



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0065084
(43) 공개일자 2024년05월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
 A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
 C07F 9/572 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 209/16 (2013.01)
 A61K 31/4045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7008856
- (22) 출원일자(국제) 2022년08월19일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/040922
- (87) 국제공개번호 WO 2023/023347
 국제공개일자 2023년02월23일
- (30) 우선권주장
 63/235,543 2021년08월20일 미국(US)
 63/289,025 2021년12월13일 미국(US)
- (71) 출원인
 테란 바이오사이언시스 인코포레이티드
 미국 10001 뉴욕주 뉴욕 웨스트 28번 스트리트
 507 스위트 피에이치3에이
- (72) 발명자
 클라크, 샘
 미국 10001 뉴욕 뉴욕 웨스트 28번 스트리트 507
 스위트 피에이치3에이
- (74) 대리인
 양영준, 이상남

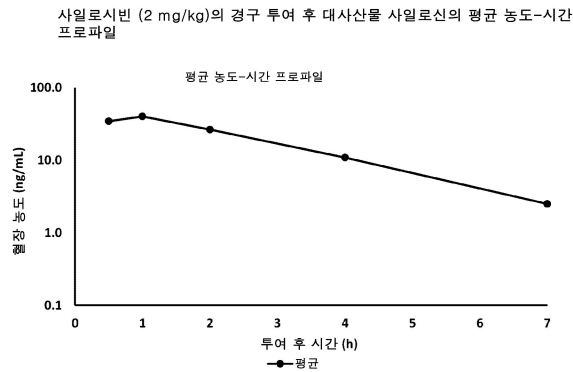
전체 청구항 수 : 총 183 항

(54) 발명의 명칭 사일로신의 전구약물 및 유도체 및 그의 용도

(57) 요약

사일로신의 유도체 (예: 전구약물)인 화합물이 본원에 기재된다. 또한, 사일로신의 증가된 수준이 유익한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지를 위한 본원에서 제공된 화합물의 용도가 본원에 기재된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

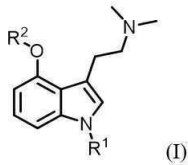
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07F 9/5728 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



여기서:

R^1 은 수소, -OH, 비치환된 또는 치환된 알킬, OR, 또는 C(O)OR이고; 여기서 R은 비치환된 알킬이고;

R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^{6,7}$, $-CH(R^4)OC(O)NR^{6,7}$, $-S(O)_2NR^{6,7}$, $-S(O)_2OR^5$, $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$, $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$, $-CH(R^4)OP(O)(OR^{11})(OR^{12})$, 또는 $-Si(R^3)(R^4)(R^5)$ 이고;

R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되거나; 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되고;

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되고;

R^{11} 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환되고;

R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 아릴, 할로젠, $-SR^{13}$, $-OR^{13}$, $-NR(R^{18})R^{19}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, 또는 $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$ 로 치환되고;

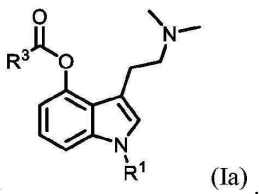
R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , 또는 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B 로 치환되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B 로 치환되거나; 또는 R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 각각 비치환되거나 하나 이상의 R^B 로 치환되고;

R^B 는 각각 독립적으로 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $NHC(O)OR^{18}$, 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 5

제4항에 있어서, R^3 이 하나 이상의 치환체 R^A 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, R^3 은 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 7

제6항에 있어서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 8

제4항 또는 제5항에 있어서, R^3 은 $-C(O)OR^{13}$ 으로 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물,

또는 동위원소체.

청구항 9

제8항에 있어서, R¹³은 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 10

제8항에 있어서, R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 11

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 12

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

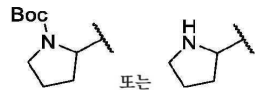
청구항 13

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 벤조일, 페닐, 또는 NH-Boc로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.


청구항 14

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

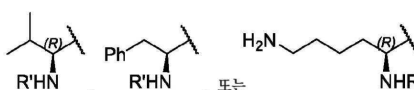
청구항 15

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은  인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 16

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은  이고, 여기서 R^C는 천연 아미노산 측쇄이고, R'은 수소 또는 -Boc인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 17

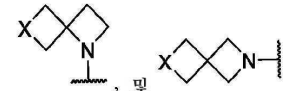
제16항에 있어서, R³은  인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매 화물, 또는 동위원소체.

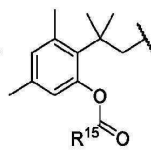
청구항 19

제18항에 있어서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페



라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매 화물, 또는 동위원소체.

청구항 20



제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 21

제4항 또는 제5항에 있어서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 24

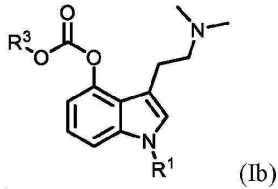
제23항에 있어서, R³은 치환된 페닐인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 25

제24항에 있어서, R³은 -OC(O)R¹⁸로 치환된 페닐이고, 여기서 R¹⁸은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 26

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 27

제26항에 있어서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 28

제26항 또는 제20항에 있어서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 29

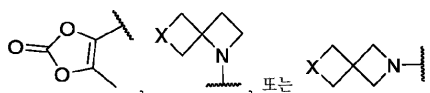
제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷ [N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 30

제29항에 있어서, R³은 헤테로시클릴알킬로 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 31

제30항에 있어서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



로 치환된 알킬이고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 32

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 하나 이상의 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 33

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 2개의 -OC(O)R¹⁵로 치환된 이소프로필이고, 여기서 R¹⁵는 각각 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 34

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 35

제34항에 있어서, R³은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 36

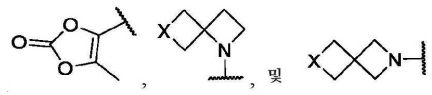
제26항 또는 제27항에 있어서, R³은 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 37

제26항 또는 제27항에 있어서, R³은 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 38

제37항에 있어서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 39

제37항에 있어서, R³은 옥세타닐인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 40

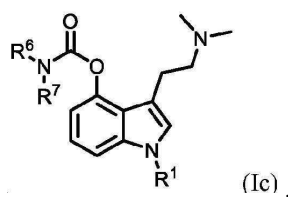
제26항 또는 제27항에 있어서, R³은 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 41

제26항 또는 제27항에 있어서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 42

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ic)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 43

제42항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴,

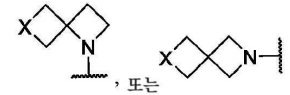
또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 44

제42항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 45

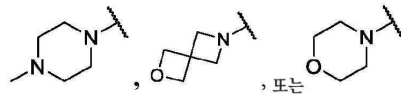
제44항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피



페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 또는 를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 46

제45항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 를 형성하는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.



청구항 47

제42항 또는 제43항에 있어서, R⁶은 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 48

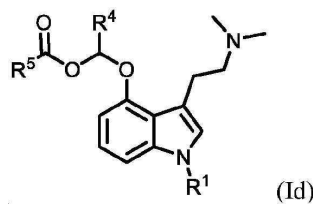
제47항에 있어서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 49

제47항에 있어서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 50

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Id)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 51

제50항에 있어서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, R⁴는 수소 또는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 53

제52항에 있어서, R⁴는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 54

제52항에 있어서, R⁴는 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 55

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 56

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 57

제56항에 있어서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 58

제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 59

제58항에 있어서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 60

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 C(O)OR¹³으로 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 61

제60항에 있어서, R¹³은 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 62

제60항에 있어서, R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또

는 동위원소체.

청구항 63

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 64

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 65

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 66

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 67

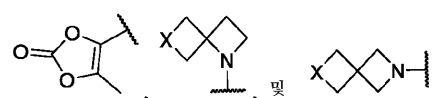
제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 68

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 69

제68항에 있어서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,

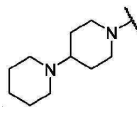


로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 70

제68항에 있어서, R⁵는 임의로 치환된 피페리디닐인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 71

제68항에 있어서, R⁵는 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 72

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 73

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 74

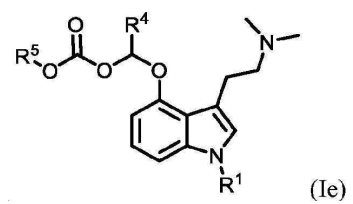
제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 75

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 t-부틸, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHC(O)CH₃, 또는 -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHC(O)OCH₂CH₃인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 76

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ie)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 77

제76항에 있어서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 79

제78항에 있어서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 80

제76항 또는 제77항에 있어서, R⁴는 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 81

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 82

제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 83

제82항에 있어서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 84

제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 85

제84항에 있어서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 86

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 87

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 88

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 89

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각

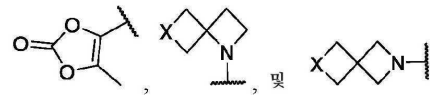
독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 90

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 91

제90항에 있어서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 92

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 93

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 94

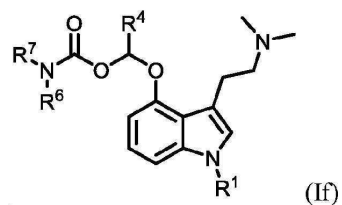
제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 95

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 모르폴리닐, 이소프로필, 또는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 96

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (If)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 97

제96항에 있어서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 99

제98항에 있어서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 100

제96항 또는 제97항에 있어서, R⁴는 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 101

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 102

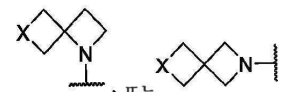
제101항에 있어서, R⁶이 수소 또는 메틸이고, R⁷은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 103

제96항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 104

제103항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피

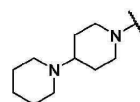


페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 105

제103항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 피페리디닐을 형성하는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 106

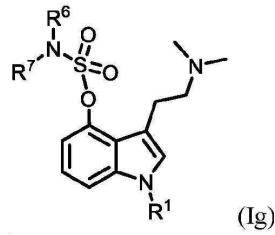


제103항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 를 형성하는 것인, 화합물 또는 제약상

허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 107

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ig)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 108

제107항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 109

제107항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 110

제107항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 111

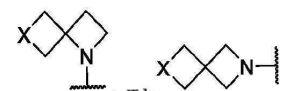
제107항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 112

제107항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 113

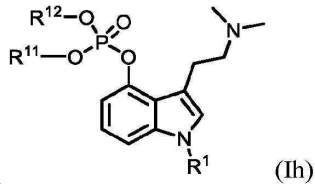
제112항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피



페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 또는 를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 114

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ih)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 115

제114항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소 또는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 117

제115항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷ [N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 118

제114항 또는 제115항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 119

제93항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 120

제114항 또는 제115항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 121

제114항 또는 제115항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -OC(O)OR¹⁶으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁶은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 122

제121항에 있어서, R¹⁶은 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 123

제121항에 있어서, R¹⁶은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 124

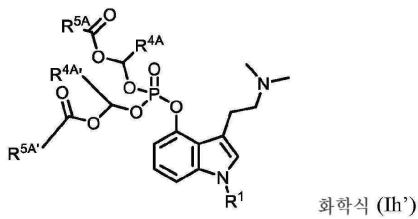
제89항 또는 제114항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 125

제89항 또는 제114항에 있어서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 126

제114항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ih')의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



여기서 R^{4A} 및 R^{4A'}는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{5A} 및 R^{5A'}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환됨.

청구항 127

제126항에 있어서, R^{4A} 및 R^{4A'}는 각각 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 128

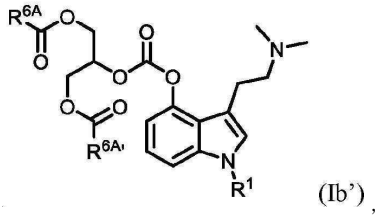
제126항 또는 제127항에 있어서, R^{5A} 및 R^{5A'}는 각각 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 129

제126항 또는 제127항에 있어서, R^{5A} 및 R^{5A'}는 각각 이소프로필 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 130

제26항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ib')의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



여기서 R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임.

청구항 131

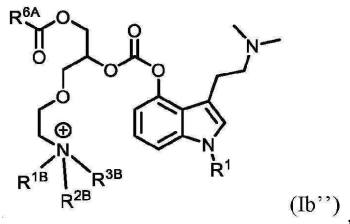
제130항에 있어서, R^{6A} 및 R^{6A'}는 각각 독립적으로 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇, C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 132

제130항 또는 제131항에 있어서, R^{6A} 및 R^{6A'}는 동일한 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 133

제26항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ib'')의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



여기서 R^{6A}, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임.

청구항 134

제133항에 있어서, R^{6A}는 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇, C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 136

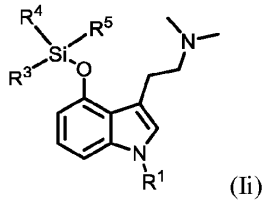
제135항에 있어서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 137

제135항에 있어서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 138

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (Ii)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 139

제138항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 140

제138항 또는 제139항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 141

제138항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷ [N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰ (OR²¹)로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 142

제138항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 143

제142항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 144

제142항에 있어서, R³, R⁴ 및 R⁵는 동일한 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 145

제142항에 있어서, R³ 및 R⁴는 메틸, 에틸 또는 이소프로필인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 146

제145항에 있어서, R⁵는 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 147

제142항에 있어서, (i) R^3 및 R^4 는 메틸이고, R^5 는 에틸이거나; (ii) R^3 , R^4 및 R^5 는 이소프로필이거나; 또는 (iii) R^3 , R^4 및 R^5 는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 148

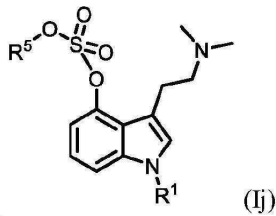
제89항 또는 제138항에 있어서, R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 헤테로알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 149

제89항 또는 제138항에 있어서, R^3 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 150

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 (Ij)의 구조를 갖는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



청구항 151

제150항에 있어서, R^5 는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 152

제150항 또는 제151항에 있어서, R^5 는 비치환된 또는 치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 153

제150항 또는 제151항에 있어서, R^5 는 하나 이상의 치환체 R^A 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 154

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 비치환된 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 155

제154항에 있어서, R^5 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는

-C₁₀H₂₁인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 156

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 --C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 157

제156항에 있어서, R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 158

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 159

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 160

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 161

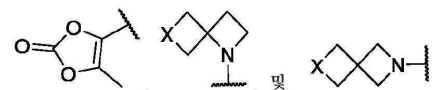
제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 162

제150항 또는 제151항에 있어서, R⁵는 헤테로시클릴알킬인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 163

제162항에 있어서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



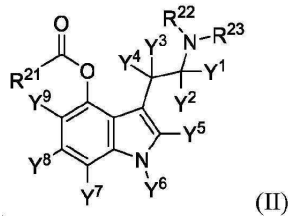
로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 164

제1항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 수소인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 165

화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



여기서:

R^{21} 은 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬 내의 수소 중 하나 이상은 임의로 중수소로 치환되고;

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , 및 Y^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

여기서 R^{21} 이 CH_3 이고, R^{22} 및 R^{23} 이 중수소를 포함하지 않는 경우, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , 및 Y^9 중 적어도 하나는 중수소임.

