2개의 헤테로사이클릭 기로 치환된, 본원에 사용되는 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0166] 본원에 사용되는 바와 같은 "하이드록시알킬옥시"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같은 알킬옥시 기의 알킬기가 하나 이상의 하이드록실 기로 치환된 기를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하이드록시알킬옥시 기는 하이드록시메틸옥시, 2-하이드록시에틸옥시, 3-하이드록시프로필옥시 및 2-하이드록시프로필옥시 중에서 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하이드록시알킬옥시는 하이드록시C<sub>1-6</sub>알킬옥시이다.

[0167] 본원에 사용되는 바와 같은 "옥소"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 케토 기(C=O)를 지칭한다. 비방향족 탄소의 치환체인 옥소 기는 -CH<sub>2</sub>-를 -C=O로 전환시킨다. 방향족 탄소의 치환체인 옥소 기는 -CH-를 -C=O로 전환시킨다. 치환체가 옥소일 때, 원자에 있는 2개의 수소가 대체된다. 옥소 기가 방향족 모이머를 치환할 때, 상응하는 부분적으로 불포화된 고리는 방향족 고리를 대체한다. 예를 들어, 옥소 기에 의해 치환된 피리딜 기는 피리돈이다. 당업자는 일부 구현예에서 이러한 기, 예를 들어 피리돈 및 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미디닐이 각각 이의 호변이성질체 형태, 예를 들어 하이드록시피리딘 및 2,4-디하이드록시피리미디닐로 존재할 수 있음을 알 것이다.

[0168] 본원에 사용되는 바와 같은 "보호기"라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 산소, 질소 또는 인 원자에, 추가 반응을 방지하기 위해 또는 다른 목적을 위해 첨가되는 기를 지칭한다. 광범위하게 다양한 산소 및 질소 보호기가 유기 합성 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌[Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Fourth Edition, 2006](본원에 참고로 포함된다)을 참조하십시오). 일부 또는 임의의 구현예에서, "질소-보호기"(예를 들어, PG<sup>1</sup> 및 PG<sup>2</sup>에 대해)는 9-플루오렌메틸옥시카보닐(Fmoc), 3급-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(CBz), 아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, -C(O)OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>(Troc), p-메톡시페닐, 벤질, p-메톡시벤질, p-메톡시벤질카보닐, 트리페닐메틸, 벤질리테닐, 2,2,2-트리클로로에톡시설포닐(Tces), p-메톡시벤젠설포닐(Mbs) 또는 p-톨루엔설포닐(tosyl)이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 산소 보호기(예를 들어, X<sup>1</sup>에 대해)는 메톡시메틸(MOM), 에톡시에틸, 메톡시에톡시메틸, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 메틸, 3급-부틸, 알릴, 벤질, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 3급-부틸디메틸실릴, 3급-부틸디페닐실릴, 아세틸, 피발릴, 벤조일, 디메톡시트리틸, 트리틸, 메톡시트리틸, p-메톡시벤질, 또는 메틸티오메틸이다.

[0169] 본원에 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 생물학적 특성을 유지하고 독성이 없거나 또는 달리 약학적 용도에 바람직한 본원에 제공된 화합물의 임의의 염을 지칭한다. 이러한 염은 당업계에 주지된 다양한 유기 및 무기 대-이온으로부터 유도될 수 있다. 이러한 염은 비제한적으로, (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 설��파산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜틸프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 소르브산, 아스코르브산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄포르산, 캄포르설포산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급-부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 사이클로헥실설��파산, 퀴산, 묶은산 등과 같은 유기 또는 무기산과 형성된 산 부가염; 및 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연 및 수산화바륨, 암모니아에 의해 대체되거나, 또는 (b) 유기 염기, 예를 들어 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민, 예를 들어 암모니아, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 수산화물 등과 배위하는 경우 형성되는 염기 부가염을 포함한다.

[0170] 약제학적으로 허용되는 염은 추가로, 일부 또는 임의의 구현예에서, 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 염 등을 포함한다. 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기산의 염, 예를 들어 할로겐화수화물, 예를 들어 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 사이클로펜틸프로피오네이트, 글리콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이

트, 숙시네이트, 소르베이트, 아스코르베이트, 말레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메탄설폰네이트(메실레이트), 에탄설폰네이트, 1,2-에탄-디설폰네이트, 2-하이드록시에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트(베실레이트), 4-클로로벤젠설폰네이트, 2-나프탈렌설폰네이트, 4-톨루엔설폰네이트, 캄포레이트, 캄포설폰네이트, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트리메틸아세테이트, 3급-부틸아세테이트, 라우릴 설페이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 하이드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 사이클로헥실설페이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 포함한다.

- [0171] 조성물과 관련하여 입체이성질체가 "실질적으로 없는" 또는 "실질적으로 존재하지 않는"이라는 용어는 조성물 중의 화합물의 적어도 85 또는 90 중량%, 일부 또는 임의의 구현예에서, 중량 기준 95%, 98%, 99% 또는 100%의 지정된 입체이성질체를 포함하는 조성물을 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 방법 및 화합물에서, 화합물은 실질적으로 입체이성질체가 없다.
- [0172] 유사하게, 조성물과 관련하여 "단리된"이라는 용어는 적어도 85, 90%, 95%, 98%, 99% 내지 100 중량%의 명시된 화합물을 포함하고 나머지는 다른 화학종 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0173] 본원에 사용되는 바와 같은 "용매화물"은 달리 명시되지 않는 한, 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우 용매화물은 수화물이다.
- [0174] 본원에 사용되는 바와 같은 "동위원소 조성"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 주어진 원자에 대해 존재하는 각 동위원소의 양을 지칭하며, "천연 동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 자연적으로 발생하는 동위원소 조성 또는 풍부함을 지칭한다. 천연 동위원소 조성을 포함하는 원자를 또한 본원에서 "비-농축된" 원자로서 지칭할 수도 있다. 달리 서술되지 않는 한, 본원에 인용된 화합물의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 달리 명시되지 않는 한 위치가 구체적으로 "H" 또는 "수소"로 지정된 경우 해당 위치는 이의 천연 동위원소 조성에 수소를 갖는 것으로 이해된다.
- [0175] 본원에 사용되는 바와 같은 "동위원소 농축"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 분자 내의 주어진 원자에서 해당 원자의 천연 동위원소 풍부 대신 특정 동위원소의 양의 혼입 백분율을 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 주어진 위치에서 1%의 중수소 농축은 주어진 샘플에서 분자의 1%가 특정 위치에서 중수소를 함유한다는 것을 의미한다. 중수소의 자연 발생 분포는 약 0.0156%이므로 농축되지 않은 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물의 임의 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다. 본원에서 제공되는 화합물의 동위원소 농축은 질량 분석법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함한, 당업자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0176] 본원에 사용되는 바와 같은 "동위원소 농축된"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 또한 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수 있다.
- [0177] 본원에 사용되는 바와 같은 "국소 마취제"라는 용어는 국소 무감각 또는 통증 완화를 제공하는 약물을 의미한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 국소 마취제는 아미노아실아닐리드 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 리도카인, 프틸로카인, 부피바카인, 로피바카인 및 메피바카인) 및 고리 시스템 또는 아민 질소 상에 다양한 치환체를 갖는 관련된 국소 마취제 화합물; 아미노알킬 벤조에이트 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 프로카인, 클로로프로카인, 프로포시카인, 헥실카인, 테트라카인, 사이클로메티카인, 베녹시네이트, 부타카인 및 프로파라카인) 및 관련된 국소 마취제 화합물; 코카인; 아미노 카보네이트 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 디페도론); N-페닐아미딘 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 페나카인); N-아미노알킬 아미드 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 디부카인); 아미노케톤 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 팔리카인 및 다이클로닌); 및 아미노 에테르 화합물(일부 또는 임의의 구현예에서, 프라목신 및 디메티스퀴엔)을 포함한다.
- [0178] 본원에 사용되는 바와 같이, "알킬", "사이클로알킬", "아릴", "알콕시", "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클릭" 기는 임의로 수소 원자가 존재하는 하나 이상의 위치에서 중수소를 포함하고, 여기서 원자 또는 원자들의 중수소 조성은 천연 동위원소 조성이 아니다.
- [0179] 또한 본원에 사용되는 바와 같이, "알킬", "사이클로알킬", "아릴", "알콕시", "헤테로사이클로알킬", "헤테로사이클릭" 기는 임의로 천연 동위원소 조성 이외의 양으로 탄소-13을 포함한다.

- [0180] 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, "IC<sub>50</sub>"이라는 용어는 최대 반응을 측정하는 분석에서 그러한 반응의 50% 억제를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.
- [0181] 본원에 사용되는 바와 같이, "대상체(subject)" 및 "환자"라는 용어는 호환가능하게 사용된다. "대상체" 및 "대상체들"은 동물, 예를 들어 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 키노몰구스 원숭이와 같은 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함한 포유동물, 및 일부 또는 임의의 구현예에서 인간이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체는 농장 동물(예를 들어, 말, 소, 돼지 등) 또는 반려동물(예를 들어, 개 또는 고양이)이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0182] 본원에 사용되는 바와 같이, "치료제" 및 "치료제들"이라는 용어는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, "치료제"라는 용어는 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료제는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 공지되어 있거나, 또는 사용되었거나 또는 현재 사용되고 있는 작용제이다.
- [0183] "치료 유효량"은 병태를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때 이러한 병태에 대한 치료를 수행하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은 특히 화합물, 병태 및 그 중증도, 및 치료하고자 하는 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 있다.
- [0184] 임의의 병태 또는 장애의 "치료" 또는 "치료하는"은 일부 또는 임의의 구현예에서 예방을 포함하여 대상체에 존재하는 병태 또는 장애를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 적어도 하나의 신체적 매개변수를 개선시키는 것을 포함하며, 이는 피험자가 식별할 수 없을 수 있다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 병태 또는 장애를 물리적으로(예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화) 또는 생리학적(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화) 또는 둘 모두로 조절하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 병태 또는 장애의 개시를 지연시키는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 병태(예를 들어, 통증) 또는 병태(예를 들어, 좌골신경통(sciatica))의 하나 이상의 증상(예를 들어, 통증)의 감소 또는 제거, 또는 병태(예를 들어, 통증) 또는 병태(예를 들어, 좌골신경통)의 하나 이상의 증상(예를 들어, 통증)의 진행의 지연, 또는 병태(예를 들어, 통증) 또는 병태(예를 들어, 좌골신경통)의 하나 이상의 증상(예를 들어, 통증)의 중증도의 감소를 포함한다. 더욱 또 다른 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 본원에 기재된 화합물을 예방학적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0185] 본원에 사용되는 바와 같이, "예방제" 및 "예방제들"이라는 용어는 병태 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방에 사용될 수 있고/있거나 병태의 발병, 발달, 진행 및/또는 중증도를 예방하거나 지연시키는 임의의 작용제(들)를 지칭한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, "예방제"라는 용어는 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 일부 또는 임의의 다른 구현예에서, "예방제"라는 용어는 본원에 제공된 화합물을 지칭하지 않는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 작용제는 예방학적으로, 예를 들어 통증(예를 들어, 수술 후 통증)의 개시, 지속 기간, 진행 및/또는 중증도를 예방하거나 지연시키기 위해 수술 전에 투여된다.
- [0186] 본원에 사용되는 바와 같이, "예방 유효량"이라는 어구는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 발생, 재발 또는 개시의 예방 또는 감소를 생성시키거나, 또는 또 다른 요법(예를 들어, 또 다른 예방제)의 예방 효과(들)를 향상 또는 개선시키기에 충분한 요법(예를 들어, 예방제)의 양을 지칭한다.
- [0187] **화합물**
- [0188] 본원은 전압 개폐 이온 채널(예를 들어, 전압 개폐 나트륨 채널)의 활성을 조절할 수 있는 화합물을 제공한다. 11,13-변형된 비수화 케톤 사시톡신을 본원에 기재된 바와 같이 형성시키고 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 사용할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증 또는 통증과 연관된 병태이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증과 연관된 병태이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증, 가려움, 기침, 뇌전증(epilepsy), 파킨슨병, 기분 장애, 정신병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 녹내장(glaucoma), 허혈(ischemia), 경직 장애(spasticity disorder) 및 강박 장애(obsessive compulsive disorder)이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증(일부 구현예에서, 아급성 또는 만성 통증)이다. 일부 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 통증은 안구 건조증과 연관된 통증 및/또는 불편감, (급성) 각막 손상 또는 꺾힘과 연관된 통증, 급성 안구 통증, 만성 안구 통증, 각막 감염과 연관된 통증, 파킨슨병과 연관된 통증, ALS와 연관된 통증, 및 수술(일부 구현예에서, 눈 수술)과 연관된 통증을 포함한다.

[0189] 본원에 기재된 측면 및 구현예는 인용된 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합을 포함한다.

[0190] 본원은, 화학적으로 가능한 경우, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함한, 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다. 또한, 비제한적으로 라세미 혼합물을 포함한, 임의의 비의 가능한 입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 특정 원자의 구조에서 입체화학이 명시적으로 표시되지 않는 한, 그 구조는 묘사된 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고자 한다. 입체화학이 분자의 한 부분 또는 부분들에 대해 명시적으로 표시되지만 분자의 다른 부분 또는 부분들에 대해서는 표시되지 않는 경우, 그 구조는 입체화학이 명시적으로 표시되지 않은 부분 또는 부분들에 대한 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고자 한다.

[0191] 특정 구조가 특정 원자에서 특정 입체화학을 인용함은 명백할 것이다.

[0192] 본원에 제공되는 특정 다중사이클릭 구조는 하나 이상의 부동(floating) 치환체로 그려진다. 달리 제공되지 않거나 문맥상 명백하지 않은 한, 치환체(들)는 화학적으로 실행 가능하고 원자가 규칙이 허용하는 경우, 다중사



이클릭 고리의 임의의 원자상에 존재할 수 있다. 예를 들어, 구조:  $(R^{7b})_2$  에서,  $R^{7b}$  치환체는 비사이클릭 고리의 벤조 부분 또는 비사이클릭 고리의 디하이드로푸라닐 부분에 있을 수 있다.

[0193] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은

[0194]  $R^1$ 이  $-NR^{3a}R^3$  또는  $-NR^4C(O)R^{4a}$  이고;

[0195]  $R^2$ 가  $-NR^7C(O)R^{7a}$  이고;

[0196]  $R^3$ 이 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0197]  $R^{3a}$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0198]  $R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0199]  $R^{4a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0200] 각각의  $R^{4b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 또는 시아노이 고;

[0201]  $R^7$ 이 수소이고;

[0202]  $R^{7a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고;

[0203] 각각의  $R^{7b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 또는 할로- $C_{1-6}$ 알콕시인

[0204] 화학식 P-I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합을 제공한다.

[0205] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은

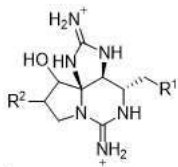
[0206]  $R^1$ 이  $-NR^{3a}R^3$  또는  $-NR^4C(O)R^{4a}$  이고;

[0207]  $R^2$ 가  $-NR^7C(O)R^{7a}$  이고;

[0208]  $R^3$ 이 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

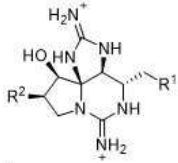
- [0209]  $R^{3a}$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0210]  $R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0211]  $R^{4a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 페닐; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고;
- [0212] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 또는 피리디닐이거나; 또는
- [0213] 2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍이 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍이 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍이 함께 옥소 기를 형성하고;
- [0214]  $R^7$ 이 수소이고;
- [0215]  $R^{7a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고;
- [0216] 각각의  $R^{7b}$ 가, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 또는 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의  $R^{7b}$  기가 동일한 탄소 상에 있는 경우 함께 옥소 기를 형성하는
- [0217] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합을 제공한다.
- [0218] 일부 구현예에서, 각각의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이고; 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬이다.
- [0219] 상기 및 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 하기 화학식 P-1a에 따른다:

[0220] [화학식 P-1a]



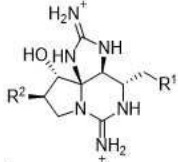
- [0221] 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나, 또는 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.
- [0223] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 하기 화학식 P-Ib-1 또는 P-Ib-2에 따른다:

[0224] [화학식 P-Ib-1]



[0225]

[0226] [화학식 P-Ib-2]

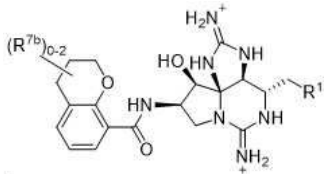


[0227]

[0228] 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나, 또는 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 화학식 P-Ib-1에 따른다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 하기 화학식 P-Ib-2에 따른다.

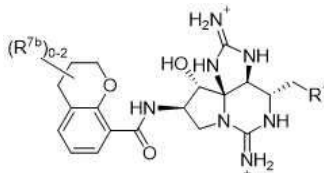
[0229] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물은 하기 화학식 P-Ic-1 또는 P-Ic-2에 따른다:

[0230] [P-Ic-1]



[0231]

[0232] [P-Ic-2]

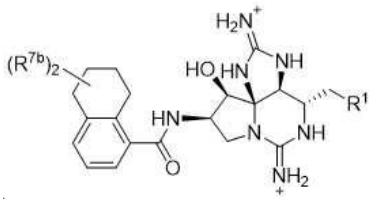


[0233]

[0234] 여기서  $R^{7b}$  (존재하는 경우) 및  $R^1$ 은 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 P-Ic-1 및 P-Ic-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬 또는 할로이도,  $R^1$ 은 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 화학식 P-Ic-1에 따른다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 화학식 P-Ic-2에 따른다.

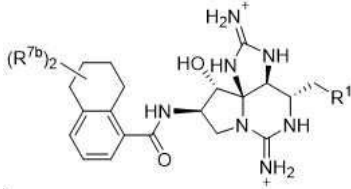
[0235] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 하기 화학식 P-Id-1 및 P-Id-2에 따른다:

[0236] [P-Id-1]



[0237]

[0238] [P-Id-2]

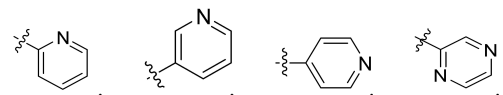


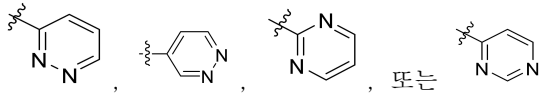
[0239]

[0240] 여기서  $R^{7b}$  (존재하는 경우) 및  $R^1$ 은 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-3}$ 알킬 또는 할로이도,  $R^1$ 은 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 수소이고,  $R^1$ 은 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 화학식 P-Id-1에 따른다. 일부 구현예에서, 화학식 I 또는 화학식 P-1의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합은 화학식 P-Id-2에 따른다.

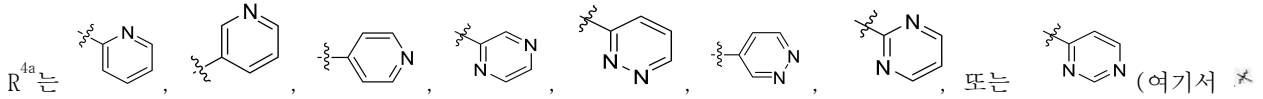
[0241] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $R^1$ 이  $-NR^4C(O)R^{4a}$ , 헤테로아릴,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NH_3^+$ ,  $-CH_2CH_2NH_3^+$ ,  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ ,  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ , 또는  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 이고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $R^1$ 이  $-NR^{3a}R^3$  또는  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $R^1$ 이  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $R^1$ 이  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고,  $R^{4a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $R^1$ 이  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고,  $R^{4a}$ 가 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부

또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고,  $R^{4a}$ 는





(여기서  $\ast$ 는 분자의 나머지에 대한 부착점을 가리킨다)이며, 상기  $R^{4a}$  고리는 1, 2 또는 3개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고,



$R^{4a}$ 는 (여기서  $\ast$ 는 분자의 나머지에 대한 부착점을 가리킨다)이며, 상기  $R^{4a}$  고리는 1, 2 또는 3개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의  $R^{4b}$  기는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬 또는 하이드록시이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NH_2$  또는  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고,  $R^{4a}$ 는 피리디닐, 메틸-피리디닐, 하이드록시-피리디닐 또는 이의 호변이성질체, 피리미디닐, 메틸-피리미디닐, 하이드록시-피리미디닐 또는 이의 토어토머, 디하이드록시-피리미디닐 또는 이의 호변이성질체, 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미딘-6-일 또는 이의 호변이성질체, 피리다지닐, 메틸-피리다지닐, 하이드록시-피리다지닐 또는 이의 호변이성질체, 피라지닐, 하이드록시-피라지닐 또는 이의 호변이성질체, 또는 메틸-피라지닐이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0242] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^{3a}R^3$ 이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^{3a}R^3$ 이고, 여기서  $R^{3a}$  및  $R^3$  중 하나는 수소이고 다른 하나는  $C_{1-6}$ 알킬이거나, 또는 둘 모두 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NH_2$ 이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.


[0243] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^4$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

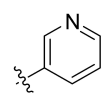
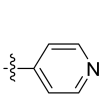
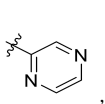
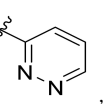
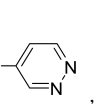
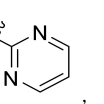
[0244] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고,  $R^4$ 는 수소이며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0245] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고,  $R^4$ 는 수소이며, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 수소이고 다

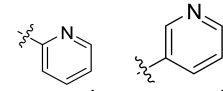
른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 할로-C<sub>1-6</sub>알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 사이클로알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 사이클로알킬알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

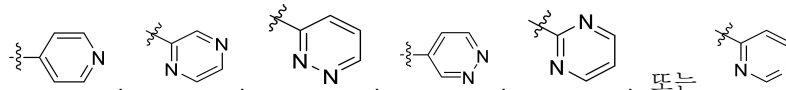

[0246] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4</sup>는 수소이고, R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 비치환된 헤테로아릴이고 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 R<sup>1</sup>이 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 R<sup>1</sup>이 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1,

P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 ,

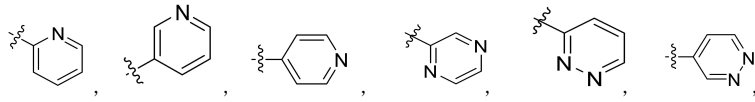
, , , , , 또는  (여기서 \*는 분자의 나머지

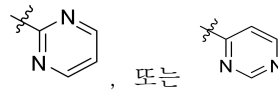

에 대한 부착점을 가리킨다)이고, 상기 R<sup>4a</sup> 고리는 1, 2 또는 3개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-

Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 ,

, 또는  (여기서 \*는 분자의 나머지에 대한 부

착점을 가리킨다)이고, 상기 R<sup>4a</sup> 고리는 1, 2 또는 3개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R<sup>4b</sup> 기는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬 또는 하이드록시이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에

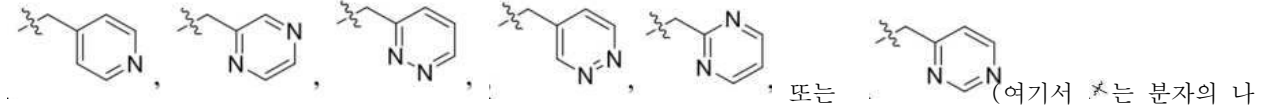
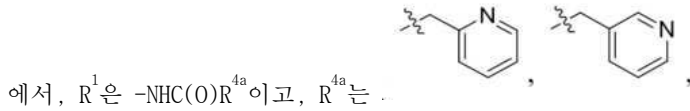
서, R<sup>1</sup>은 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 ,

, 또는  (여기서 \*는 분자의 나머지에 대한 부착점을 가리킨다)이고, 상기 R<sup>4a</sup> 고리는 1, 2

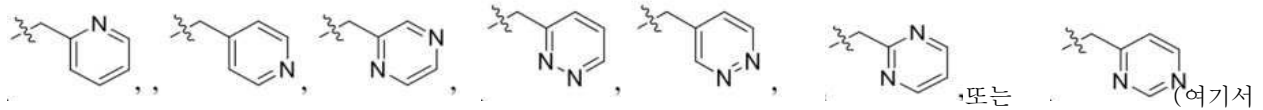
또는 3개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R<sup>4b</sup> 기는, 존재하는 경우, 하이드록시알킬옥시이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NH<sub>2</sub> 또는 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는 피리디닐, 메틸-피리디닐, 하이드록시-피리디닐 또는 이의 호변이성질체, 피리미디닐, 메틸-피리미디닐, 하이드록시-피리미디닐 또는 이의 토어토머, 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미딘-6-일 또는 이의 호변이성질체, 피리다지닐, 메틸-피리다지닐, 하이드록시-피리다지닐 또는 이의 호변이성질체, 피라지닐, 하이드록시-피라지닐 또는 이의 호변이성질체, 또는 메틸-피라지닐이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0247]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4</sup>(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4</sup>(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4</sup>는 수소이고, R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>4a</sup>는 비치환된 헤테로아르알킬이고 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 R<sup>1</sup>이 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>가 헤테로아르알킬이고, 헤테로아릴 부분이 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>인 경우, R<sup>4a</sup>가 헤테로아르알킬이고, 여기서 헤테로아릴 부분이 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예



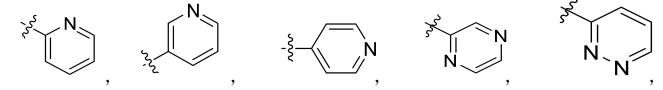
머지에 대한 부착점을 가리킨다)이고, 상기 R<sup>4a</sup> 고리는 1, 2 또는 3개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는

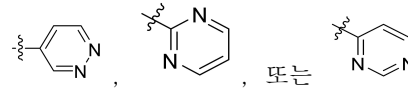



\*는 분자의 나머지에 대한 부착점을 가리킨다)이고, 상기 R<sup>4a</sup> 고리는 1, 2 또는 3개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R<sup>4b</sup> 기는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 부분은 피리디닐, 메틸-피리디닐, 하이드록시-피리디닐 또는 이의 호변이성질체, 피리미디닐, 메틸-피리미디닐, 하이드록시-피리미디닐 또는 이의 토어토머, 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미딘-6-일 또는 이의 호변이성질체, 피리다지닐, 메틸-피리다지닐, 하이드록시-피리다지닐 또는 이의 호변이성질체, 피라지닐, 하이드록시-피라지닐 또는 이의 호변이성질체, 또는 메틸-피라지닐이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0249] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4c</sup>(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>는 사이클로알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4c</sup>(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4c</sup>는 수소이고, R<sup>4a</sup>는 사이클로알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 R<sup>1</sup>이 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고, R<sup>4a</sup>가 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>인 경우, R<sup>4a</sup>가 1개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>인 경우; R<sup>4a</sup>가 1개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬이고; R<sup>4b</sup>가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>인 경우, R<sup>4a</sup>가 1개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 사이클로알킬이고; R<sup>4b</sup>가 헤테로아릴이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식

I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 화합물은  $-NHC(O)R^{4a}$ 인 경우;  $R^{4a}$ 가 1개의

$R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬이고;  $R^{4b}$ 가 

 , 또는  (여기서  $\times$ 는 분자의 나머지에 대한 부착점을 가리킨다)이고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같은 것이다.

[0250] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 및 하이드록시 중에서 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0251] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^4C(O)R^{4a}$ 이고,  $R^4$ 는 수소이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 1, 2 또는 3개의 할로 기로 치환된 헤테로사이클릭이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 헤테로사이클릭알킬이고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환되며, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 1, 2 또는 3개의 할로 기로 치환된 헤테로사이클릭이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴이고 다른 모든 기는 발명의 요약

의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 아르알킬이고, 여기서 상기 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환되고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 아릴 또는 아르알킬일 때, 페닐 또는 페닐알킬이고, 여기서  $R^{4a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환되고 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헥테로사이클로알킬이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 및 하이드록시 중에서 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이고, 다른 모든 기는 이 단락에 기재된 임의의 구현예를 포함하여, 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0252] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0253] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의  $R^{4b}$ 가 존재하고  $C_{1-6}$ 알킬 및 하이드록시 중에서 독립적으로 선택되며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0254] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하이드록시이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

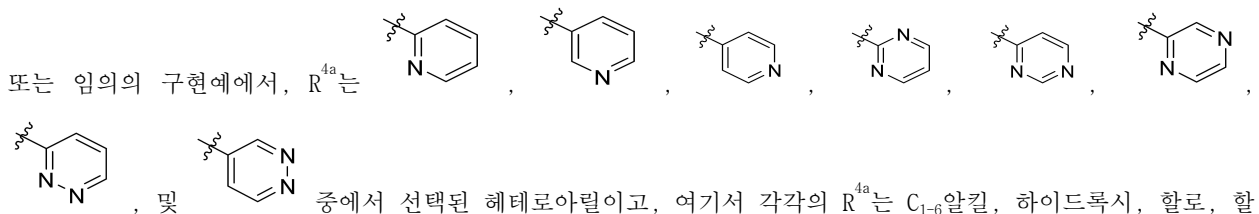
[0255] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$

은  $-NR^5S(O)_2R^{5a}$ 이다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^5$ 는 수소이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0256] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^6C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^6$ 은 수소이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^6$  및  $R^{6a}$ 는 수소이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

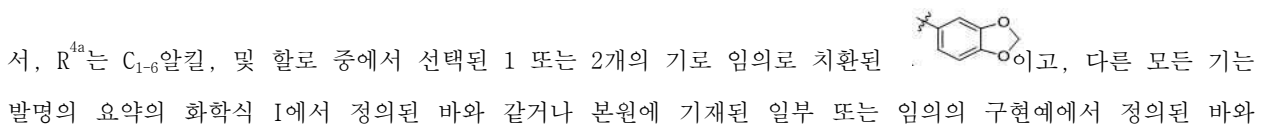
[0257] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^1$ 은  $-NR^8C(O)OR^{8a}$ 이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^8$ 은 수소이고 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

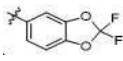
[0258] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고  $R^1$ 은  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고, 여기서  $R^{4a}$ 는 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 헤테로아릴이고, 이들은 각각  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 및 시아노로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부



[0259] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고  $R^1$ 은  $-NH^4C(O)R^{4a}$ 이고, 여기서  $R^{4a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 및 시아노로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 아릴이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0260] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고  $R^1$ 은  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고, 여기서  $R^{4a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 옥소 및 시아노로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에



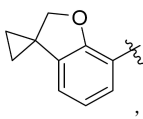
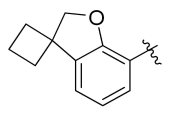
같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{4a}$ 는 이다. 이 단락의 임의의 구현예를 포함하여, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭 기이고, 여기서 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시이다.

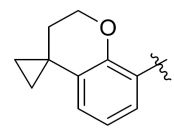
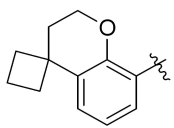
[0261] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고  $R^1$ 은  $-NHC(O)R^{4a}$ 이고, 여기서  $R^{4a}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 옥소, 및 시아노로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

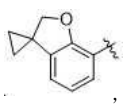
[0262] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

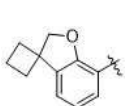
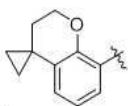
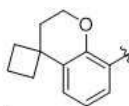
[0263] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0264] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 에서 헤테로사이클릭은 벤조-1,4-

디옥사닐,  벤조디옥솔릴,  2,3-디하이드로벤조푸라닐, 크로마닐,

, 또는  이고; 이들은 각각 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0265] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는 비치환된 , 비치환

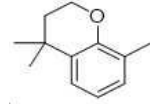
된 , 비치환된 , 또는 비치환된  이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0266] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 에서 헤테로사이클릭은, 산소인 하나의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 헤테로사이클릭은 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

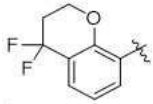
[0267] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 에서 헤테로사이클릭은, 산소인 하나의 헤테로원자를 포함하고, 여기서 헤테로사이클릭은 하나의 gem-디- $C_{1-3}$ 알킬 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의

의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0268] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭은 하나의 gem-디-C<sub>1-3</sub>알킬, 사이클로프로필 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환된 벤조-1,4-디옥사닐이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.



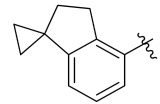
[0269] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는



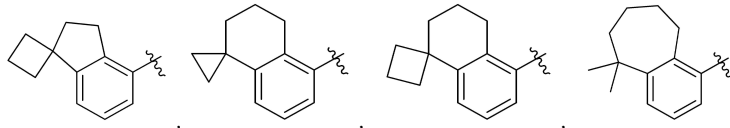
이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0270] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0271] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 아릴은 페닐, 나프틸, 테트



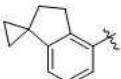
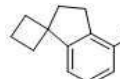
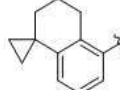
라하이드로나프틸, 플루오레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐,

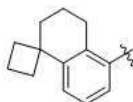
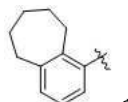


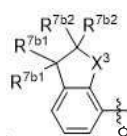
, 또는 인다닐이고; 이들은 각각 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬실포닐, 및 아미노 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0272] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 아릴은 테트라하이드로나프틸, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 또는 인다닐이고; 이들은 각각 하나의 gem-디-C<sub>1-3</sub>알킬 또는 하나의 gem-디-할로로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0273] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 비치환된 6,7,8,9-테트라하이

드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 비치환된 , 비치환된 , 비치환된 , 비치환된

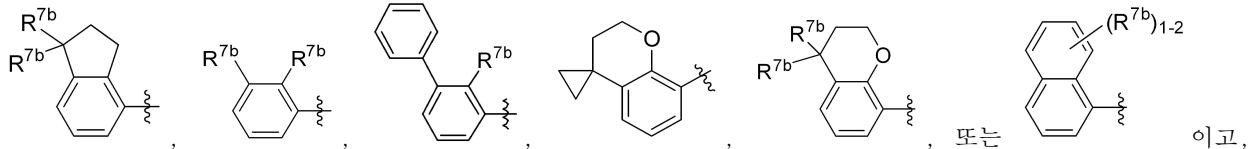
, 또는 비치환된  이다.

[0274] 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 -O-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-

$C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})$ -이고 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$ , 및  $R^{7b5}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $C_{1-3}$ -알킬이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, a) 하나의  $R^{7b1}$ 은 메틸 또는 에틸이고 다른  $R^{7b1}$ 은 수소이거나, 또는 b) 2개의  $R^{7b1}$ 이 둘 모두 수소이거나, 또는 c) 2개의  $R^{7b1}$ 이 둘 모두 메틸이고; 각각의  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$ , 및  $R^{7b5}$ 는 수소이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $X^3$ 은  $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-O$ -이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $X^3$ 은  $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})$ -이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0275]

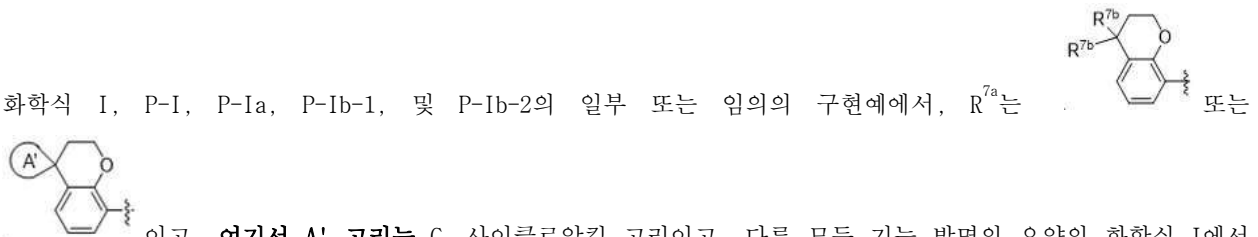
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는



다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0276]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는



이고, 여기서 A' 고리는  $C_{3-5}$ -사이클로알킬 고리이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 상기 구현예 중 어느 하나를 포함하여, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, a) 하나의  $R^{7b}$ 는 메틸 또는 에틸이고 다른  $R^{7b}$ 는 수소이고, b) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 수소이고, c) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 메틸이고, d) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 할로이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0277]

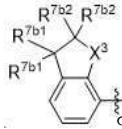
상기 구현예 중 어느 하나를 포함하여, 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, a) 하나의  $R^{7b}$ 는 메틸 또는 에틸이고 다른  $R^{7b}$ 는 수소이고, b) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 수소이고, c) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 메틸이고, d) 2개의  $R^{7b}$ 는 둘 모두 할로이고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

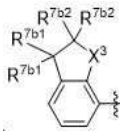
[0278]

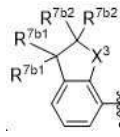
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^7$ 은 메틸이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화

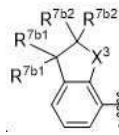
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7</sup>은 수소 또는 메틸이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

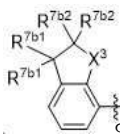
[0279]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고 X<sup>3</sup>은 -O-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-C(R<sup>7b5</sup>)(R<sup>7b5</sup>)-이고; 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이거나; 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>, 2개의 R<sup>7b2</sup>, 2개의 R<sup>7b3</sup>, 2개의 R<sup>7b4</sup>, 또는 2개의 R<sup>7b5</sup>는 이들이 부착된 탄소와 함께 스피로사이클릭 부착을 갖는 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리를 형성하고 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>의 나머지는 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의

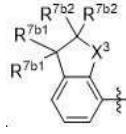
구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 -O-이고; 각각의 R<sup>7b1</sup> 및 R<sup>7b2</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이거나; 또는 2개의 R<sup>7b1</sup> 또는 2개의 R<sup>7b2</sup>는 상기 2개의 R<sup>7b1</sup> 또는 2개의 R<sup>7b2</sup>가 부착된 탄소와 함께 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고 R<sup>7b1</sup> 및 R<sup>7b2</sup>의 나머지는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와

같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고 X<sup>3</sup>은 -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-이고; 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, 및 R<sup>7b3</sup>은 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이거나; 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>, 2개의 R<sup>7b2</sup>, 또는 2개의 R<sup>7b3</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup> 및 R<sup>7b3</sup>의 나머지는 독립적으로 수소, 할로 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화

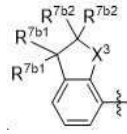
학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고 X<sup>3</sup>은 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-이고; 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, 및 R<sup>7b3</sup>은 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이거나; 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>, 2개의 R<sup>7b2</sup>, 또는 2개의 R<sup>7b3</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup> 및 R<sup>7b3</sup>의 나머지는 독립적으로 수소, 할로 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화

학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-이고; 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, 및 R<sup>7b3</sup>은 독립적으로 수소, 할로, 또는 C<sub>1-3</sub>-알킬이거나; 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>,

2개의  $R^{7b2}$ , 또는 2개의  $R^{7b3}$  은 이들이 부착된 탄소와 함께  $C_{3-5}$ 사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$  및  $R^{7b3}$  의 나머지는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-




Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$  는 이고, 여기서  $X^3$ 은  $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-$ 이고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ , 및  $R^{7b4}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $C_{1-3}$ -알킬이거나; 또는 2개의  $R^{7b1}$ , 2개의  $R^{7b2}$ , 2개의  $R^{7b3}$ , 또는 2개의  $R^{7b4}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께  $C_{3-5}$ 사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$  및  $R^{7b4}$ 의 나머지는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-

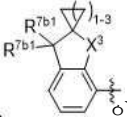


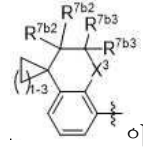
2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$  는 이고, 여기서  $X^3$ 은  $-C(R^{7b3})(R^{7b3})-C(R^{7b4})(R^{7b4})-C(R^{7b5})(R^{7b5})-$ 이고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $C_{1-3}$ -알킬이고; 2개의  $R^{7b1}$ , 2개의  $R^{7b2}$ , 2개의  $R^{7b3}$ , 2개의  $R^{7b4}$  또는 2개의  $R^{7b5}$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께  $C_{3-5}$ 사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 의 나머지는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b1}$  기는 동일하고,  $R^{7b2}$  기는 동일하고,  $R^{7b3}$  기는 동일하고,  $R^{7b4}$  기는 동일하고,  $R^{7b5}$ 의 기는 동일하며; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b1}$  기는 동일하고 할로(또 다른 구현예에서 플루오로) 및  $C_{1-3}$ -알킬(또 다른 구현예에서 메틸) 중에서 선택되고; 각각의  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b2}$  기는 동일하고 할로(또 다른 구현예에서 플루오로) 및  $C_{1-3}$ -알킬(또 다른 구현예에서 메틸) 중에서 선택되고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b3}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b3}$  기는 동일하고 할로(또 다른 구현예에서 플루오로) 및  $C_{1-3}$ -알킬(또 다른 구현예에서 메틸) 중에서 선택되고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b4}$  및  $R^{7b5}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b4}$  기는 동일하고 할로(또 다른 구현예에서 플루오로) 및  $C_{1-3}$ -알킬(또 다른 구현예에서 메틸) 중에서 선택되고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$  및  $R^{7b5}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b5}$  기는 동일하고 할로(또 다른 구현예에서 플루오로) 및  $C_{1-3}$ -알킬(또 다른 구현예에서 메틸) 중에서 선택되고; 각각의  $R^{7b1}$ ,  $R^{7b2}$ ,  $R^{7b3}$  및  $R^{7b4}$ 는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $C_{3-5}$ 사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)는  $C_3$ 사이클로알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기

재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)는 C<sub>4</sub>사이클로알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)는 C<sub>5</sub>사이클로알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 C<sub>3-5</sub>사이클로알킬 고리(스피로사이클릭 부착을 갖는다)를 형성하고; R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>가 존재할 때, 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, a) 하나의 R<sup>7b1</sup>은 C<sub>1-3</sub>알킬(일부 구현예에서 메틸 또는 에틸)이고 다른 R<sup>7b1</sup>은 수소이거나, b) 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 수소이거나, 또는 c) 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 C<sub>1-3</sub>알킬(일부 구현예에서 메틸)이거나, 또는 d) 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 사이클로프로필렌 고리를 형성하고; R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>가 존재할 때, 각각의 R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup>, R<sup>7b4</sup>, 및 R<sup>7b5</sup>는 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0280]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고 X<sup>3</sup>은 -O-

-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-이거나; R<sup>7a</sup>는 이고, X<sup>3</sup>은 -O-

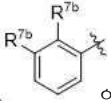
-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-이거나; 또는 R<sup>7a</sup>은 이고 X<sup>3</sup>은 -O-

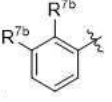
-C(R<sup>7b4</sup>)(R<sup>7b4</sup>)-, -O-C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-, 또는 -C(R<sup>7b3</sup>)(R<sup>7b3</sup>)-O-이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup> 및 R<sup>7b4</sup>가 존재할 때, 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup> 및 R<sup>7b4</sup>는 수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 스피로사이클릭 고리는 사이클로프로프-디-일 또는 사이클로부트-디-일이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup> 및 R<sup>7b4</sup>가 존재할 때, 각각의 R<sup>7b1</sup>, R<sup>7b2</sup>, R<sup>7b3</sup> 및 R<sup>7b4</sup>는 수소이고; 스피로사이클릭 고리는 사이클로프로프-디-일 또는 사이클로부트-디-일이다.

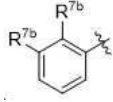
[0281]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1 또는 2개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1 또는 2개의 C<sub>1-6</sub>알킬로 임의로 치환된 비페닐이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0282]

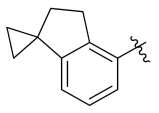
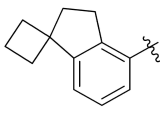
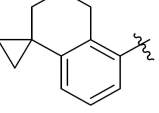
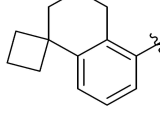
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는  이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와

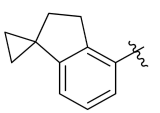
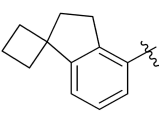
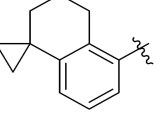
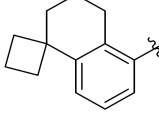
같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는  이고; 각각의 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴옥시, 또는 -C(O)(헤테로사이클로알킬)이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나

본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는  이고; 각각의 R<sup>7b</sup>는 독립적으로 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴옥시, 또는 -C(O)(헤테로사이클로알킬)이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0283]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup> 아릴은 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]

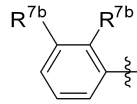
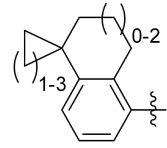
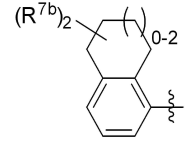
아놀레닐, , , , , 또는 인다닐이고, 이들은 각각 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 및 아미노 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup> 아릴은 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 6,7,8,9-

테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, , , , , 또는 인다닐이고, 이들은 각각 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 페닐옥시, C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 및 아미노 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup> 아릴은 테트라하이드로나프틸, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 또는 인다닐이고, 이들은 각각 하나의 gem-디알킬 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환된다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 아릴은 테트라하이드로나프틸, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀레닐, 또는 인다닐이고, 이들은 각각 하나의 gem-디메틸 또는 하나의 gem-디플루오로로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup> 아릴은 스피로사이클릭 고리를 포함하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에

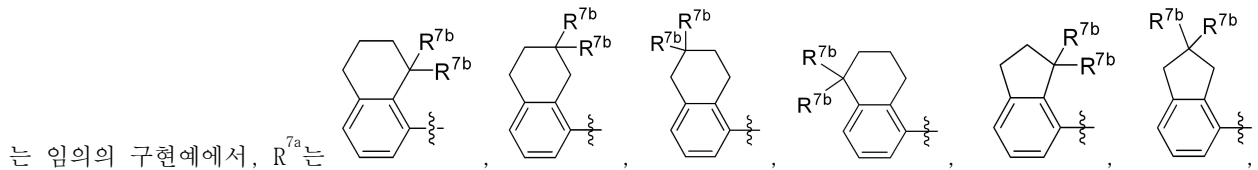
기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0284]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는



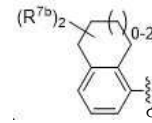
, 또는 이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또



는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는

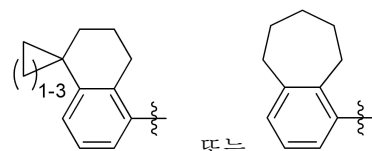
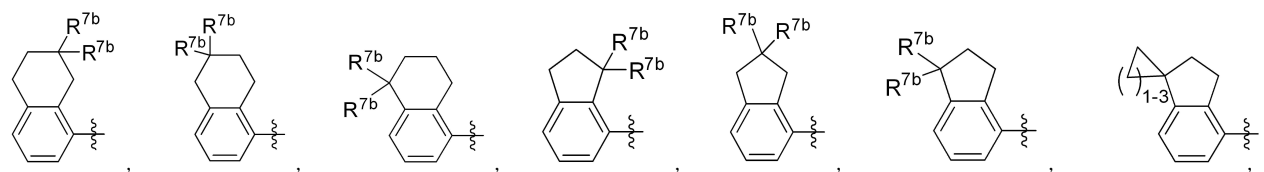
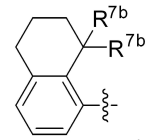
이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학

식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는



이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와

같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7a}$ 는

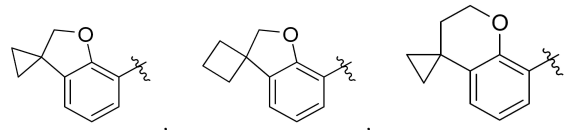


이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b}$ 는 둘 모두 수소이거나,  $R^{7b}$ 는 둘 모두  $C_{1-6}$ 알킬이거나, 또는  $R^{7b}$ 는 둘 모두 할로이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b}$ 는 둘 모두 수소이거나,  $R^{7b}$ 는 둘 모두  $C_{1-3}$ 알킬이거나, 또는  $R^{7b}$ 는 둘 모두 할로이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서,  $R^{7b}$ 는 둘 모두 수소이거나,  $R^{7b}$ 는 둘 모두 메틸이거나, 또는  $R^{7b}$ 는 둘 모두 플루오로이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와

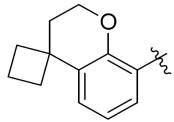
같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7b</sup>는 둘 모두 수소이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7b</sup>는 둘 모두 메틸이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7b</sup>는 둘 모두 플루오로이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0285]

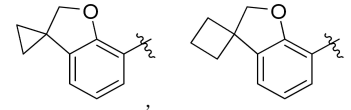
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭이고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭은 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 인돌리닐, 2-옥소-인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐,



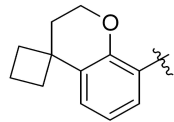
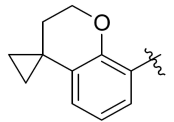
닐, 피페리디닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐,



, 또는 데카하이드로퀴놀리닐이고; 이들은 각각 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭은 벤



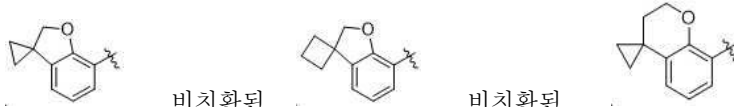
조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐,



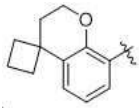
, 또는 이고; 이들은 각각 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭은, 산소인 하나의 헤테로원자를 포함하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup> 헤테로사이클릭은 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 또는 2,3-디하이드로벤조푸라닐이고, 이들은 각각 하나의 gem-디알킬 또는 하나의 gem-디할로로 임의로 치환된다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 아틸은 벤조-1,4-디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 또는 2,3-디하이드로벤조푸라닐이고, 이들은 각각 하나의 gem-디메틸 또는 하나의 gem-디플루오로로 임의로 치환되고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0286]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>에서 헤테로사이클릭은 비치환된

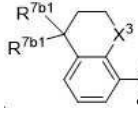


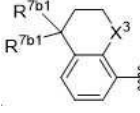
벤조디옥솔릴, 비치환된 , 비치환된 , 비치환된 , 또는 비치환된

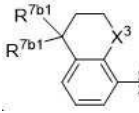


이거나; 또는 R<sup>a</sup>는 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐이고, 여기서 크로마닐 및 2,3-디하이드로벤조푸라닐은 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되고, 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0287]

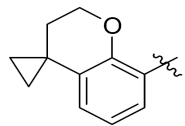
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 CH<sub>2</sub> 또는 O이고; 하나의 R<sup>7b1</sup>은 수소이고 다른 하나는 알킬(일부 구현예에서 메틸 또는 에틸)이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 수소이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 C<sub>1-3</sub>알킬(일부 구현예에서 메틸)이거나, 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 사이클로프로필렌을 형성하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-

2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는 이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 CH<sub>2</sub>이고; 하나의 R<sup>7b1</sup>은 수소이고 다른 하나는 알킬(일부 구현예에서 메틸 또는 에틸)이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 수소이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 C<sub>1-3</sub>알킬(일부 구현예에서 메틸)이거나, 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 사이클로프로필렌을 형성하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는

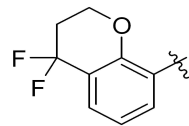
이고, 여기서 X<sup>3</sup>은 O이고; 하나의 R<sup>7b1</sup>은 수소이고 다른 하나는 알킬(일부 구현예에서 메틸 또는 에틸)이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 수소이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 C<sub>1-3</sub>알킬(일부 구현예에서 메틸)이거나, 2개의 R<sup>7b1</sup>은 둘 모두 할로(예를 들어, 플루오로)이거나, 또는 2개의 R<sup>7b1</sup>은 이들이 부착된 탄소와 함께 사이클로프로필렌을 형성하고; 다른 모든 기는 발명의 요약의 화학식 I에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0288]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>7a</sup>는  ;



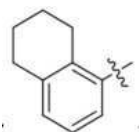
, 또는



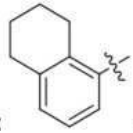
이고, 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다.

[0289]

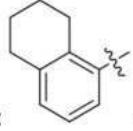
화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>이고; R<sup>7a</sup>는



이고; R<sup>1</sup>은 -NR<sup>4</sup>(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>2</sup>는 -NHC(O)R<sup>7a</sup>이고; R<sup>7a</sup>는

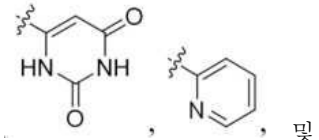
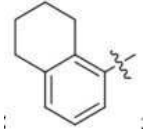


이고; R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>2</sup>는 -NHC(O)R<sup>7a</sup>이고; R<sup>7a</sup>는



이고; R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 치환된 헤테로아릴이고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학

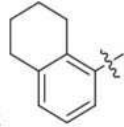
식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>2</sup>는 -NHC(O)R<sup>7a</sup>이고; R<sup>7a</sup>는



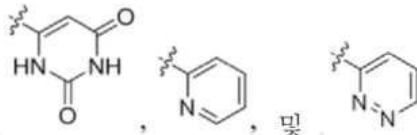
이고; R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된



중에서 독립적으로 선택되고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구



현예에서, R<sup>2</sup>는 -NHC(O)R<sup>7a</sup>이고; R<sup>7a</sup>는

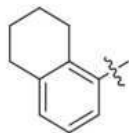


로 임의로 치환된

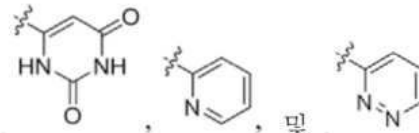
중에서 독립적으로 선택되고; R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우,

C<sub>1-6</sub>알킬이고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예에서

정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, R<sup>2</sup>는 -NHC(O)R<sup>7a</sup>



이고; R<sup>7a</sup>는



이고; R<sup>1</sup>은 -NHC(O)R<sup>4a</sup>이고; R<sup>4a</sup>는

중에서 독립

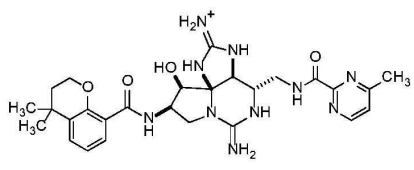
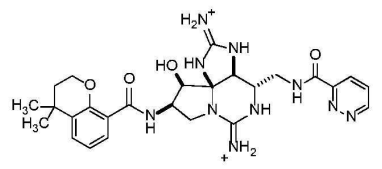
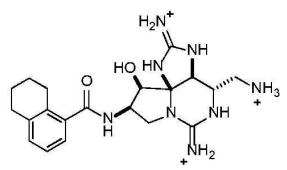
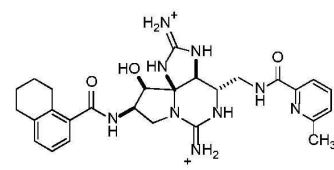
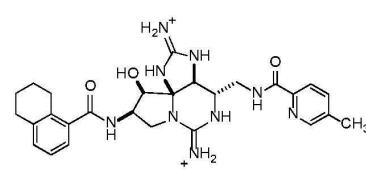
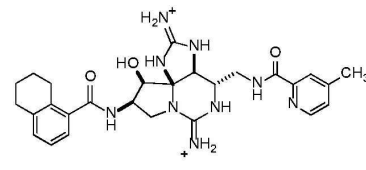
적으로 선택되고; 다른 모든 기는 발명의 요약에서 정의된 바와 같거나 본원에 기재된 일부 또는 임의의 구현예

에서 정의된 바와 같다. 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 1-46 및 49-52 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합 중에서 선택된다:

[0290]

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

[0291]

<p><b>9</b></p>	
<p><b>10</b></p>	
<p><b>11</b></p>	
<p><b>12</b></p>	
<p><b>13</b></p>	
<p><b>14</b></p>	

[0292]

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

[0293]

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

[0294]

29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

[0295]

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

[0296]

43	
44	
45	
46	
49	
50	
51	
52	

[0297]

[0298]

화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, 및 P-Ib-2의 일부 또는 임의의 구현예에서, 화합물은 하기 화학식 53-70 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 혼합물, 또는 조합 중에서 선택된다:

<p>53</p>	
<p>54</p>	
<p>55</p>	
<p>56</p>	
<p>57</p>	
<p>58</p>	

[0299]

<p>59</p>	
<p>60</p>	
<p>61</p>	
<p>62</p>	
<p>63</p>	
<p>64</p>	
<p>65</p>	

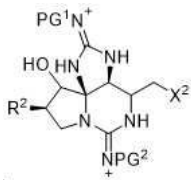
[0300]

66	
67	
68	
69	
70	

[0301]

[0302] 임의의 일부 구현예에서 본원은 하기 화학식 X-4의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0303] [화학식 X-4]



[0304]

[0305] 여기서

[0306] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0307] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0308] X<sup>2</sup>는 할로(바람직하게는 Br, I) 또는 N<sub>3</sub>이고;

[0309] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>이고;

[0310] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0311] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0312] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐

또는 시아노이오; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다.

- [0313] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은 하기를 제공한다:
- [0314] (a) 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물;
- [0315] (b) 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물;
- [0316] (c) 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 본원의 다른 어딘가에 보다 상세히 기재된 바와 같은 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물의 제조 방법;
- [0317] (d) 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 제형;
- [0318] (e) 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물의 투여를 포함하는, 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료를 위한 방법;
- [0319] (f) 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물의 투여를 포함하는, 대상체에서 통증의 치료를 위한 방법;
- [0320] (g) 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 중의, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료를 위한 하나 이상의 다른 작용제와 함께 포함하는 약학 제형;
- [0321] (h) 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료를 위한 하나 이상의 작용제와 함께 및/또는 상기 작용제와 교번하여 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 통증의 치료를 위한 방법;
- [0322] (i) 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 통증의 치료를 위한 하나 이상의 작용제와 함께 및/또는 상기 작용제와 교번하여 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료를 위한 방법;
- [0323] (j) 임의로 통증의 치료를 위한 하나 이상의 작용제와 함께 및/또는 상기 작용제와 교번하여, 본원에 기재된 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태(예를 들어 통증)의 치료를 위한 본원에 기재된 임의의 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 화합물, 예를 들어 화학식 I, P-I, P-Ia, P-Ib-1, P-Ib-2, P-Ic-1, P-Ic-2, P-Id-1 및 P-Id-2 및 1-46, 49-52 및 53-70의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물 또는 조성물의 용도.
- [0324] 광학 활성 화합물
- [0325] 본원에 제공되는 화합물은 여러 키랄 중심을 가지며 광학 활성 및 라세미 형태로 존재할 수 있고 분리될 수 있음이 이해된다. 본원에 기재된 유용한 특성을 갖는, 본원에 제공되는 화합물의 임의의 라세미, 광학 활성, 부분 입체이성질체, 호변이성질체 또는 입체이성질체 형태, 혼합물, 또는 조합이 본 발명의 범위 내에 있음을 이해해야 한다. 광학 활성 형태를 제조하는 방법(일부 또는 임의의 구현예에서, 재결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분해, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의해)은 당업계에 주지되어 있다.

- [0326] 일부 또는 임의의 구현예에서, 광학 활성 물질을 수득하는 방법은 당업계에서 공지되어 있고, 적어도 하기를 포함한다.
- [0327] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 입체이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기법. 이 기법은 별도의 입체이성질체의 결정이 존재하는 경우, 즉 물질이 집합체이고 결정이 시각적으로 구별되는 경우에 사용될 수 있다;
- [0328] ii) 동시 결정화 - 개별 입체이성질체를 라세미체 용액으로부터 별도로 결정화하는 기법으로서, 라세미체가 고체 상태에서 집합체인 경우에만 가능하다;
- [0329] iii) 효소 분해 - 입체이성질체와 효소의 반응 속도를 다르게 하여 라세미체를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기법;
- [0330] iv) 효소적 비대칭 합성 - 목적하는 입체이성질체의 입체이성질체적으로 순수하거나 풍부한 합성 전구체를 수득하기 위해 적어도 하나의 합성 단계가 효소 반응을 사용하는 합성 기법;
- [0331] v) 화학적 비대칭 합성 - 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용하여 달성될 수 있는, 생성물에서 비대칭(즉, 키랄성)을 생성시키는 조건 하에서 비키랄 전구체로부터 목적하는 입체이성질체를 합성하는 합성 기법;
- [0332] vi) 부분입체이성질체 분리 - 라세미 화합물이 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상이성질체적으로 순수한 시약(키랄 보조제)과 반응하는 기법. 생성된 부분입체이성질체는 이제 더 뚜렷한 구조적 차이로 인해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되고 키랄 보조제는 나중에 제거되어 목적하는 거울상이성질체를 수득한다;
- [0333] vii) 1차- 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터의 부분입체이성질체가 평형을 이루어, 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액이 우세하게 되거나, 또는 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 우선적인 결정화가, 결국 원칙적으로 모든 물질이 목적하는 거울상이성질체로부터의 결정성 부분입체이성질체로 전환되도록 평형을 교란시키는 기법. 이어서 목적하는 거울상 이성질체가 부분입체이성질체로부터 방출된다.
- [0334] viii) 동역학적 분해 - 이 기법은 동역학적 조건 하에서 키랄, 비-라세미 시약 또는 촉매와 입체이성질체의 반응 속도가 같지 않아 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해(또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가 분해)가 달성됨을 지칭한다;
- [0335] ix) 비-라세미 전구체로부터의 입체특이적 합성 - 목적하는 입체이성질체가 비-키랄 출발 물질로부터 수득되고 입체화학적 무결성이 합성 과정에서 손상되지 않거나 단지 최소한으로 손상되는 합성 기법;
- [0336] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 입체이성질체가 고정상과의 서로 다른 상호작용에 의해 액체 이동상에서 분리되는 기법. 정지상을 키랄 물질로 만들 수 있거나 이동상이 다른 상호 작용을 유발하기 위해 추가적인 키랄 물질을 포함할 수 있다;
- [0337] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 포함하는 컬럼과 기체 이동상에서의 서로 다른 상호작용에 의해 입체이성질체를 분리시키는 기법;
- [0338] xii) 키랄 용매를 사용한 추출 - 하나의 입체이성질체를 특정 키랄 용매에 우선적으로 용해시켜 입체이성질체를 분리시키는 기법;
- [0339] xiii) 키랄 멤브레인을 통한 수송 - 라세미체를 얇은 멤브레인 장벽과 접촉시켜 배치하는 기법. 장벽은 전형적으로 2개의 혼화성 유체를 분리시킨다. 하나는 라세미체를 포함하며 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력이 멤브레인 장벽을 가로질러 우선적인 수송을 유발한다. 라세미체의 하나의 입체이성질체만 통과할 수 있는 멤브레인의 비-라세미 키랄 성질의 결과로서 분리가 발생한다.
- [0340] 일부 또는 임의의 구현예에서, 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신의 실질적으로 순수한 지정된 입체이성질체를 포함하는 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신의 조성물을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 방법 및 화합물에서, 화합물은 다른 입체이성체가 실질적으로 없다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 조성물은 적어도 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 100 중량%의 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신인 화합물을 포함하고, 나머지는 다른 화학종 또는 입체이성질체를 포함한다.
- [0341] 동위원소 농축된 화합물
- [0342] 본원은 또한 동위원소 농축된 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신을 포함하나 이에 제한되지 않는 동위원소 농

축된 화합물을 제공한다.