청구항 166

제111항에 있어서, R^{21} 이 $-CH_3$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 167

제111항에 있어서, R^{21} 이 $-CD_3$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 168

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 및 R^{23} 이 각각 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 169

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 및 R^{23} 중 적어도 하나가 중수소를 포함하는 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 170

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 및 R^{23} 중 하나가 $-CD_3$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 171

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 및 R^{23} 은 둘 다 $-CD_3$ 인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 172

제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 은 D인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 173

제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y³은 D인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 174

제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y¹ 및 Y²는 각각 D인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 175

제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y³ 및 Y⁴는 각각 D인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 176

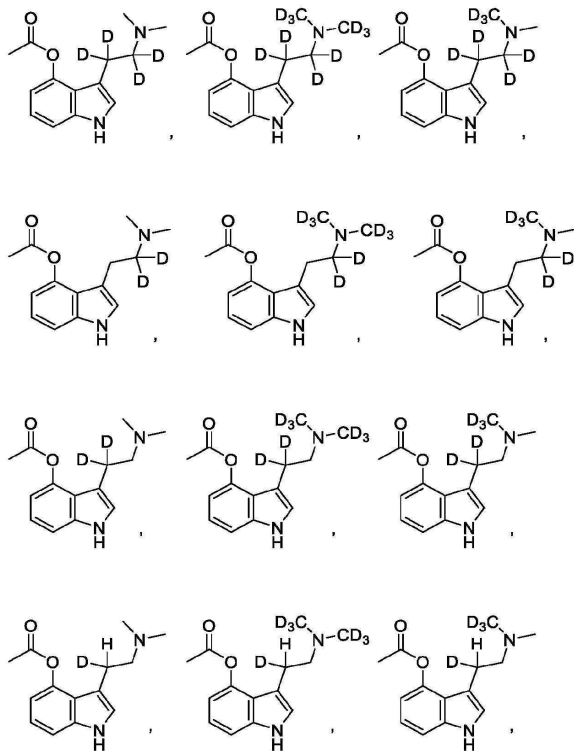
제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y¹, Y², Y³, 및 Y⁴는 각각 D인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

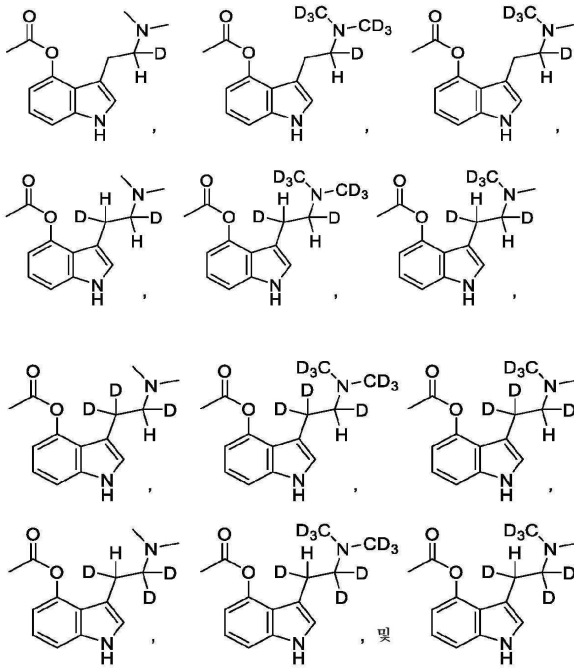
청구항 177

제111항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, Y⁶은 H인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 178

제111항에 있어서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:



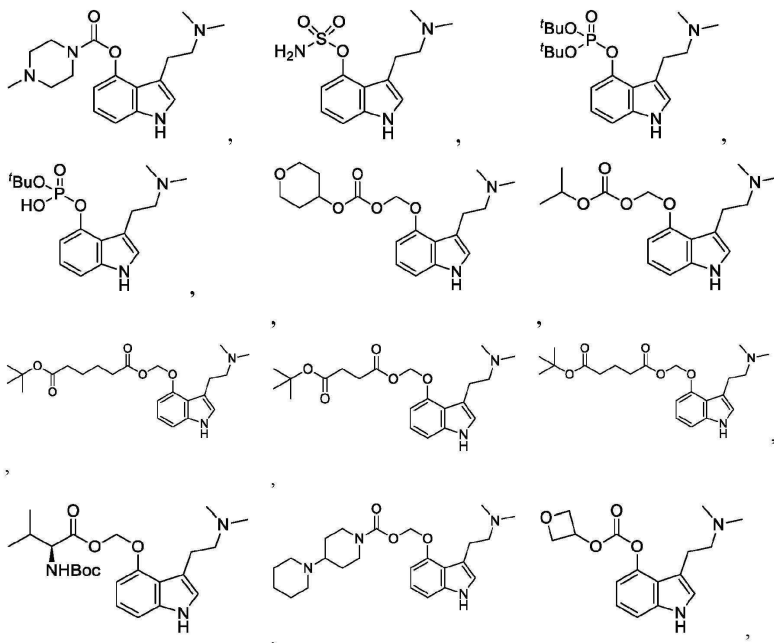


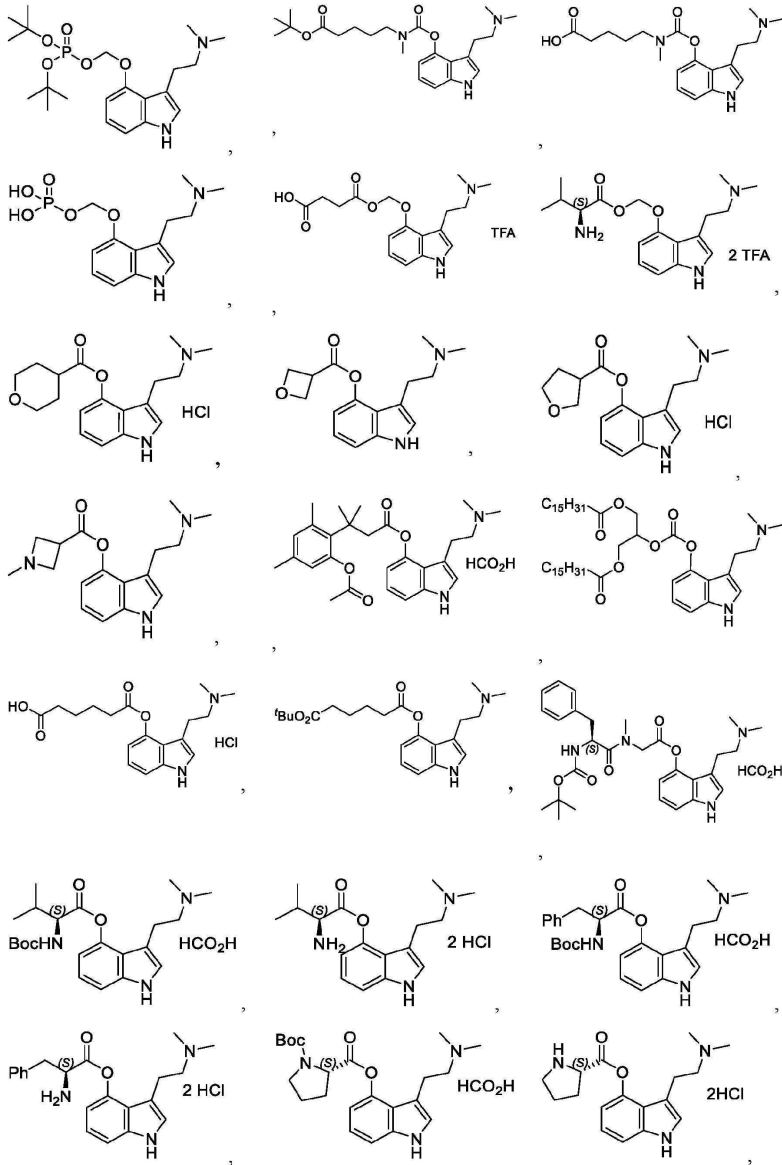
청구항 179

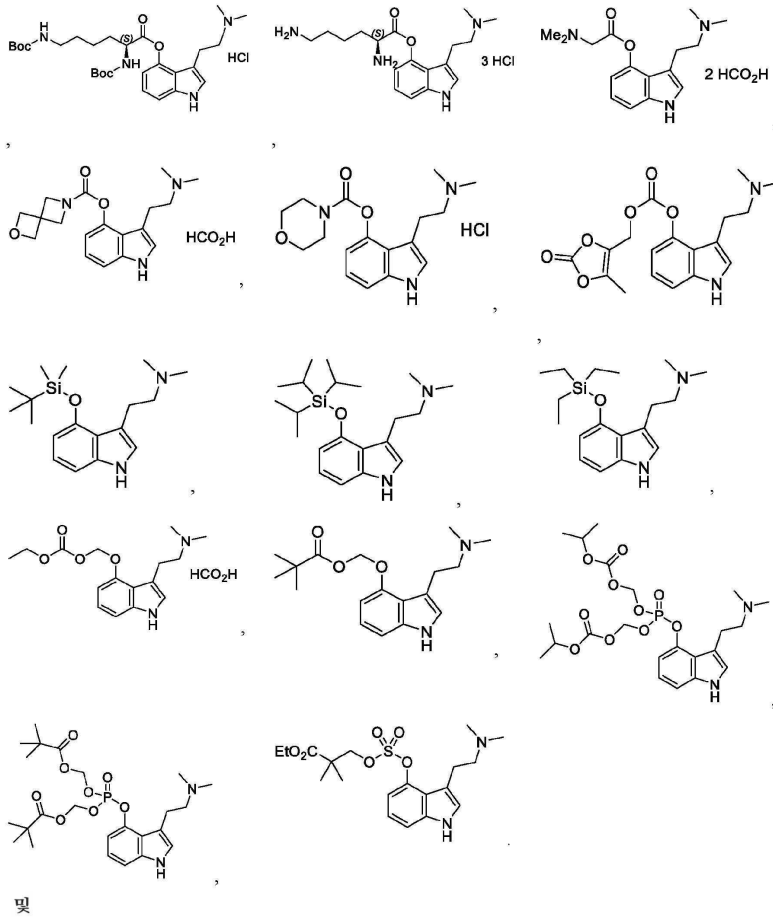
제1항에 있어서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체.

청구항 180

제1항에 있어서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체:







청구항 181

제1항 내지 제180항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 182

사일로신의 증가된 수준이 유익한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지 방법으로서, 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제180항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체 또는 제181항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 183

제182항에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 외상-후 스트레스 장애, 주요 우울증, 정신분열증, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 파킨슨병, 파킨슨 치매, 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 및 약물 남용으로 부터 선택된 것인 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 8월 20일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/235,543, 및 2021년 12월 13일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/289,025의 이익을 청구하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 배경

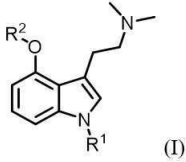
[0004] 미국에서 성인 5명 중 거의 1명은 정신병을 앓고 있으며, 미국인의 50% 초과가 그들의 일생 중 어느 시점에 정

신의학적 장애로 진단될 것이다. 미국인 25명 중 1명은 주요 우울증, 정신분열증, 양극성 장애 등의 심각한 정신병을 앓고 있다.

발명의 내용

[0005] 발명의 요약

[0006] 하나의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체 (isotopolog)가 본원에서 제공된다:



[0007] 여기서:

[0009] R¹은 수소, -OH, 비치환된 또는 치환된 알킬, OR, 또는 C(O)OR이고; 여기서 R은 비치환된 알킬이고;

[0010] R²는 -C(O)R³, -C(O)OR³, -CH(R⁴)OC(O)R⁵, -CH(R⁴)OC(O)OR⁵, -C(O)NR^{6,7}, -CH(R⁴)OC(O)NR^{6,7}, -S(O)₂NR^{6,7}, -S(O)₂OR⁵, -P(O)OR⁸(NR^{9,10}), -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), -CH(R⁴)OP(O)(OR¹¹)(OR¹²), 또는 -Si(R³)(R⁴)(R⁵)이고;

[0011] R³, R⁴, R⁵, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0012] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되거나; 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0013] R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0014] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

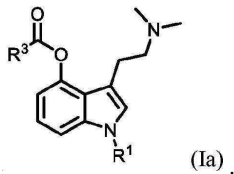
[0015] R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 아릴, 할로젠, -SR¹³, -OR¹³, -NR(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, 또는 -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹로 치환되고;

[0016] R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, 또는 R¹⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B로 치환되고;

[0017] R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B 로 치환되거나; 또는 R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 각각 비치환되거나 하나 이상의 R^B 로 치환되고;

[0018] R^B 는 각각 독립적으로 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $NHC(O)OR^{18}$, 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 치환된다.

[0019] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:



[0020] 특정 구현예에서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 특정 구현예에서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 특정 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 치환체 R^A 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된다. 특정 구현예에서, R^3 은 비치환된 알킬이다. 특정 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다. 특정 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{18})R^{19}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0022] 특정 구현예에서, R^3 은 $-C(O)OR^{13}$ 으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예에서, R^{13} 은 수소 또는 알킬이다. 특정 구현예에서, R^{13} 은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.

[0023] 특정 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

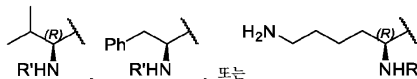
[0024] 특정 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 은 각각 수소 또는 메틸이고, R^{14} 는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 벤조일, 페닐, 또는 NH-Boc로 추가로 치환된다.