- [0343] 약동학("PK"), 약력학("PD") 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 약제의 동위원소 농축(일부 또는 임의의 구현예에서, 중수소화)은 앞서 일부 부류의 약물에 대해 입증되었다. 예를 들어 하기의 문헌을 참조하십시오: Lijinsky *et. al.*, Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, Metabolism, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).
- [0344] 약물의 동위원소 농축은 일부 또는 임의의 구현예에서 (1) 원치 않는 대사산물을 감소 또는 제거하기 위해, (2) 모 약물의 반감기를 증가시키기 위해, (3) 목적 달성에 필요한 용량의 수를 감소시키기 위해, (4) 목적하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 양을 감소시키기 위해, (5) 활성 대사 산물이 형성되는 경우 이의 형성을 증가시키기 위해, 및/또는 (6) 특정 조직에서 유해 대사 산물의 생성을 감소시키고/시키거나 병용 요법이 의도적이든 아니든 상기 병용 요법에 더 효과적인 약물 및/또는 더 안전한 약물을 생성시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0345] 원자의 동위 원소 중 하나를 교체하면 종종 화학 반응의 반응 속도가 변화될 것이다. 이 현상은 동역학적 동위 원소 효과("KIE")로서 공지되어 있다. 예를 들어, 화학 반응의 속도 결정 단계(즉, 전이 상태 에너지가 가장 높은 단계) 동안 C-H 결합이 끊어지는 경우, 해당 수소를 중수소로 치환시키면 반응 속도가 감소하고 공정이 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동역학적 동위원소 효과("DKIE")로서 공지되어 있다. 예를 들어 하기의 문헌을 참조하십시오: Foster *et al.*, Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999).
- [0346] DKIE의 크기는 C-H 결합이 끊어지는 주어진 반응과, 중수소가 수소 대신 치환되는 동일한 반응간의 속도 비로서 표현될 수 있다. DKIE는 약 1(동위원소 효과 없음)에서 매우 큰 수(예를 들어, 50 이상)까지 다양할 수 있으며, 이는 중수소가 수소 대신 치환될 때 반응이 50배 이상 느려질 수 있음을 의미한다. 높은 DKIE 값은 부분적으로, 불확정성 원리의 결과인 터널링으로서 공지된 현상 때문일 수 있다. 터널링은 작은 질량의 수소 원자에 기인하며 필요한 활성화 에너지가 없을 때 양성자를 포함하는 전이 상태가 때때로 형성될 수 있기 때문에 발생한다. 중수소는 수소보다 질량이 크기 때문에 통계적으로 이 현상을 겪을 확률이 훨씬 낮다.
- [0347] 삼중수소("T")는 연구, 핵융합로, 중성자 발생기 및 방사성 의약품에 사용되는 수소의 방사성 동위원소이다. 삼중수소는 핵에 중성자가 2개 있고 원자량이 3에 가까운 수소 원자이다. 이는 자연 환경에서 매우 낮은 농도로 발생하며 가장 통상적으로 T<sub>2</sub>O로서 발견된다. 삼중수소는 천천히 붕괴되며(반감기 = 12.3년) 인간 피부의 외층을 통과할 수 없는 저에너지 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이 동위원소와 관련된 주요 위험 요소이지만 심각한 건강 위험을 초래하려면 다량으로 섭취해야 한다. 중수소와 비교할 때, 위험 수준에 도달하기 전에 소모해야 하는 삼중수소의 양은 적다. 수소를 삼중수소("T")로 치환시키면 중수소보다 결합이 더 강해지고 수치적으로 더 큰 동위원소 효과가 나타난다. 유사하게, 다른 원소에 대한 동위원소의 치환, 예를 들어 비제한적으로, 탄소의 경우 <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C, 황의 경우 <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, 또는 <sup>36</sup>S, 질소의 경우 <sup>15</sup>N, 및 산소의 경우 <sup>17</sup>O 또는 <sup>18</sup>O가 유사한 동역학적 동위원소 효과를 유발할 수 있다.
- [0348] 예를 들어, DKIE는 추정상 트리플루오로아세틸 클로라이드와 같은 반응성 종의 생성을 제한함으로써 할로탄의 간독성을 감소시키는 데 사용되었다. 그러나 이 방법은 모든 약물 종류에 적용되지 않을 수 있다. 예를 들어, 중수소 통합은 대사 전환으로 이어질 수 있다. 대사 전환의 개념은 제노젠이 I상 효소에 의해 격리될 때 일시적으로 결합하고 화학 반응(예를 들어, 산화) 전에 다양한 형태로 재결합할 수 있다고 주장한다. 이 가설은 많은 I상 효소의 상대적으로 방대한 크기의 결합 포켓과 많은 대사 반응의 잡다한 성질에 의해 뒷받침된다. 대사 전환은 잠재적으로 완전히 새로운 대사산물뿐만 아니라 상이한 비율의 공지된 대사산물로 이어질 수 있다. 이 새로운 대사 프로파일은 독성을 어느 정도 부여할 수 있다.
- [0349] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어 영상화제와 같은 방사성 의약품으로 사용될 수 있다. 일례로, 방사성 의약품은 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화제이다. 이러한 구현예에서, 화합물 중의 원자에 대한 방사성핵종(예를 들어, 양전자 방출 동위원소)의 치환은 영상화제로서 기능할 수 있는 방사성 의약품의 합성을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물에서 치환될 수 있는 방사성핵종은 비제한적으로 <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>76</sup>Br, 및 <sup>124</sup>I를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 원자, 하나의 원자, 2개의 원자 또는 3개의 원자에서 동위원소 농축된다. 일부 구현예에서, 화합물은 동위원소 조성물로서 투여된다.

[0350] 동물의 몸은 순환계에서 치료제와 같은 이물질 제거하기 위해 다양한 효소를 발현한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 이러한 효소는 시토크롬 P450 효소("CYP"), 에스테라제, 프로테아제, 리덕타제, 테하이드로게나제, 및 모노아민 옥시다제를 포함하여, 상기 외부 물질과 반응하여 이를 신장 배출을 위한 보다 극성인 중간체 또는 대사산물로 전환시킨다. 약학 화합물의 가장 통상적인 대사 반응 중 일부는 탄소-수소(C-H) 결합이 탄소-산소(C-O) 또는 탄소-탄소(C-C) 파이 결합으로 산화되는 것을 수반한다. 생성된 대사산물은 생리학적 조건 하에서 안정적이거나 불안정할 수 있으며 모 화합물에 비해 약동학, 약리학 및/또는 독성학 프로파일이 상당히 다를 수 있다. 많은 약물에서 이러한 산화는 신속하다. 따라서 이러한 약물은 종종 수회 또는 높은 일일 용량을 필요로 한다.

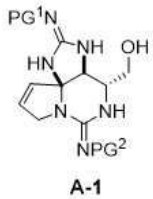
[0351] 따라서, 본원에 제공되는 화합물의 특정 위치에서의 동위원소 농축은 천연 동위원소 조성을 갖는 유사한 화합물과 비교하여 본원에 제공되는 화합물의 약동학, 약리학 및/또는 독성학 프로파일에 영향을 미치는 검출가능한 KIE를 생성시킬 것이다.

[0352] *화합물의 제조*

[0353] 본원에 제공되는 화합물은 당업자에게 명백한 임의의 방법에 의해 제조, 단리 또는 수득될 수 있다. 본원에 제공되는 화합물은 하기에 제공된 예시적인 제조 반응식에 따라 제조될 수 있다. 예시적인 제조 반응식에 제공되지 않은 반응 조건, 단계 및 반응물은 당업자에게 명백하고 공지되어 있을 것이다.

[0354] 예시적인 제조 반응식에 제공되지 않은 추가 단계 및 시약은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 예를 들어, PG<sup>1</sup>이 질소 보호기, 예를 들어 Tces이고, PG<sup>2</sup>가 질소 보호기, 예를 들어 Troc인 화학식 A(하기에 도시됨)의 화합물은 당업자에게 공지된 과정을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어 US2010/0284913을 참조하십시오). 당업자는 화학식 A-1의 중간체를:

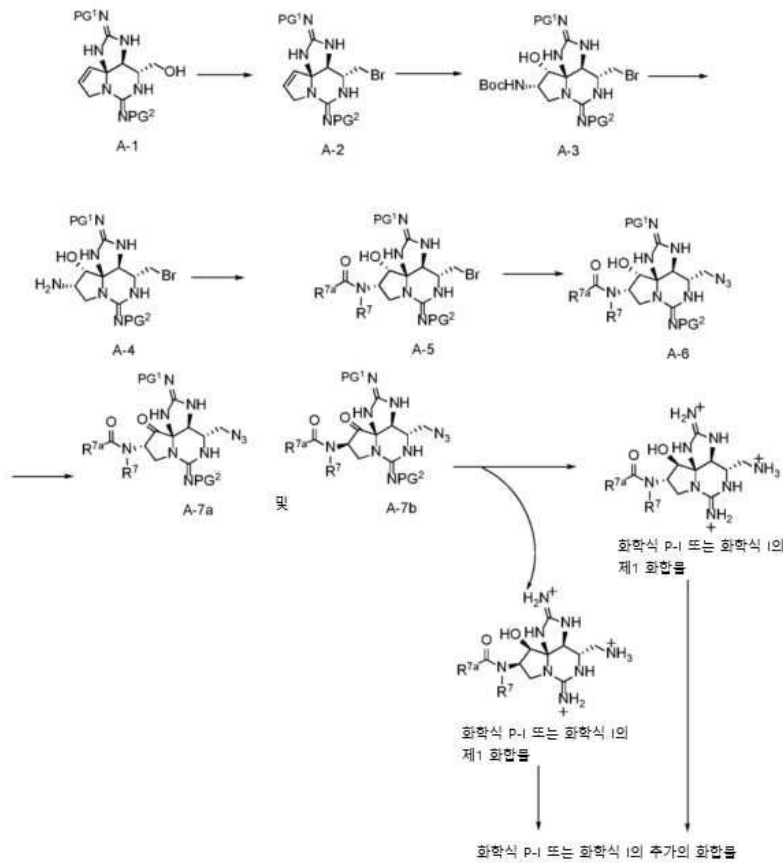
[0355] [화학식 A-1]



[0356] ...

[0357] 당업자에게 공지되거나 또는 US2010/0284913(이는 내용 전체, 특히 상기 중에 개시된 합성 방법이 본원에 참고로 포함된다)에 개시된 바와 같은 과정을 사용하여 제조할 수 있으나, 단 L-세린을 D-세린으로 대체하였다는 것을 이해할 것이다. 예시적인 제조의 방법은 본원의 실시예에 상세히 기재되어 있다. 화합물 A-1을 일반 반응식 A 및 C 및 실시예 섹션에 나타낸 바와 같이 본원에 기재된 화합물로 전환시켰다.

[0358] [반응식 A]



[0359]

[0360]

화학식 P-I 또는 화학식 I의 화합물을 예를 들어 중간체 **A-1**로 출발하여 제조할 수 있다. 중간체 **A-1**의 하이드록시기를 당업자에게 공지된 임의의 적합한 브롬화 방법(예를 들어, 브롬화 단계에 트리페닐 포스핀 및 사브롬화탄소가 사용된다)을 사용하여 브로마이드로 전환시켜 중간체 **A-2**를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 임의로 정제한다. 중간체 **A-1**에서 이중 결합의 아미노 하이드록실화를, 예를 들어  $\text{CH}_3\text{CN}$ 과 같은 용매 중에서  $\text{OsO}_4$ 의 존재 하에 중간체 **A-2**(여기서  $\text{PG}^1$ 은 질소 보호기, 예를 들어 Tces이고,  $\text{PG}^2$ 는 질소 보호기, 예를 들어 Troc이다)를 질소 공급원, 예를 들어 화학식  $\text{NH}(\text{R})\text{PG}^3$ 의 화합물(여기서  $\text{PG}^3$ 은 본원의 구현예 중 어느 하나에 정의된 바와 같고(예를 들어  $\text{PG}^3$ 은 Boc이다), R은 예를 들어 클로로벤조일옥시 기이다)로 처리함으로써 수행하며, 여기서 반응을 예를 들어  $\text{NaHCO}_3$ 으로 임의로 급냉시키고, 생성물을 크로마토그래피에 의해 임의로 추출 및/또는 정제한다. 이어서,  $\text{PG}^3$  보호기를 당업자에게 공지된 조건을 사용하여, 예를 들어  $\text{PG}^3$ 이 Boc일 때 TFA와 같은 산으로 처리함으로써 제거하여 식 **A-4**의 화합물 또는 이의 염을 생성시킨다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하거나 크로마토그래피에 의해 임의로 추출 및/또는 정제한다. 이어서, 화학식 **A-4**의 화합물을 HBTU와 같은 커플링제의 존재 및 디이소프로필에틸아민(DIEA)과 같은 염기의 존재 하에서 화학식  $\text{R}^{7a}\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ 의 화합물과 함께  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 와 같은 용매 중에서 트리에틸아민, 또는 디이소프로필에틸아민 등과 같은 염기로 처리하거나 또는 디이소프로필에틸아민(DIEA)과 같은 염기의 존재 하에서 화학식  $\text{R}^{7a}\text{-C}(\text{O})\text{X}$ (여기서 X는 할로와 같은 이탈기이다)의 화합물로 처리하고, 여기서 생성물 **A-5**를 크로마토그래피에 의해 임의로 추출 및/또는 정제한다. 화학식 **A-6**의 화합물을, 화학식 **A-5**의 화합물을 용매(예를 들어 디클로로메탄) 중에서 나트륨 아지드로 처리하고 아지드 생성물 **A-6**을 크로마토그래피로 임의로 정제함으로써 제조한다. 화학식 **A-7a** 및 **A-7b**의 케톤 화합물을,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 와 같은 용매 중에서 요오도벤젠 디아세테이트와 같은 화학량론적 산화제와 함께 화학식 **A-6**의 화합물을 산화제, 예를 들어 데스-마틴 페리오디난, AZADO 등으로 처리함으로써 제조할 수 있으며, 여기서 생성물을 다음 단계에 사용하기 전에 임의로 정제한다. **A-6**이 **A-7a** 및 **A-7b**로 산화된 후, C11 위치가 에피머화될 수 있다(그 정도는 반응 시간, 후처리 등에 따라 다르다). 화학식 **A-7a** 및 **A-7b**의 화합물 중의 아지드를 산(예를 들어, 트

리플루오로아세트산), 팔라듐 촉매(예를 들어, PdCl<sub>2</sub>)의 존재 및 수소의 존재 하에서 아민으로 환원시켜 화학식 P-1 또는 화학식 I의 제1 화합물을 제공한다. 일단 케톤 환원이 A-7a 및 A-7b에서 P-1로 수행되면, C11 입체화학이 설정된다. C11R 및 C11S 둘 모두 수득하고 이어서 분리할 수 있다. 보호기 PG<sup>1</sup> 및 PG<sup>2</sup>가 또한 이 단계에서 제거된다. 생성물(예를 들어, 화학식 I의 화합물 1)을 임의로 염으로서 단리하고 이를 역상 HPLC에 의해 정제한다. 추가의 화학식 PI 및 I의 화합물을, 상기 반응식에서 화학식 PI 및 I의 제1 화합물을 예를 들어 LG-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, LG-C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 및 LG-C(O)OR<sup>8a</sup> 중 하나와 반응시킴으로써, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0361] [반응식 B]

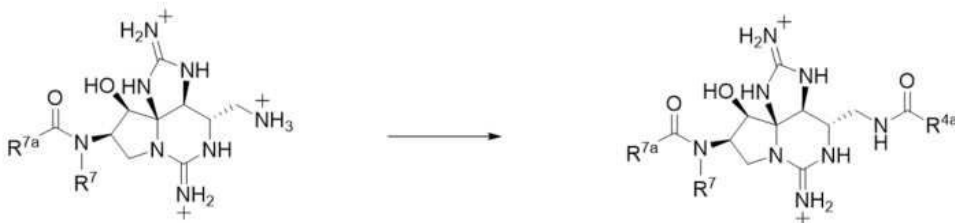


화학식 P-1 또는 화학식 I의 제1 화합물

화학식 P-1 또는 화학식 I의 추가의 화합물

[0362]

[0363] [반응식 C]

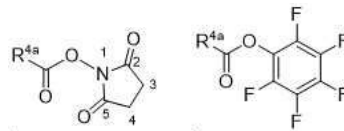


화학식 P-1 또는 화학식 I의 제1 화합물

화학식 P-1 또는 화학식 I의 추가의 화합물

[0364]

반응식 B 및 C에서 화학식 P-1 또는 화학식 I의 제1 화합물을, 화학식 P-1 또는 I의 제1 화합물을 염기(예를 들어 나트륨 비카보네이트, 세슘 카보네이트)의 존재 하에서, 예를 들어 적합한 활성화된 산(예를 들어 2,5-디옥

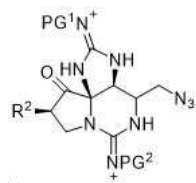


소피롤리딘-1-일-활성화된 산, 예를 들어 ( )과 커플링시킴으로써 각각 화학식 P-1 또는 화학식 I의 다른 화합물로 추가로 정교하게 생성시킨다. 대안적으로, 화학식 P-1 또는 I의 제1 화합물을, 커플링제(예를 들어, HBTU, CDI) 및 염기(예를 들어, 디이소프로필에틸아민)의 존재하에서 산 R<sup>1</sup>-COOH와 커플링시키거나, 또는 화학식 P-1 또는 I의 제1 화합물을 염기의 존재 하에서 산 할라이드(예를 들어, R<sup>1</sup>-C(=O)X, 여기서 X는 Br, Cl 또는 I이다)와 커플링시켜 화학식 P-1 또는 화학식 I의 다른 화합물을 수득한다.

[0366] 또 다른 구현예에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 P-1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0367] a) 단일 단계에서, 하기 화학식 X-1의 화합물을 탈보호 및 환원시켜:

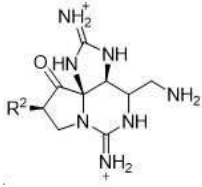
[0368] 화학식 X-1



[0369]

[0370] 하기 화학식 X-2의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

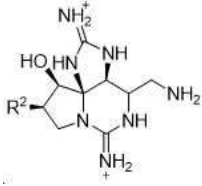
[0371] 화학식 X-2



[0372] ;

[0373] b) 화학식 X-2의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0374] 화학식 X-3



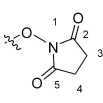
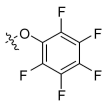

[0375] ;

[0376] c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 P-I의 화합물을 수득하여 화학식 P-I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0377] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0378] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0379] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>이고;

[0380] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0381] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>이고;

[0382] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시-C<sub>1-6</sub>알킬; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0383] 각각의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 또는 시아노이 고;

[0384] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0385] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0386] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시,

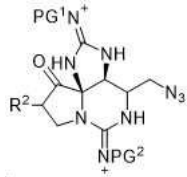
할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0387] d) 임의로 화학식 P-I의 화합물을 단리하는 단계.

[0388] 추가의 측면에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0389] a) 하기 화학식 X-1의 화합물에서 케톤을 환원시켜:

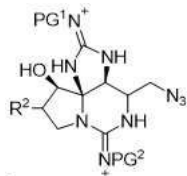
[0390] 화학식 X-1



[0391] ;

[0392] 하기 화학식 X-2B의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

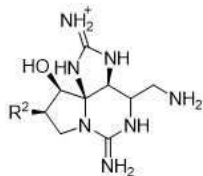
[0393] 화학식 X-2B



[0394] ;

[0395] b) 화학식 X-2B의 화합물을 탈보호 및 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0396] 화학식 X-3



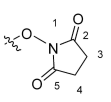
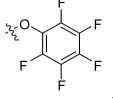

[0397] ;

[0398] c) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0399] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0400] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0401] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0402] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0403] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup> 이고;

[0404] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕

시 $C_{1-6}$ 알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;

[0405] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0406] 2개의  $R^{4b}$  기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0407] 2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0408]  $R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;

[0409]  $R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0410]  $R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0411]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0412]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

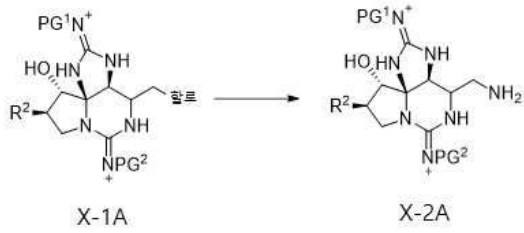
[0413]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0414] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0415] d) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

[0416] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

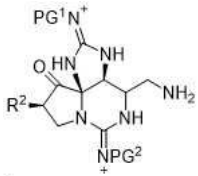
[0417] a) 하기 화학식 X-1A의 화합물을 하기 화학식 X-2A의 화합물로 전환시키는 단계:



[0418] ;

[0419] b) 화학식 X-2A의 하이드록시 기를 산화시켜 하기 화학식 X-3A의 케톤 또는 이의 염을 수득하는 단계:

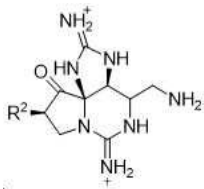
[0420] [화학식 X-3A]



[0421] ;

[0422] c) 화학식 X-3A의 화합물을 탈보호시켜 하기 화학식 X-2의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

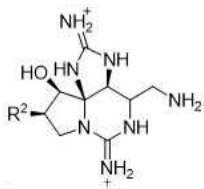
[0423] 화학식 X-2



[0424] ;

[0425] d) 화학식 X-2의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물을 수득하는 단계:

[0426] 화학식 X-3



[0427] ;

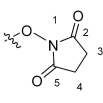
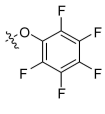
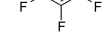
[0428] e) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0429] 할로는 Br 또는 I이고;

[0430] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

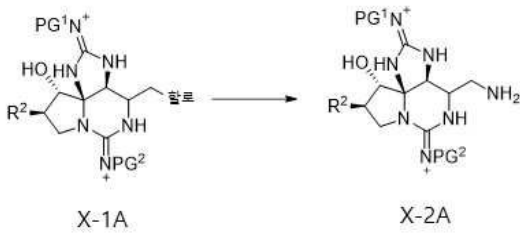
[0431] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0432] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0433] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0434] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

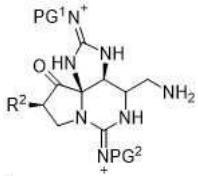
- [0435]  $R^{4a}$ 는 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 아미노- $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬; 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노 $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;
- [0436] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는
- [0437] 2개의  $R^{4b}$  기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는
- [0438] 2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;
- [0439]  $R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;
- [0440]  $R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0441]  $R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;
- [0442]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;
- [0443]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0444]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;
- [0445] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노, -C(O)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및
- [0446] f) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.
- [0447] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:
- [0448] a) 하기 화학식 X-1A의 화합물을 하기 화학식 X-2A의 화합물로 전환시키는 단계:



[0449] ;

[0450] b) 화학식 X-2A의 하이드록시 기를 산화시켜 하기 화학식 X-3A의 케톤 또는 이의 염을 수득하는 단계:

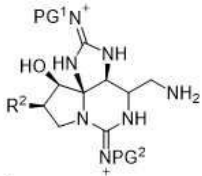
[0451] 화학식 X-3A



[0452] ;

[0453] c) 화학식 X-3A의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3B의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

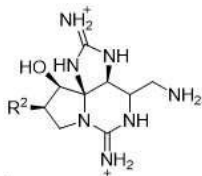
[0454] [화학식 X-3B]



[0455] ;

[0456] d) 화학식 X-3B의 화합물을 탈보호시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0457] 화학식 X-3



[0458] ;

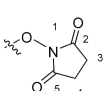
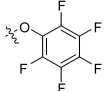

[0459] e) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0460] 할로는 Br 또는 I이고;

[0461] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0462] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0463] X<sup>4</sup>는 -C(O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a,6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0464] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0465] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

[0466] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕

시 $C_{1-6}$ 알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{4b}$  기로 임의로 치환된다)이고;

[0467] 각각의 1, 2, 3, 또는 4개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0468] 2개의  $R^{4b}$  기는, 동일한 탄소 원자 상에 존재하는 경우, 함께 옥소 기를 형성하고, 다른 2개의  $R^{4b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$ 알킬옥시, 하이드록시, 할로, 할로- $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 페닐, 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0469] 2개의  $R^{4b}$  기 한 쌍은 하나의 탄소 상에 존재하고, 2개의  $R^{4b}$ 의 두 번째 쌍은 또 다른 탄소 상에 존재하며,  $R^{4b}$ 의 각 쌍은 함께 옥소 기를 형성하고;

[0470]  $R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;

[0471]  $R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0472]  $R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0473]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0474]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

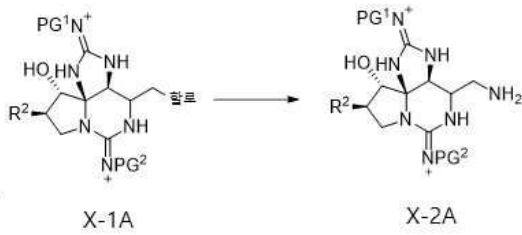
[0475]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0476] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설퍼닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(O)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0477] f) 임의로 화학식 I의 화합물을 단리하는 단계.

[0478] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 본원은 하기 단계를 포함하여 화학식 P-I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

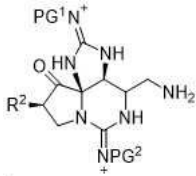
[0479] a) 하기 화학식 X-1A의 화합물을 하기 화학식 X-2A의 화합물로 전환시키는 단계:



[0480] ;

[0481] b) 화학식 X-2A의 하이드록시 기를 산화시켜 하기 화학식 X-3A의 케톤 또는 이의 염을 수득하는 단계:

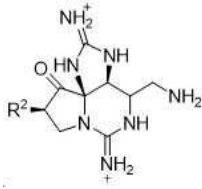
[0482] 화학식 X-3A



[0483] ;

[0484] c) 화학식 X-3A의 화합물을 탈보호시켜 하기 화학식 X-2의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

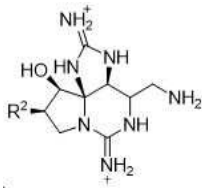
[0485] 화학식 X-2



[0486] ;

[0487] d) 화학식 X-2의 케톤을 환원시켜 하기 화학식 X-3의 화합물을 수득하는 단계:

[0488] 화학식 X-3



[0489] ;

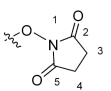
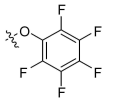

[0490] e) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 P-I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0491] 할로는 Br 또는 I이고;

[0492] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0493] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0494] X<sup>4</sup>는 -C(=O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup>이고;

[0495] LG는 할로, , 및  로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서  는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0496] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>이고;

[0497] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0498] 각각의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노 또는 페닐이고;

[0499] R<sup>5a</sup>는 헤테로사이클로알킬, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노이고;

[0500] R<sup>6a</sup>는 수소, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0501] R<sup>6b</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0502] R<sup>8a</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0503] R<sup>7</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

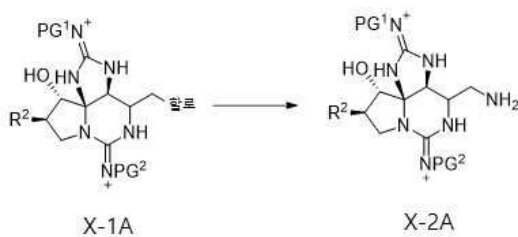
[0504] R<sup>7a</sup>는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>7b</sup>로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0505] 각각의 R<sup>7b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-6</sub>알콕시, 아릴옥시, 니트로, C<sub>1-6</sub>알킬티오, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬티오, C<sub>1-6</sub>알킬설피닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설피닐, C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬설포닐, 아미노, C<sub>1-6</sub>알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노, -C(0)(헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴-C<sub>1-6</sub>알킬 중의 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, 할로, 및 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0506] f) 임의로 화학식 P-I의 화합물을 단리하는 단계.

[0507] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 본원은 하기 단계를 포함하여, 화학식 P-I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

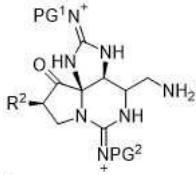
[0508] a) 하기 화학식 X-1A의 화합물을 하기 화학식 X-2A의 화합물로 전환시키는 단계:



[0509] . ;

[0510] b) 화학식 X-2A의 하이드록시 기를 산화시켜 하기 화학식 X-3A의 케톤 또는 이의 염을 수득하는 단계:

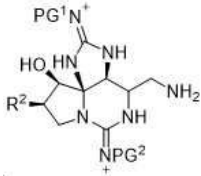
[0511] 화학식 X-3A



[0512] ;

[0513] c) 화학식 X-3A의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 X-3B의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

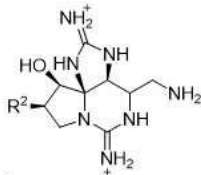
[0514] 화학식 X-3B



[0515] ;

[0516] d) 화학식 X-3B의 화합물을 탈보호시켜 하기 화학식 X-3의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

[0517] 화학식 X-3



[0518] ;

[0519] e) 화학식 X-3의 화합물을 화학식 X<sup>4</sup>-LG의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 수득하여 화학식 P-I의 화합물을 생성시키는 단계; 여기서

[0520] 할로는 Br 또는 I이고;

[0521] PG<sup>1</sup>은 질소-보호기이고;

[0522] PG<sup>2</sup>는 질소-보호기이고;

[0523] X<sup>4</sup>는 -C(=O)R<sup>4a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>, -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, 또는 -C(O)OR<sup>8a</sup> 이고;

[0524] LG는 할로, , 및 로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 이탈기이고, 여기서 는 X<sup>4</sup>에 대한 LG의 부착점을 나타내고;

[0525] R<sup>2</sup>는 -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7a</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>, 또는 -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7a</sup> 이고;

[0526] R<sup>4a</sup>는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; 아미노-C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; 디-C<sub>1-6</sub>알킬아미노C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬; 사이클로알킬; 사이클로알킬알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 아릴; 아르알킬(여기서 아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬; 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아르알킬(여기서 헤테로아릴 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다); 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 헤테로사이클릭알킬(여기서 헤테로사이클릭 부분은 1, 2, 3 또는 4개의 R<sup>4b</sup> 기로 임의로 치환된다)이고;

[0527] 각각의 R<sup>4b</sup>는, 존재하는 경우, 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, 하이드록시, 할로, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 시아노 또는

페닐이고;

[0528]  $R^{5a}$ 는 헤테로사이클로알킬, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 또는 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노이고;

[0529]  $R^{6a}$ 는 수소, 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0530]  $R^{6b}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 또는 사이클로알킬이고;

[0531]  $R^{8a}$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0532]  $R^7$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0533]  $R^{7a}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 아릴; 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 헤테로사이클릭; 또는 1, 2, 3 또는 4개의  $R^{7b}$ 로 임의로 치환된 비페닐이고;

[0534] 각각의  $R^{7b}$ 는, 존재하는 경우, 독립적으로 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로- $C_{1-6}$ 알킬, 아릴- $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 아릴옥시, 니트로,  $C_{1-6}$ 알킬티오, 할로- $C_{1-6}$ 알킬티오,  $C_{1-6}$ 알킬설피닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설피닐,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 할로- $C_{1-6}$ 알킬설포닐, 아미노,  $C_{1-6}$ 알킬아미노, 디- $C_{1-6}$ 알킬아미노,  $-C(0)$ (헤테로사이클로알킬), 페닐 또는 시아노이고; 여기서 아릴옥시 및 아릴- $C_{1-6}$ 알킬 중의 아릴은  $C_{1-6}$ 알킬, 할로, 및 할로- $C_{1-6}$ 알킬 중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된다; 및

[0535] f) 임의로 화학식 P-I의 화합물을 단리하는 단계.

[0536] 당업자는 본원에 기재된 임의의 공정에 대한 단계의 순서가 변경될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 케톤 환원은 보호기  $PG^1$  및  $PG^2$ 의 탈보호 이전에 수행될 수 있다. 화학식  $X^4$ -LG의 화합물과의 커플링은 케톤 환원 및/또는 보호기  $PG^1$  및  $PG^2$ 의 탈보호 이전에 수행될 수 있다. 단계의 순서가 변화될 수 있는 이러한 예를 예시하기 위해서, 단지 예로서 화학식 X-3A의 아미노 기와 화학식  $X^4$ -LG의 화합물과의 커플링은 화학식 X-3A의 케톤의 환원 전에 수행될 수 있다. 다른 변형이 당업자에게 명백할 것이고 이러한 모든 변형은 본원에 제시된 구현예의 범위 내에서 고려된다.

[0537] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 화학식 X-1A의 화합물을 암모니아의 존재 하에서 화학식 X-2A의 화합물로 전환시킨다.

[0538] 본원에 기재된 제조 방법의 일부 및 임의의 구현예에서, 화학식 P-I 또는 화학식 I의 화합물을 일반 반응식 A, 일반 반응식 B 및/또는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 X-2의 화합물을 당업계에 공지된 임의의 커플링 방법 및/또는 본원에 기재된 방법을 사용하여 화학식  $X^4$ -LG의 화합물에 커플링시킨다.

[0539] *약학 조성물 및 투여 방법*

[0540] 본원에 제공된 화합물을 당업계에서 이용가능한 방법 및 본원에 개시된 방법을 사용하여 약학 조성물로 제형화할 수 있다. 본원에 개시된 임의의 화합물을 적합한 약학 조성물 중에 제공할 수 있으며 적합한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 본원은 일부 및 임의의 구현예에서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I, P-1, P-Ia, P-Ib, P-Ic 또는 P-Id의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 경구 또는 주사가능한 조성물이다. 이러한 구현예 중 일부에서, 주사가능한 조성물은 피하 주사가능한 조성물이다.

[0541] 본원에 제공된 방법은 화학식 I, P-1, P-Ia, P-Ib, P-Ic 또는 P-Id 및 1-46, 49-52, 및 53-70의 화합물을 포함하여, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화합물(적합한 경우 염 형태)을 단독으로 또는 하나 이상의 양립성 및 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어 희석제 또는 보조제, 또는 전압 개폐 나트륨 채널에 의해 조절되는 병태 및/또는 통증의 치료를 위한 또 다른 작용제와 조합된 형태로 함유하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0542] 일부 또는 임의의 구현예에서, 제2 작용제를 본원에 제공된 화합물과 함께 제형화하거나 패키징할 수 있다. 물론, 제2 작용제는 당업자의 판단에 따라 이러한 공-제형이 작용제 또는 투여 방법의 활성을 방해하지 않아야 하는 경우에만 본원에 제공된 화합물과 함께 제형화될 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제를 별도로 제형화한다. 이들은 당업자의 편의를 위해 함께 패키징되거나 별도로 패키징될 수 있다.
- [0543] 임상 실행에서, 본원에 제공되는 활성제를 임의의 통상적인 경로, 특히 경구, 비경구, 직장 또는 흡입(예를 들어, 에어로졸 형태)에 의해 투여할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을 경구 투여한다.
- [0544] 경구 투여용 고체 조성물로서 정제, 환제, 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립을 사용할 수 있다. 이들 조성물에서, 활성 생성물을 슈크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제 또는 보조제와 혼합한다.
- [0545] 이들 조성물은 희석제 이외의 물질, 예를 들어 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 또는 조절된 방출용 코팅제를 포함할 수 있다.
- [0546] 경구 투여용 액체 조성물로서 약제학적으로 허용되는 용액, 현탁액, 유화액, 시럽 및 물 또는 액체 과립과 같은 불활성 희석제를 함유하는 엘릭서를 사용할 수 있다. 이들 조성물은 또한 희석제 이외의 물질, 일부 또는 임의의 구현예에서, 습윤제, 감미제 또는 풍미제 제품을 포함할 수 있다.
- [0547] 비경구 투여용 조성물은 유화액 또는 멸균 용액일 수 있다. 용매 또는 비히클로서 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 특히 올리브 오일, 또는 주사가능한 유기 에스테르, 일부 또는 임의의 구현예에서 에틸 올리에이트를 사용할 수 있다. 이들 조성물은 또한 보조제, 특히 습윤제, 등장화제, 유화제, 분산제 및 안정화제를 함유할 수 있다. 멸균은 여러 방식으로, 일부 또는 임의의 구현예에서, 세균학적 필터를 사용하여, 방사선에 의해 또는 가열에 의해 수행될 수 있다. 이들은 또한 사용 시점에 멸균수 또는 임의의 다른 주사가능한 멸균 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 제조될 수 있다.
- [0548] 직장 투여용 조성물은 활성 성분 이외에 코코아 버터, 반합성 글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 함유하는 좌약 또는 직장 캡슐이다.
- [0549] 조성물은 또한 에어로졸일 수 있다. 액체 에어로졸의 형태로 사용하기 위해, 조성물은 안정한 멸균 용액이거나 또는 비발열성 멸균수, 식염수 또는 임의의 다른 약제학적으로 허용되는 비히클에 사용시에 용해되는 고체 조성물일 수 있다. 직접 흡입되는 건조 에어로졸의 형태로 사용하기 위해, 활성 성분을 미분하고 수용성 고체 희석제 또는 비히클, 일부 또는 임의의 구현예에서 텍스트란, 만니톨 또는 락토스와 혼합한다.
- [0550] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 조성물은 약학 조성물 또는 단일 단위 투여형이다. 본원에 제공되는 약학 조성물 및 단일 단위 투여형은 예방 또는 치료 유효량의 하나 이상의 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공되는 화합물, 또는 다른 예방제 또는 치료제), 및 전형적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서 및 이러한 맥락에서, "약제학적으로 허용되는"이라는 용어는 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물, 보다 특히 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재된 것을 의미한다. "담체"라는 용어는 희석제, 보조제(예를 들어, 프로인트 항원보강제(완전 및 불완전)), 부형제, 또는 치료제와 함께 투여되는 비히클을 포함한다. 이러한 약학적 담체는 멸균 액체, 예를 들어 수 및 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일을 포함할 수 있다. 약학 조성물을 정맥내로 투여할 때 물이 담체로서 사용될 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액을 또한 특히 주사가능한 용액을 위한 액체 담체로서 사용할 수 있다. 적합한 약학적 담체의 예는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012)]에 기재되어 있다.
- [0551] 전형적인 약학 조성물 및 투여형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 분야의 숙련자에게 주지되어 있으며, 일부 또는 임의의 구현예에서, 적합한 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 슈크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카젤, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 수, 에탄올 등을 포함한다. 특정 부형제가 약학 조성물 또는 투여형에 혼합되기에 적합한지 여부는 비제한적으로, 투여형이 피험자에게 투여되는 방식 및 투여형 중의 특정 활성 성분을 포함하여, 당업계에 주지된 다양한 인자에 따라 달라진다. 조성물 또는 단일 단위 투여형은 경우에 따라 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수도 있다.

- [0552] 본원에 제공되는 락토스 무함유 조성물은 당업계에 주지되어 있으며 일부 또는 임의의 구현예에서 미국 약전 (USP 36-NF 31 S2)에 열거된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로 락토스 무함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 약제학적으로 양립성이고 약제학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 예시적인 락토스 무함유 투여형은 활성 성분, 미정질 셀룰로스, 예비 젤라틴화 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0553] 물이 일부 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문에, 본원은 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 투여형을 추가로 포함한다. 예를 들어, 수 첨가(예를 들어, 5%)가, 유통 기한 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 약학 분야에서 널리 받아들여지고 있다. 예를 들어 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379 80]을 참조하시오. 실제로, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 촉진한다. 따라서, 제형에 대한 물의 영향은, 수분 및/또는 습도를 제형의 제조, 취급, 포장, 보관, 선적 및 사용 중에 통상적으로 마주하기 때문에 매우 중요할 수 있다.
- [0554] 본원에 제공되는 무수 약학 조성물 및 투여형을 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조할 수 있다. 락토스 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물 및 투여형은, 제조, 패키징 및/또는 보관 동안 수분 및/또는 습기와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우, 무수물일 수 있다.
- [0555] 무수 약학 조성물은 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물을 적합한 제형 키트에 포함시킬 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 패키징할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 적합한 패키징은 비제한적으로, 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함한다.
- [0556] 추가로, 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 화합물은 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제와 같은 산화 방지제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0557] 약학 조성물 및 단일 단위 투여형은 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방성 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 경구 제형은 약제 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등과 같은 표준 담체를 포함할 수 있다. 이러한 조성물 및 투여형은 예방 또는 치료 유효량의 예방제 또는 치료제를, 일부 또는 임의의 구현예에서, 정제된 형태로, 대상체에게 적합한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 담체와 함께 함유할 것이다. 제형은 투여 방식에 적합해야 한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 약학 조성물 또는 단일 단위 투여형은 멸균성이며 대상체, 일부 또는 임의의 구현예에서 동물 대상체, 예를 들어 포유동물 대상체, 일부 또는 임의의 구현예에서, 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이다.
- [0558] 약학 조성물은 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 투여 경로는 비경구, 예를 들어 척수강내, 경막외, 말초 신경 차단을 위한 국소 또는 영역내, 정맥내, 진피내, 피하, 근육내, 피하, 경구, 협측, 설하, 흡입, 비강내, 경피, 국소(눈에 대한 투여, 및 일부 구현예에서 각막에 대한 투여 포함), 경점막, 종양내, 윤활막내 및 직장 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 조성물을 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강내 또는 국소(눈에 대한 투여, 및 일부 구현예에서는 각막에 대한 투여 포함) 투여에 적합화된 약학 조성물로서 일상적인 과정에 따라 제형화한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물을 인간에 대한 피하 투여를 위한 일상적인 과정에 따라 제형화한다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위의 통증을 완화시키기 위해 리그노케인과 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다.
- [0559] 일부 또는 임의의 구현예에서, 투여형은 정제; 케플릿; 연질 탄성 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐; 카세제; 트로키제; 로젠지; 분산액; 좌약; 연고; 습포제(습포제); 페이스트; 분말; 드레싱; 크림; 고약; 용액; 패치; 에어로졸(예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입제); 젤; 현탁액(예를 들어, 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유적형 유화액, 또는 유중수적형 액체 유화액), 용액, 및 엘릭서를 포함하여, 인간에게 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여형; 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 투여형; 및 대상체에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 투여형을 제공하도록 제조될 수 있는 멸균 고체(예를 들어, 결정성 또는 비결정성 고체)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0560] 본원에 제공되는 투여형의 조성, 모양 및 유형은 전형적으로 용도에 따라 달라질 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 통증의 초기 치료에 사용되는 투여형은 동일한 감염의 유지 치료에 사용되는 제형보다 더 많은 양의

하나 이상의 활성 성분을 함유할 수 있다. 유사하게, 비경구 투여형은 동일한 질병 또는 장애를 치료하기 위해 사용되는 경구 투여형보다 적은 양의 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다. 본원에 포함된 특정 투여형이 서로 달라지는 이들 및 다른 방식은 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012)]을 참조하시오.

- [0561] 일반적으로, 조성물의 성분을 별도로 또는 단위 투여형으로, 일부 또는 임의의 구현예에서, 활성제의 양을 지시하는 앰플 또는 사제와 같은 밀봉 용기 중의 무수 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 함께 혼합하여 공급한다. 조성물을 주입에 의해 투여하는 경우, 이를 멸균 약제 등급의 물 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배할 수 있다. 조성물을 주사에 의해 투여하는 경우, 투여 전에 성분들이 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플을 제공할 수 있다.
- [0562] 전형적인 투여형은 아침에 1일 1회 단일 용량으로서 또는 하루 종일 음식과 함께 섭취되는 분할 용량으로서, 하루에 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg 범위 이내에 있는 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 특정 투여형은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 화합물을 가질 수 있다.
- [0563] 경구 투여형
- [0564] 경구 투여에 적합한 약학 조성물을 별도의 투여형, 예를 들어 비제한적으로 정제(예를 들어, 씹을 수 있는 정제), 당의정, 캡슐 및 액체(예를 들어, 팜프 시럽)로서 제공할 수 있다. 이와 같은 투여형은 소정량의 활성 성분을 함유하며, 당업자에게 주지된 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012)]을 참조하시오.
- [0565] 일부 또는 임의의 구현예에서, 경구 투여형은 고체이며 본원에 상세히 기재된 바와 같이, 무수 성분과 함께 무수 조건 하에서 제조된다. 그러나, 본원에 제공된 조성물의 범위는 무수 고체 경구 투여형 이상으로 확장된다. 자체로서, 추가 형태가 본원에 기재되어 있다.
- [0566] 전형적인 경구 투여형은 통상적인 제약 배합 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 긴밀한 혼합물로 활성 성분(들)을 조합함으로써 제조된다. 부형제는 투여하고자 하는 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 경구 액체 또는 에어로졸 투여형에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 팜피제, 보존제 및 착색제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 고체 경구 투여형(예를 들어, 분말, 정제, 캡슐 및 당의정)에 사용하기에 적합한 부형제는 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0567] 정제 및 캡슐은 투여가 용이하기 때문에, 가장 유리한 경구 단위 투여형이며, 이 경우 고체 부형제가 사용된다. 목적하는 경우 표준 수성 또는 비-수성 기법으로 정제를 코팅할 수 있다. 이러한 투여형은 임의의 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 약학 조성물 및 투여형은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합한 다음 필요한 경우 생성물을 목적하는 형태로 성형하여 제조된다.
- [0568] 일부 또는 임의의 구현예에서, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제를, 임의로 부형제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시켜 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다.
- [0569] 일부 또는 임의의 구현예에서, 경구 투여형에 사용될 수 있는 부형제는 결합제, 충전제, 봉해제 및 윤활제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 약학 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트, 분말 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 갈슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, (예를 들어, 2208, 2906, 2910번), 미정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0570] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 및 투여형에 사용하기에 적합한 충전제는 활석, 탄산 칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 약학 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 전형적으로 상기 약학 조성물 또는 투여형의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.
- [0571] 일부 또는 임의의 구현예에서, 미정질 셀룰로스의 적합한 형태는 AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC

581, AVICEL PH 105로서 판매되는 물질(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA로부터 입수할 수 있음), 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정한 결합체는 AVICEL RC 581로서 판매되는 미정질 셀룰로스와 나트륨 카복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제는 AVICEL PH 103<sup>TM</sup> 및 Starch 1500 LM을 포함한다.

[0572] 봉해제는 수성 환경에 노출될 때 봉해되는 정제를 제공하기 위해 조성물에 사용된다. 너무 많은 봉해제를 포함하는 정제는 보관 중에 봉해될 수 있는 반면, 너무 적은 봉해제를 포함하는 정제는 목적하는 속도 또는 목적하는 조건에서 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 유해하게 변경시키는 너무 많거나 너무 적은 양이 아닌 충분한 양의 봉해제가 고체 경구 투여형을 형성시키는데 사용되어야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 다르며, 당업자라면 쉽게 알 수 있다. 전형적인 약학 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 특히 약 1 내지 약 5중량%의 봉해제를 포함한다.

[0573] 약학 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 봉해제는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 예비젤라틴화된 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 검 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0574] 약학 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 윤활제는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수소화된 식물성 오일(예를 들어, 팜콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 라우레이트, 아가, 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가적인 윤활제는 일부 또는 임의의 구현예에서, 실로이드 실리카젤(AEROSIL 200, W.R. Grace Co. of Baltimore, MD 제조), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(Degussa Co. of Plano, TX 판매), CAB O SIL(Cabot Co. of Boston, MA에 의해 판매되는 발열성 이산화 규소 제품), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 조금이라도 사용된다면, 윤활제는 전형적으로 이들이 혼입되는 약학 조성물 또는 제형의 약 1중량% 미만의 양으로 사용된다.

[0575] *지연 방출 투여형*

[0576] 본원에 제공되는 화합물과 같은 활성 성분은 조절 방출 수단 또는 당업자에게 주지된 전달 장치, 일부 또는 임의의 구현예에서, 비제한적으로 미국특허 제 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500 호(이들은 각각 내용 전체가 본원에 참고로 포함된다)에 기재된 것들에 의해 투여될 수 있다. 이러한 투여형은 일부 또는 임의의 구현예에서, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 기질, 젤, 투과성 멤브레인, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포솜, 미세구, 또는 다양한 비율로 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것을 포함하여 당업자에게 공지된 적합한 조절 방출 제형은 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서 조절 방출에 적합한 정제, 캡슐, 젤 캡 및 당의정과 같은 경구 투여에 적합한 단위 투여형이 본원에 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0577] 모든 조절 방출 약품은 조절되지 않는 제품보다 약물 요법을 개선한다는 공통 목표를 가지고 있다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 조절 방출 제형의 사용은, 최소 시간 내에 병태를 치료하거나 억제하기 위해 사용되는 약물 물질을 최소화하는 것을 특징으로 한다. 조절 방출 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 대상체 순응도를 포함한다. 또한, 조절 방출 제형은 작용 개시 시간 또는 약물의 혈중 농도와 같은 다른 특성에 영향을 미치지 않기 위해 사용될 수 있으며, 따라서 부작용(예를 들어, 역효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0578] 대부분의 조절 방출 제형은 초기에 목적하는 치료 효과를 즉시 생성시키는 일정량의 약물(활성 성분)을 방출하고 장기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하기 위해 다른 양의 약물을 점진적으로 지속적으로 방출하도록 설계된다. 체내에서 이러한 일정한 수준의 약물을 유지하기 위해, 약물은 체내에서 대사되고 배출되는 약물의 양을 대체할 속도로 제형에서 방출되어야 한다. 활성 성분의 조절 방출은 다양한 조건, 예를 들어 비제한적으로 pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다.

[0579] 일부 또는 임의의 구현예에서, 약물은 정맥내 주입, 이식형 삼투압 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 다른 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, *CRC Crit.*

*Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)]; [Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980)]; [Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)]을 참조하시오). 다른 구현예에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조절 방출 시스템은 대상체에서, 숙련된 의사에 의해 결정된 적절한 부위, 즉 전신 용량의 일부만을 필요로 하는 부위에 배치될 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)]을 참조하시오). 다른 조절된 방출 시스템은 문헌[Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)] 리뷰에 논의되어 있다. 활성 성분은 체액 중에 불용성인 고체 내부 기질, 예를 들어 폴리메틸메트아크릴레이트, 폴리부틸메트아크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 아크릴 및 메트아크릴산 에스테르의 하이드로젤과 같은 친수성 중합체, 콜라겐, 가교 결합된 폴리비닐알콜 및 외부 중합체 성 멤브레인에 의해 둘러싸인 가교 결합된 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체로 중에 분산될 수 있다. 이어서 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 멤브레인을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에서 활성 성분의 백분율은 대상체의 필요뿐만 아니라 이의 특정 특성에 크게 의존한다.

[0580] 비경구 투여형

[0581] 일부 또는 임의의 구현예에서, 비경구 투여형을 제공한다. 비경구 투여형은 피하, 정맥내(일시 주사 포함), 근육내 및 동맥내를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 이들의 투여는 전형적으로 오염물에 대한 대상체의 자연적 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여형은 전형적으로 멸균성이거나 대상체에게 투여하기 전에 멸균될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 비경구 투여형은 주사용 용액, 주사용의 약제학적으로 허용되는 비히클에 용해되거나 현탁되는 건조 제품, 주사용 현탁액 및 유회액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0582] 비경구 투여형을 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 주지되어 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 적합한 비히클은 비제한적으로, 주사용수 USP; 수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 락테이트화된 링거 주사액; 수 혼화성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비-수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

[0583] 본원에 개시된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물을 또한 비경구 투여형에 혼입시킬 수 있다.

[0584] 경피, 국소 및 점막 투여형

[0585] 또한 경피, 국소 및 점막 투여형을 제공한다. 경피, 국소 및 점막 투여형은 비제한적으로, 안과용 용액, 스프레이, 에어로졸, 크림, 로션, 연고, 젤, 용액, 유회액, 현탁액, 또는 당업자에게 공지된 다른 형태를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012)]; 및 문헌[Introduction to *Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)]을 참조하시오. 구강 내의 점막 조직을 치료하기에 적합한 투여형은 구강 세척제 또는 구강 젤로 제형화될 수 있다. 또한, 경피 투여형은, 피부에 적용할 수 있고 목적하는 양의 활성 성분이 침투할 수 있도록 특정 기간 동안 착용할 수 있는 "저장소형" 또는 "매트릭스형" 패치를 포함한다.

[0586] 본원에 포함된 경피, 국소 및 점막 투여형을 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예를 들어, 담체 및 희석제) 및 기타 물질은 약학 분야의 숙련가에게 주지되어 있으며, 주어진 약학 조성물 또는 투여형이 적용되는 특정 조직에 따라 다르다. 이러한 사실을 염두에 두고, 전형적인 부형제는 비제한적으로, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3 디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 미네랄 오일 및 로션을 형성하기 위한 이들의 혼합물, 독성이 없고 약제학적으로 허용되는 팅크, 크림, 유회액, 젤 또는 연고를 포함한다. 보습제 또는 습윤제가 또한 목적하는 경우 약학 조성물 및 투여형에 첨가될 수 있다. 이러한 추가 성분의 예는 당업계에 주지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Remington: *The Science and Practice of*

Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edition (September 15, 2012)을 참조하십시오.

[0587] 치료할 특정 조직에 따라, 제공된 활성 성분으로 치료하기 전, 상기 치료와 함께 또는 상기 치료 후에 추가 성분을 사용할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 침투 향상제는 활성 성분을 조직으로 전달하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있다. 적합한 침투 향상제는 비제한적으로 아세톤; 다양한 알콜, 예를 들어 에탄올, 올레일, 및 테트라하이드로푸릴; 디메틸 설폭사이드와 같은 알킬 설폭사이드; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐피롤리돈과 같은 피롤리돈; 콜리돈 등급(포비돈, 폴리비돈); 우레아; 및 Tween 80(폴리소르베이트 80) 및 Span 60(소르비탄 모노스테아레이트)과 같은 다양한 수용성 또는 수불용성 당 에스테르를 포함한다.

[0588] 약학 조성물 또는 투여형, 또는 상기 약학 조성물 또는 투여형이 적용되는 조직의 pH를 또한 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 조절할 수 있다. 유사하게, 용매 담체의 극성, 이온 강도 또는 긴장성을 조절하여 전달을 개선할 수 있다. 스테아레이트와 같은 화합물을 또한 전달을 향상시키기 위해 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변경시키도록 약학 조성물 또는 투여형에 첨가할 수 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제형화를 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 및 전달 향상제 또는 침투 향상제로서 작용할 수 있다. 활성 성분의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물을 사용하여, 생성된 조성물의 특성을 추가로 조절할 수 있다.

[0589] *투여량 및 단위 투여형*

[0590] 인간 요법에서, 의사는 예방적 또는 근치적 치료에 따라서, 및 연령, 체중, 감염 단계 및 치료하고자 하는 대상체에 특이적인 기타 요인에 따라 의사가 가장 적합하다고 생각하는 용량을 결정할 것이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 용량은 성인의 경우 하루에 약 1 내지 약 1000 mg, 또는 성인의 경우 하루에 약 5 내지 약 250 mg 또는 하루에 약 10 내지 50 mg이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 용량은 성인의 경우 하루에 약 5 내지 약 400 mg 또는 하루에 25 내지 200 mg이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하루에 약 50 내지 약 500 mg의 용량 비율이 또한 고려된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 피하 투여를 위한 용량은 하루에 약 1 내지 약 50 mg, 또는 하루에 약 1 내지 약 25 mg, 또는 하루에 약 1 내지 약 10 mg, 또는 하루에 약 1 내지 약 20 mg, 또는 하루에 약 5 내지 약 25 mg, 또는 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg, 또는 하루에 약 10 내지 약 20 mg이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 경구 투여를 위한 용량은 하루에 약 5 내지 약 250 mg, 하루에 약 5 내지 200 mg, 또는 하루에 약 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 하루에 약 75 mg 내지 약 1125 mg, 또는 하루에 약 10 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 구현예에서, mg/일 양은 성인을 위한 것이다. 추가의 측면에서, 진압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 또는 예방 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 상기 대상체에서 상기 치료 방법을 제공한다. 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료에 치료학적 또는 예방학적으로 유효한 화합물 또는 조성물의 양은 질병 또는 병태의 성질 및 중증도, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 변할 것이다. 빈도 및 투여량은 또한 투여되는 특정 요법(예를 들어, 치료제 또는 예방제), 장애, 질환 또는 병태의 중증도, 투여 경로뿐만 아니라, 대상체의 연령, 체중, 반응 및 과거 병력에 따라 각 대상체에 특이적인 인자에 따라 변할 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 파생된 용량-반응 곡선에서 외삽할 수 있다.

[0591] 일부 또는 임의의 구현예에서, 조성물의 예시적인 용량은 대상체의 킬로그램 또는 샘플 중량당 활성 화합물의 밀리그램 또는 마이크로그램 양(예를 들어, 킬로그램당 약 10 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 50 마이크로그램, 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램 당 약 25 밀리그램, 또는 킬로그램당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램당 약 10 밀리그램)을 포함한다. 본원에 제공된 조성물의 경우, 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 대상체 체중의 0.01 mg/kg 내지 3 mg/kg, 또는 대상체 체중의 0.10 mg/kg 내지 3 mg/kg이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 0.20 mg/kg 내지 2.00 mg/kg, 또는 0.30 mg/kg 내지 1.50 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로 약 0.01 mg/kg 내지 1 mg/kg(포함), 또는 약 0.03 mg/kg 내지 0.5 mg/kg(포함)이다. 일부 구현예에서, 투여량은 대상체에게 경구 투여되고 활성 화합물의 중량을 기준으로, 대상체 체중의 약 0.10 mg/kg 내지 5 mg/kg(포함), 또는 대상체 체중의 약 0.10 mg/kg 내지 2 mg/kg(포함)이다.

[0592] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기재된 병태에 대해 본원에 제공된 조성물의 권장 1일 용량 범위는 1회 1회 단일 용량으로서 또는 하루 전체를 통해 분할용량으로서 제공되는, 하루에 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위 내에 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 1일 용량은 균등 분할 용량으로 1일 2회 투여된다. 일부 또는 임

의의 구현예에서, 1일 용량은 균등 분할 용량으로 1일 3회 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 1일 용량은 균등 분할 용량으로 1일 4회 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 1일 용량 범위는 하루에 약 0.01 mg 내지 약 400 mg, 하루에 약 0.1 mg 내지 약 250 mg, 다른 구현예에서 하루에 약 10 mg 내지 약 200 mg, 또는 하루에 약 10 mg 내지 약 150 mg, 추가 구현예에서 하루에 약 25 내지 약 100 mg이어야 한다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 일부 경우에 본원에 개시된 범위 밖의 활성 성분의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 또한, 임상 또는 치료하는 의사는 대상체 반응과 함께 치료를 중단, 조정 또는 종료하는 방법과 시기를 알 것이다.

[0593] 당업자에게 쉽게 알려지는 바와 같이, 상이한 치료 유효량을 상이한 질병 및 병태에 적용할 수 있다. 유사하게, 이러한 장애를 예방, 관리, 치료 또는 개선하기에 충분하지만 본원에 제공된 조성물과 관련된 부작용을 유발하기에 불충분하거나 감소시키기에 충분한 양이 또한 본원에 기재된 투여량 및 투여 빈도 일정에 포함된다. 또한, 대상체가 본원에 제공된 조성물의 다중 투여량을 투여받는 경우, 모든 투여량이 동일할 필요는 없다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 조성물의 예방 또는 치료 효과를 개선하기 위해 증가될 수 있거나 특정 대상체가 겪고 있는 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 감소될 수 있다.

[0594] 일부 또는 임의의 구현예에서, 대상체에서 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 개선하기 위해 투여되는, 본원에 제공된 조성물의 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 대상체 체중의 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 15 mg/kg 이상이다. 또 다른 구현예에서, 대상체에서 장애 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리 또는 개선하기 위해 투여되는 조성물 또는 본원에 제공된 조성물의 투여량은 0.1 mg 내지 200 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 0.1 mg 내지 20 mg, 0.1 mg 내지 15 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 7.5 mg, 0.1 mg 내지 5 mg, 0.1 내지 2.5 mg, 0.25 mg 내지 20 mg, 0.25 내지 15 mg, 0.25 내지 12 mg, 0.25 내지 10 mg, 0.25 mg 내지 7.5 mg, 0.25 mg 내지 5 mg, 0.5 mg 내지 2.5 mg, 1 mg 내지 20 mg, 1 mg 내지 15 mg, 1 mg 내지 12 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 7.5 mg, 1 mg 내지 5 mg, 또는 1 mg 내지 2.5 mg의 단위 용량이다.

[0595] 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료 또는 예방은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 1회 이상의 로딩 용량에 이은 1회 이상의 유지 용량으로 개시될 수 있다. 그러한 구현예에서, 로딩 용량은 예를 들어, 하루 내지 5주 동안 하루에 약 6 내지 약 40 mg, 또는 하루에 약 10 내지 약 20 mg일 수 있다. 로딩 용량 다음에 하나 이상의 유지 용량이 이어질 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 각각의 유지 용량은 독립적으로 약 1 mg 내지 약 20 mg/일, 약 2.5 mg 내지 약 15 mg/일, 또는 약 2.5 내지 약 8 mg/일이다. 유지 용량은 매일 투여될 수 있으며 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0596] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 용량은 대상체의 혈액 또는 혈청 중 활성 성분의 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 정상-상태 농도는 당업자가 이용할 수 있는 기술에 따른 측정에 의해 결정될 수 있거나 신장, 체중 및 연령과 같은 대상체의 물리적 특성에 기초할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에서 제공되는 화합물 또는 조성물의 충분량은 약 100 내지 약 1000 ng/ml, 약 150 내지 약 800 ng/ml, 또는 약 300 내지 약 600 ng/ml의 대상체의 혈액 또는 혈청 내 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 로딩 용량은 1일 내지 5일 동안 약 300 내지 약 2000 ng/ml, 또는 약 400 내지 약 800 ng/ml의 정상-상태 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 유지 용량은 약 100 내지 약 1000 ng/ml, 약 150 내지 약 800 ng/ml, 또는 약 300 약 600 ng/ml의 대상체의 혈액 또는 혈청 내 정상-상태 농도를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 동일한 조성물의 투여를 반복할 수 있으며 투여를 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월까지 분리할 수 있다. 다른 구현예에서, 동일한 예방제 또는 치료제의 투여를 반복할 수 있으며 투여를 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월까지 분리할 수 있다.

[0597] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은 투여에 적합한 형태로 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 단위 투여량을 제공한다. 이러한 형태는 본원에 상세히 기재되어 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 단위 투여량은 1 내지 1000 mg, 1 내지 100 mg 또는 10 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다. 특정 구현예에서, 단위 투여량은 약 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 성분을 포함한다. 이러한 단위 투여량은 당업자에게 친숙한 기법에 따라 제조될 수 있다.