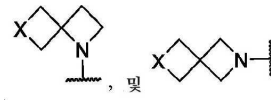
[0025] 특정 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

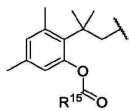
[0026] 특정 구현예에서, R^3 은 헤테로시클릴알킬이다.

[0027] 특정 구현예에서, R^3 은 또는 이다.

[0028] 특정 구현예에서, R^3 은 이고, 여기서 R^C 는 천연 아미노산 측쇄이고, R^1 는 수소 또는 -Boc이다.

[0029] 특정 구현예에서, R³은 이다.

[0030] 특정 구현예에서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0031] 특정 구현예에서, R³은 이다.

[0032] 특정 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

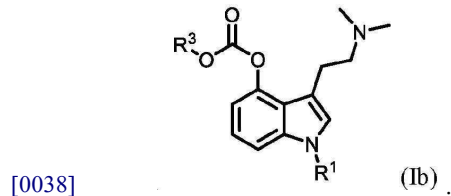
[0033] 특정 구현예에서, R³은 헤테로알킬이다.

[0034] 특정 구현예에서, 은 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0035] 특정 구현예에서, 은 치환된 페닐이다.

[0036] 특정 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁸로 치환된 페닐이고, 여기서 R¹⁸은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴.

[0037] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



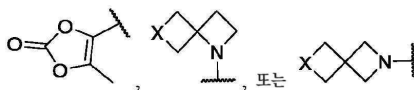
[0039] 특정 구현예에서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0040] 특정 구현예에서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0041] 특정 구현예에서, R³은 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)R¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0042] 특정 구현예에서, R³은 헤테로시클릴알킬로 치환된 알킬이다.

[0043] 특정 구현예에서, 여기서 R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,

로 치환된 알킬이고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는

-NMe이다.

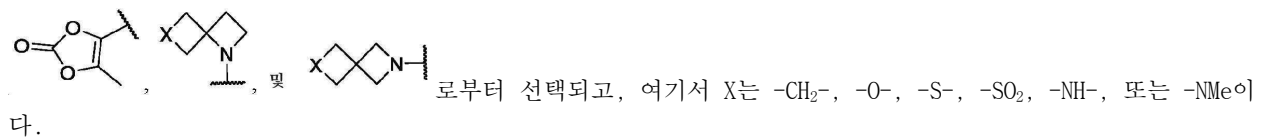
[0044] 특정 구현예에서, R³은 비치환된 알킬이다.

[0045] 특정 구현예에서, R³은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0046] 특정 구현예에서, R³은 헤테로알킬이다.

[0047] 특정 구현예에서, R³은 헤테로시클릴알킬이다.

[0048] 특정 구현예에서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



[0049] 특정 구현예에서, R³은 하나 이상의 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이다.

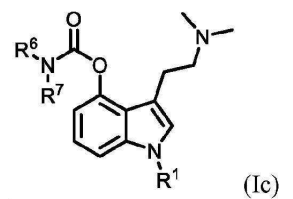
[0050] 특정 구현예에서, R³은 2개의 -OC(O)R¹⁵로 치환된 이소프로필이고, 여기서 R¹⁵는 각각 알킬이다.

[0051] 특정 구현예에서, R³은 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0052] 특정 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0053] 특정 구현예에서, R³은 옥세타닐이다.

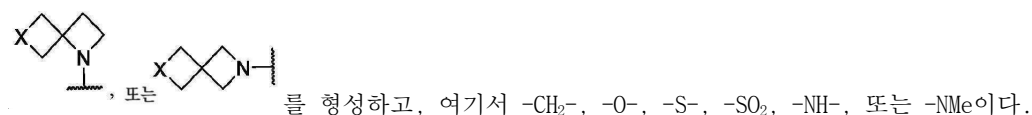
[0054] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)의 구조를 갖는다:

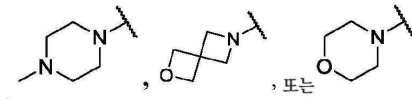


[0055] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0057] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0058] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



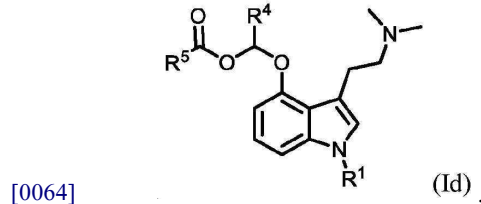
[0059] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께  를 형성한다.

[0060] 특정 구현예에서, R⁶은 메틸이다.

[0061] 특정 구현예에서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬이다.

[0062] 특정 구현예에서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.

[0063] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Id)의 구조를 갖는다:



[0065] 특정 구현예에서, R⁴은 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0066] 특정 구현예에서, R⁴은 수소 또는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0067] 특정 구현예에서, R⁴은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0068] 특정 구현예에서, R⁴은 수소이다.

[0069] 특정 구현예에서, R⁵은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0070] 특정 구현예에서, R⁵은 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0071] 특정 구현예에서, R⁵은 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0072] 특정 구현예에서, R⁵은 비치환된 알킬이다.

[0073] 특정 구현예에서, R⁵은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0074] 특정 구현예에서, R⁵은 C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이다.

[0075] 특정 구현예에서, R¹³은 수소 또는 알킬이다.

[0076] 특정 구현예에서, R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.

[0077] 특정 구현예에서, R⁵은 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0078] 특정 구현예에서, R⁵은 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0079] 특정 구현예에서, R⁵은 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소,

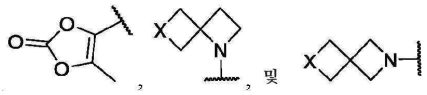
알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0080] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0081] 청구항 36 내지 39 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체로서, 여기서 R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

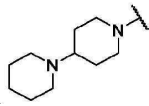
[0082] 특정 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다.

[0083] 특정 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



로부터 선택되고, 여기서 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe.

[0084] 특정 구현예에서, R⁵는 임의로 치환된 피페리디닐이다.



[0085] 특정 구현예에서, R⁵는 이다.

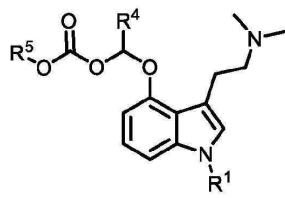
[0086] 특정 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0087] 특정 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다.

[0088] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0089] 특정 구현예에서, R⁵는 t-부틸, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHC(O)CH₃, 또는 -CH₂CH₂C(CH₃)₂NHC(O)OCH₂CH₃이다.

[0090] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ie)의 구조를 갖는다:

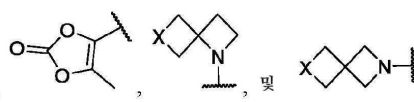

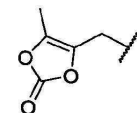


[0091] (Ie)

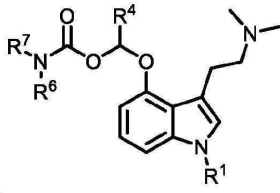
[0092] 특정 구현예에서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0093] 특정 구현예에서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0094] 특정 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

- [0095] 특정 구현예에서, R⁴는 수소이다.
- [0096] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.
- [0097] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.
- [0098] 특정 구현예에서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.
- [0099] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다.
- [0100] 특정 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.
- [0101] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- [0102] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- [0103] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.
- [0104] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.
- [0105] 특정 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다.
- [0106] 특정 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, , 및 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.
- [0107] 특정 구현예에서, R⁵는 모르폴리닐, 이소프로필, 또는 에틸이다.
- [0108] 특정 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.
- [0109] 특정 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다.
- [0110] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.
- [0111] 특정 구현예에서, R⁵는, , -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂NHCOCH₃, 또는 -CH₂CH₂NHCO(O)CH₂CH₃이다.

[0112] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (If)의 구조를 갖는다:



[0113] .

[0114] 특정 구현예에서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0115] 특정 구현예에서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0116] 특정 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

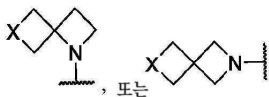
[0117] 특정 구현예에서, R⁴는 수소이다.

[0118] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0119] 특정 구현예에서, R⁶은 수소 또는 메틸이고, R⁷은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

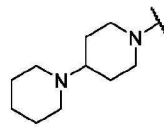
[0120] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0121] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



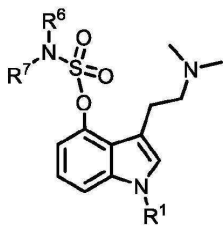
를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0122] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 임의로 치환된 피페리디닐을 형성한다.



[0123] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 . 를 형성한다.

[0124] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ig)의 구조를 갖는다:



[0125] .

[0126] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치

환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

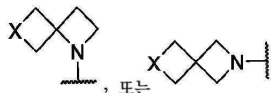
[0127] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷ 각각은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0128] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷ 각각은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0129] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 수소이다.

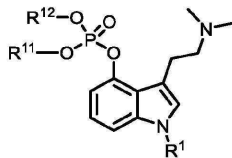
[0130] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0131] 특정 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0132] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ih)의 구조를 갖는다:



(Ih).

[0134] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 수소, 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0135] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 또는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0136] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0137] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 알킬이다.

[0138] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0139] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -OC(O)R^{5A}로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{5A}는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0140] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -OC(O)OR¹⁶으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁶은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

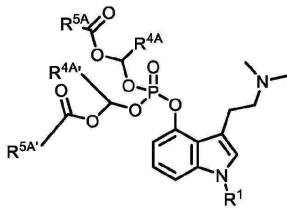
[0141] 특정 구현예에서, R¹⁶은 수소 또는 알킬이다.

[0142] 특정 구현예에서, R¹⁶은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸이다.

[0143] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 헤테로알킬이다.

[0144] 특정 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0145] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ih')의 구조를 갖는다:



[0146] 화학식 (Ih'),

[0147] 여기서

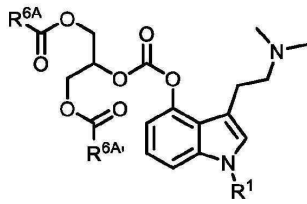
[0148] R^{4A} 및 R^{4A'}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{5A} 및 R^{5A'}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0149] 특정 구현예에서, R^{4A} 및 R^{4A'}은 각각 수소이다.

[0150] 특정 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5A'}은 각각 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0151] 특정 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5A'}은 각각 이소프로필 또는 tert-부틸이다.

[0152] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ib')의 구조를 갖는다:



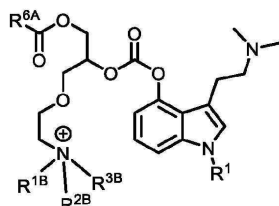
[0153] 화학식 (Ib'),

[0154] 여기서 R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0155] 특정 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 독립적으로 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇, C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅이다.

[0156] 특정 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 동일하다.

[0157] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ib'')의 구조를 갖는다:



[0158] 화학식 (Ib''),

[0159] 여기서 R^{6A}, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0160] 특정 구현예에서, R^{6A}는 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇,

C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅이다.

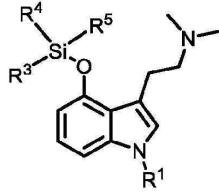
[0161] 특정 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 알킬이다.

[0162] 특정 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0163] 특정 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 메틸이다.

[0164] 특정 구현예에서, R¹은 수소이다.

[0165] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ii)의 구조를 갖는다:



[0166]

[0167] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0168] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0169] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷ [N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0170] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 비치환된 알킬이다.

[0171] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0172] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 동일한 비치환된 알킬이다.

[0173] 특정 구현예에서, R³ 및 R⁴는 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

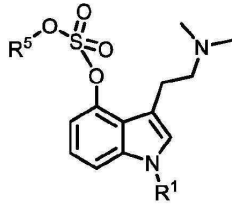
[0174] 특정 구현예에서, R⁵는 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0175] 특정 구현예에서, (i) R³ 및 R⁴는 메틸이고, R⁵는 에틸이거나; (ii) R³, R⁴ 및 R⁵는 이소프로필이거나; 또는 (iii) R³, R⁴ 및 R⁵는 에틸이다.

[0176] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 헤테로알킬이다.

[0177] 특정 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0178] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ij)의 구조를 갖는다:



(Ij)

[0179]

[0180] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0181] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0182] 특정 구현예에서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0183] 특정 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다.

[0184] 특정 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0185] 특정 구현예에서, R⁵는 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬이다.

[0186] 특정 구현예에서, R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0187] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

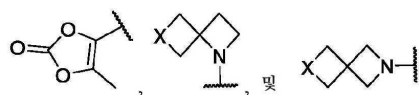
[0188] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0189] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0190] 특정 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0191] 특정 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다.