[0598] 일부 또는 임의의 구현예에서, 병용 요법에 사용되는 제2 작용제의 투여량이 본원에서 제공된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 통증을 치료하기 위해 사용되었거나 현재 사용되고 있는 것보다 더 낮은 투여량이 본원에 제공된 병용 요법에 사용된다. 제2 작용제의 권장 투여량은 당업자의 지식으로부터 구할 수 있다. 임상용으로 승

인된 제2 작용제의 경우, 권장 투여량은 예를 들어 하기의 문헌에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 내용 전체가 본원에 참고로 인용된다: Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9<sup>th</sup> Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57<sup>th</sup> Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

- [0599] 다양한 구현예에서, 요법(예를 들어, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제)을 5분 미만 간격, 30분 미만 간격, 1시간 간격, 약 1시간 간격, 약 1 내지 약 2시간 간격, 약 2시간 내지 약 3시간 간격, 약 3시간 내지 약 4시간 간격, 약 4시간 내지 약 5시간 간격, 약 5시간 내지 약 6시간 간격, 약 6시간 내지 약 7시간 간격, 약 7시간 내지 약 8시간 간격, 약 8시간 내지 약 9시간 간격, 약 9시간 내지 약 10시간 간격, 약 10시간 내지 약 11시간 간격, 약 11시간 내지 약 12시간 간격, 약 12시간에서 18시간 간격, 18시간 내지 24시간 간격, 24시간에서 36시간 간격, 36시간 내지 48시간 간격, 48시간 내지 52시간 간격, 52시간 내지 60시간 간격, 60시간 내지 72시간 간격, 72시간 내지 84시간 간격, 84시간 내지 96시간 간격, 또는 96시간 내지 120시간 간격으로 투여한다. 다양한 구현예에서, 요법을 24시간 이하 또는 48시간 이하 간격으로 투여한다. 일부 또는 임의의 실시예에서, 2개 이상의 요법을 동일한 환자 방문 내에서 투여한다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제를 동시에 투여한다.
- [0600] 다른 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제를 약 2 내지 4일 간격, 약 4 내지 6일 간격, 약 1주 간격, 약 1 내지 2주 간격, 또는 2주 초과 간격으로 투여한다.
- [0601] 일부 또는 임의의 구현예에서, 동일한 작용제의 투여를 반복할 수 있으며 투여를 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월까지 분리할 수 있다. 다른 구현예에서, 동일한 작용제의 투여를 반복할 수 있으며 투여를 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월까지 분리할 수 있다.
- [0602] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제를 환자, 일부 또는 임의의 구현예에서, 인간과 같은 포유동물에게, 본원에 제공된 화합물이 달리 투여되는 경우보다 더 많은 이점을 제공하도록 다른 작용제와 함께 작용할 수 있게 하는 순서 및 시간 간격 내에 투여한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 제2 활성제를 상이한 시점에서 임의의 순서로 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있으나; 동시에 투여하지 않는 경우에는 목적하는 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있도록 충분히 가까운 시간에 투여해야 한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 활성제는 중첩되는 시간에 그들의 효과를 발휘한다. 각각의 제2 활성제를 별도로, 임의의 적합한 형태로, 및 임의의 적합한 경로에 의해 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을 제2 활성제의 투여 전에, 상기 투여와 동시에 또는 상기 투여 후에 투여한다.
- [0603] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제를 주기적으로 환자에게 투여한다. 주기 요법은 일정 기간 동안 제1 작용제(예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)를 투여한 다음, 제2 작용제 및/또는 제3 작용제(예를 들어, 제2 및/또는 제3 예방제 또는 치료제)를 투여하고 이러한 순차적인 투여를 반복하는 것을 수반한다. 주기 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성 발생을 감소시키고, 요법 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키며, 및/또는 치료 효능을 개선시킬 수 있다.
- [0604] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 활성제를 약 3주 미만, 약 2주마다 1회, 약 10일마다 1회 또는 대략 매주 1회의 주기로 투여한다. 하나의 주기는 매 주기마다 약 90분, 매 주기마다 약 1시간, 매 주기마다 약 45분에 걸쳐 주입에 의한 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제의 투여를 포함할 수 있다. 각 주기는 적어도 1주 휴식, 적어도 2주 휴식, 적어도 3주 휴식을 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기, 보다 전형적으로 약 2 내지 약 10 주기, 및 보다 전형적으로 약 2 내지 약 8 주기이다.
- [0605] 다른 구현예에서, 치료 과정을 환자에게 동시에 투여한다, 즉 제2 작용제의 개별 용량을 본원에 제공된 화합물이 제2 활성 작용제와 함께 작용할 수 있게 하는 시간 간격 내에서 별도로 투여한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나의 성분을 매 2주마다 1회 또는 매 3주마다 1회 투여될 수 있는 다른 성분과 함께 주당 1회 투여할 수 있다. 즉, 투여 섭생을, 치료제가 동시에 또는 같은 날에 투여되지 않더라도, 동시에 수행한다.
- [0606] 제2 작용제는 본원에 제공된 화합물과 부가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을 동일한 약학 조성물 중에서 하나 이상의 제2 작용제와 동시에 투여한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을 별도의 약학 조성물 중에서 하나 이상의 제2 작용제와 동시에 투여한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을 제2 작용제의 투여 전 또는 투여 후에 투여한다. 또한, 동일하거나 상이한 투여 경로, 예를 들어 경구 및 비경구에 의한 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제의 투여가

고려된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물을, 비제한적으로 독성을 포함한 부작용을 잠재적으로 생성시키는 제2 작용제와 동시에 투여하는 경우, 상기 제2 활성제를 유리하게는, 불리한 부작용이 유발되는 한계 미만으로 떨어지는 용량으로 투여할 수 있다.

[0607] **키트**

[0608] 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 키트를 또한 제공한다. 키트는 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 제2 작용제 또는 조성물, 및 통증 또는 통증 관련 장애를 치료하기 위한 사용에 관한 정보를 건강 관리 제공자에게 제공하는 설명서를 포함할 수 있다. 설명서는 인쇄된 형태나 플로피 디스크, CD 또는 DVD와 같은 전자 매체의 형태 또는 이러한 설명서를 얻을 수 있는 웹사이트 주소의 형태로 제공될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 또는 제2 작용제 또는 조성물의 단위 용량은 대상체에게 투여될 때 화합물 또는 조성물의 치료 또는 예방 유효 혈장 수준이 대상체에서 적어도 1일 동안 유지될 수 있도록 하는 투여량을 포함할 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 멸균 수성 약학 조성물 또는 건조 분말(예를 들어, 동결건조된) 조성물로서 포함될 수 있다.

[0609] 일부 또는 임의의 구현예에서, 적합한 패키징이 제공된다. 본원에 사용되는 바와 같이, "패키징"은, 시스템에서 통상적으로 사용되며 본원에 제공된 화합물 및/또는 대상체에게 투여하기에 적합한 제2 작용제를 고정된 한계 내에서 유지할 수 있는 고체 기질 또는 물질을 포함한다. 그러한 물질은 유리 및 플라스틱(예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 폴리카보네이트) 병, 바이알, 종이, 플라스틱 및 플라스틱-호일 라미네이팅 봉투 등을 포함한다. 전자빔 멸균 기법을 사용하는 경우, 패키징은 내용물의 멸균이 가능하도록 충분히 낮은 밀도를 가져야 한다.

[0610] **사용 방법**

[0611] 본원은 대상체를 치료 또는 예방 유효량의 본원에 개시된 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신, 예를 들어 화학식 I, P-1, P-Ia, P-Ib, P-Ic 또는 P-Id 및 1-46, 49-52 및 53-70의 11,13-변형된 비수화 케톤 삭시톡신 및 이의 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체 쌍의 혼합물, 개별적인 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 개별적인 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체 형태; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 포스페이이트 또는 활성 대사산물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0612] 본원은 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 화학식 I, P-1, P-Ia, P-Ib, P-Ic 또는 P-Id의 화합물 또는 본원에 기재된 약학 조성물의 투여를 포함하는, 포유동물에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0613] 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 구현예의 한 그룹에서, 병태는 통증이거나 병태는 통증과 연관된다. 일부 구현예에서, 병태는 통증이다. 일부 구현예에서, 병태는 통증과 연관된다. 일부 구현예에서, 통증은 통각수용성 통증이다. 일부 구현예에서, 통증은 신경병성 통증이다. 일부 구현예에서, 통증은 염증성 통증이다. 일부 실시예에서, 통증은 다른 형태의 진통제에 불응성이다.

[0614] 구현예의 한 그룹에서, 병태는 홍반통(erythromelalgia), 당뇨병성 말초 신경병증(diabetic peripheral neuropathy), 발작성 극심한 통증 장애(paroxysmal extreme pain disorder), 복합 부위 통증 증후군(complex regional pain syndrome), 삼차 신경통(trigeminal neuralgia), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 골관절염(osteoarthritis), 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia), 암 통증, 군발성 두통, 편두통, 좌골 신경통(sciatica), 자궁내막증(endometriosis), 섬유근육통(fibromyalgia), 및 수술후 통증으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 구현예의 한 그룹에서, 병태는 뇌전증(epilepsy), 파킨슨병(Parkinson's disease), 기분 장애(mood disorder), 정신병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 녹내장(glaucoma), 허혈(ischemia), 경직 장애(spasticity disorder), 및 강박 장애(obsessive compulsive disorder)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0615] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 방법은 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증의 치료 또는 예방에 유효한 제2 작용제와 함께 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태 및/또는 통증의 치료에 유효한 양의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물일 수 있으며, 상기 제2 작용제는 당업계 또는 본원에 기재된 임의의 제2 작용제일 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 화합물은 본원의 다른 어딘가에

기재된 바와 같이, 약학 조성물 또는 투여형의 형태이다.

- [0616] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원은 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 방법은 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 유효한 제2 작용제와 함께 치료 또는 예방 유효량의 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 유효한 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 화합물일 수 있으며, 상기 제2 작용제는 당업계 또는 본원에 기재된 임의의 제2 작용제일 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 화합물은 본원의 다른 어딘가에 기재된 바와 같이, 약학 조성물 또는 투여형의 형태이다.
- [0617] 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 병태와 연관되거나 또는 급성 통증, 치열, 요통, 만성 통증, 치통, 관절통, 목 통증, 신경병성 통증, 산과적 통증, 대상포진 후 신경통, 대상포진, 긴장성 두통, 삼차신경 안검경련(trigeminal blepharospasm), 심장부정맥 관련 통증(pain associated with cardiac arrhythmia), 국소성 근육긴장 이상(focal dystonia), 다한증(hyperhidrosis), 근육경련(muscle spasms), 방광이완(urinary bladder relaxation), 내장통(visceral pain), 교감신경통(sympathetically maintained pain), 근염통(myositis pain), 근골격계통(musculoskeletal pain), 요통(lower back pain), 염좌 및 긴장으로 인한 통증(pain from sprains and strains), 기능성 장질환과 연관된 통증(pain associated with functional bowel disorders), 비-심장성 흉통(non-cardiac chest pain), 과민성 대장 증후군과 연관된 통증(pain associated with irritable bowel syndrome), 심근 허혈과 연관된 통증(pain associated with myocardial ischemia), 치통 통증(toothache pain), 월경통(pain from dysmenorrhea), 홍반통, 당뇨병성 말초 신경병증, 발작성 극심한 통증장애, 복합 부위 통증 증후군, 삼차 신경통, 다발성 경화증, 골관절염, 대상포진 후 신경통, 압, 군발성 두통, 편두통, 좌골 신경통, 자궁내막증, 섬유근육통, 안구 건조 증후군, (급성) 각막 손상 또는 긁힘, 각막 감염, 파킨슨병과 관련된 통증, ALS 및 수술(일부 구현예에서, 수술후; 일부 구현예에서, 눈 수술)과 관련된 통증 중에서 선택된 병태이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 수술-후를 포함한 급성 진료 환경에서의 통증이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 수술-후를 포함한 급성 진료 환경에서의 통증이고 화합물은 정맥내로 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 안구 통증이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 안구 통증이고 화합물은 국소적으로 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 아급성 또는 만성 통증이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 감소, 개선, 치료 또는 예방하고자 하는 통증은 아급성 또는 만성 통증이고 화합물은 경구 투여된다.
- [0618] 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 가려움, 기침, 뇌전증, 파킨슨병, 기분 장애, 정신병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 심장 부정맥, 녹내장, 허혈, 경직 장애 및 강박 장애 중에서 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증, 가려움, 기침, 녹내장 및 허혈 중에서 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증, 가려움 및 기침 중에서 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태는 통증이다.
- [0619] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 통증의 개시를 지연시키거나 통증의 중증도 또는 기간을 감소시키기 위해 사용된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 관련된 통증의 중증도 또는 지속 기간의 감소를 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 통증의 개시를 지연시키거나 예방하기 위해 사용된다.
- [0620] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 통증 또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 예방에 사용된다.
- [0621] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 통증 또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 사용된다.
- [0622] 분석 방법
- [0623] 화합물은 통증 및/또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태를 치료하는데 있어서 당업자에게 공지된 임의의 분석법에 따라 효능에 대해 분석될 수 있다. 예시적인 분석 방법은 본원의 다른 어딘가에 제공되어 있다.

[0624] 제2 치료제

[0625] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은, 통증 및/또는 통증-관련된 장애 및/또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 유효한 제2 작용제의 추가 투여를 포함하는, 통증 및/또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료 방법에 유용하다. 제2 작용제는 현재 미국 식품의약국 또는 미국 외 국가의 기타 유사 기관에 의해 승인된 것들을 포함하여, 통증 및/또는 통증-관련된 장애 및/또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 연관된 병태의 치료에 유효한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 작용제일 수 있다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 제2 작용제는 국소 마취제(일부 또는 임의의 구현예에서, 스테로이드), 오피오이드, 혈관수축제, 글루코코르티코이드, 아드레날린성 약물(일부 또는 임의의 구현예에서, 알파 작용물질 또는 혼합된 중추-말초 알파-2-작용물질), 바닐로이드, 소염제(예를 들어 NSAID, 또는 안구 병태와 연관 소염제, 예를 들어 사이클로스포린 및 리피데그라스트) 또는 화학적 침투 향상제이다. 일부 구현예에서, 제2 작용제는  $Na_v 1.8$ 의 억제제이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학적 침투 향상제는 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제를 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 제2 작용제는 부피바카인, 레보부피바카인, 테트라카인, 로피바카인, 에피네프린, 페닐에프린, 클로니딘, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 옥틸 설페이트, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 및/또는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올리에이트이다.

[0626] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 제2 작용제와 함께 투여된다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 2개의 제2 작용제와 함께 투여된다. 더욱 추가 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 2개 이상의 제2 작용제와 함께 투여된다.

[0627] 본원에 사용되는 바와 같이, "함께"라는 용어는 하나 초과와 요법(예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. "함께"라는 용어의 사용은 장애가 있는 피험자에게 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법(예를 들어, 본원에 제공된 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)은 장애가 있는 대상체에게 제2 요법(예를 들어 예방제 또는 치료제)의 투여 전에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 상기 투여와 동시에 또는 상기 투여에 후속적으로(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후) 투여될 수 있다.

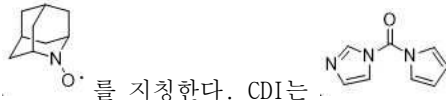
[0628] 본원에 사용되는 바와 같이, "상승작용적"이라는 용어는 본원에 제공된 화합물과, 장애를 예방, 관리 또는 치료하기 위해 사용되었거나 현재 사용되고 있는 또 다른 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)과의 조합을 포함하며, 이는 요법들의 부가적인 효과보다 더 유효하다. 요법의 조합(예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용적 효과는 하나 이상의 요법의 더 낮은 투여량의 사용 및/또는 상기 요법의 덜 빈번한 투여를 장애가 있는 대상체에게 허용한다. 더 낮은 투여량의 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)을 활용하는 능력 및/또는 상기 요법을 덜 빈번하게 투여하는 능력은 장애의 예방 또는 치료에서 상기 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 대상체에게 상기 요법을 투여하는 것과 연관된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승작용적 효과는 장애의 예방 또는 치료에 있어서 작용제의 효능을 개선시킬 수 있다. 최종적으로, 요법의 조합(예를 들어, 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용적 효과는 단독 요법의 사용과 관련된 부작용 또는 원치 않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.

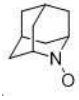
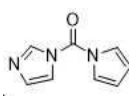
[0629] 본원에 제공되는 활성 화합물은 다른 치료제, 특히 통증 및/또는 통증 관련 장애 및/또는 전압 개폐 나트륨 채널 기능과 관련된 병태의 치료에 유효한 작용제와 함께 또는 이와 교번하여 투여될 수 있다. 병용 요법에서, 2개 이상의 작용제의 유효 투여량을 함께 투여하는 반면, 교번 또는 순차적 요법에서는 각 작용제의 유효 용량을 연속적으로 또는 순차적으로 투여한다. 주어진 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배출 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 변할 것이다. 투여량 값은 또한 통증의 중증도 또는 완화시키고자 하는 통증-관련 장애에 따라 변할 것이라는 점에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법 및 일정은 개인의 필요 및 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조절되어야 함을 추가로 이해해야 한다.

[0630] 실시예

[0631] 본원에 사용되는 바와 같이, 특정 약어가 구체적으로 정의되었는지 여부에 관계없이, 이러한 공정, 반응식 및 실시예에 사용되는 기호 및 규칙은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌[the Journal of the American Chemical

Society or the Journal of Biological Chemistry]에 사용되는 바와 일치한다. 구체적으로, 그러나 제한 없이, 하기의 약어가 실시예 및 명세서 전체에서 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); ml(밀리리터); μl(마이크로리터); mM(밀리몰); μM(마이크로몰); Hz(헤르츠); MHz(메가헤르츠); mmol(밀리몰); hr 또는 hrs(시간); min(분); MS(질량분석법); ESI(전기분무 이온화); Ph(페닐); TLC(박층 크로마토그래피); HPLC(고압 액체 크로마토그래피); THF(테트라하이드로퓨란); CDCl<sub>3</sub>(중수소화된 클로로포름); AcOH(아세트산); DCM(디클로로메탄); DMSO(디메틸설폭사이드); DMSO-d<sub>6</sub>(중수소화된 디메틸설폭사이드); EtOAc(에틸 아세테이트); MeOH(메탄올); Tces(2,2,2-트리클로로에톡시설포닐); -Si<sup>t</sup>(3급-Bu)(Ph)<sub>2</sub> 및 -Si<sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>(3급-부틸-디페닐실릴); 및 BOC(t-부틸옥



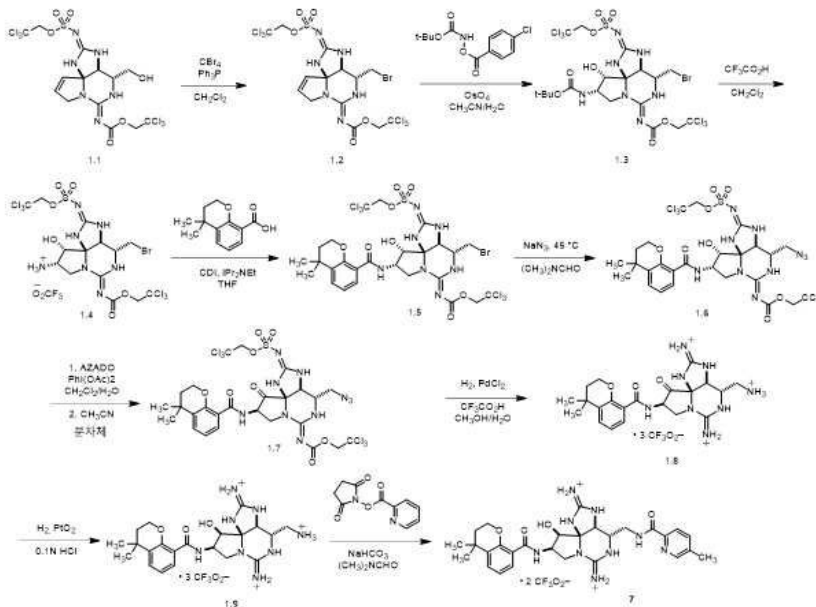
시카보닐). AZADO는  를 지칭한다. CDI는  를 지칭한다.

[0632] 하기 실시예 모두에 대해, 당업자에게 공지된 표준 후처리 및 정제 방법을 사용할 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 모든 온도는 °C(섭씨 온도)로 표시된다. 달리 명시되지 않는 한 모든 반응은 실온에서 수행된다. 본원에 예시된 합성 방법론은 특정 실시예의 사용을 통해 적용가능한 화학을 예시하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 나타내지는 않는다.

[0633] **합성 실시예 1**

[0634] **Na<sub>v</sub>1.7의 비수화 케톤 억제제의 제조**

[0635] [반응식 1]



[0636] ...  
 [0637] 화합물 7을 반응식 1에 나타낸 바와 같이 제조하였다.

[0638] 실온에서 170 ml의 디클로로메탄 중의 알콜 1.1(3.36 g, 5.55 mmol, 1.0 당량)의 용액에 트리페닐포스핀(2.91 g, 11.1 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C로 냉각시키고 사브롬화탄소(3.68 g, 11.1 mmol, 2.0 당량)를 조금씩 첨가하였다. 추가로 15분 후에, 빙욕을 제거하고, 반응물을 32°C로 가열하였다. 이 온도에서 16시간 후에, 반응물을 170 ml의 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기층을 2 x 150 ml의 수, 100 ml의 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(구배 용출: 35:65 → 70:30 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 브로마이드 1.2를 백색 고체(2.83 g, 4.24 mmol, 77%)로서 수득하였다.

[0639] 50 ml의 아세토니트릴 중의 3급-부틸 4-클로로벤조일옥시카마메이트(3.5 g, 12.9 mmol, 3.0 당량)의 용액에 OsO<sub>4</sub>(4% 수용액 1.77 ml, 0.28 mmol, 0.065 당량)를 첨가하였다. 30분 후에, 30 ml의 아세토니트릴 중의 1.2(2.88 g, 4.29 mmol, 1.0 당량)의 용액을 첨가한 다음 즉시 8 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 2일 동안 교반하고, 50 ml의 포화된 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액을 첨가하여 급냉시켰다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교

반하고 이어서 H<sub>2</sub>O(100 ml)로 희석하고 3 x 200 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 100ml로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 실리카젤 상에서 컬럼 크로마토그래피(구배 용출: 35:65 → 60:40 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 카바메이트 **1.3**을 백색 고체(2.76 g, 3.45 mmol, 80%)로서 수득하였다.

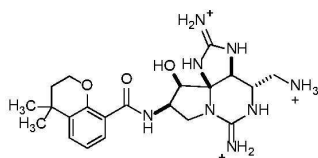
- [0640] 140 ml의 디클로로메탄 중의 **1.3**(2.76 g, 3.45 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(15 ml)을 첨가하였다. 생성 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고 진공 하에서 농축시켜 트리플루오로아세테이트 염 **1.4**를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0641] 실온에서 THF 20 ml 중의 4,4-디메틸크로만-8-카복실산(1.07 g, 5.18 mmol, 1.5 당량)의 용액에 카보닐디이미다졸(0.84 g, 5.18 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응물을 교반한 후에, THF 15 ml 중의 **1.4**(2.42 g, 3.45 mmol, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 시간에 이어서, iPr<sub>2</sub>NEt(2.41 ml, 13.8 mmol, 4.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 30 ml 1N HCl을 첨가하여 급냉시켰다. 수성층을 3 x 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼(구배 용출: 45:55 → 75:25 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 아미드 **1.5**를 백색 고체(2.22 g, 2.5 mmol, 72%)로서 수득하였다.
- [0642] 디메틸포름아미드 20ml 중의 브로마이드 **1.5**(1.81 g, 2.04 mmol, 1.0 당량)의 용액에 실온에서 나트륨 아지드(0.66 g, 10.2 mmol, 5.0 당량)를 첨가하고 생성된 용액을 45°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 200 ml로 희석하였다. 생성 용액을 3 x 100 ml의 H<sub>2</sub>O 및 2 x 100 ml의 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(구배 용출: 50:50 → 75:25 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 아지드 **1.6**을 담황색 고체(1.35 g, 1.58 mmol, 78%)로서 수득하였다.
- [0643] 디클로로메탄 58 ml 중의 화합물 **1.6**(1.32 g, 1.55 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 수(3 ml) 및 요오도벤젠 디아세테이트(750 mg, 2.32 mmol, 1.5 당량)를 순차적으로 첨가하였다. 생성 용액을 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 디클로로메탄(15 ml) 중의 2-아자아다만탄 N-옥실(AZADO)(71 mg, 0.46 mmol, 0.3 당량)의 용액을 7분에 걸쳐 적가하였다. 2상 혼합물을 추가로 40분 동안 격렬하게 교반하였다. 반응을 이소프로필 알콜 10 ml로 급냉시키고 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 MgSO<sub>4</sub>를 소량의 디클로로메탄으로 세척하였다. 헥산(680 ml)을 여액에 서서히 첨가하고 내용물을 실온에서 45분 동안 서서히 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 회백색 고체 1.2 g을 제공하였다. 상기 물질을 아세토니트릴(70 ml)에 용해시켰다. 용액을 4Å 분자체를 사용하여 건조시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 용액 층을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 역상 크로마토그래피(Biotage SNAP Ultra C18 60g, 25 μM 컬럼, 15분에 걸쳐 10 mM 수성 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H와 함께 50:50 → 90:10 MeCN/H<sub>2</sub>O의 구배 흐름으로 용출, 214 nm UV 검출)에 의해 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 케톤 **1.7**을 백색 고체(790mg)로서 수득하였다.
- [0644] 트리플루오로아세트산(7 ml) 및 PdCl<sub>2</sub>(140 mg)를 50 ml의 4:1 MeOH/H<sub>2</sub>O 중의 중간체 **1.7**(720 mg, 0.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. H<sub>2</sub> 기체를 반응 혼합물을 통해 20분 동안 버블링시키고, 그 후 버블링을 중단하고 반응물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2 μm PTFE 주사기 필터를 통해 여과하였다. 플라스크 및 필터를 10 ml의 MeOH로 세척하고 여액을 가열하지 않고 감압 하에서 농축시켜 **1.8**을 제공하였다. 잔사를 20 ml의 0.1N HCl에 용해시키고, 0.2 μm PTFE 주사기 필터를 통해 여과하고 다음 단계에서 임의의 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0645] 플라스크를 PtO<sub>2</sub>(100 mg)로 충전하고 0.1N HCl 20 ml를 첨가하였다. 시스템을 격막으로 밀봉하고 H<sub>2</sub>로 플러싱시켰다. 5분 후에 혼합물이 검게 변하는 것이 관찰되었으며, 20 ml의 0.1N HCl 중의 **1.8**의 미리-여과된 용액을 주사기로 첨가하였다. 추가 4 ml의 0.1N HCl을 사용하여 주사기를 행구고 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2 μm PTFE 주사기 필터를 통해 여과하고 필터를 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시키고, 20 ml의 수성 10 mM 트리플루오로아세트산에 용해시키고, 역상 HPLC(Bonna- Agela Durashell C18, 10 μM, 21 x 250 mm 컬럼, 30분에 걸쳐 10 mM 트리플루오로아세트산과 함께 12:88 → 20:80% MeCN/H<sub>2</sub>O의 구배 흐름으로 용출, 214 nm UV 검출)에 의해 정제시켰다. 20 ml/분의

유량에서, 중간체 **1.9**의 트리스-트리플루오로아세테이트 염은 15-19분의 체류 시간을 가졌고 백색 고체(280 mg, 0.36 mmol, 42%)로서 단리되었다.

[0646] 0.1 M 나트륨 비카보네이트(1.1 ml) 중의 **1.9**(30 mg, 0.038 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0.6 ml의 디메틸포름아미드 중의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일-5-메틸피리딘-2-카복실산(13.4 mg, 0.057 mmol, 1.5 당량)의 용액을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 10 mM 수성 트리플루오로아세트산(3 ml)을 첨가하여 반응을 급냉시키고 역상 HPLC(Bonna-Agela Durashell C18, 10 μM, 21x 250 mm 컬럼, 30분에 걸쳐 10 mM 트리플루오로아세트산과 함께 17:83 → 25:75 MeCN/H<sub>2</sub>O의 구배 흐름으로 용출, 214 nm UV 검출)에 의해 정제시켰다. 20 ml/분의 유량에서, 화합물 7의 비스-트리플루오로아세테이트 염은 21-27분의 체류 시간을 가졌고 백색 고체(20 mg, 0.025 mmol, 66%)로서 단리되었다.

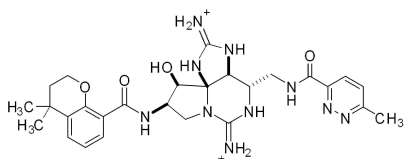
[0647] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.14-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 10.5, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.30 (dd, *J* = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dd, *J* = 6.7, 4.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>에 대한 MS (ES+, *m/z*) 계산치: 562.29; 실측치: 562.30 (MH<sup>+</sup>).

[0648] 상기 반응식 1의 과정과 유사한 과정을 사용하여 하기의 화합물들을 제조하였다:



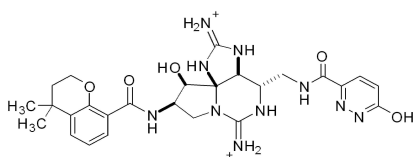
[0649] 화합물 1

[0650] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; D<sub>2</sub>O): δ 7.74 (ddd, *J* = 19.3, 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 13.5, 11.3 Hz, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H); C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>에 대한 MS (ES+, *m/z*) 계산치: 443.25; 실측치: 443.20 (MH<sup>+</sup>).



[0651] 화합물 2

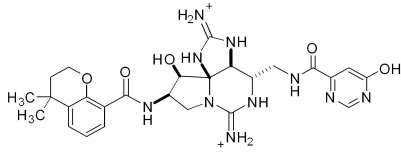
[0652] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.44 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>에 대한 MS (ES+, *m/z*) 계산치: 563.28; 실측치: 563.20 (MH<sup>+</sup>).



[0653] 화합물 3

[0654] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.17 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8,

1.7 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.54 (td,  $J = 5.3, 1.9$  Hz, 2H), 4.34 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 7.4, 2.6$  Hz, 2H), 2.07 (dd,  $J = 6.7, 4.5$  Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $C_{26}H_{33}N_{10}O_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치 565.26; 실측치: 565.20 (MH<sup>+</sup>).

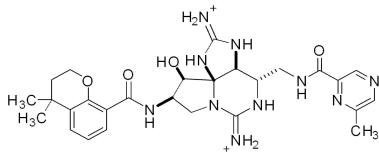


[0655]

화합물 4

[0656]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.50 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.33 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.3, 4.4$  Hz, 1H), 3.79-3.77 (m, 2H), 2.07 (dd,  $J = 6.6, 4.3$  Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $C_{26}H_{33}N_{10}O_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 565.26; 실측치: 565.20 (MH<sup>+</sup>).

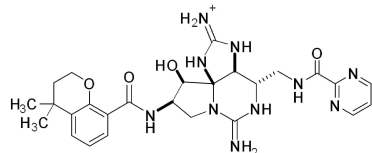


[0657]

화합물 5

[0658]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 6.2, 4.5, 2.0$  Hz, 2H), 4.32 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $C_{27}H_{35}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 563.28; 실측치: 563.20 (MH<sup>+</sup>).

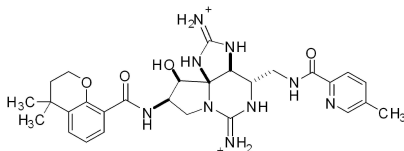


[0659]

화합물 6

[0660]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 9.10 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.36 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 2.07 (dd,  $J = 6.5, 4.2$  Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $C_{26}H_{33}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 549.27; 실측치: 549.30 (MH<sup>+</sup>).



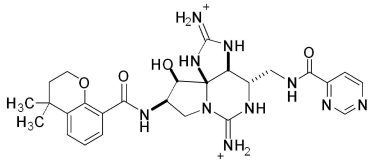
[0661]

화합물 7

[0662]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.14-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.73 (ddd,  $J = 10.5, 6.6, 3.5$  Hz, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.30 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J = 6.7, 4.3$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H),

1.50 (s, 3H);  $C_{28}H_{36}N_9O_4^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 562.29; 실측치: 562.30 (MH<sup>+</sup>).

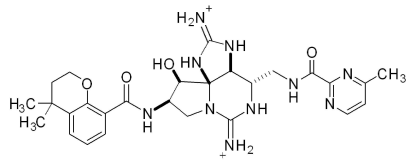


[0663]

화합물 8

[0664]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 9.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.41 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.56 (s, 3H);  $C_{26}H_{33}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 549.27; 실측치: 549.30 (MH<sup>+</sup>).

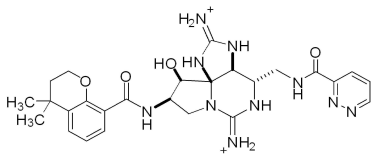


[0665]

화합물 9

[0666]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.02-4.94 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.39 (dd, *J* = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10 (dd, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H);  $C_{27}H_{35}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 563.28; 실측치: 563.20 (MH<sup>+</sup>).

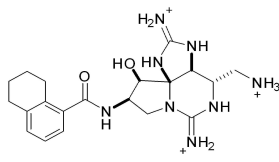


[0667]

화합물 10

[0668]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 9.49 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H);  $C_{26}H_{33}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 549.27; 실측치: 549.30 (MH<sup>+</sup>).