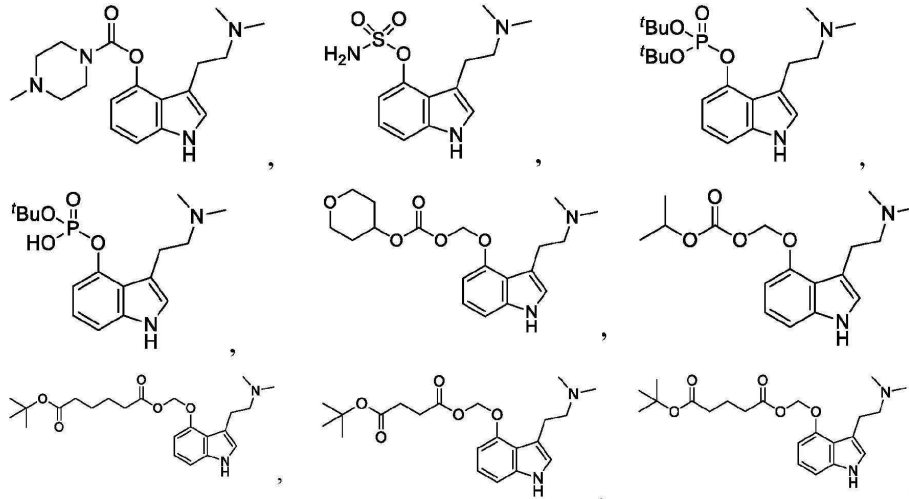
[0192] 특정 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



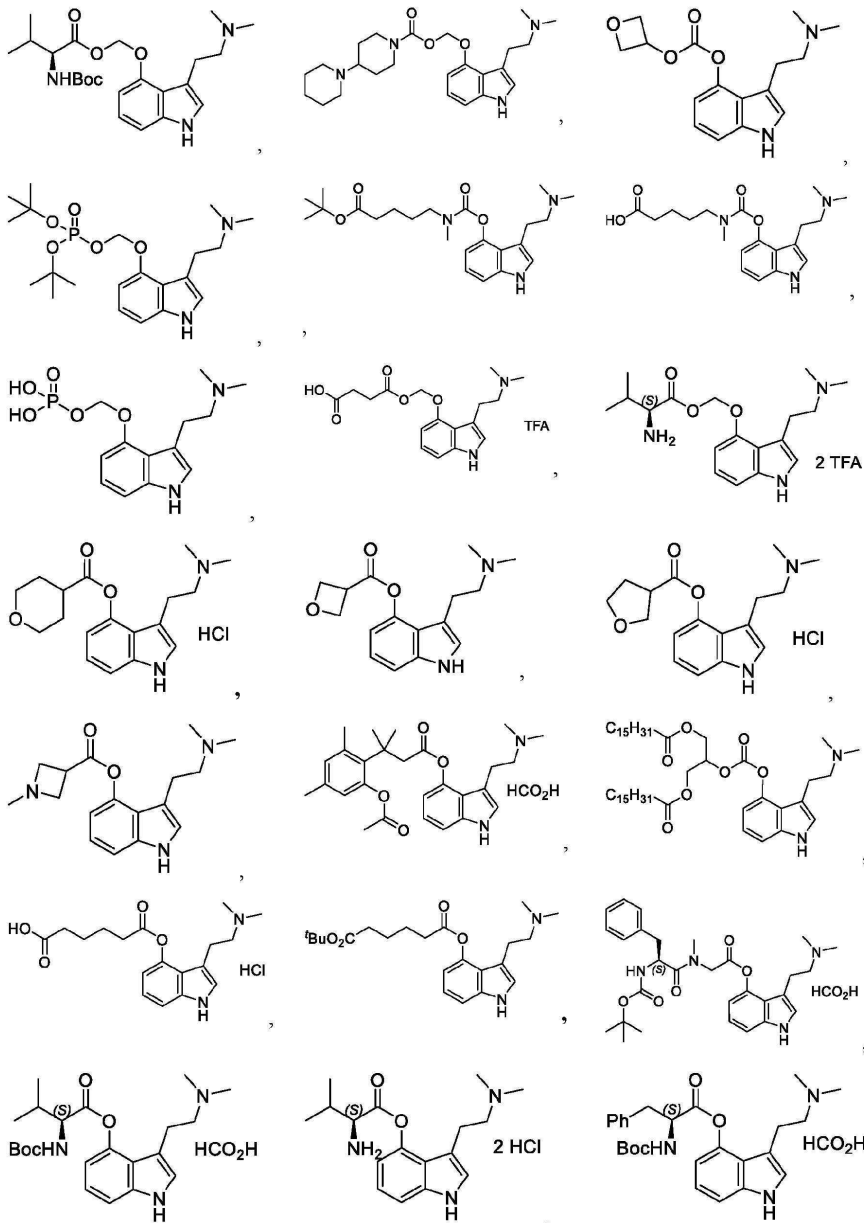
로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

다.

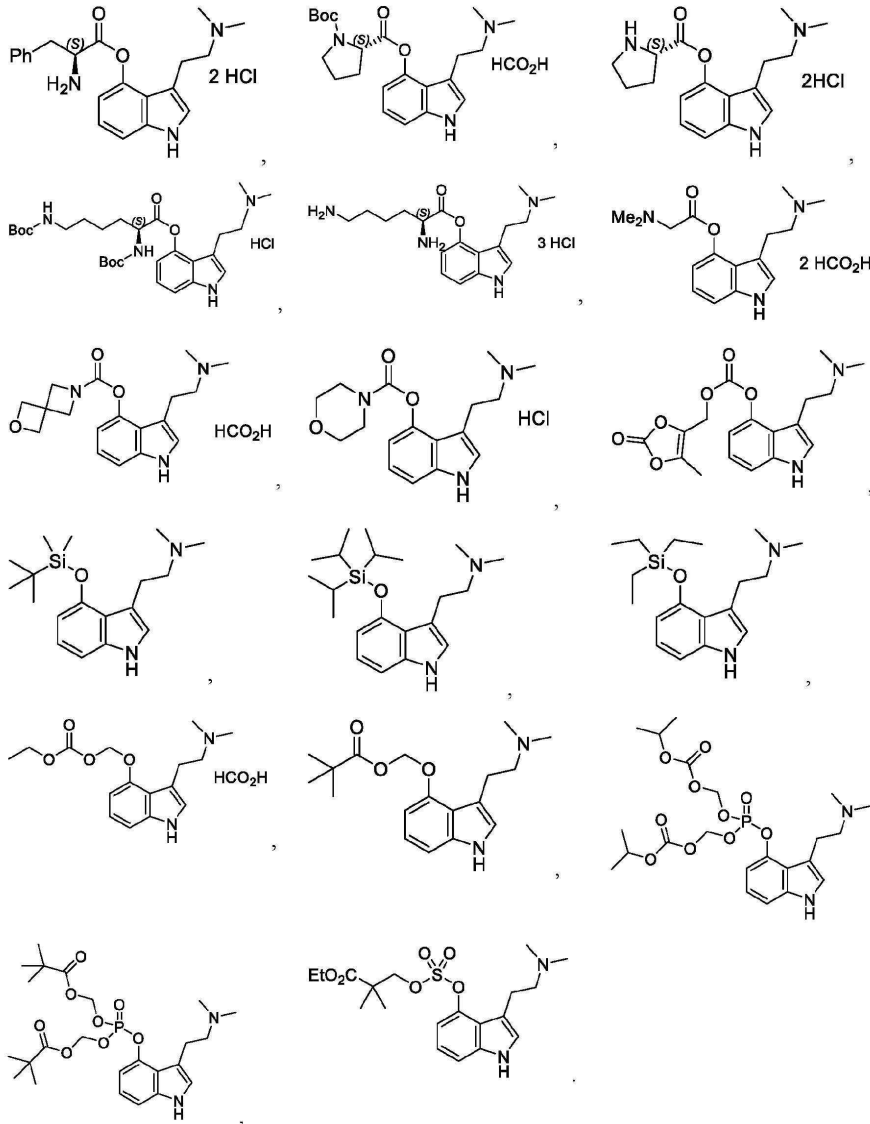
[0193] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0194]



[0195]

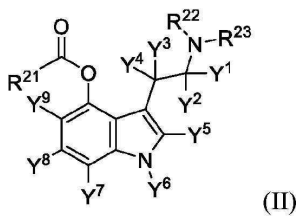


및

[0196]

[0197]

또 다른 측면에서, 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체가 본원에서 제공된다:



[0198]

[0199]

여기서:

[0200]

R²¹는 CH₃, CH₂D, CHD₂, 또는 CD₃이고;

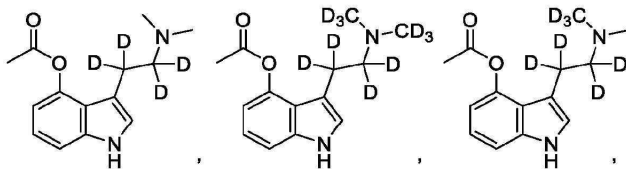
[0201]

R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬 내의 수소 중 하나 이상은 임의로 중수소로 치환되고;

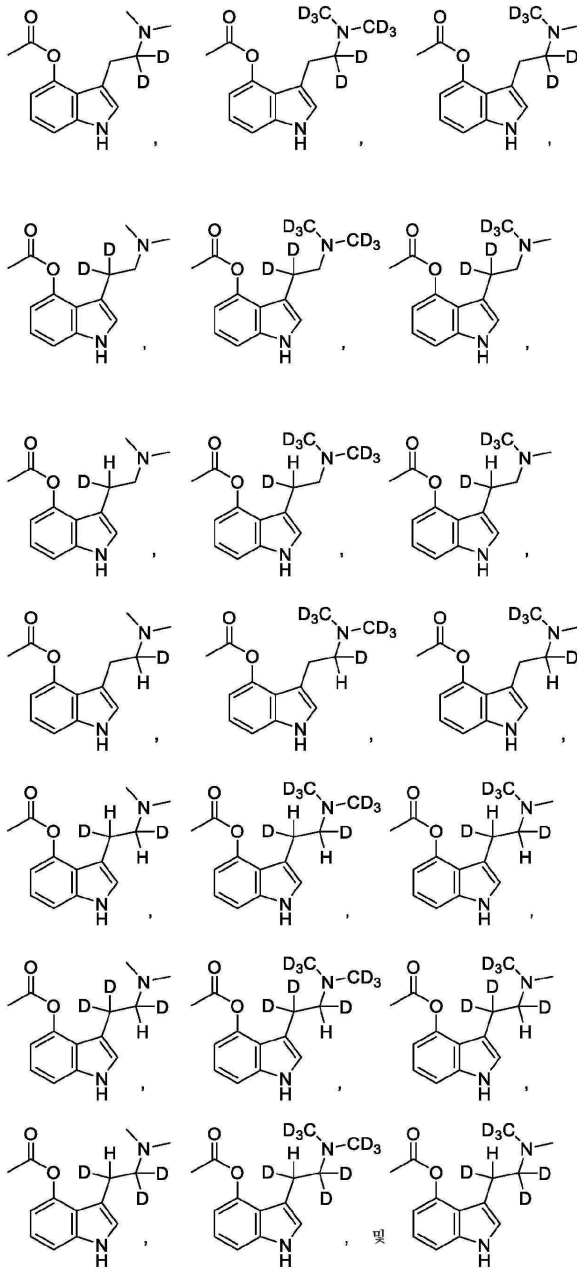
[0202]

Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, 및 Y⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

- [0203] 여기서 R^{21} 이 CH_3 이고, R^{22} 및 R^{23} 이 중수소를 포함하지 않는 경우, $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8$, 및 Y^9 중 적어도 하나는 중수소이다.
- [0204] 특정 구현예에서, R^{21} 은 $-CH_3$ 이다.
- [0205] 특정 구현예에서, R^{21} 은 $-CD_3$ 이다.
- [0206] 특정 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 $-CH_3, -CH_2D, -CHD_2$, 또는 $-CD_3$ 이다.
- [0207] 특정 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.
- [0208] 특정 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 중 하나는 $-CD_3$ 이다.
- [0209] 특정 구현예에서, R^{22} 및 R^{23} 은 둘 다 $-CD_3$ 이다.
- [0210] 특정 구현예에서, Y^1 은 D이다.
- [0211] 특정 구현예에서, Y^3 은 D이다.
- [0212] 특정 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 D이다.
- [0213] 특정 구현예에서, Y^3 및 Y^4 는 각각 D이다.
- [0214] 특정 구현예에서, Y^1, Y^2, Y^3 , 및 Y^4 는 각각 D이다.
- [0215] 특정 구현예에서, Y^6 은 H이다.
- [0216] 특정 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0217]



[0218]

[0219]

[0220]

[0221]

[0222]

[0223]

특정 구현예에서, 화학식 (1)의 화합물은 표 1에 기재된 화합물이다.

또한 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에서 제공된다.

또한 또 다른 측면에서, 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 사일로신의 증가된 수준이 유의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지 방법이 본원에서 제공된다.

특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 외상-후 스트레스 장애, 주요 우울증, 정신분열증, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 파킨슨병, 파킨슨 치매, 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 및 약물 남용으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신 (1 mg/kg)의 IV 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 2는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신 (2 mg/kg)의 경구 (PO) 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 3은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로시빈 (2 mg/kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 4는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-TBDMS 에테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 5는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-TIPS 에테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 6은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-아디페이트 에스테르 히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 7은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 테트라히드로푸란-3-에스테르 히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 8은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 트리메틸 락(lock) 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 9는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 카르복살레이트 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 10은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-TES 에테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 11은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 리신 트리히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 12는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 옥산 히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 13은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 모르폴린 카르바메이트 히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 14는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-메틸 에틸 카르보네이트 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 15는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 디-tert-부틸 포스포네이트 히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 16은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 Boc-발린 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 17은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 Boc-프롤린 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 18은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 페닐알라닌 디히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 19는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 Boc-페닐알라닌 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 20은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 피발로일옥시메틸 (POM) 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 21은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-프롤린 에스테르 디히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 22는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *N*-POM 에테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 23은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *N*-POM 에테르 *O*-피발로일 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 24는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-메틸 글루타레이트 에테르 *t*-부틸 에스테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 25는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-메틸 숙시네이트 에테르 *t*-부틸 에스테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 26은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *O*-메틸 아디페이트 에테르 *t*-부틸 에스테르 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 27은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 발린 디히드로클로라이드 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 28은 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 *N*-Boc-L-페닐알라닌-사르코신 에스테르 포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 29는 수컷 스프라그 돌리 (SD) 래트에 대한 사일로신의 디메틸글리신 에스테르 디포르메이트 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0224] 상세한 설명

[0225] 사일로신의 전구약물 및 중수소화 유사체를 포함한 화합물 유사체가 본원에 기재된다. 사일로신의 전구약물 유사체는 대상체에게 투여시 사일로신 또는 그의 유도체로 대사적으로 전환될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 정신의학적 장애, 약물 남용 장애, 또는 신경 감소성의 증가가 유익한 병태 등의 신경학적 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0226] 정의.

[0227] 본원에서의 화합물은 그의 모든 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 혼합물, 라세미체, 회전장애 이성질체, 및 호변이성질체를 포함할 수 있다.

[0228] 달리 특정되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 화합물은 치환될 수 있다. 임의적 치환체의 비-제한적 예는 히드록실 기, 술폰히드릴 기, 할로젠, 아미노 기, 니트로 기, 니트로소 기, 시아노 기, 아지도 기, 술폰시드 기, 술폰 기, 술폰아미드 기, 카르복실 기, 카르복스알데히드 기, 이민 기, 알킬 기, 할로-알킬 기, 알케닐 기, 할로-알케닐 기, 알키닐 기, 할로-알키닐 기, 알콕시 기, 아릴 기, 아릴옥시 기, 아르알킬 기, 아릴알콕시 기, 헤테로시클릴알킬 기, 헤테로아릴 기, 시클로알킬 기, 아실 기, 아실옥시 기, 카르바메이트 기, 아미드 기, 우레이도 기, 에폭시 기, 및 에스테르 기를 포함한다.

[0229] 알킬 기의 비-제한적 예는 직쇄, 분지쇄, 및 시클릭 알킬 및 알킬렌 기를 포함한다. 알킬 기는, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 기일 수 있다.

[0230] 알킬 기는 분지쇄 및 비분지쇄 알킬 기를 포함할 수 있다. 직쇄 알킬 기의 비-제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 및 데실을 포함한다.

[0231] 분지쇄 알킬 기는 임의의 수의 알킬 기로 치환된 임의의 직쇄 알킬 기를 포함한다. 분지쇄 알킬 기의 비-제한적 예는 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 및 t-부틸을 포함한다.

[0232] 치환된 알킬 기의 비-제한적 예는 히드록시메틸, 클로로메틸, 트리플루오로메틸, 아미노메틸, 1-클로로에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디플루오로에틸, 및 3-카르복시프로필을 포함한다.

[0233] 시클로알킬 기의 비-제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 기를 포함한다. 시클로알킬 기는 또한 융합-, 브릿징-, 및 스피로-바이사이클 및 고급 융합-, 브릿징-, 및 스피로-시스템을 포함한다. 시클로알킬 기는 임의의 수의 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 알킬 기로 치환될 수 있다.

시클릭 알킬 기의 비-제한적 예는 시클로프로필, 2-메틸-시클로프로프-1-일, 시클로프로프-2-엔-1-일, 시클로부틸, 2,3-디히드록시시클로부트-1-일, 시클로부트-2-엔-1-일, 시클로펜틸, 시클로펜트-2-엔-1-일, 시클로헥사-2,4-디엔-1-일, 시클로헥실, 시클로헥스-2-엔-1-일, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 2,5-디메틸시클로펜트-1-일, 3,5-디클로로시클로헥스-1-일, 4-히드록시시클로헥스-1-일, 3,3,5-트리메틸시클로헥스-1-일, 옥타히드로펜탈레닐, 옥타히드로-1*H*-인덴일, 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3*H*-인텐-4-일, 데카히드로아줄레닐, 바이시클로[2.1.1]헥사닐, 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-디메틸[2.2.1]헵타-2-일, 바이시클로[2.2.2]옥타닐, 및 바이시클로[3.3.3]운데카닐을 포함한다.

[0234] 알케닐 기의 비-제한적 예는 직쇄, 분지쇄, 및 시클릭 알케닐 기를 포함한다. 알케닐 기의 올레핀 또는 올레핀 들은, 예를 들어, *E*, *Z*, 시스, 트랜스, 말단, 또는 엑소-메틸렌일 수 있다. 알케닐 기는, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 기일 수 있다. 알케닐 및 알케닐렌 기의 비-제한적 예는 에테닐, 프로프-1-엔-1-일, 이소프로페닐, 부트-1-엔-4-일; 2-클로로에테닐, 4-히드록시부텐-1-일, 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일, 및 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일을 포함한다.

[0235] 알킬닐 기의 비-제한적 예는 직쇄, 분지쇄, 및 시클릭 알킬닐 기를 포함한다. 알킬닐 기의 삼중 결합은 내부 또는 말단일 수 있다. 알킬닐 또는 알킬닐렌 기는, 예를 들어, 치환된 또는 비치환된 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 기일 수 있다. 알킬닐 기의 비-제한적 예는 에티닐, 프로프-2-인-1-일, 프로프-1-인-1-일, 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일; 5-히드록시-5-메틸헥스-3-인-1-일, 6-히드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일, 및 5-히드록시-5-에틸헵트-3-인-1-일을 포함한다.

[0236] 할로-알킬 기는 임의 수의 할로젠 원자, 예를 들어, 플루오린, 염소, 브로민, 및 아이오딘 원자로 치환된 임의의 알킬 기일 수 있다. 할로-알케닐 기는 임의 수의 할로젠 원자로 치환된 임의의 알케닐 기일 수 있다. 할로-알킬닐 기는 임의 수의 할로젠 원자로 치환된 임의의 알킬닐 기일 수 있다.

[0237] 알콕시 기는, 예를 들어, 임의의 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐 기로 치환된 산소 원자일 수 있다. 에테르 또는 에테르 기는 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기의 비-제한적 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 및 이소부톡시를 포함한다.

[0238] 헤테로사이클은 탄소가 아닌 고리 원자, 예를 들어, N, O, S, P, Si, B, 또는 임의의 다른 헤테로원자를 함유하는 임의의 고리일 수 있다. 헤테로사이클은 임의 수의 치환체, 예를 들어, 알킬 기 및 할로젠 원자로 치환될 수 있다. 헤테로사이클은 방향족 (헤테로아릴) 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로사이클의 비-제한적 예는 피롤, 피롤리딘, 피리딘, 피페리딘, 숙신이미드, 말레이미드, 모르폴린, 이미다졸, 티오펜, 푸란, 테트라히드로푸란, 피란, 및 테트라히드로피란을 포함한다.

[0239] 헤테로사이클의 비-제한적 예는 하기를 포함한다: 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단일 고리를 갖는 헤테로시클릭 단위이며, 그의 비-제한적 예는 디아지리닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 옥사티아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 히단토이닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리딘-2-오닐, 2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-아제피닐, 2,3-디히드로-1*H*-인돌, 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 포함함; 및 ii) 하나가 헤테로시클릭 고리인 2개 이상의 고리를 갖는 헤테로시클릭 단위이며, 그의 비-제한적 예는 헥사히드로-1*H*-피롤리지닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸릴, 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1*H*-인돌릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 및 데카히드로-1*H*-시클로옥타[b]피롤릴을 포함함.

[0240] 헤테로아릴의 비-제한적 예는 하기를 포함한다: i) 단일 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리이며, 그의 비-제한적 예는, 1,2,3,4-테트라졸릴, [1,2,3]트리아졸릴, [1,2,4]트리아졸릴, 트리아지닐, 티아졸릴, 1*H*-이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 피리미디닐, 2-페닐피리미디닐, 피리디닐, 3-메틸피리디닐, 및 4-디메틸아미노피리디닐을 포함함; 및 ii) 하나가 헤테로아릴 고리인 2개 이상의 융합 고리를 함유하는 헤테로아릴 고리이며, 그의 비-제한적 예는 하기를 포함함: 7*H*-퓨리닐, 9*H*-퓨리닐, 6-아미노-9*H*-퓨리닐, 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐, 피리도[2,3-*d*]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인

돌릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 8-히드록시-퀴놀리닐, 및 이소퀴놀리닐.

[0241] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄, 또는 임의로 치환된 분지쇄 포화 탄화수소를 지칭하고, 여기서 알킬 잔기의 sp^3 -혼성화된 탄소는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀, 및 헥실, 및 보다 긴 알킬기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이것이 본원에서 나타날 때마다, "C₁-C₆ 알킬" 등의 수치 범위는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자로 이루어짐을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생도 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₉ 알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₇ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₅ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬, 또는 C₁ 알킬이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0242] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄, 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소를 지칭하고, 여기서 알케닐 잔기의 sp^2 -혼성화된 탄소는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 기는 이중 결합(들) 주위의 시스 또는 트랜스 배좌로 있을 수 있고, 두 이성질체 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예는 에테닐 (-CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이것이 본원에서 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알케닐" 등의 수치 범위는 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 발생도 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐은 C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₉ 알케닐, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₇ 알케닐, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₅ 알케닐, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₃ 알케닐, 또는 C₂ 알케닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0243] "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 직쇄 또는 임의로 치환된 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 예는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이것이 본원에서 나타날 때마다, "C₂-C₆ 알키닐" 등의 수치 범위는 알키닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알키닐"의 발생도 포함한다. 일부 구현예에서, 알키닐은 C₂-C₁₀ 알키닐, C₂-C₉ 알키닐, C₂-C₈ 알키닐, C₂-C₇ 알키닐, C₂-C₆ 알키닐, C₂-C₅ 알키닐, C₂-C₄ 알키닐, C₂-C₃ 알키닐, 또는 C₂ 알키닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 옥소, 할로젠, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알키닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0244] "알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시기는, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할

로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로겐, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 옥소, 할로겐, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알콕시는 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0245] "아미노알킬"은, 하나 이상의 아민으로 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 아민으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 아민으로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어, 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸, 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 히드록시알킬은 아미노메틸이다.

[0246] "아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소 원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템으로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은, 융합 (시클로알킬 또는 헤테로시클릴알킬 고리와 융합시, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징 고리 시스템을 포함할 수 있는, 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 6- 내지 10원 아릴이다. 일부 구현예에서, 아릴은 6원 아릴이다. 아릴 라디칼은 안티릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리 시스템으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 아릴은 페닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴은 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0247] "시클로알킬"은, 융합 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합시, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 브릿징, 또는 스피로 고리 시스템을 포함할 수 있는, 안정적, 부분 또는 완전 포화된, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카보시클릭 고리를 지칭한다. 대표적 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자 (C₃-C₁₅ 시클로알킬), 3 내지 10개의 탄소 원자 (C₃-C₁₀ 시클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자 (C₃-C₈ 시클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C₃-C₆ 시클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자 (C₃-C₅ 시클로알킬), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (C₃-C₄ 시클로알킬)를 갖는 시클로알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 3- 내지 6원 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 5- 내지 6원 시클로알킬이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 또는 카보사이클은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 바이시클로[3.3.0]옥탄, 바이시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이시클로[2.1.1]헥산, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[3.2.2]노난, 바이시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-바이시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화된 시클로알킬은, 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 옥소, 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0248] "중수소알킬"은, 하나 이상의 중수소로 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 중수소로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 중수소로 치환된다. 중수소알킬은, 예를 들어, CD₃, CH₂D, CHD₂, CH₂CD₃, CD₂CD₃, CHDCD₃, CH₂CH₂D, 또는 CH₂CHD₂를 포함한다. 일부 구현예에서, 중수소알킬은 CD₃이다.

[0249] "할로알킬"은, 하나 이상의 할로겐에 의해 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의

할로젠으로 치환된다. 할로알킬은, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 할로알킬은 트리플루오로메틸이다.

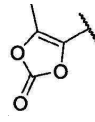
[0250] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로, 또는 아이오도를 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 구현예에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0251] "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어, 산소, 질소 (예: -NH-, -N(알킬)-), 황, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것인 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 하나의 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 하나 이상의 원자, 예를 들어, 산소, 질소 (예: -NH-, -N(알킬)-), 황, 또는 이들의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, 또는 -CH(CH₃)OCH₃이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0252] "히드록시알킬"은, 하나 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬은 하나의 히드록실로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬은 1, 2, 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸, 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0253] "헤테로시클릴알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 인, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 안정적 3- 내지 24원 부분 또는 완전 포화된 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴알킬 라디칼은, 융합 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합시, 헤테로시클릴알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징 고리 시스템을 포함할 수 있는, 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤테로시클릴알킬 라디칼 내의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다.

[0254] 대표적 헤테로시클릴알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자 (C₂-C₁₅ 헤테로시클릴알킬), 2 내지 10개의 탄소 원자 (C₂-C₁₀ 헤테로시클릴알킬), 2 내지 8개의 탄소 원자 (C₂-C₈ 헤테로시클릴알킬), 2 내지 6개의 탄소 원자 (C₂-C₆ 헤테로시클릴알킬), 2 내지 5개의 탄소 원자 (C₂-C₅ 헤테로시클릴알킬), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (C₂-C₄ 헤테로시클릴알킬)를 갖는 헤테로시클릴알킬을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴알킬은 3- 내지 6원 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬은 5- 내지 6원 헤테로시클릴알킬이다. 이러한 헤테로시클릴알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클릴알킬은 또한, 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 헤테로시클릴알킬 내의 탄소 원자의 수 언급시, 헤테로시클릴알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클릴알킬을 구성하는 원자 (헤테로원자 포함) (즉, 헤테로시클릴알킬 고리의 골격 원자)의 총 수와 동일하지 않음이 이해된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴알킬은, 예를 들어, 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴알킬은 할



로겐으로 임의로 치환된다. 하나의 구현예에서, 헤테로시클릴알킬은 이다.

[0255] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은, 융합 (시클로알킬 또는 헤테로시클릴알킬 고리와 융합시, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징 고리 시스템을 포함할 수 있는, 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 테트라시클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소, 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6원 헤테로아릴이다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노일, 벤조푸라닐, 벤조푸라노일, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 시놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노일, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐 (즉, 티에닐)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어, 할로겐, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 할로겐으로 임의로 치환된다.

[0256] 본원에서의 임의의 화합물은 정제될 수 있다. 본원에서의 화합물은 적어도 1% 순수, 적어도 2% 순수, 적어도 3% 순수, 적어도 4% 순수, 적어도 5% 순수, 적어도 6% 순수, 적어도 7% 순수, 적어도 8% 순수, 적어도 9% 순수, 적어도 10% 순수, 적어도 11% 순수, 적어도 12% 순수, 적어도 13% 순수, 적어도 14% 순수, 적어도 15% 순수, 적어도 16% 순수, 적어도 17% 순수, 적어도 18% 순수, 적어도 19% 순수, 적어도 20% 순수, 적어도 21% 순수, 적어도 22% 순수, 적어도 23% 순수, 적어도 24% 순수, 적어도 25% 순수, 적어도 26% 순수, 적어도 27% 순수, 적어도 28% 순수, 적어도 29% 순수, 적어도 30% 순수, 적어도 31% 순수, 적어도 32% 순수, 적어도 33% 순수, 적어도 34% 순수, 적어도 35% 순수, 적어도 36% 순수, 적어도 37% 순수, 적어도 38% 순수, 적어도 39% 순수, 적어도 40% 순수, 적어도 41% 순수, 적어도 42% 순수, 적어도 43% 순수, 적어도 44% 순수, 적어도 45% 순수, 적어도 46% 순수, 적어도 47% 순수, 적어도 48% 순수, 적어도 49% 순수, 적어도 50% 순수, 적어도 51% 순수, 적어도 52% 순수, 적어도 53% 순수, 적어도 54% 순수, 적어도 55% 순수, 적어도 56% 순수, 적어도 57% 순수, 적어도 58% 순수, 적어도 59% 순수, 적어도 60% 순수, 적어도 61% 순수, 적어도 62% 순수, 적어도 63% 순수, 적어도 64% 순수, 적어도 65% 순수, 적어도 66% 순수, 적어도 67% 순수, 적어도 68% 순수, 적어도 69% 순수, 적어도 70% 순수, 적어도 71% 순수, 적어도 72% 순수, 적어도 73% 순수, 적어도 74% 순수, 적어도 75% 순수, 적어도 76% 순수, 적어도 77% 순수, 적어도 78% 순수, 적어도 79% 순수, 적어도 80% 순수, 적어도 81% 순수, 적어도 82% 순수, 적어도 83% 순수, 적어도 84% 순수, 적어도 85% 순수, 적어도 86% 순수, 적어도 87% 순수, 적어도 88% 순수, 적어도 89% 순수, 적어도 90% 순수, 적어도 91% 순수, 적어도 92% 순수, 적어도 93% 순수, 적어도 94% 순수, 적어도 95% 순수, 적어도 96% 순수, 적어도 97% 순수, 적어도 98% 순수, 적어도 99% 순수, 적어도 99.1% 순수, 적어도 99.2% 순수, 적어도 99.3% 순수, 적어도 99.4% 순수, 적어도 99.5% 순수, 적어도 99.6% 순수, 적어도 99.7% 순수, 적어도 99.8% 순수, 또는 적어도 99.9% 순수할 수 있다.