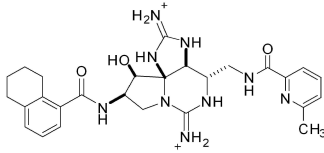


[0669]

화합물 11

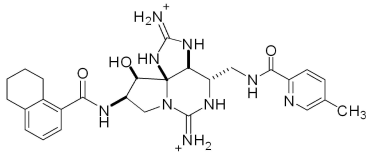
[0670]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7.44-7.23 (m, 3H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.02-2.79 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 4H);  $C_{20}H_{29}N_8O_2^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 413.24; 실측치: 413.20 (MH<sup>+</sup>).



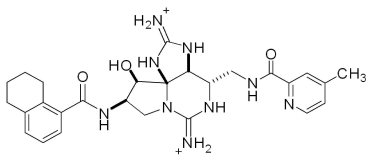
[0671] 화합물 12

[0672]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.06 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.94 (dt,  $J = 6.4, 3.2$  Hz, 4H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 532.28; 실측치: 532.30 ( $\text{MH}^+$ ).



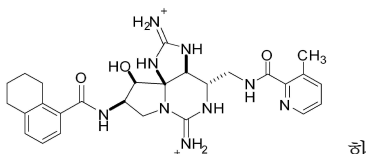
[0673] 화합물 13

[0674]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.05 (t,  $J = 7.0$ , 1H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.96 (dt,  $J = 6.3, 3.1$  Hz, 4H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 532.28; 실측치: 532.30 ( $\text{MH}^+$ ).



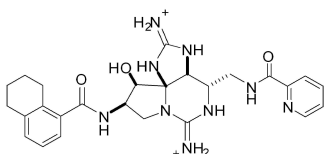
[0675] 화합물 14

[0676]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.73 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 5.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 5.02-4.85 (m, 3H), 4.33 (dd,  $J = 11.2, 8.1$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 7.1$ , 1H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.05-3.29 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.93 (t,  $J = 3.0$  Hz, 4H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 532.28; 실측치: 532.30 ( $\text{MH}^+$ ).



[0677] 화합물 15

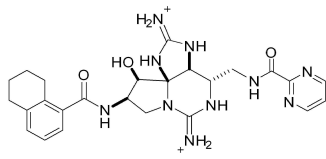
[0678]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.60 (dd,  $J = 4.8, 0.7$  Hz, 1H), 8.05 (dt,  $J = 7.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 4.97-4.85 (m, 3H), 4.37 (dd,  $J = 11.3, 8.4$ , 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 4H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 532.28; 실측치: 532.30 ( $\text{MH}^+$ ).



[0679] 화합물 16

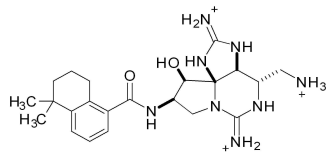
[0680]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.82 (dt,  $J = 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.86-7.81

(m, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 4.94-4.85 (m, 3H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.3$ , 1H), 3.88-3.81(m, 3H), 2.98-2.90 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 4H);  $C_{26}H_{32}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 518.26; 실측치: 518.20 ( $MH^+$ ).



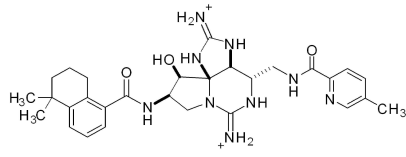
[0681] 화합물 17

[0682]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) :  $\delta$  9.13 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 5.01-4.87 (m, 3H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H);  $C_{25}H_{31}N_{10}O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 519.26; 실측치: 519.30 ( $MH^+$ ).



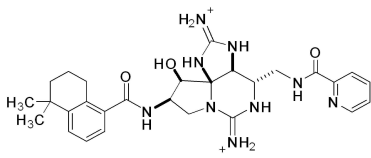
[0683] 화합물 18

[0684]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) :  $\delta$  7.83 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (td,  $J = 8.6, 6.2$  Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.42 (dd,  $J = 11.4, 8.7$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 11.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 11.5, 6.1$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 13.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 13.4, 11.3$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.53 (s, 6H);  $C_{22}H_{33}N_8O_2^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 441.27; 실측치: 441.30 ( $MH^+$ ).



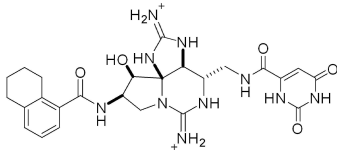
[0685] 화합물 19

[0686]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) :  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.82 (dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.92 (dt,  $J = 5.7, 2.7$  Hz, 2H), 1.53 (s, 6H);  $C_{29}H_{38}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 560.31; 실측치: 560.30 ( $MH^+$ ).



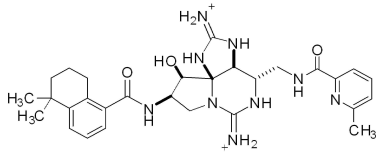
[0687] 화합물 20

[0688]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) :  $\delta$  8.93-8.90 (m, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 5.02-4.94 (m, 3H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.54 (s, 6H);  $C_{28}H_{36}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 546.29; 실측치: 546.30 ( $MH^+$ ).



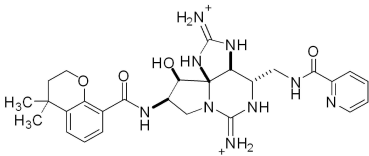
[0689] 화합물 21

[0690]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.44-7.34 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.97-4.84 (m, 3H), 4.38 (dd,  $J = 11.4, 8.5$ , 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 11.4, 5.7$  Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 4H);  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 551.25; 실측치: 551.20 ( $\text{MH}^+$ ).



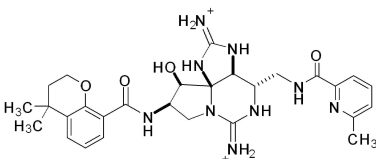
[0691] 화합물 22

[0692]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 12.3, 6.0$  Hz, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.53 (s, 6H);  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_3^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 560.31; 실측치: 560.30 ( $\text{MH}^+$ ).



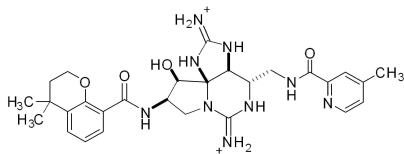
[0693] 화합물 23

[0694]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.85 (dd,  $J = 4.9, 1.1$  Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.34 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.11 (dd,  $J = 6.7, 4.4$  Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_4^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 548.27; 실측치: 548.30 ( $\text{MH}^+$ ).



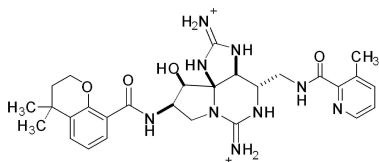
[0695] 화합물 24

[0696]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.16 (t,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.54 (td,  $J = 5.3, 2.1$  Hz, 2H), 4.30 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.4, 4.4$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J = 6.6, 4.3$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.29; 실측치: 562.30 ( $\text{MH}^+$ ).



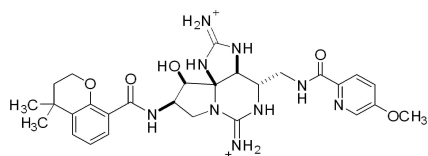
[0697] 화합물 25

[0698]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.34 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.83 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (dd,  $J = 6.5, 4.1$  Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.29; 실측치: 562.30 ( $\text{MH}^+$ ).



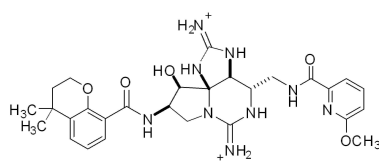
[0699] 화합물 26

[0700]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.9, 4.9$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.37 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 (dd,  $J = 6.4, 3.9$  Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.29; 실측치: 562.30 ( $\text{MH}^+$ ).



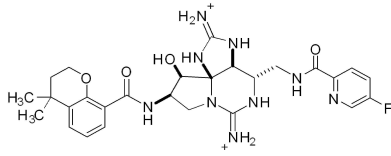
[0701] 화합물 27

[0702]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.28 (dd,  $J = 11.4, 7.6$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 11.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.80 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.08 (dd,  $J = 6.8, 4.6$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 578.28; 실측치: 578.30 ( $\text{MH}^+$ ).



[0703] 화합물 28

[0704]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 8.3, 7.4$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.41 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.6, 4.6$  Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 6.8, 4.1$  Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 578.28; 실측치: 578.30 ( $\text{MH}^+$ ).

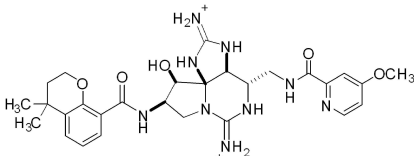


[0705]

화합물 29

[0706]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.43 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 8.12–8.07 (m, 2H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.70–4.67 (m, 2H), 4.43 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.98–3.88 (m, 2H), 2.22 (dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 566.26; 실측치: 566.20 (MH $^+$ ).

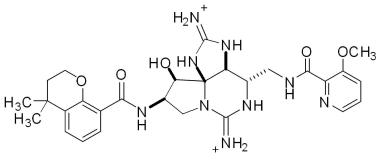


[0707]

화합물 30

[0708]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.79 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 6.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.86–4.82 (m, 1H), 4.65 (dt,  $J = 6.8, 1.5$  Hz, 2H), 4.42 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.10 (dd,  $J = 8.3, 6.6$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 2H), 2.18 (dd,  $J = 6.7, 4.1$  Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 578.28; 실측치: 578.30 (MH $^+$ ).

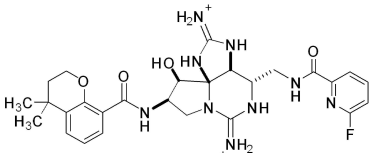


[0709]

화합물 31

[0710]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.56 (dd,  $J = 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 8.10 (td,  $J = 8.8, 1.5$  Hz, 2H), 8.01 (dd,  $J = 8.7, 4.7$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.89–4.84 (m, 1H), 4.68 (dt,  $J = 6.8, 3.6$  Hz, 2H), 4.48 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.13 (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.97–3.87 (m, 2H), 2.22 (dd,  $J = 7.0, 4.3$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{O}_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 578.28; 실측치: 578.30 (MH $^+$ ).

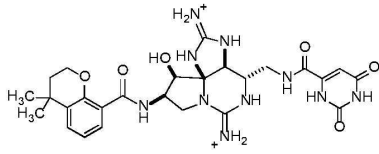


[0711]

화합물 32

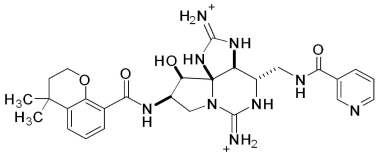
[0712]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.78 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 2H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.89–4.83 (m, 1H), 4.68 (dt,  $J = 6.6, 3.5$  Hz, 2H), 4.47 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 7.0, 4.2$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 566.26; 실측치: 566.30 (MH $^+$ ).



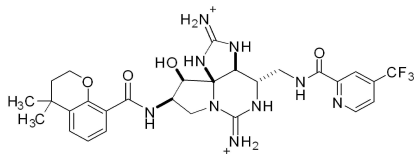
[0713] 화합물 33

[0714]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.92 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H),  $\delta$  7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.55 (td,  $J = 5.3, 2.2$  Hz, 2H), 4.39 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 2.08 (dd,  $J = 6.7, 4.3$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H);  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_6^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 581.26; 실측치: 581.30 (MH $^+$ ).



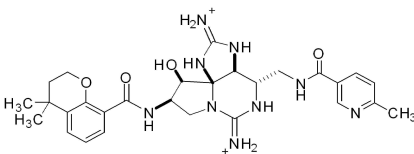
[0715] 화합물 34

[0716]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.18 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.97 (dd,  $J = 5.3, 1.4$  Hz, 1H), 8.65 (dt,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.0, 5.3$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.39 (dd,  $J = 11.4, 7.9$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 9.0, 6.7$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 2.09 (dd,  $J = 7.1, 4.5$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 548.27; 실측치: 548.3 (MH $^+$ ).



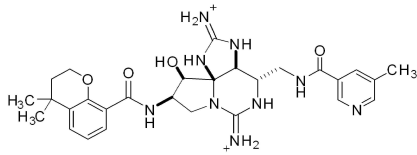
[0717] 화합물 35

[0718]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.23 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (ddd,  $J = 5.0, 0.9, 0.5$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.06 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 7.1, 4.4$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 616.25; 실측치: 616.3 (MH $^+$ ).



[0719] 화합물 36

[0720]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.12 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.78 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.39 (dd,  $J = 11.6, 7.7$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 8.9, 6.3$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.08 (dd,  $J = 6.9, 4.5$  Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.28; 실측치: 562.3 (MH $^+$ ).

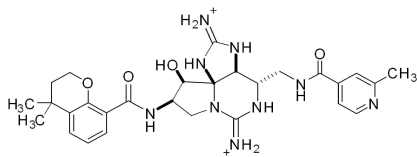


[0721]

화합물 37

[0722]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.90 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.37 (dd,  $J = 11.5, 7.8$  Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.07 (dd,  $J = 6.7, 4.1$  Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.28; 실측치: 562.3 ( $\text{MH}^+$ ).

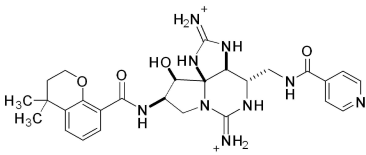


[0723]

화합물 38

[0724]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.02 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.11 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 2H), 4.52 (dd,  $J = 11.3, 7.6$  Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 7.7, 4.2$  Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.24 (dd,  $J = 6.9, 3.9$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.28; 실측치: 562.3 ( $\text{MH}^+$ ).

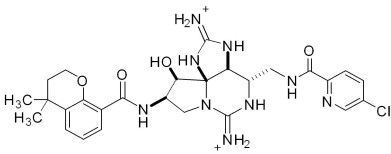


[0725]

화합물 39

[0726]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.14-9.12 (m, 2H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.09 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.50 (dd,  $J = 11.5, 7.6$  Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 7.7, 4.1$  Hz, 2H), 2.22 (dd,  $J = 6.9, 4.1$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 548.27; 실측치: 548.3 ( $\text{MH}^+$ ).

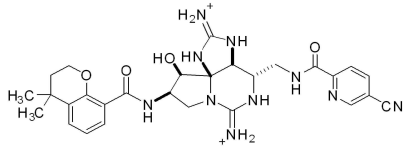


[0727]

화합물 40

[0728]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.81 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.29 (dd,  $J = 11.5, 7.8$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 11.4, 4.6$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.98 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J = 6.6, 4.4$  Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 582.23; 실측치: 582.3 ( $\text{MH}^+$ ).



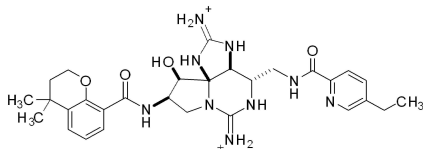
ST-2604

화합물 41

[0729]

[0730]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  9.31 (dd,  $J = 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 8.73 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.44 (dd,  $J = 11.3, 7.7$  Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J = 11.6, 4.5$  Hz, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 2.23 (dd,  $J = 6.8, 4.2$  Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.66 (s, 3H);  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 572.27; 실측치: 573.4 ( $\text{MH}^+$ ).

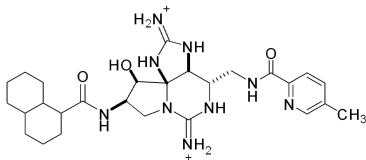


화합물 42

[0731]

[0732]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.54 (ddd,  $J = 6.3, 4.6, 2.0$  Hz, 2H), 4.29 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.92 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.07 (dd,  $J = 6.7, 4.4$  Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_9\text{O}_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 576.30; 실측치: 576.30 ( $\text{MH}^+$ ).

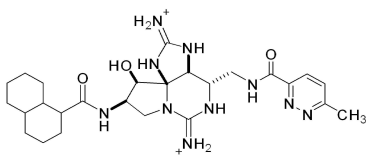


화합물 43

[0733]

[0734]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.76 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.15 (dd,  $J = 11.3, 8.5$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.71 (dd,  $J = 11.3, 5.8$  Hz, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.05-1.23 (m, 15H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 538.33; 실측치: 538.5 ( $\text{MH}^+$ ).

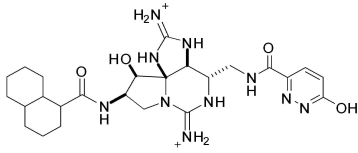


화합물 44

[0735]

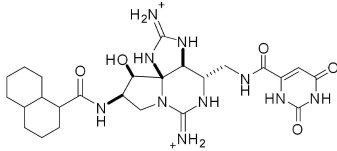
[0736]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.20 (dd,  $J = 11.2, 8.6$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.73 (dd,  $J = 11.3, 5.6$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.05-1.20 (m, 15H);  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 539.32; 실측치: 539.50 ( $\text{MH}^+$ ).



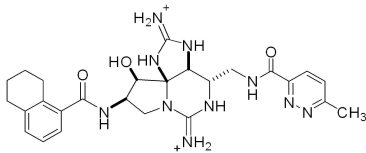
[0737] 화합물 45

[0738]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 0.86$  Hz, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J = 11.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.73 (dd,  $J = 11.3, 5.6$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.01-1.20 (m, 15H);  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 541.30; 실측치: 541.5 ( $\text{MH}^+$ ).



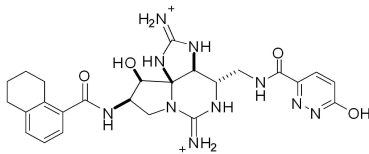
[0739] 화합물 46

[0740]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J = 8.9, 6.9$  Hz, 1H), 3.77-3.56 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.99-1.21 (m, 15H);  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_5^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 557.29; 실측치: 557.30 ( $\text{MH}^+$ ).



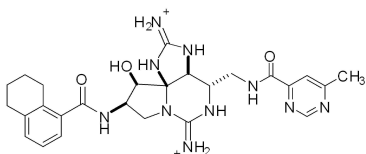
[0741] 화합물 49

[0742]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 3H), 4.94-4.85 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.91 (dt,  $J = 6.4, 3.2$  Hz, 4H);  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_3^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 533.27; 실측치: 533.30 ( $\text{MH}^+$ ).



[0743] 화합물 50

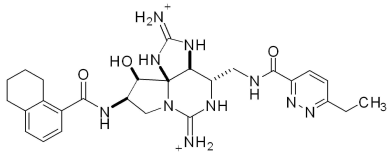
[0744]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 3H), 4.31 (dd,  $J = 11.3, 8.3$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 8.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 4H), 1.89 (dt,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, 4H);  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}^+$  에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 535.25; 실측치: 535.30 ( $\text{MH}^+$ ).



[0745] 화합물 51

[0746]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  8.01 (s, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 4.94-4.84 (m, 3H), 4.33 (dd,  $J = 11.4, 8.3$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.94 (dt,  $J =$

5.8, 2.8 Hz, 4H);  $C_{25}H_{31}N_{10}O_3^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 533.27; 실측치: 533.30 (MH<sup>+</sup>).



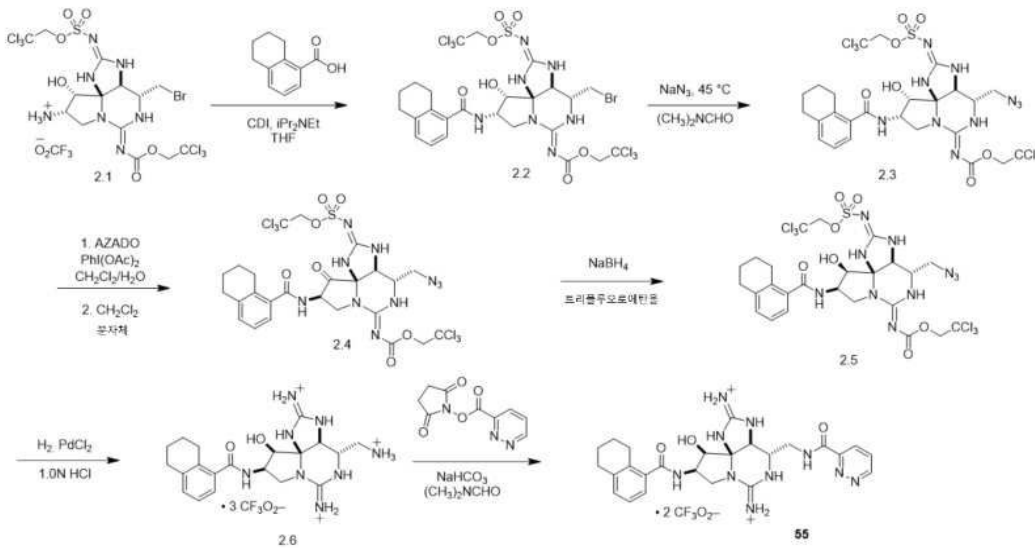
화합물 52

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 4.93-4.84 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 6H), 1.90 (dt, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 4H), 1.38 (t, *J* = 15.3 Hz, 3H);  $C_{28}H_{36}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 546.29; 실측치: 546.40 (MH<sup>+</sup>).

합성 실시예 2

Na<sub>v</sub>1.7의 비수화 케톤 억제제의 제조

[반응식 2]



화합물 55를 반응식 2에 나타난 바와 같이 제조하였다.

실온에서 THF 20 ml 중의 5,6,7,8-테트라하이드로-1-나프탈렌카복실산(0.91 g, 5.18 mmol, 1.5 당량) 용액에 카보닐디이미다졸(0.84 g, 5.18 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응물을 교반한 후에, THF 15ml 중의 **2.1**(2.42 g, 3.45 mmol, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 시간에 이어서 iPr<sub>2</sub>NEt(2.41 ml, 13.8 mmol, 4.0 당량)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 30 ml의 1N HCl을 첨가하여 급냉시켰다. 수성층을 3 x 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 컬럼(구배 용출: 45:55 → 75:25 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 아미드 **2.2**를 백색 고체(2.24 g, 2.6 mmol, 73%)로서 수득하였다.

실온에서 디메틸포름아미드 20 ml 중의 브로마이드 **2.2**(1.76 g, 2.04 mmol, 1.0 당량)의 용액에 나트륨 아지드(0.66 g, 10.2 mmol, 5.0 당량)를 첨가하고 생성 용액을 45°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 200 ml로 희석하였다. 생성 용액을 3 x 100 ml H<sub>2</sub>O 및 2 x 100 ml 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(구배 용출: 50:50 → 75:25 EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 목적하는 아지드 **2.3**을 담황색 고체(1.34 g, 1.62 mmol, 79%)로서 수득하였다.

44 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 **2.3**(1.0 g, 1.21 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 수(2.3 ml) 및 요오도벤젠 디아세

테이트(584.6 mg, 1.81 mmol, 1.5 당량)를 순차적으로 첨가하였다. 생성 용액을 5분 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml) 중의 2-아자아다만탄 N-옥실(AZADO)(55.3 mg, 0.36 mmol, 0.3 당량)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 2상 혼합물을 추가로 15분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서 이소프로필 알콜 8 ml를 첨가하여 반응을 급냉시키고 30분 동안 교반하였다. MgSO<sub>4</sub>를 혼합물에 첨가하여 물을 흡수하였다. 유기층을 여과하고 MgSO<sub>4</sub>를 소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 헥산(550 ml)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 서서히 교반하고 여과하여 회백색 고체 1.0 g을 제공하였다. 이 물질을 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

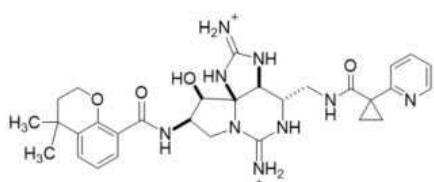
[0757] 조 물질(1.0 g, 1.19 mmol)을 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 ml)에 용해시키고 4Å 분자체를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 분자체를 여과에 의해 제거하고 필터 케이크를 추가의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하였다. 합한 여액을 감압 하에서 증발 건조시켜 **2.4**를 제공하였다. 이 잔사에 트리플루오로에탄올(20 ml)을 첨가하고 생성 용액을 0°C로 냉각시켰다. NaBH<sub>4</sub>(135 mg, 3.57 mmol, 3.0 당량)를 첨가하고 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 트리플루오로에탄올을 감압 하에서 증발시키고 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 수(2:1)로 분배하였다. 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1x)로 추출하고 합한 유기물을 염수(1x)로 세척하고 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 조물질 **2.5**를 제공하였다. 이 물질을 헥산/에틸 아세테이트(2:3)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 470 mg, 0.57 mmol(47% 수율)의 **2.5**(원치 않는 알콜을 회수하고 재처리하여 추가로 15-20%의 **2.5**를 생성시킨다)를 제공하였다.

[0758] MeOH(40 ml) 중의 **2.5**(470 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 수 10 ml를 첨가하였다. 트리플루오로아세트산(5 ml) 및 PdCl<sub>2</sub>(70 mg)를 첨가하고 H<sub>2</sub> 기체를 반응 혼합물을 통해 10분 동안 버블링한 후, 버블링을 중단하고 반응물을 H<sub>2</sub> 분위기 하에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.2 μm PTFE 주사기 필터를 통해 순차적으로 여과하였다. 플라스크 및 필터를 15 ml의 MeOH로 세척하고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 30 ml의 1:2 MeCN/1.0M 수성 HCl에 용해시키고 실온에서 2.5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 15 ml의 10mM 트리플루오로아세트산 수용액에 용해시키고 역상 HPLC(Bonna-Agela Durashell C18, 10 μM, 21 x 250 mm 컬럼, 30분에 걸쳐 10 mM TFA와 함께 10-16% MeCN/의 구배 흐름으로 용출, 214 nm UV 검출)에 의해 정제시켰다. 20 ml/분의 유량에서, **2.6**은 16-22.5분의 체류 시간을 가졌고 상응하는 Tri-TFA 염 **2.6**은 백색 고체(240 mg, 0.31 mmol, 54%)로서 단리되었다.

[0759] 0.1 M 나트륨 비카보네이트(2.4 ml) 중의 **2.6**(60 mg, 0.08 mmol, 1.0 당량)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 0.9 ml의 디메틸포름아미드 중의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일-피리다진 3-카복실산(20.3 mg, 0.091 mmol, 1.2 당량)의 용액을 적가하였다. 빙욕을 제거하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 공정 중 LCMS 분석 샘플을 채취하였으며 반응 완료가 나타났다. 10 mM TFA(3 ml)를 첨가하여 급냉시킨 다음 역상 HPLC(Bonna-Agela Durashell C18, 10 μM, 25 x 250 mm 컬럼, 30분에 걸쳐 10 mM TFA와 함께 10-16% MeCN/의 구배 흐름으로 용출, 214 nm UV 검출)로 정제시켰다. 20 ml/분의 유량에서, 화합물 **55**·2 TFA는 12.5-18.5분의 체류 시간을 가졌고 상응하는 TFA 염은 백색 고체(50 mg, 0.067 mmol, 83%)로서 단리되었다.

[0760] 화합물 **55** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 9.38 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 4.84 - 4.72 (m, 3H), 4.21 (dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (t, *J* = 3.0 Hz, 4H); C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>에 대한 MS (ES+, *m/z*) 계산치: 519.26; 실측치: 519.30 (MH<sup>+</sup>).

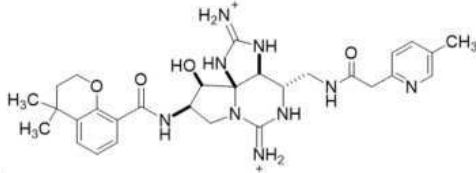
[0761] 상기 반응식 2의 과정과 유사한 과정을 사용하여 하기의 화합물들을 제조하였다:



화합물 **53**

[0763] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.58 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H),

8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J = 11.4, 7.6$  Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H);  $C_{30}H_{40}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 574.32; 실측치: 574.32 (MH<sup>+</sup>).

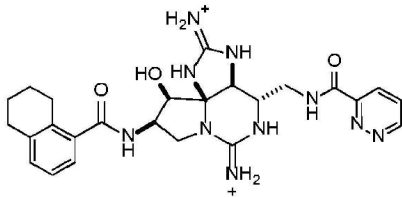


[0764]

화합물 54

[0765]

$C_{29}H_{38}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 576.30; 실측치: 576.32 (MH<sup>+</sup>).

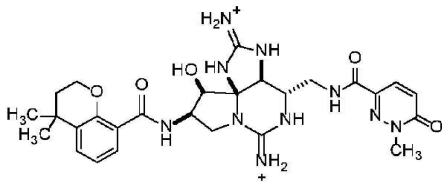


[0766]

화합물 55

[0767]

$^1H$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  9.38 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 4.84 - 4.72 (m, 3H), 4.21 (dd,  $J = 11.4, 8.1$  Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 1.79 (t,  $J = 3.0$  Hz, 4H);  $C_{25}H_{31}N_{10}O_3^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 519.26; 실측치: 519.30 (MH<sup>+</sup>).

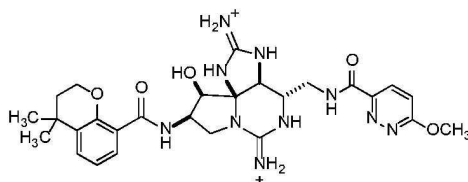


[0768]

화합물 56

[0769]

$^1H$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.15 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.34 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H);  $C_{27}H_{35}N_{10}O_5^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 579.28 실측치: 579.30 (MH<sup>+</sup>).



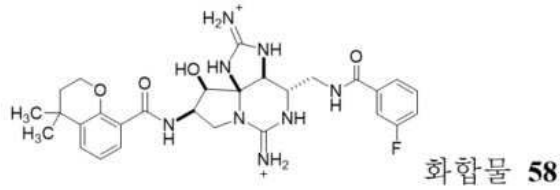
[0770]

화합물 57

[0771]

$^1H$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8.17 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 3H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 4H), 3.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.5, 4.4$  Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H),

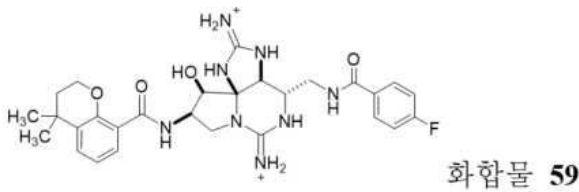
1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ) ;  $C_{27}H_{35}N_{10}O_5^+$  에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 579.28 실측치: 579.30 (MH<sup>+</sup>).



[0772]

[0773] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ) ;  $C_{28}H_{34}FN_8O_4^+$  에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 565.27 실측치: 565.30 (MH<sup>+</sup>).

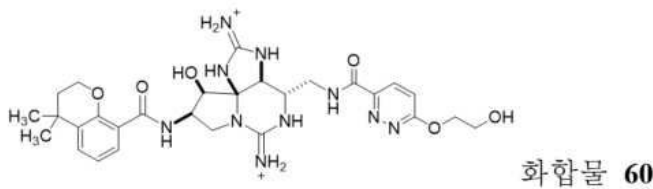
[0773]



[0774]

[0775] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ) ;  $C_{28}H_{34}FN_8O_4^+$  에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 565.27 실측치: 565.30 (MH<sup>+</sup>).

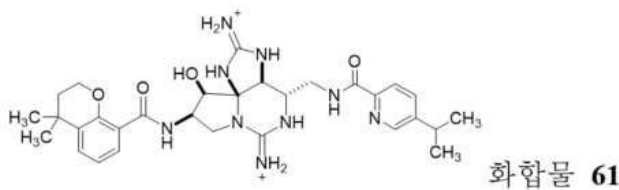
[0775]



[0776]

[0777] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 3H), 4.46 - 4.38 (m, 4H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ) ;  $C_{28}H_{37}N_{10}O_6^+$  에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 609.29 실측치: 609.30 (MH<sup>+</sup>).