[0257] 제약상 허용가능한 염.

[0258] 본 개시내용은 본원에 기재된 임의의 화합물의 제약상-허용가능한 염의 용도를 제공한다. 제약상-허용가능한 염은, 예를 들어, 산-부가 염 및 염기-부가 염을 포함한다. 화합물에 첨가되어 산-부가 염을 형성하는 산은 유기산 또는 무기산일 수 있다. 화합물에 첨가되어 염기-부가 염을 형성하는 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일

수 있다. 일부 구현예에서, 제약상-허용가능한 염은 금속 염이다. 일부 구현예에서, 제약상-허용가능한 염은 암모늄 염이다.

- [0259] 금속 염은 본 개시내용의 화합물에 대한 무기 염기의 부가로부터 발생할 수 있다. 무기 염기는, 예를 들어, 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 또는 포스페이트 등의 염기성 반대이온과 쌍을 이루는 금속 양이온으로 이루어진다. 금속은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 또는 주족 금속일 수 있다. 일부 구현예에서, 금속은 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 세륨, 마그네슘, 망간, 철, 갈륨, 스트론튬, 코발트, 티타늄, 알루미늄, 구리, 카드뮴, 또는 아연이다.
- [0260] 일부 구현예에서, 금속 염은 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염, 세륨 염, 마그네슘 염, 망가니즈 염, 철 염, 갈륨 염, 스트론튬 염, 코발트 염, 티타늄 염, 알루미늄 염, 구리 염, 카드뮴 염, 또는 아연 염이다.
- [0261] 암모늄 염은 본 개시내용의 화합물에 대한 암모니아 또는 유기 아민의 부가로부터 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 유기 아민은 트리메틸 아민, 트리에틸 아민, 디이소프로필 아민, 에탄올 아민, 디에탄올 아민, 트리에탄올 아민, 모르폴린, *N*-메틸모르폴린, 피페리딘, *N*-메틸피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 디벤질아민, 피페라진, 피리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 피라졸린, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 또는 피라진이다.
- [0262] 일부 구현예에서, 암모늄 염은 트리에틸 아민 염, 트리메틸 아민 염, 디이소프로필 아민 염, 에탄올 아민 염, 디에탄올 아민 염, 트리에탄올 아민 염, 모르폴린 염, *N*-메틸모르폴린 염, 피페리딘 염, *N*-메틸피페리딘 염, *N*-에틸피페리딘 염, 디벤질아민 염, 피페라진 염, 피리딘 염, 피라졸 염, 피리다진 염, 피리미딘 염, 이미다졸 염, 또는 피라진 염이다.
- [0263] 산 부가 염은 본 개시내용의 화합물에 대한 산의 부가로부터 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 산은 유기 산이다. 일부 구현예에서, 산은 무기 산이다. 일부 구현예에서, 산은 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 질산, 아질산, 황산, 아황산, 인산, 이소니코틴산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 겐티스산, 글루콘산, 글루쿠론산, 당산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 판토텐산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 푸마르산, 숙신산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 시트르산, 옥살산, 또는 말레산이다.
- [0264] 일부 구현예에서, 염은 히드로클로라이드 염, 히드로브로마이드 염, 히드로아이오다이드 염, 니트레이트 염, 니트라이트 염, 술페이트 염, 술파이트 염, 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 겐티세이트 염, 글루코네이트 염, 글루쿠로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 판토텐네이트 염, 아세테이트 염, 프로피오네이트 염, 부티레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 메탄술포네이트 염, 에탄술포네이트 염, 벤젠술포네이트 염, *p*-톨루엔술포네이트 염, 시트레이트 염, 옥살레이트 염, 또는 말레에이트 염이다.
- [0265] *제약 조성물.*
- [0266] 또 다른 구현예에 따라, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 제약상 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물 중의 화합물의 양은 그를 필요로 하는 환자에서 관련 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 양 ("유효량")이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 환자에 대한 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0267] 용어 "제약상 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비히클"은 함께 제형화되는 작용제의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트, 또는 비히클을 지칭한다. 개시된 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용가능한 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄 등의 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민 등의 혈청 단백질, 포스페이트 등의 완충제 물질, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방 산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0268] 본 개시내용의 조성물은 경구, 비경구, 장내, 수조내, 복강내, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 비내, 협측, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 윤활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구, 복강내, 또는 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 경점막 제형이다. 본 개시내용의 조성물의 멸균 주사가 가능 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산 작용제 또는 습윤 작용제 및 현탁화 작용제를 사용하여 당업계에서 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균

주사가능 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은, 비-독성 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다.

- [0269] 조성물의 전달을 보조하기 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 블랜드(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 지방 산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는 주사제의 제조에서 유용하며, 특히 폴리옥시에틸화 버전의, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 제약상-허용가능한 오일도 마찬가지이다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 에멀전 및 현탁액을 포함한 제약상 허용가능한 투여 형태의 제형에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. Tweens, Spans 및 제약상 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에서 통상적으로 사용되는 다른 유화 작용제 또는 생체이용률 향상제 등의 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제도 제형화 목적으로 사용될 수 있다.
- [0270] 제약상 허용가능한 조성물은, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 유효 작용제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 첨가될 수 있다. 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화 작용제 및 현탁화 작용제와 조합된다. 요망되는 경우, 특정 감미, 착향 또는 착색 작용제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0271] 대안적으로, 제약상 허용가능한 조성물은 직장 투여용 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체임에 따라 직장에서 용용되어 약물을 방출할 것인 적합한 비-자극 부형제와 작용제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0272] 일부 구현예에서, 제약상 허용가능한 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제약상 허용가능한 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 구현예에서, 제약상 허용가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0273] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 처방은, 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 또한 이해되어야 한다.
- [0274] 경구 투여용 액체 투여 형태는 제약상 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물에 추가로, 액체 투여 형태는, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화 작용제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3 -부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물 등의 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구용 조성물은 또한 습윤 작용제, 유화 및 현탁화 작용제, 감미제, 착향제, 및 향수 작용제 등의 아주반트를 포함할 수 있다.
- [0275] 주사가능 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤 작용제 및 현탁화 작용제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서의, 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적상, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산 등의 지방산이 주사제의 제조에서 사용된다.
- [0276] 주사가능 제형은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능 매질 중에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균 작용제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0277] 본 개시내용의 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 낮은 수 용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그에 따라 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 또한 결정 크기 및 결정 형태에

따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드 등의 생분해성 중합체 중에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능 제형은 또한, 체조직과 호환성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 화합물을 포집함으로써 제조된다.

[0278] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는, 본 개시내용의 화합물을 주변 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체임에 따라 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스 등의 적합한 비자극 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌약이다.

[0279] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아 등의 결합제, c) 글리세롤 등의 보습제, d) 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산나트륨 등의 붕해 작용제, e) 용해 지연 작용제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트 등의 습윤 작용제, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충 작용제를 포함할 수 있다.

[0280] 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서의 충전제로 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 장용 코팅 및 제약 제형화 분야에 널리 공지된 다른 코팅 등의 코팅 및 셀룰을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화 작용제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만 또는 우선적으로는 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 이들이 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서의 충전제로서 사용될 수 있다.

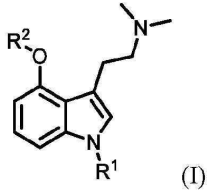
[0281] 치료적 작용제는 또한 상기 언급한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 장용 코팅, 방출 제어 코팅, 및 제약 제형화 분야에 널리 공지된 다른 코팅 등의 코팅 및 셀룰을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한, 통상적 관행과 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충 작용제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화 작용제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만 또는 우선적으로는 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 이들이 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0282] 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용가능한 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 필요할 수 있는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형, 이어 드롭, 및 아이 드롭도 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 개시내용은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이는 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매질 중에 화합물을 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 피부를 가로지르는 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 흡수 향상제가 사용될 수도 있다. 속도 제어 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 속도가 제어될 수 있다.

[0283] **화합물**

[0284] 하나의 측면에서, 사일로신 유사체가 본원에 개시된다.

[0285] 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체가 본원에서 제공된다:



[0286]

[0287] 여기서:

[0288] R¹은 수소, -OH, 비치환된 또는 치환된 알킬, -OR, 또는 C(O)OR이고; 여기서 R은 비치환된 알킬이고;

[0289] R²는 -C(O)R³, -C(O)OR³, -CH(R⁴)OC(O)R⁵, -CH(R⁴)OC(O)OR⁵, -C(O)NR⁶R⁷, -CH(R⁴)OC(O)NR⁶R⁷, -S(O)₂NR⁶R⁷, -S(O)₂OR⁵, -P(O)OR⁸(NR⁹R¹⁰), -P(O)(OR¹¹)(OR¹²), -CH(R⁴)OP(O)(OR¹¹)(OR¹²), 또는 -Si(R³)(R⁴)(R⁵)이고;

[0290] R³, R⁴, R⁵, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0291] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되거나; 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0292] R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0293] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 수소이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환되고;

[0294] R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 아릴, 할로젠, -SR¹³, -OR¹³, -NR(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, 또는 -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹로 치환되고;

[0295] R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, 또는 R¹⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B로 치환되고;

[0296] R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^B로 치환되거나; 또는 R¹⁸ 및 R¹⁹는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 각각 비치환되거나 하나 이상의 R^B로 치환되고;

- [0297] R^B 는 각각 독립적으로 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, $-OC(O)R^{18}$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $NHC(O)OR^{18}$, 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 치환된다.
- [0298] 일부 구현예에서, R^1 은 수소, $-OH$, 비치환된 또는 치환된 알킬, OR 또는 $C(O)OR$ 이고; 여기서 R 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소 또는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^1 은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메틸이다.
- [0299] 일부 구현예에서, R 은 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다. 일부 구현예에서, R 은 메틸이다.
- [0300] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$, 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.
- [0301] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$, $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$, 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.
- [0302] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$, 또는 $-S(O)_2NR^6R^7$ 이다.
- [0303] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.
- [0304] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$, $-S(O)_2NR^6R^7$, 또는 $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$ 이다.
- [0305] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-C(O)NR^6R^7$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, 또는 $-C(O)NR^6R^7$ 이다.
- [0306] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, 또는 $-C(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)OR^3$ 또는 $-C(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$ 또는 $-C(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$ 또는 $-C(O)OR^3$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)R^5$, $-CH(R^4)OC(O)OR^5$, 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)OR^5$ 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)R^5$ 또는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)R^5$ 또는 $-CH(R^4)OC(O)OR^5$ 이다.

[0307] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^3$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)OR^3$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)R^5$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)OR^5$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)NR^6R^7$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-CH(R^4)OC(O)NR^6R^7$ 이다.

[0308] 일부 구현예에서, R^2 는 $-S(O)_2NR^6R^7$, $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$, 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.

[0309] 일부 구현예에서, R^2 는 $-S(O)_2NR^6R^7$ 이다.

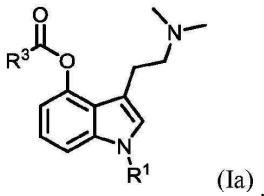
[0310] 일부 구현예에서, R^2 는 $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$ 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.

[0311] 일부 구현예에서, R^2 는 $-P(O)OR^8(NR^9R^{10})$ 이다.

[0312] 일부 구현예에서, R^2 는 또는 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 이다.

[0313] **에스테르 전구약물**

[0314] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:

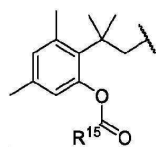


[0315] 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0317] 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 치환체 R^A 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된다.

[0318] 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다.

[0319] 일부 구현예에서, R^3 은 $-C(O)OR^{13}$ 으로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.



[0320] 일부 구현예에서, R^3 은 R^{15} 이다.

[0321] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{18})R^{19}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0322] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

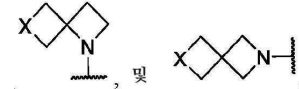
[0323] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 은 각각 수소 또는 메틸이고, R^{14} 는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 벤조일, 페닐, 또는 NH-Boc로 추가로 치환된다.

[0324] 일부 구현예에서, R³은 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0325] 일부 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

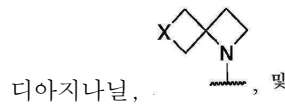
[0326] 일부 구현예에서, R³은 헤테로시클릴알킬이다.

[0327] 일부 구현예에서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,

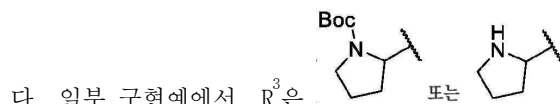


로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe-이다.

[0328] 일부 구현예에서, R³은 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드,



디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe-

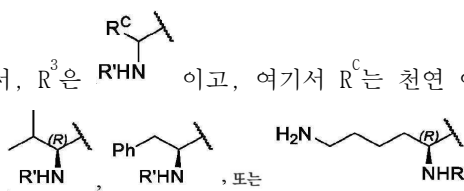


다. 일부 구현예에서, R³은 이다. 일부 구현예에서, R³은 옥세타닐이다.

[0329] 일부 구현예에서, R³은 헤테로알킬이다.

[0330] 일부 구현예에서, R³은 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다. 일부 구현예에서, R³은 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R³은 -OC(O)R¹⁸로 치환된 페닐이고, 여기서 R¹⁸은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴.