[0777]

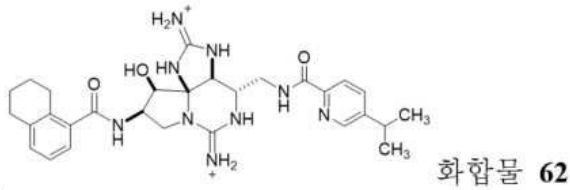


[0778]

[0779] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*

[0779]

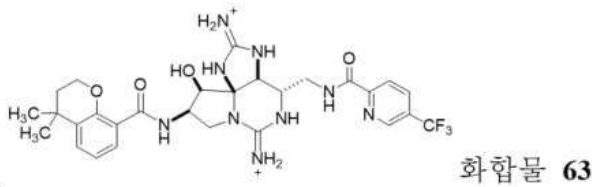
= 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 3H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.38 (d,  $J = 3.2$  Hz, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);  $C_{30}H_{40}N_9O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 590.32 실측치: 590.40(MH<sup>+</sup>).



[0780]

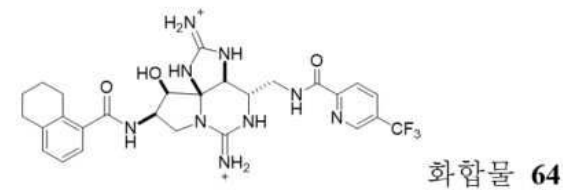
[0781] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 4.83 - 4.71 (m, 3H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). );  $C_{29}H_{38}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 560.31 실측치: 560.40(MH<sup>+</sup>).

[0782]



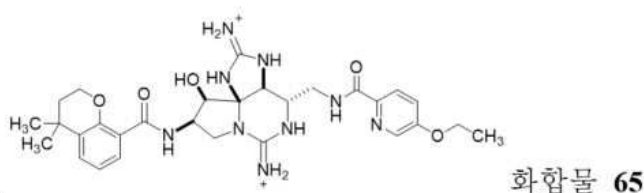
[0783] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 3H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.18 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);  $C_{28}H_{33}F_3N_9O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 616.26 실측치: 616.30 (MH<sup>+</sup>).

[0784]



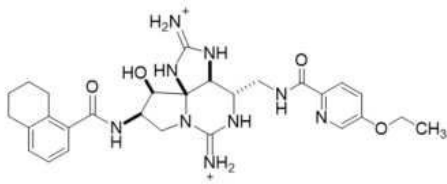
[0785] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 4.83 - 4.73 (m, 3H), 4.16 (dd,  $J = 11.3, 8.0$  Hz, 1H), 3.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 4H);  $C_{27}H_{31}F_3N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 586.25 실측치: 586.30 (MH<sup>+</sup>).

[0786]



[0787] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.35 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.82 -

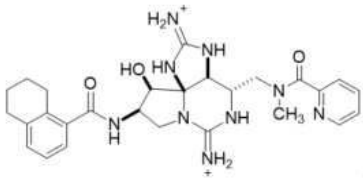
4.74 (m, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.14 (dd,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);  $C_{29}H_{38}N_9O_5^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 592.30 실측치: 592.30 ( $MH^+$ ).



화합물 66

[0788]

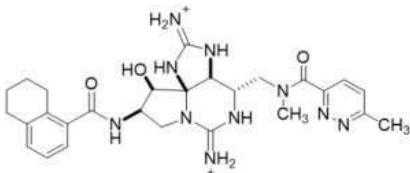
[0789]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 4.80 - 4.72 (m, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 1.86 - 1.73 (m, 4H), 1.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $C_{28}H_{36}N_9O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 562.29 실측치: 562.30 ( $MH^+$ ).



화합물 67

[0790]

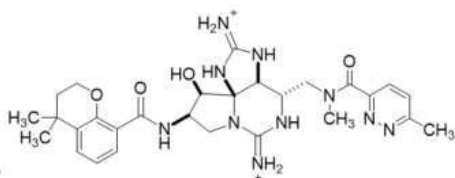
[0791]  $C_{27}H_{34}N_9O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 532.28 실측치: 532.30 ( $MH^+$ ).



화합물 68

[0792]

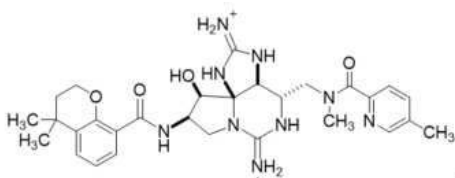
[0793]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 4.89 - 4.77 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.78 (s, 4H);  $C_{27}H_{33}N_{10}O_3^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 547.29 실측치: 547.30 ( $MH^+$ ).



화합물 69

[0794]

[0795]  $C_{28}H_{37}N_{10}O_4^+$ 에 대한 MS (ES+,  $m/z$ ) 계산치: 577.30 실측치: 577.30 ( $MH^+$ ).



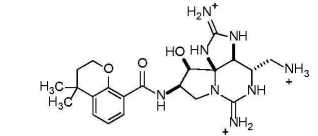
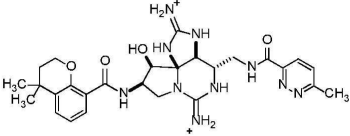
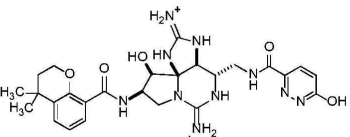
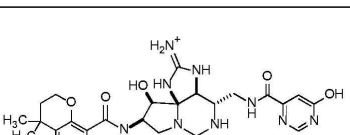
화합물 70

[0796]

- [0797]  $C_{29}H_{38}N_9O_4^+$ 에 대한 MS (ES+, m/z) 계산치: 576.30 실측치: 576.30 (MH<sup>+</sup>).
- [0798] **실시예 2**
- [0799] **Na<sub>v</sub> 억제 분석**
- [0800] Na<sub>v</sub> 1.7 및 Na<sub>v</sub> 1.4를 포함하여, 적합한 인간 Na<sub>v</sub> 나트륨 채널 α-서브유닛을 암호화하는 완전길이 cDNA로 형질 감염된 인간 배아 신장 293 세포(HEK) 또는 중국 햄스터 난소 세포(CHO)에서 전기생리학 실험을 수행하였다.
- [0801] 나트륨 전류를 HEKA EPC 9 증폭기(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Germany)로 전체-세포 배열에서 패치-클램프 기법을 사용하여 측정하거나, 또는 앞서 문헌[Moran. See, Moran O, Picollo A, Conti F (2003) Tonic and phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na channels expressed in Mammalian cells, *Biophys J* 84(5):2999-3006]에 기재된 바와 같이 IonFlux 16 자동 패치 클램프 시스템(Fluxion Biosciences, South San Francisco, USA)을 사용하여 측정할 수 있다. 수동 패치 클램프 실험을 위해, 보로실리케이트 유리 마이크로피펫(Sutter Instruments, Novato, CA)을 실험 용액에서 1.0-2.0 MΩ의 저항을 생성하는 팁 직경으로 끌어당겼다. 세포내 용액의 조성은 (단위: mM): CsF 125, EDTA 10, HEPES 10, NaCl 10이었고, CsOH로 pH를 7.2로 조절하였다. 세포외 용액의 조성은 (단위: mM): NaCl 135, KCl 4.5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10이었고, NaOH로 pH를 7.4로 조절하였다. 피크 전류는 일반적으로 0.5 내지 20 nA였다.
- [0802] 각 독소 유도체의 동결건조 스톱을 -20°C에서 보관하고 기록 전에 외부 용액에 용해시켰다. (+)-삭시톡신 및 (+)-고니오톡신-III는 앞서 공개된 경로에 따라 합성되었다. (Fleming JJ, McReynolds MD, Du Bois J. (+)-saxitoxin: a first and second generation stereoselective synthesis. *J Am Chem Soc.* 2007;129(32):9964-9975; Mulcahy JV, Du Bois J. A stereoselective synthesis of (+)-gonyautoxin 3. *J Am Chem Soc.* 2008;130:12630-12631). 전류 측정을 주사기 추가에 의해 수동으로 제어되는 연속 관류 하에서 기록하였다.
- [0803] EPC 9 패치-클램프 증폭기의 출력을, 차단 주파수가 10 kHz인 내장형 저역 통과 4극 Bessel 필터로 여과하고 20-50 kHz에서 샘플링하였다. 수동 및 자동 기록 둘 모두에 대해, 멤브레인을 -120 내지 -90 mV의 유지 전위에서 유지시켰다. 펄스 자극 및 데이터 획득은 Pulse 소프트웨어(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Germany) 또는 IonFlux 소프트웨어(Fluxion Biosciences, South San Francisco, USA)로 제어되었다. 모든 측정을 실온(약 20-22°C)에서 수행하였다. 기록은 채널의 전압 의존적 특성의 안정화를 허용하기 위해 전체-세포 및 전압-클램프 배열을 설정한 후 적어도 5분 동안 이루어졌다. 전류는 유지 전위로부터 -40 내지 +10 mV의 값까지 10 ms 단계 탈분극에 의해 유도되었다. 채널 활성화 후 피크 전류를 기록하였다. 이들 데이터를 기준선-정규화하고, 독소 농도에 대해 플롯팅하고, Microsoft Excel 소프트웨어에서 분석하였다. 데이터를, IC<sub>50</sub> 값 측정을 위해 1로 설정된 Hill 기울기와 함께 4-매개변수 로지스틱 방정식에 맞추고 평균으로 나타내었다.
- [0804] **표 1 - Na<sub>v</sub> 동형 효능 및 선택성**
- [0805] 표 1 및 표 2에 대해서, 모든 데이터를 HEK 세포에서 측정하였다. 컬럼 1은 HEKA EPC 9 증폭기와 함께 전체-세포 배열에서 패치-클램프 기법을 사용하여 측정되는 바와 같은 Na<sub>v</sub> 1.7에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. 컬럼 2는 HEKA EPC 9 증폭기와 함께 전체-세포 배열에서 패치 클램프 기법을 사용하여 측정되는 바와 같은 Na<sub>v</sub> 1.4에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. 컬럼 3은 컬럼 2에 비해 컬럼 1에 대한 선택도 데이터를 제공한다. ND는 검출할 수 없음을 의미한다. NT는 시험되지 않음을 의미한다.
- [0806] 표 3에 대해서, 선택된 화합물을 Na<sub>v</sub> 1.5에서 활성화에 대해 시험하였다. 모든 데이터를 또한 HEK 세포에서도 측정하였다. 컬럼 1은 표 1 및 표 2에 나타난 Na<sub>v</sub> 1.7에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 반복한다. 컬럼 2는 HEKA EPC 9 증폭기가 있는 전체-세포 배열에서 패치 클램프 기법을 사용하여 측정되는 바와 같은 Na<sub>v</sub> 1.5에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. 컬럼 3은 컬럼 2에 비해 컬럼 1에 대한 선택도 데이터를 제공한다.
- [0807] 표 4에 대해서, 선택된 화합물을 Na<sub>v</sub> 1.6에서 활성화에 대해 시험하였다. 모든 데이터를 또한 HEK 세포에서도 측정하였다. 컬럼 1은 표 1 및 표 2에 나타난 Na<sub>v</sub> 1.7에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 반복한다. 컬럼 2는 HEKA EPC 9 증폭기와 함께 전체-세포 배열에서 패치 클램프 기법을 사용하여 측정되는 바와 같은 Na<sub>v</sub> 1.6에 대한 IC<sub>50</sub> 데이터를 제공한다. 컬럼 3은 컬럼 2에 비해 컬럼 1에 대한 선택도 데이터를 제공한다.

[0808] [표 1]

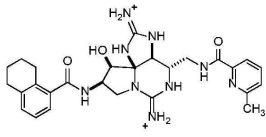
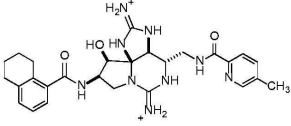
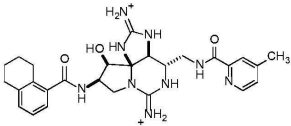
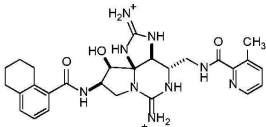
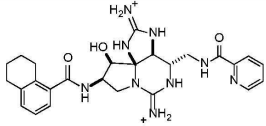
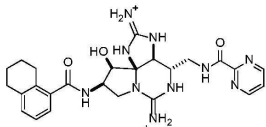
[0809] 화합물

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
1		1.5 $\mu$ M	35 $\mu$ M	23
2		21 nM	260 $\mu$ M	12000
3		100 nM	NT	--
4		78 nM	NT	--

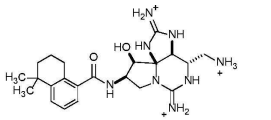
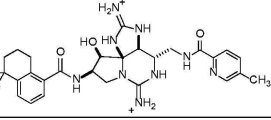
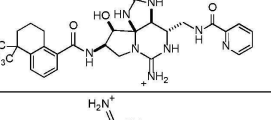
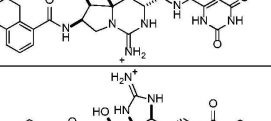
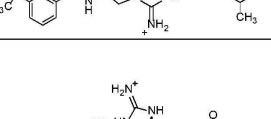
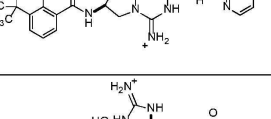
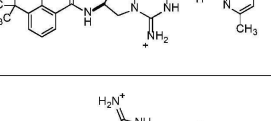
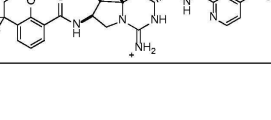
[0810]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
5		40 nM	NT	--
6		18 nM	50 μM	2700
7		13 nM	190 μM	14500
8		23 nM	72 μM	3000
9		29 nM	NT	--
10		44 nM	NT	--
11		388 nM	33.7 μM	85

[0811]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
12		6.5 nM	8.8 μM	1350
13		7 nM	29.4 μM	4200
14		34 nM	61.8 μM	1800
15		2.5 μM	NT	--
16		5 nM	13.6 μM	2700
17		5 nM	1.6 μM	320

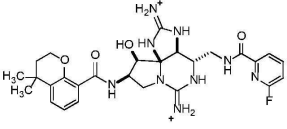
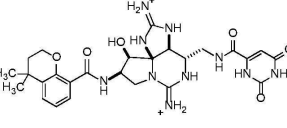
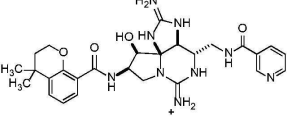
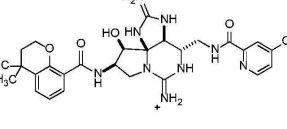
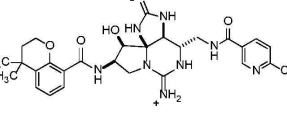
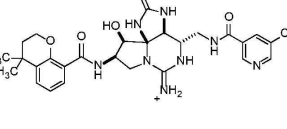
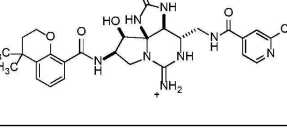
[0812]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
18		500 nM	NT	--
19		21 nM	NT	--
20		10 nM	NT	--
21		17 nM	250 μM	14700
22		15 nM	5.1 μM	340
23		25 nM	275 μM	11000
24		19 nM	150 μM	7890
25		36.5 nM	550 μM	15000

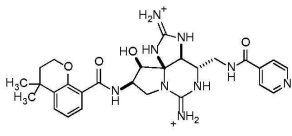
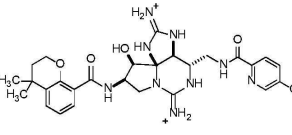
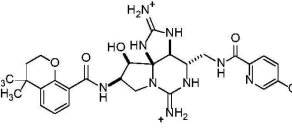
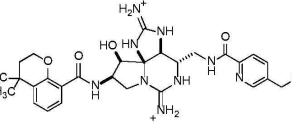
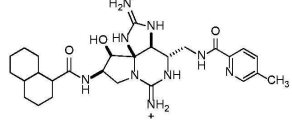
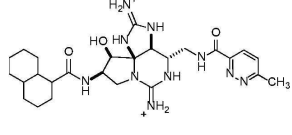
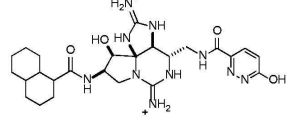
[0813]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
26		7.1 $\mu$ M	NT	--
27		19 nM	520 $\mu$ M	27000
28		70 nM	NT	--
29		34 nM	143 $\mu$ M	4200
30		77 nM	NT	--
31		520 nM	NT	--

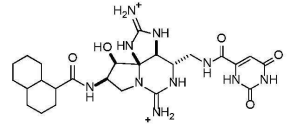
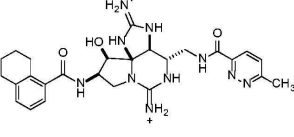
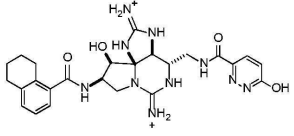
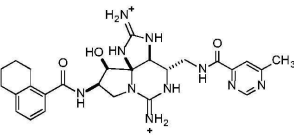
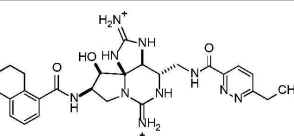
[0814]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
32		60 nM	NT	--
33		27 nM	240 μM	8800
34		51 nM	NT	--
35		500 nM	NT	--
36		63 nM	NT	--
37		176 nM	NT	--
38		114 nM	NT	--

[0815]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
39		72 nM	NT	--
40		25 nM	NT	--
41		35 nM	NT	--
42		24 nM	NT	--
43		13 nM	8 μM	600
44		40 nM	65 μM	1600
45		11 nM	53 μM	4800

[0816]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
46		30 nM	300 μM	10000
49		7 nM	36 μM	
50		24 nM	64 μM	
51		96 nM	NT	--
52		7 nM	29 μM	

[0817]

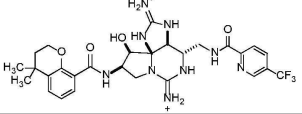
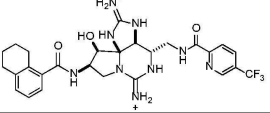
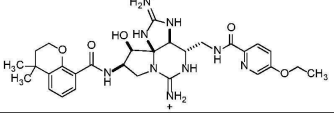
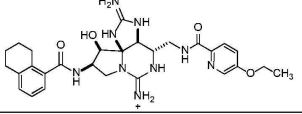
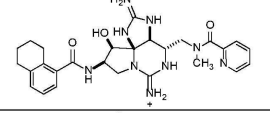
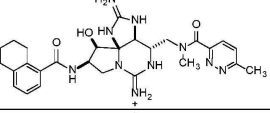
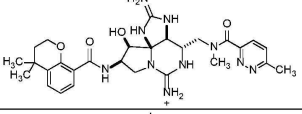
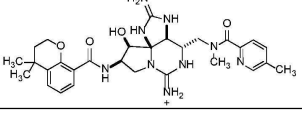
[0818]

[표 2]

[0819] 화합물

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
53		230 nM	NT	==
54		4.7 μM	NT	==
55		9.5 nM	9.4 μM	
56		146 nM	NT	==
57		30 nM	NT	==
58		130 nM	NT	==
59		140 nM	NT	==
60		127 nM	80 μM	
61		60 nM	22.3 μM	
62		14 nM	22.3 μM	

[0820]

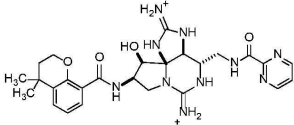
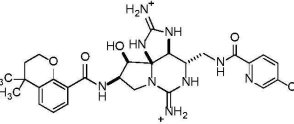
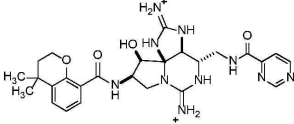
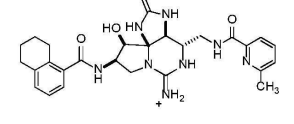
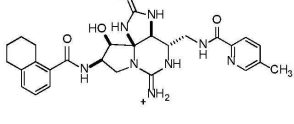
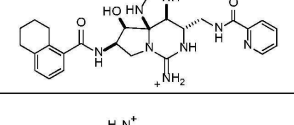
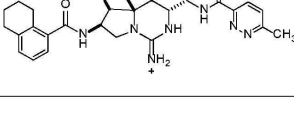
	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.4	3
63		40 nM	73.8 μM	
64		25 nM	210 μM	
65		21 nM	270 μM	
66		37.5 nM	147 μM	
67		43 μM	NT	==
68		3 μM	NT	==
69		12 μM	NT	==
70		20 μM	NT	==

[0821]

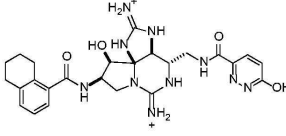
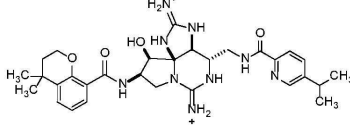
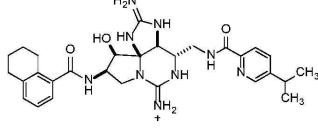
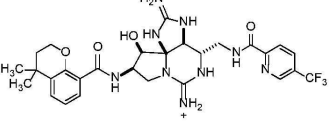
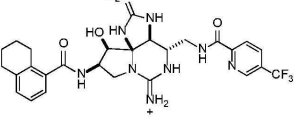
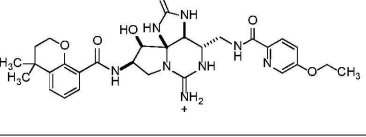
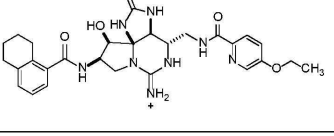
[0822]

[표 3]

[0823] 화합물

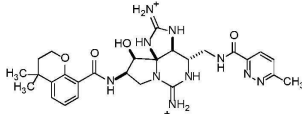
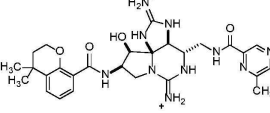
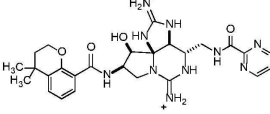
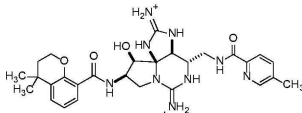
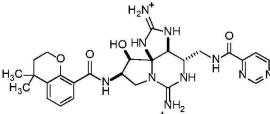
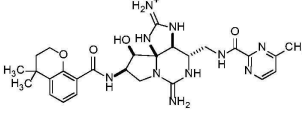
	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
6		18 nM	65 μM	3600
7		13 nM	114 μM	8700
8		23 nM	240 μM	10400
12		6.5 nM	7.3 μM	1100
13		7 nM	44.6 μM	6350
16		5 nM	24.3 μM	4800
49		7 nM	15 μM	

[0824]

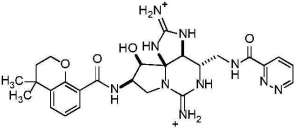
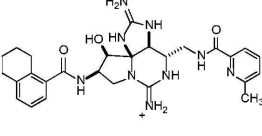
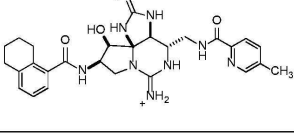
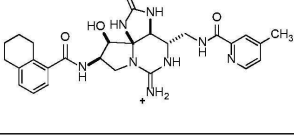
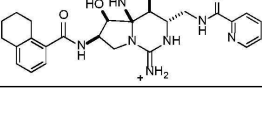
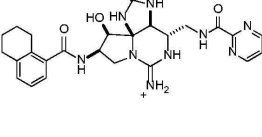
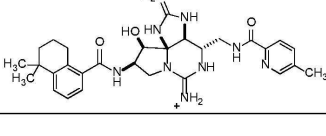
	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.5	3
50		24 nM	39 μM	
61		60 nM	27.1 μM	
62		14 nM	15.7 μM	
63		40 nM	24.7 μM	
64		25 nM	25 μM	
65		21 nM	34 μM	
66		37.5 nM	116.7 μM	

[0825]

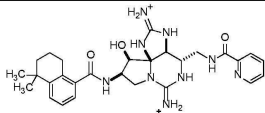
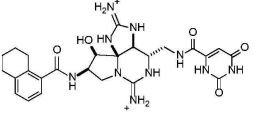
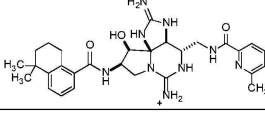
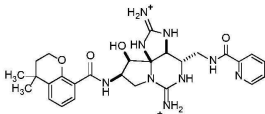
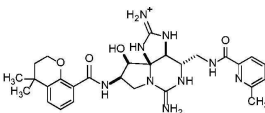
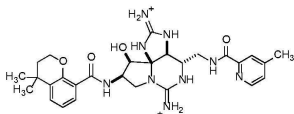
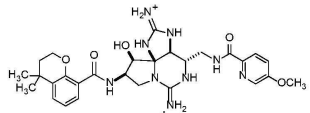
[0826] [표 4]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
2		21 nM	96 μM	4500.0
5		40 nM	170 μM	4000.0
6		18 nM	>25 μM	1380.0
7		13 nM	100 μM	7500.0
8		23 nM	140 μM	6000.0
9		29 nM	10 μM	340.0

[0827]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
10		44 nM	92 μM	2000.0
12		6.5 nM	2.9 μM	445.0
13		7 nM	6 μM	850.0
14		34 nM	7.2 μM	200.0
16		5 nM	1.8 μM	360.0
17		5 nM	121 nM	24.0
19		21 nM	7.3 μM	360.0

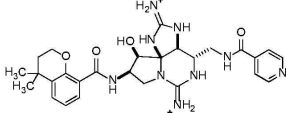
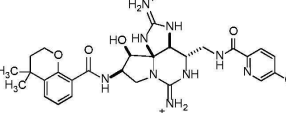
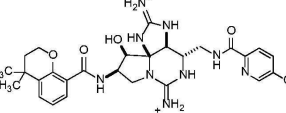
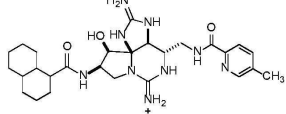
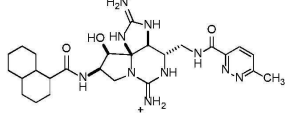
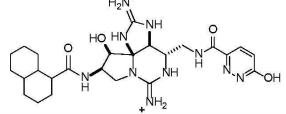
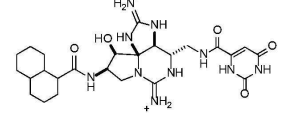
[0828]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
20		10 nM	7.5 μM	750.0
21		17 nM	26 μM	1500.0
22		15 nM	8.8 μM	580.0
23		25 nM	77 μM	3000
24		19 nM	77 μM	4000
25		36.5 nM	160 μM	4300
27		19 nM	100 μM	5200

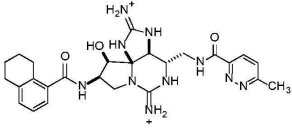
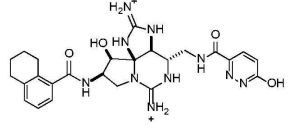
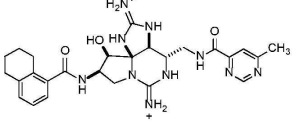
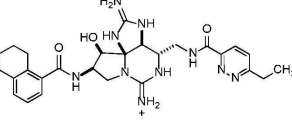
[0829]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
28		70 nM	87 μM	1200
29		34 nM	87 μM	2500
30		77 nM	135 μM	1700
32		60 nM	31 μM	500
33		27 nM	115 μM	4200
34		51 nM	150 μM	2900
36		63 nM	108 μM	1700

[0830]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
39		72 nM	108 μM	1500
40		25 nM	108 μM	4300
41		35 nM	44 μM	1200
43		13 nM	19.2 μM	1470
44		40 nM	107 μM	2650
45		11 nM	27 μM	2450
46		30 nM	93 μM	3100

[0831]

	화합물	1 Nav 1.7	2 Nav 1.6	3
49		7 nM	3.9 μM	560
50		24 nM	7.5 μM	310
51		96 nM	11 μM	110
52		7 nM	12 μM	1710

[0832]

**실시예 3**

[0833]

**분해 분석**

[0834]

화합물 A · 2AcOH, 화학식 I의 화합물에 이의 안정성을 입증하기 위해 특정 분해 조건(산 가수분해, 염기 가수분해, 산화, 가열 및 광분해)을 가하였다.

[0835]

분해 연구를 위해 하기의 UHPLC 조건이 개발되었다:

[0836]

컬럼: Acquity UPLC CSH C18, 2.1 x 150 mm, 1.7 μm, P/N 186005298

[0837]

컬럼 온도: 30℃

[0838]

샘플 온도: 5℃

[0839]

검출 파장: 242 nm

[0840]

이동상 A: 수 중 0.1% 트리플루오로아세트산

[0841]

이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% 트리플루오로아세트산

[0842]

유량: 0.4 ml/분

[0843]

주입 부피: 2.0 μl

[0844]

데이터 수집 시간: 31분

[0845]

재-평형 시간: 7분

[0846]

바늘 세척: 50/50 아세토니트릴/수 구배:

[0847]

[0848] 구매:

시간(분)	%A	%B
0.0	95	5
20.0	75	25
30.0	5	95
31.0	5	95
31.1	95	5
38.0	95	5

[0849]

[0850] 다양한 산화 조건을 조사하였다. 3% 및 0.9% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 둘 모두, 잘 분해되고 식별 가능한 주요 분해물을 형성시키는 것으로 관찰되었다. 화합물 A는 분광학적으로 순수한 것으로 확인되지 않았으며, 작은 피크(~0.04%)가 함께 용출되는 것으로 관찰되었다. 이어서 화합물 A·2AcOH에 40°C에서 아조니트릴 기반 라디칼 개시제 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 및 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산)(ACVA)을 가하였다. 40°C에서 보관된 화합물 A·2AcOH의 대조용 용액을 포함시켜, 용액 온도로 인한 어떠한 치우침도 무효화되도록 하였다. 약 7일 후에, 용액을 분석하였으며, 40°C AIBN 조건이 표적화된 5% 분해를 촉진하는 반면, ACVA는 실질적으로 분해를 일으키지 않는 것으로 관찰되었다. 40°C에서 방법 회석제 중에 보관된 화합물 A·2AcOH의 대조용 용액은 분해를 나타내지 않았다. 모든 산화 결과에 대한 요약은 표 5에 나타난다. 피크 순도 컬럼에서, N은 물질의 공-용출을 지칭한다. 중량% 분해율 식: 100 - %대조용 회수(스트레스가 가해지지 않은 화합물 A·2AcOH와 비교하여)를 사용하여 계산하였다.

[0851] [표 5]

[0852] 화합물 A·2AcOH의 산화 조건 및 표적화된 분해

조건	면적 %	분해 중량%	피크 순도?	USP 분해능
스트레스를 가하지 않음	97.8%	N/A	Y	1.7
3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 24시간	91.2%	7.2%	N	N/A
0.9% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 24시간	96.2%	1.8%	N	N/A
40°C 대조용 표준 7일	97.9%	0.0%	Y	1.7
5 mM AIBN 40°C 7일	94.6%	4.7%	Y	1.5
5 mM ACVA 40°C 7일	96.8%	<1%	Y	1.5

[0853]

[0854] 표 5에 나타난 바와 같이, 40°C에서 7일 동안 5 mM AIBN 조건에 대해 모든 피크 순도 및 USP 분해능 기준이 충족되었다. 또한 스트레스가 가해지지 않은 화합물 A·2AcOH 용액과 40°C에서 7일 동안 5 mM AIBN에 노출된 용액의 오버레이는 화합물 A에 존재하는 불순물이 강도가 증가하는 것을 보였으며, 이는 형성된 분해물이 화합물 A·2AcOH 물질을 나타내고 2차 분해물이 아니라는 증거이다. 따라서 5 mM AIBN(40°C 7일) 조건은 안정성 연구에서 화합물 A의 잠재적인 산화 경로를 나타낸다. 화합물 A·2AcOH에 또한 산 및 염기 가수분해, 광분해 및 열 스트레스를 가하였다. 표 6에 나타난 바와 같이, 열, 광분해 또는 산성 스트레스 하에서 화합물 A의 분해가 실질적으로 없었고, 주변 조건에서 24시간 후에 염기 가수분해에 대해 약 5% 분해가 있었다. 모든 경우에, USP 분해능은 ≥1.5를 충족하였으며 화합물 A 피크는 분광학적으로 순수한 것으로 확인되었다. 피크 순도를, 모든 파장의 흡광도를 동시에 측정하는 UV/Vis 검출기의 일종인 광다이오드 어레이(PDA)로 측정하였다.