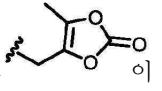
[0331] 일부 구현예에서, R³은 이고, 여기서 R^C는 천연 아미노산 측쇄이고, R¹은 수소 또는 -Boc이다. 일부 구현예에서, R³은 이다.

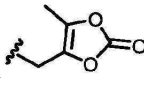


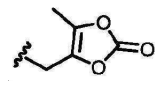
[0332] 일부 구현예에서, R³은 알킬, 시클로알킬, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R³은 수소, -CD₃, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-펜틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, CH₂CF₃, -CH₂-시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

[0333] 일부 구현예에서, R³은 알킬 또는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 비치환된 알킬 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R³은 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R³은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R³은 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R³은 비치환된 알킬이다.

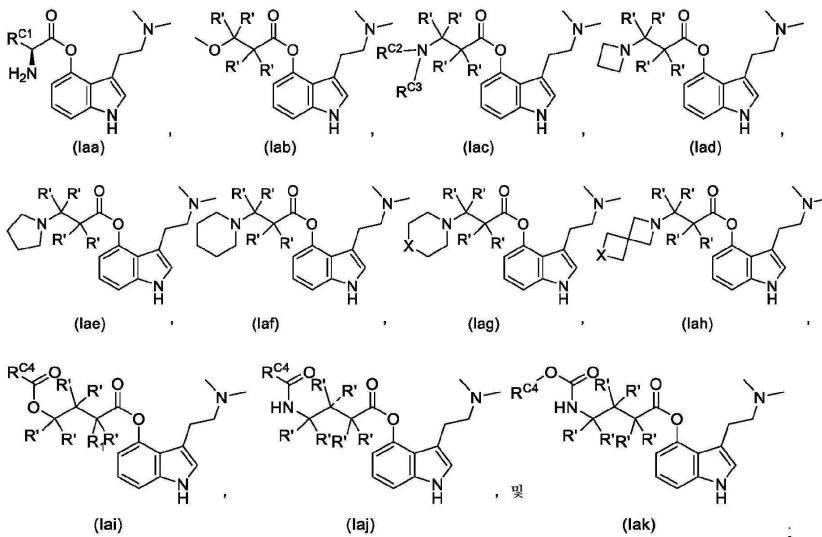
[0334] 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 또는 3-메틸-1-부틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 페닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 또는 6-피리미딜이다. 일부 구현예에서, R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고,

R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로아릴로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은  이

다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고, R^3 은  이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은

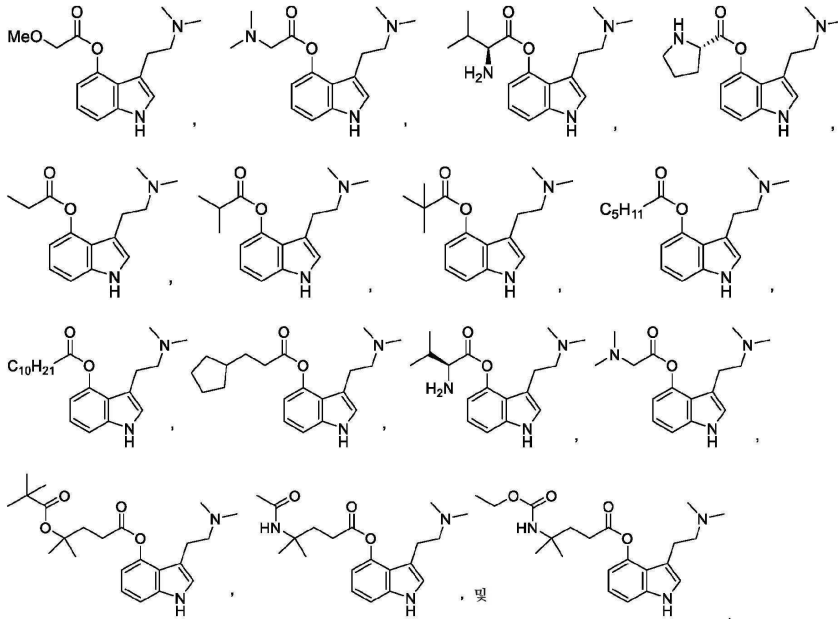
 이다.

[0335] 일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식을 갖는다:



[0336] 여기서 R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 메틸이고; X는 각 경우에 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NH-$, 또는 $-NMe-$ 이고; R^{C1} 은 H, Me, CH_2Ph , $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 또는 $CH_2CH_2SCH_3$ 이고; R^{C2} 및 R^{C3} 은 각각 H, CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이고; R^{C4} 는 각 경우에 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴. 화학식 (Ia a)의 특정 구현예에서, R^{C1} 은 H, Me, CH_2Ph , $CH_2CH(Me)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, 또는 $CH_2CH_2SCH_3$ 이다. 화학식 (Iac)의 특정 구현예에서, R^{C2} 및 R^{C3} 은 각각 H, CH_3 , 또는 CH_2CH_3 이다. 화학식 (Iac)의 특정 구현예에서, R^{C2} 및 R^{C3} 은 각각 CH_3 이다. 특정 구현예에서, R^{C4} 는 수소, $-CD_3$, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-펜틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, CH_2CF_3 , $-CH_2-$ 시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

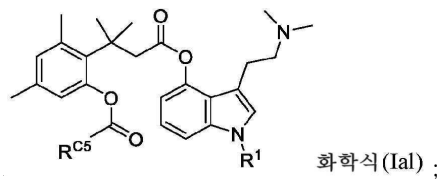
[0338] 일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0339]

[0340] **트리메틸락 전구약물**

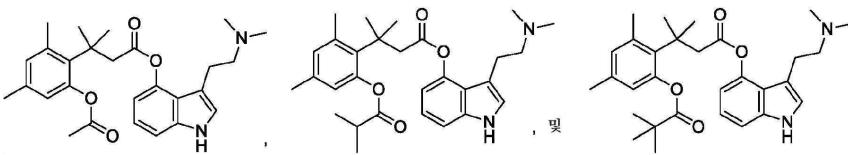
[0341] 일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ia1)의 구조를 갖는다:



[0342]

[0343] 여기서 R^{C5}는 수소, -CD₃, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-펜틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, CH₂CF₃, -CH₂-시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

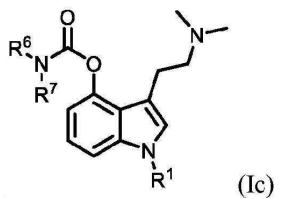
[0344] 일부 구현예에서, 화학식 (Ia1)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0345]

[0346] **카르바메이트 전구약물**

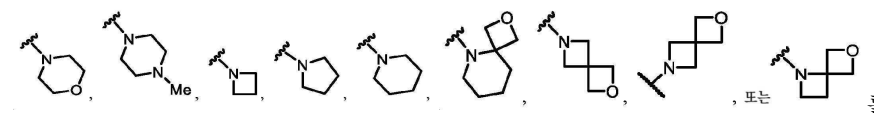
[0347] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)의 구조를 갖는다:



[0348]

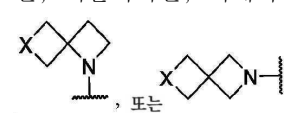
[0349] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0350] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 헤테로시클릴알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께



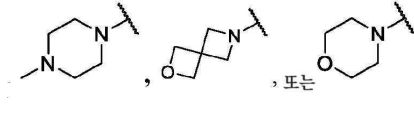
를 형성한다.

[0351] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



를 형성하고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다. 일부 구현예에서,

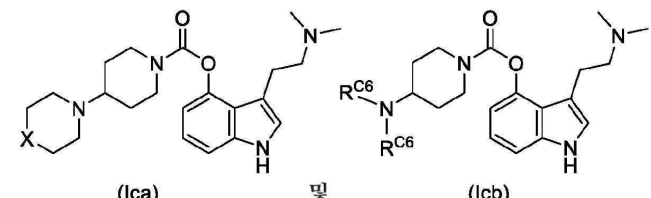
R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께



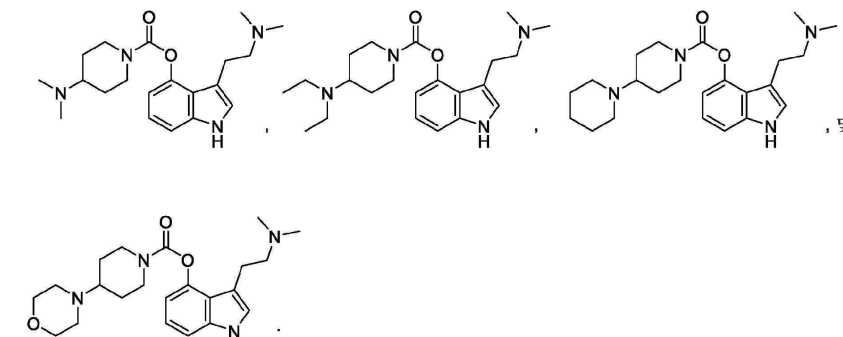
를 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 피페리디닐을 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 1-피페리디닐을 형성한다.

[0352] 일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식을 갖는다:

(Ica) 및 (Icb) ; 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이고, R^{C6}은 각각 독립적으로 수소, -CH₃-, -CD₃-, 또는 -CH₂CH₃이다.



[0354] 일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



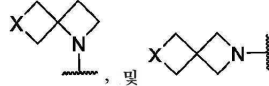
[0355]

[0356] 일부 구현예에서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁷은 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.

[0357] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0358] 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬,

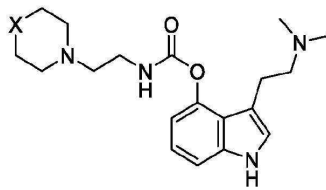
시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 헤테로시클릴알킬로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴



리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로 치환된 알킬이고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 NMe이다.

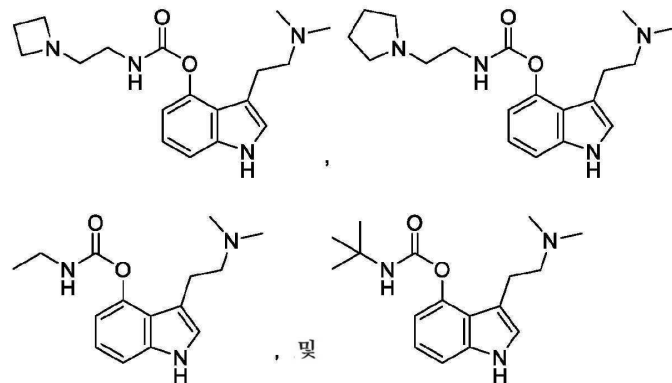
[0359] 일부 구현예에서, R⁶은 메틸이다.

[0360] 일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 화학식 (Icc)의 구조를 갖는다:



[0361]

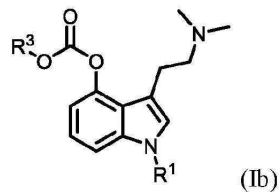
[0362] 일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0363]

[0364] **카르보네이트 전구약물**

[0365] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



[0366]

[0367] 일부 구현예에서, R³은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0368] 일부 구현예에서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0369] 일부 구현예에서, R³은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R³은 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴,

아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된다.

[0370] 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다.

[0371] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{18})R^{19}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0372] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

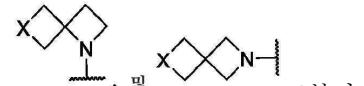
[0373] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 은 각각 수소 또는 메틸이고, R^{14} 는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0374] 일부 구현예에서, R^3 은 $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0375] 일부 구현예에서, R^3 은 하나 이상의 $-OC(O)R^{15}$ 로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 2개의 $-OC(O)R^{15}$ 로 치환된 이소프로필이고, 여기서 R^{15} 는 각각 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 $-OC(O)R^{15}$ 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{15} 는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

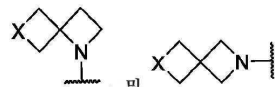
[0376] 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로시클릴알킬이다.

[0377] 일부 구현예에서, R^3 은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페



라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NH-$, 또는 $-NMe$ 이다.

[0378] 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로시클릴알킬로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴



리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로 치환된 알킬이고, 여기서 X는 $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NH-$, 또는 $-NMe$ 이다.

[0379] 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로알킬이다.

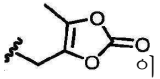
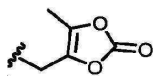
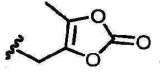
[0380] 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다. 일부 구현예에서, R^3 은 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 $-OC(O)R^{18}$ 로 치환된 페닐이고, 여기서 R^{18} 은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴.

[0381] 일부 구현예에서, R^3 은 알킬, 시클로알킬, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^3 은 수소, $-CD_3$, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-펜틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸,

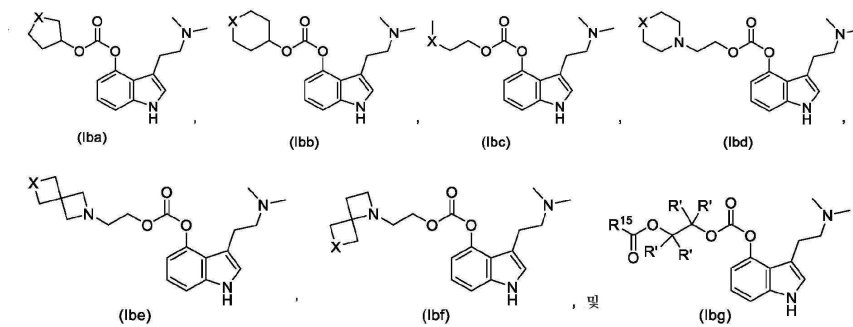
시클로옥틸, CH_2CF_3 , $-\text{CH}_2$ -시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

[0382] 일부 구현예에서, R^3 은 알킬 또는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 알킬 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고, R^3 은 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고, R^3 은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은 비치환된 알킬이다.