[0855] [표 6]

[0856] 화합물 A · 2AcOH에 대한 강제 분해 실험의 요약

조건	분해 중량%	면적 %	PDA에 의한 피크 순도?	USP
스트레스를 가하지 않음	N/A	97.8	Y	1.7
산 가수분해: (0.1N HCl (90/10 수/ACN 중), RT, 24시간)	N/A	97.9	Y	1.7
염기 가수분해: (0.1N NaOH (90/10 수/ACN 중), RT, 24시간)	5.1	94.1	Y	1.6
산화: (5 mM AIBN (90/10 수/ACN 중), 40°C, 7일)	4.7	94.6	Y	1.7
열: (105°C, 7일)	1.5	97.1	Y	1.5
광분해: 350 nm에서 UV: 200 W-시간/m <sup>2</sup> : 가시광선@575 nm: 1.2백만 룩스-시간	1.5	97.8	Y	1.7

[0857]

[0858] 실시예 4

[0859] 래트 및 원숭이 K<sub>2</sub>EDTA 혈장에서의 안정성

[0860] 화합물 A 및 아마이드 가수분해로부터 형성된 화합물 A의 잠재적 대사산물(M2)의 안정성을 래트 또는 원숭이 K<sub>2</sub>EDTA 혈장에서 연구하였다. 화합물 둘 모두의 안정성을 HPLC-MSMS를 사용하여 측정하였다. 화합물 A 및 M2(1 mg/ml)의 모액을 순수한 약물로부터 DMSO 중에서 제조하였다. 1 mg/ml 모액을 표준 곡선 및 QC 실행 용액의 제조에 사용하였다. 화합물 A의 동적 범위는 2.00-2000 ng/ml로부터 설정되었다. M2의 동적 범위는 4.00-4000 ng/ml로 설정되었다. 두 분석물 둘 모두에 대해, 화합물 A의 중수소화된 유사체(화합물 A-d6)를 내부 표준(IS)으로서 사용하였다.

[0861] 샘플/곡선 QC 제조 과정은 하기와 같다:

[0862] 1. 25 µl의 실행 용액을 475 µl의 기질에 첨가하여 곡선 및 QC를 제조한다; 볼텍싱한다.

[0863] 2. 50 µl의 각 표준, QC 또는 샘플을 96-웰 플레이트에 분액한다.

[0864] 3. 블랭크용의 IS가 없는 암모늄 완충제 또는 암모늄 아세테이트 완충제 중의 500 mg/ml 내부 표준 25 µl를 첨가하고, 원심분리하고, 이어서 짧게 볼텍싱한다.

[0865] 4. 250 µl의 아세트로나이트릴을 첨가하여 단백질을 침전시키고, 볼텍싱하고, 짧게 원심분리시킨다.

[0866] 5. 200 µl의 각 상등액을 깨끗한 96웰 플레이트로 옮긴다.

[0867] 6. 100 µl의 H<sub>2</sub>O를 각 웰에 첨가하고, 볼텍싱하고, 짧게 원심분리한다.

[0868] 7. HPLC/MS/MS/장비에 주입한다. 안정성 연구를 위한 HPLC 조건은 하기에 제공된다:

[0869] HPLC 조건(Shimadzu LC-20AD 펌프):

이동상 A: H <sub>2</sub> O + 0.1% 포름산		주입 부피: 1-40 $\mu$ l	
이동상 B: ACN + 0.1% 포름산		컬럼 가열기 온도: 50°C	
세정 용매: DMF (v/v)		자동샘플러 온도: 10°C	
유량: 0.7 ml/분		HPLC 컬럼: Supelco Ascentis RP-Amide, 100x4.6 mm, 3 $\mu$ m OR Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50 mm, 3 $\mu$ m	
펌프 B 출발 농도: 5%구배:			
시간	모듈	사건	매개변수
0.50	펌프	펌프 B	15
2.00	펌프	펌프 B	50
2.10	펌프	펌프 B	95
2.15	펌프	전체 흐름	0.7
2.16	펌프	전체 흐름	1.0
2.80	펌프	펌프 B	95
3.00	펌프	펌프 B	35
3.50	펌프	펌프 B	35
3.75	펌프	펌프 B	95
4.25	펌프	펌프 B	95
4.50	펌프	펌프 B	35
5.00	펌프	펌프 B	35
5.25	펌프	펌프 B	5
6.01	펌프	전체 흐름	1.0
6.02	펌프	전체 흐름	0.7
6.50	시스템	정지	

[0870]

[0871] 안정성 연구를 위한 MS 조건은 하기에 제공된다:

[0872] MS 조건(API-4000):

CAD 기체	10
CUR 기체	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI 전압, V	3000
ESI 온도, °C	700
계면 가열기 (IHE)	ON
DP (디클러스터링 전위)	80
EP (입구 전위)	10
CE (충돌 에너지)	50
CXP (충돌 세포 출구)	12
분석물 전이, m/z (화합물 A)	563.5 → 189.1
분석물 전이, m/z (M2)	444.3 → 190.2
IS (내부 표준) 전이, m/z	588.4 → 511.4
체류 시간, ms	100

[0873]

[0874] 화합물 A에 대해, 주변 조건에서 최대 6시간 동안 벤치탑 안정성을 관찰하였다. 자유-해동(F/T) 안정성이 적어도 n=4 F/T 주기 동안 관찰되었다. 장기간 안정성 실험은 래트와 원숭이에 대해 -70° 에서 대략 34일의 보관 안정성을 입증하였다. 모든 결과를 하기 표 7에 나타낸다. LQC는 저품질 대조군을 지칭하고; MQC는 중간 품질 대조군을 지칭하고; HQC는 고품질 대조군을 지칭한다.

[0875] [표 7]

[0876] 래트 및 원숭이 K<sub>2</sub>EDTA 혈장에서 화합물 A의 안정성

래트 6-시간 벤치탑 안정성			
	공칭 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 정확도%
LQC	6.00	5.16	86.0
MQC	100	87.6	87.6
HQC	1600	1453	90.8
원숭이 6-시간 벤치탑 안정성			
	공칭 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 정확도%
LQC	6.00	6.82	114
MQC	100	113	113
HQC	1600	1820	114
래트 동결-해동 안정성 (n=4 주기)			
	공칭 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 정확도%
LQC	6.00	5.90	98.3
MQC	100	112	112
HQC	1600	1607	100
원숭이 동결-해동 안정성 (n=4 주기)			
	공칭 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 정확도%
LQC	6.00	6.43	107
MQC	100	102	102
HQC	1600	1597	99.7
래트 34-일 LTS (-70°C에서)			
	공칭 농도 (ng/ml)	34 일 농도 (ng/ml)	정확도% (34일째)
LQC	6.00	5.70	95.5
MQC	100	106	105
HQC	1600	1670	103
원숭이 34-일 LTS (-70°C에서)			
	공칭 농도 (ng/ml)	34 일 농도 (ng/ml)	정확도% (34일째)
LQC	6.00	6.33	105
MQC	100	107	107
HQC	1600	1534	95.8

[0877]

[0878] 화합물 M2에 대해, 래트 혈장에서 주변 조건 하에 최대 2시간 동안 및 원숭이 혈장에서 주변 조건 하에 최대 6시간 동안 벤치탑 안정성이 관찰되었다. 자유 해동(F/T) 안정성은 적어도 n=4 F/T 주기 동안 관찰되었다. 장기간 안정성 실험은 래트와 원숭이에 대해 -70° 에서 대략 34일의 보관 안정성을 입증하였다. 모든 결과를 하기 표 8에 나타낸다.

[0879] [표 8]

[0880] 래트 및 원숭이 K<sub>2</sub>EDTA 혈장에서 화합물 M2의 안정성

래트 2-시간 벤치탑 안정성			
	공칭 농도 (ng/ml)	2-시간 벤치탑 농도 (ng/ml)	2-시간 벤치탑 정확도%
LQC	12.0	12.7	106
MQC	200	221	111
HQC	3200	3550	111
원숭이 6-시간 벤치탑 안정성			
	공칭 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 농도 (ng/ml)	6-시간 벤치탑 정확도%
LQC	12.0	13.2	110
MQC	200	190	95.0
HQC	3200	2710	84.6
래트 동결-해동 안정성 (n=4 주기)			
	공칭 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 정확도%
LQC	12.0	11.3	94.3
MQC	200	204	102
HQC	3200	3270	102
원숭이 동결-해동 안정성 (n=4 주기)			
	공칭 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 농도 (ng/ml)	n=4 동결-해동 주기 후 정확도%
LQC	12.0	11.9	98.9
MQC	200	210	105
HQC	3200	3087	96.4
래트 34-일 LTS (-70°C에서)			
	공칭 농도 (ng/ml)	34 일 농도 (ng/ml)	정확도% (34일째)
LQC	12	10.76	89.5
MQC	200	200.25	100.1
HQC	3200	2905	90.8
원숭이 34-일 LTS (-70°C에서)			
	공칭 농도 (ng/ml)	34 일 농도 (ng/ml)	정확도% (34일째)
LQC	12	11.5	97.3
MQC	200	195.9	97.9
HQC	3200	2756.3	86.1

[0881]

[0882] 실시예 5

[0883] 수컷 키노몰구스 원숭이 혈장에서의 안정성

[0884] 수컷 키노몰구스 원숭이 혈장에서 화합물 A 및 화합물 B의 안정성을 실온 및 4°C에서 측정하였다. 용액을 제조하기 위해서, 10 µl 용액(ACN/수(v:v 70:30) 중의 2 µM의 화합물 A 또는 화합물 B 함유)을 190 µl의 신선한 블랭크 기질에 스파이킹하고 볼텍스-혼합한 다음, 각 30 µl의 분액을 안정성 샘플용 폴리에틸렌 바이알에 별도로 옮겼다. 이어서 샘플을 실온 또는 4°C에서 보관하였다. 2시간 후에, 안정성 샘플을 3000 µl IS 용액(내부 표준 용액, ACN 중의 100 ng/ml 텍사메타손, 100 ng/ml 툴부타미드, 100 ng/ml 글리부라이드, 및 100 ng/ml 베라파밀)으로 단백질 침전시키고, 1분 동안 볼텍스-혼합하고, 4°C에서 15분 동안 13000 rpm에서 원심분리하였다. 이 과정을 1시간, 30분 및 10분 시점에서 반복하였다. 0시간에서의 안정성을, 안정성 샘플을 즉시 단백질 침전시킴으로써 측정하였다. 각 시점에서 화합물의 안정성을 3회 시험하였다. 화합물 A 및 화합물 B에 대한 평균 면적비 및 각 시점에 남아있는 분석물의 평균 백분율을 각각 표 9 및 표 10에 나타낸다. 화합물 A 및 화합물 B 둘 모두 원숭이 혈장에서 실온 및 4°C에서 최대 2시간 동안 안정하였다.

[0885] [표 9]

[0886] 실온 및 4℃에서 2시간 동안 수컷 키노몰구스 원숭이 혈장에서 화합물 A의 안정성

시점	실온		4℃	
	평균 면적 비	남아있는 분석물 (%)	평균 면적 비	남아있는 분석물 (%)
0	1.89E-02	100	2.01E-02	100
10분	2.24E-02	119	2.05E-02	102
30분	1.77E-02	93.5	1.79E-02	89.1
1시간	1.74E-02	92.1	2.01E-02	99.8
2시간	1.71E-02	90.7	1.71E-02	84.9

[0887]

[0888] [표 10]

[0889] 실온 및 4℃에서 2시간 동안 수컷 키노몰구스 원숭이 혈장에서 화합물 B의 안정성

시점	실온		4℃	
	평균 면적 비	남아있는 분석물 (%)	평균 면적 비	남아있는 분석물 (%)
0	1.91E-02	100	1.92E-02	100
10분	1.71E-02	89.7	1.82E-02	94.8
30분	1.61E-02	84.5	1.62E-02	84.3
1시간	1.63E-02	85.2	1.65E-02	85.9
2시간	1.86E-02	97.6	1.53E-02	80.0

[0890]

[0891] 실시예 6

[0892] 간세포 안정성 분석

[0893] 화합물의 대사 안정성을, 내재성 청소율을 예측하기 위해 인간, 래트, 마우스 또는 기타 동물 간세포를 사용하여 평가할 수 있다. Human LiverPool™ 20-공여자 및 동물의 저온보존 간세포를 BioreclamationIVT로부터 취득한다. 저온보존된 간세포를 액체 질소 탱크에서 꺼내어 37℃ 수욕에서 해동시킨다. 세포가 바이알 벽에서 떨어지자마자 48 ml의 따뜻한 HT(하이포잔틴-티미딘) 배지로 경사분리한다. 세포를 420 rpm(50 g)에서 4분 동안 원심분리시킨다. 상등액을 제거한 후에, 펠렛을 따뜻한 DMEM 배지(둘베코의 변형된 이글 배지)에 재현탁시킨다. 세포 밀도를 혈구계산기로 카운트한다.

[0894] 분석을 96-웰 미세적정 플레이트에서 수행한다. 화합물을 간세포와 함께 37℃에서 0, 60, 120 및 180분 동안 배양한다. 반응 혼합물(50 μl)은 DMEM 배지에 최종 농도의 1 μM 시험 화합물, 0.5백만 세포/ml 간세포를 함유한다. 각 시점(예를 들어, 0, 1, 2 및 3시간)에서, 내부 표준이 포함된 150 μl의 급냉 용액(100% 아세토니트릴 및 0.1% 포름산)을 각 웰로 옮긴다. 분석 수행능을 검증하기 위해서 미다졸람을 양성 대조군으로 포함시킨다. 플레이트를 밀봉하고 4000 rpm에서 15분 동안 4℃에서 원심분리시킨다. LC/MS/MS 분석을 위해 상등액을 새로운 플레이트로 옮긴다.

[0895] 모든 샘플을 Shimadzu LC-20AD LC 펌프 시스템에 연결된 AB Sciex API 4000 장비를 사용하여 LC/MS/MS에서 분석한다. Waters Atlantis T3 dC18 역상 HPLC 컬럼(20 mm x 2.1 mm)을 사용하여 0.5 ml/분의 유량으로 분석 샘플을 분리한다. 이동상은 수(용매 A) 중 0.1% 포름산과 100% 아세토니트릴(용매 B) 중 0.1% 포름산으로 이루어진다. 용출 조건은 하기에 상세히 기재된다.

시간 (분)	유량 (μl/분)	%A	%B
0	500	98	5
0.30	500	98	5
1.30	500	2	98
1.70	500	2	98
1.71	500	98	5
2.50	500	98	5

[0896]

[0897]

대사 정도를 0-분 대조용 반응 배양과 비교하여, 시험 화합물의 소실로서 계산한다. 초기 속도를 화합물 농도에 대해 계산하고 이를 사용하여  $t_{1/2}$  값을 결정하고, 후속적으로 내재성 청소율,  $CL_{int} = (0.693)(1/t_{1/2}(\text{분}))(ml \text{ 배양/백만 세포})$ 을 결정한다.

[0898]

내재성 청소율을 결정하는 이 방법은 시험 농도가 대사 효소에 대한 화합물의 Michaelis-Menten 상수보다 훨씬 낮다고 가정한다.

[0899]

**실시예 7**

[0900]

**인간 혈장에서 대사 안정성**

[0901]

인간 혈장(K<sub>2</sub>EDTA)을 Bioreclamation IVT로부터 획득하고 분석을 96-웰 미세적정 플레이트에서 수행한다. 반응 혼합물(50 μl)은 최종 농도의 1 μM 시험 화합물을 함유한다. 대사 정도를 0-분 대조용 반응 배양과 비교된 시험 화합물의 소실로서 계산한다. 분석 수행능을 검증하기 위해 프로판텔린을 양성 대조군으로서 포함한다.

[0902]

4개의 시점 각각에서, 내부 표준(양성 ESI 모드의 경우 부세틴)과 함께 250 μl의 급냉 용액(50% 아세토니트릴 및 50% 메탄올)을 각 웰로 옮긴다. 플레이트를 밀봉하고, 볼텍싱하고, 4000 rpm에서 15분 동안 4°C에서 원심분리시킨다. LC/MS/MS 분석을 위해 상등액을 새로운 플레이트로 옮긴다.

[0903]

모든 샘플을 Shimadzu LC-20AD LC 펌프 시스템에 연결된 AB Sciex API 4000 장비를 사용하여 LC/MS/MS에서 분석한다. Waters Atlantis T3 dC18 역상 HPLC 컬럼(10 mm x 2.1 mm)을 사용하여 0.5 ml/분의 유량으로 분석 샘플을 분리시킨다. 이동상은 수(용매 A) 중 0.1% 포름산과 100% 아세토니트릴(용매 B) 중 0.1% 포름산으로 이루어진다. 용출 조건은 하기에 상세히 기재된다.

시간 (분)	유량 (μl/분)	%A	%B
0	500	98	2
0.30	500	98	2
1.40	500	2	98
2.00	500	2	98
2.01	500	98	2
2.50	500	98	2

[0904]

[0905]

시험 화합물의 청소율의 초기 비율을 시간에 대한 남아있는 화합물 %의 세미-로그 플롯의 선형 회귀를 사용하여 계산한다. 이어서 상기 선형 회귀의 제거율 상수(-기울기와 같음)를 사용하여  $t_{1/2}$  값을 결정한다.

[0906]

**실시예 8**

[0907]

**랫트, 원숭이, 및 인간 혈액:원충제 중의 비교 화합물에 대한 수화된 케톤 11S 및 11R 부분입체이성질체의 비**

[0908]

인간, 원숭이 및 랫트 1:1 K<sub>2</sub>EDTA 전혈:원충제(9.2 mM 암모늄 아세테이트, pH 6.8)에 첨가시, 선택된 수화된 케톤("비교 화합물")에 대한 부분입체이성질체(S-C11 및 R-C11)의 비를 측정하였다. 비교 화합물의 모액을 2개의 비교 화합물의 분리된 로트로부터 DMSO 중에서 1 mg/ml로 제조하였다. 각 로트는 상이한 비의 11S 대 11R로 구성되었다. 첫 번째 로트는 11R에 비해 11S가 높았다("높은 11S 물질"). 두 번째 로트는 11S에 비해 11R이 높았다("높은 11R 물질").

[0909]

비교 화합물 (1 mg/ml)의 모액을 표준 곡선 및 QC 실행 용액의 제조에 사용하였다. 높은 11S 물질에서 유래한 실행 용액 및 높은 11R 물질에서 유래한 실행 용액 둘 모두에 대해 하기의 실험 순서를 반복하였다. 전혈을

LQC(저품질 대조군), MQC(중간 품질 대조군) 및 HQC(고품질 대조군) 수준에서 실행 용액으로 스파이킹되기 전에 약 30분 동안 37°C에서 배양하였다. 이어서 이들을 아세트니트릴 침전을 통해 추출하였다.

[0910]

샘플/곡선 QC 제조를 위한 과정은 하기와 같다:

[0911]

1. 25  $\mu$ l의 실행 용액을 475  $\mu$ l의 기질에 첨가하여 곡선 및 QC를 제조한다; 볼텍싱한다.

[0912]

2. 50  $\mu$ l의 각 표준, QC, 또는 샘플을 96-웰 플레이트에 분액한다.

[0913]

3. 블랭크용의 IS(내부 표준)가 없는 암모늄 완충제 또는 암모늄 아세테이트 완충제 중의 4000 mg/ml 내부 표준 25  $\mu$ l를 첨가하고, 원심분리하고, 이어서 짧게 볼텍싱한다.

[0914]

4. 250  $\mu$ l의 아세트니트릴을 첨가하여 단백질을 침전시키고, 볼텍싱하고, 짧게 원심분리시킨다.

[0915]

5. 100  $\mu$ l의 각 상등액을 깨끗한 96웰 플레이트로 옮긴다.

[0916]

6. 100  $\mu$ l의 H<sub>2</sub>O를 각 웰에 첨가하고, 볼텍싱하고, 짧게 원심분리한다.

[0917]

7. HPLC/MS/MS/장비에 주입한다.

[0918]

상기 연구를 위한 HPLC 조건은 하기에 제공된다:

[0919]

**HPLC 조건(Shimadzu LC-20AD 펌프):**

이동상 A: H <sub>2</sub> O + 0.1% 포름산		주입 부피: 1-20 $\mu$ l	
이동상 B: ACN + 0.1% 포름산		컬럼 가열기 온도: 50°C	
세정 용매: 1:1 MeOH:H <sub>2</sub> O (v/v)		자동샘플러 온도: 10°C	
유량: 0.7 ml/분		HPLC 컬럼: Supelco Discovery HS-C18, 2.1x50 mm, 3 $\mu$ m	
구배:			
0.50	펌프	펌프 B Conc.	25
1.98	펌프	전체 흐름	0.7
1.99	펌프	전체 흐름	1.4
2.00	펌프	펌프 B	35
2.25	펌프	펌프 B	95
3.00	펌프	펌프 B	95
3.25	펌프	펌프 B	40
4.00	펌프	펌프 B	40
4.25	펌프	펌프 B	95
4.90	펌프	전체 흐름	1.4
4.95	펌프	전체 흐름	0.7
5.00	펌프	펌프 B	95
5.50	펌프	펌프 B	15
6.00	시스템	정지	

[0920]

[0921]

안정성 연구를 위한 MS 조건은 하기에 제공된다:

[0922] MS 조건 (API-4000):

CAD 기체	12
CUR 기체	10
GAS 1	50
GAS 2	60
ESI 전압, V	5000
ESI 온도, °C	700
계면 가열기 (IHE)	ON
DP (디클러스터링 전위)	80
EP (입구 전위)	10
CE (충돌 에너지)(수화된 케톤 내부 표준(IS))	60, 40
CXP (충돌 세포 출구)	20
분석물 전이, m/z	582.2 - 189.2
IS 전이, m/z	588.4 - 511.6
체류 시간, ms	100

[0923]

[0924]

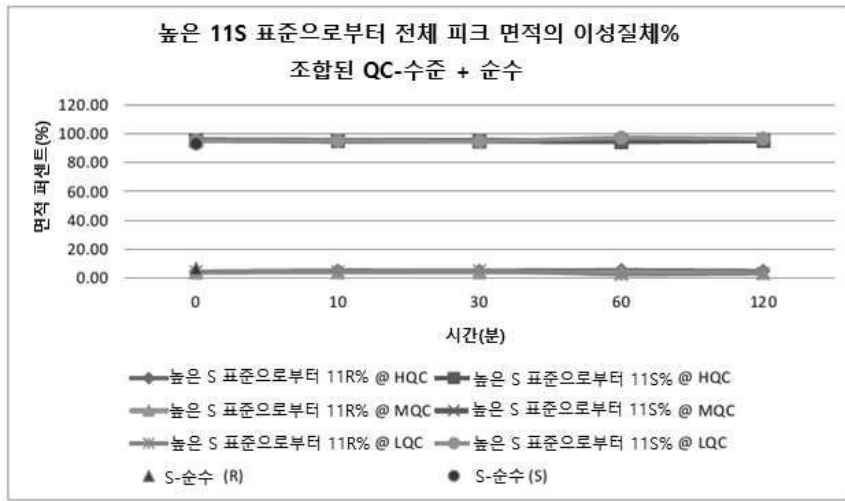
전혈에 첨가시, 비교 화합물의 부분입체이성질체는 에피머화되고 원숭이, 래트 및 인간 전혈 완충제에서 상대적으로 일정한 비로 되었다. 비교 화합물의 C11-R 및 C11-S 평형은 높은 11R 표준 및 높은 11S 표준 둘 모두에 대해 C11-S를 선호하였다. 이 결과는 인간, 래트 및 원숭이 종 전체에서 일관되었다. 이는 도 1A, 1B, 2A, 2B, 3A 및 3B에 도시되어 있다. 도 1A에서, 높은 11S 표준으로부터의 총 피크 면적의 11S 및 11R 이성질체 백분율이 원숭이 혈액의 높은, 중간 및 낮은 품질 대조군에 대해 도시된다. 순수한 높은 11S 물질 중의 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율도 또한 도시된다. 도 1B는 원숭이 혈액의 높은, 중간 및 낮은 품질 대조군에 대한 높은 11R 표준으로부터의 총 피크 면적의 이성질체 백분율이다. 순수한 높은 11R 물질 중의 11S 및 11R 부분입체이성질체의 백분율도 또한 도시된다. 도 1A 및 도 1B에 도시된 바와 같이, 높은 11S 및 높은 11R 표준 둘 모두에서 부분입체이성질체의 비는 혈액에 첨가될 때 실질적으로 일정한 비로 되고 이 평형은 C11-S 부분입체이성질체를 선호한다. 이러한 동일한 효과가 도 2A, 도 2B, 도 3A 및 도 3B에 도시된다. 도 2A는 순수한 높은 11S 물질과 비교된 인간 혈액 중의 높은 11S 표준으로부터의 11S 및 11R 부분입체이성질체의 이성질체 백분율이다. 도 2B는 순수한 높은 11R 물질과 비교된 인간 혈액 중의 높은 11R 표준으로부터의 11S 및 11R 부분입체이성질체의 이성질체 백분율이다. 도 3A 및 도 3B는 래트 혈액에서의 상기 효과를 도시한다. 도 3A는 높은 11S 순수 물질과 비교된 높은 11S 표준의 이성질체 백분율을 도시하고 도 3B는 높은 11R 물질과 비교된 높은 11R 표준의 이성질체 백분율을 도시한다.

[0925]

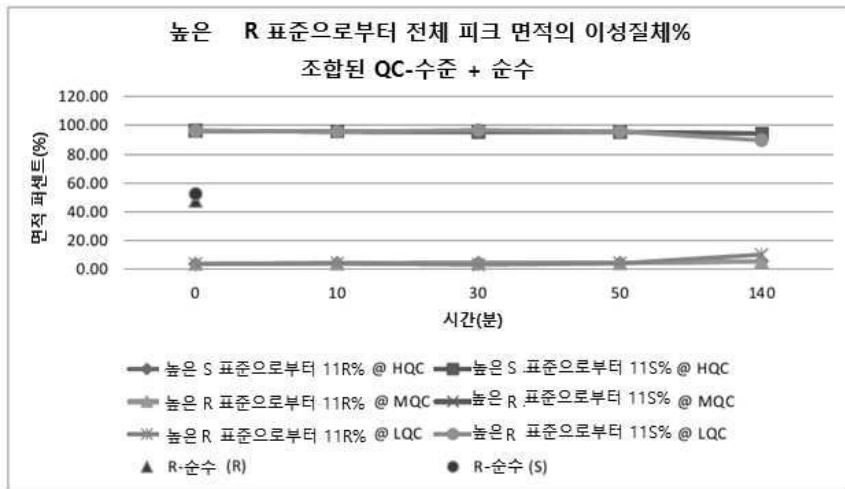
본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 표시된 것처럼 본원에 참고로 포함된다. 청구된 발명의 요지가 다양한 구현예의 관점에서 설명되었지만, 당업자는 이의 진의로부터 이탈되지 않고 다양한 수정, 대체, 생략 및 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 청구된 발명의 요지의 범위는 이의 균등물을 포함한, 하기 청구범위의 범위에 의해서만 제한되는 것으로 의도된다.

도면

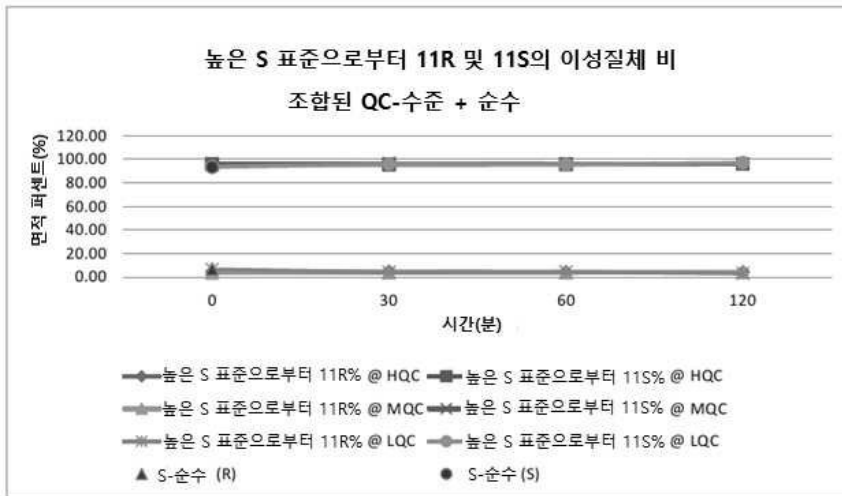
도면1a



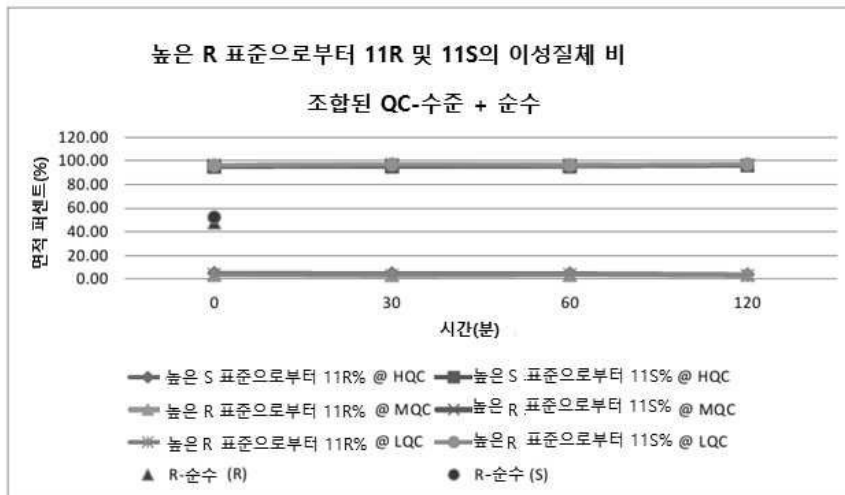
도면1b



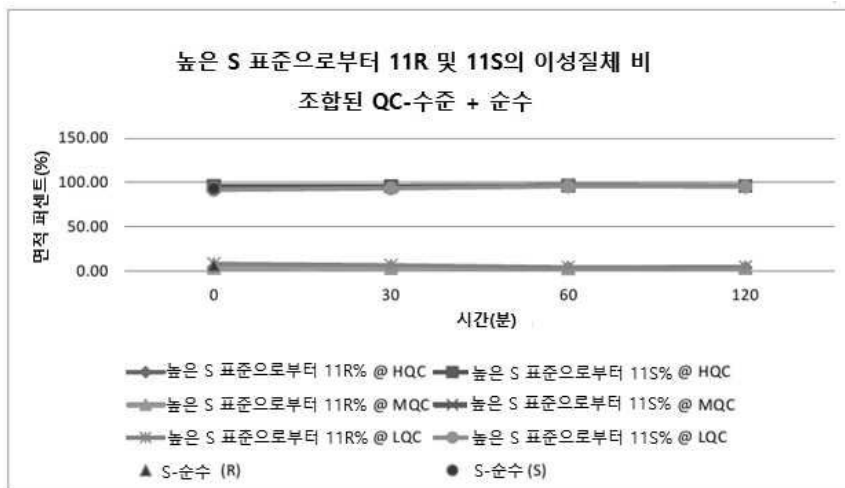
도면2a



도면2b



도면3a



도면3b