[0383] 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 또는 3-메틸-1-부틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^3 은 페닐이다. 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 또는 6-피리미딜이다. 일부 구현예에서, R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고,

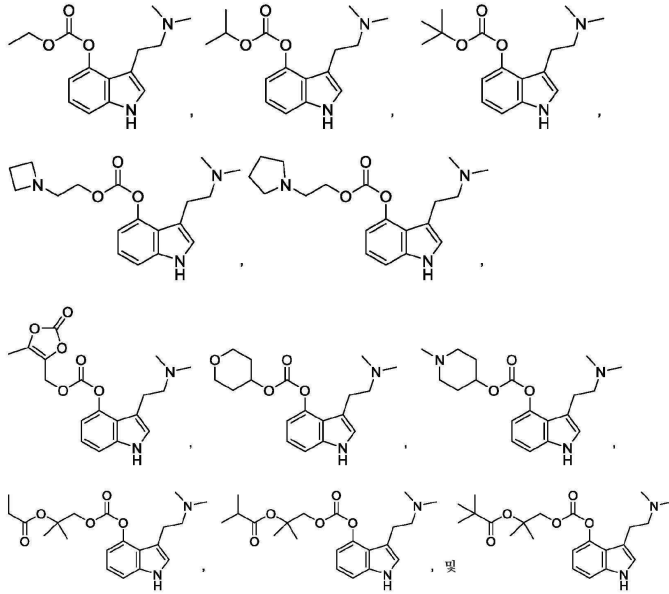
R^3 은 에틸이다. 일부 구현예에서, R^3 은 헤테로아릴로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3 은 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메톡시이고, R^3 은 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 수소이고, R^3 은 이다.

[0384] 일부 구현예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식의 구조를 갖는다:



[0385] ; 여기서 X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2$, $-\text{NH}-$, 또는 $-\text{NMe}$ 이고, R' 은 각각 독립적으로 수소 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; R^{15} 는 본원에서 상기에 정의되어 있다.

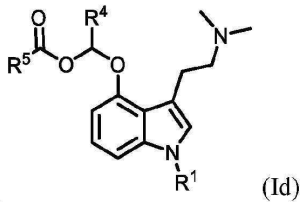
[0387] 일부 구현예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0388]

[0389] 아실옥시메틸 전구약물

[0390] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Id)의 구조를 갖는다:



[0391]

[0392] 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 메틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 이소프로필이다.

[0393] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0394] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0395] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0396] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0397] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0398] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소,

알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

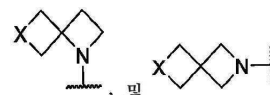
[0399] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0400] 일부 구현예에서, R⁵는 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

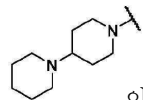
[0401] 일부 구현예에서, R⁵는 -C(O)OR¹⁵로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -C(O)OR¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다. 일부 구현예에서, R¹³은 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹³은 수소, 메틸, 에틸, 또는 tert-부틸이다.

[0402] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다.

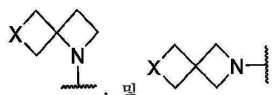
[0403] 일부 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페



라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0404] 일부 구현예에서, R⁵는 임의로 치환된 피페리디닐이다. 일부 구현예에서, R⁵는 이다.

[0405] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드,



디아지나닐, 택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

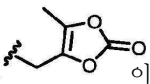
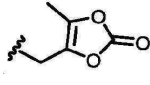
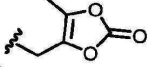
[0406] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다.

[0407] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다. 일부 구현예에서, R⁵는 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -OC(O)R¹⁸로 치환된 페닐이고, 여기서 R¹⁸은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴.

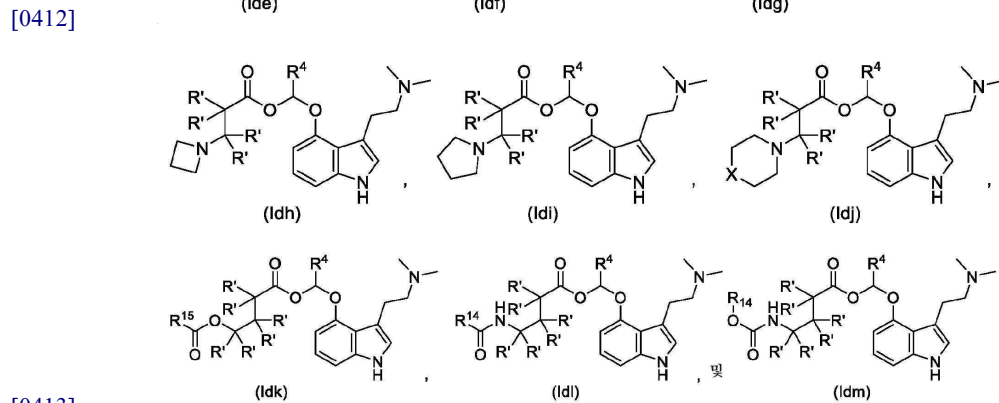
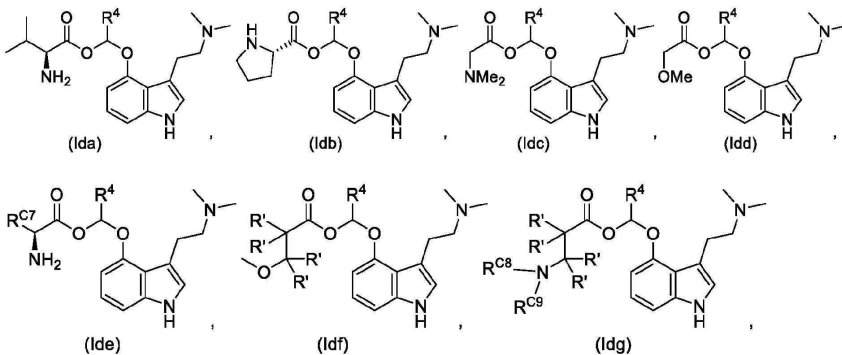
[0408] 일부 구현예에서, R⁵는 알킬, 시클로알킬, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소, -CD₃, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-펜틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, CH₂CF₃, -CH₂-시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

[0409] 일부 구현예에서, R⁵는 알킬 또는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 비치환된 알킬이다.

[0410] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-헵틸, 또는 3-메틸-1-부틸이다. 일부 구현예에서, R⁵는 아릴이다. 일부 구현예에서, R⁵는 페닐이다. 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 또는 6-피리미딜이다. 일부 구현예에서, R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고,

R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로아릴로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는  이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는  이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는  이다.

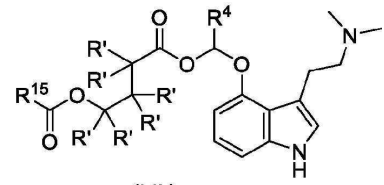
[0411] 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식의 구조를 갖는다:



[0413] 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이고, R'은 각각 독립적으로 수소 또는 -CH₃이고; RC₇은 H, Me, CH₂Ph, CH₂CH(Me)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, 또는 CH₂CH₂SCH₃이고, R^{C8} 및 R^{C9}는 각각 H, CH₃, 또는 CH₂CH₃이고, R¹⁴ 및 R¹⁵는 본원에서 상기에 정의되어 있다.

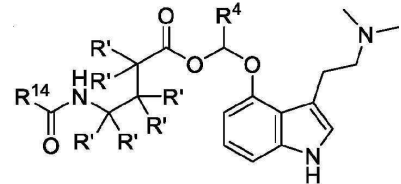
[0415] 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Ida)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idb)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idc)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idd)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의

화합물은 화학식 (Ide)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idf)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idg)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idh)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idi)의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idj)의 구조를 갖는다.



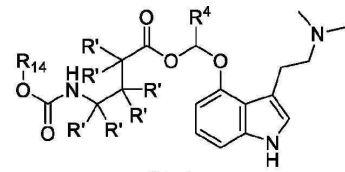
(Idk)

[0416] 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idk)의 구조를 갖는다:



(Idl)

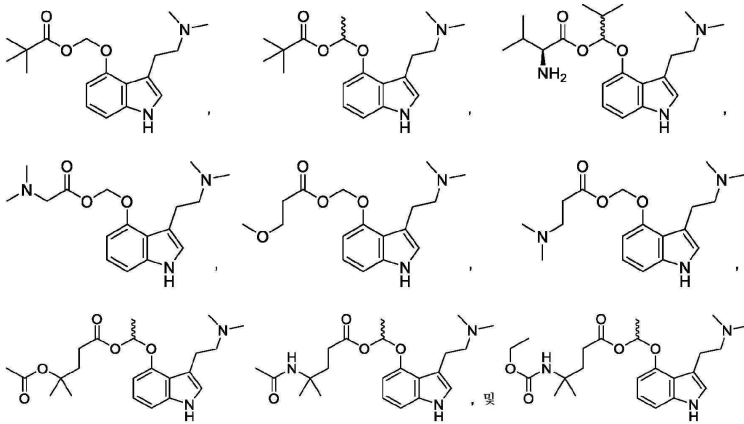
일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idl)의 구조를 갖는다:



(Idm)

일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 화학식 (Idm)의 구조를 갖는다:

[0417] 일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

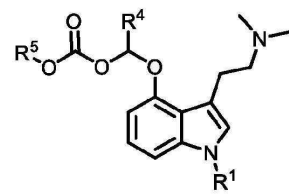


[0418]

알콕시카르보닐옥시메틸 전구약물

[0419]

[0420] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ie)의 구조를 갖는다:



(Ie)

[0421]

[0422] 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 메틸,

또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 이소프로필이다.

[0423] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0424] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0425] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0426] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0427] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

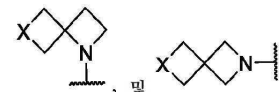
[0428] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0429] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0430] 일부 구현예에서, R⁵는 -OC(O)R¹⁵로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로겐, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

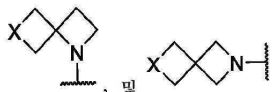
[0431] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다.

[0432] 일부 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페



라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0433] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드,



디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0434] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다.

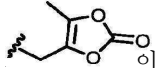
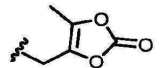
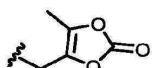
[0435] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다. 일부 구현예에서, R⁵는 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -OC(O)R¹⁸로 치환된 페닐이고, 여기서 R¹⁸은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬,

헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴.

[0436] 일부 구현예에서, R⁵는 알킬, 시클로알킬, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비닐, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소, -CD₃, Et, n-Pr, iPr, tBu, n-헵틸, 이소-아밀, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, CH₂CF₃, -CH₂-시클로프로필, Ph, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 및 6-피리미딜로부터 선택된다.

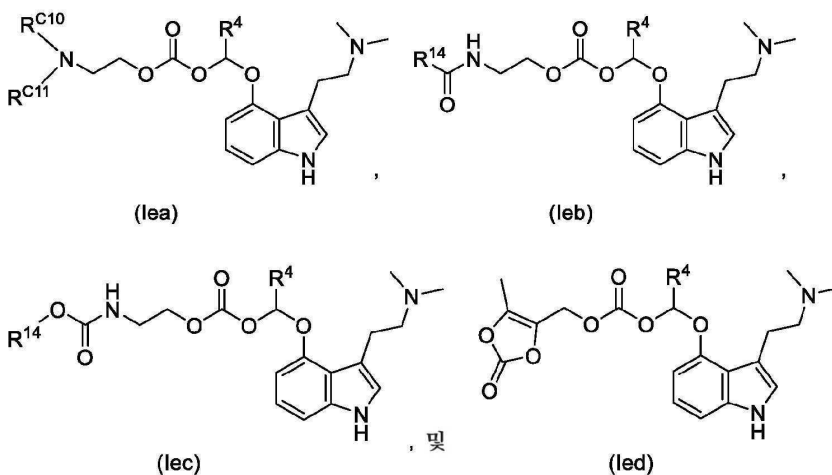
[0437] 일부 구현예에서, R⁵는 알킬 또는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 비치환된 알킬이다.

[0438] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-헵틸, 또는 3-메틸-1-부틸이다. 일부 구현예에서, R⁵는 아릴이다. 일부 구현예에서, R⁵는 페닐이다. 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 또는 6-피리미딜이다. 일부 구현예에서, R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고,

R⁵는 에틸이다. 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로아릴로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 이다. 일부 구현예에서, R¹은 메톡시이고, R⁵는 이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이고, R⁵는 이다.

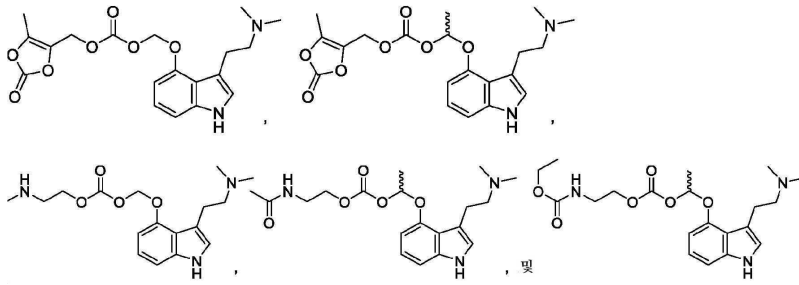
[0439] 일부 구현예에서, R⁵는 모르폴리닐, 이소프로필, 또는 에틸이다.

[0440] 일부 구현예에서, 화학식 (Ie)의 화합물은 하기로부터 선택된 화학식의 구조를 갖는다:



[0441] ; 여기서 R^{C10} 및 R^{C11}은 각각 H, CH₃, 또는 CH₂CH₃이고; R⁴ 및 R¹⁴는 본원에서 상기에 정의되어 있다.

[0442] 일부 바람직한 구현예에서, 화학식 (Ie)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0443]

[0444] 아미노카르보닐옥시메틸 전구약물

[0445] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (If)의 구조를 갖는다:

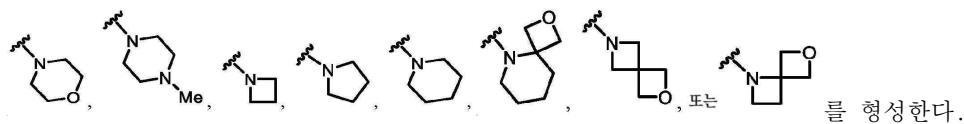


[0446]

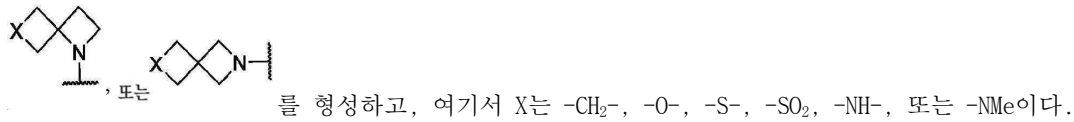
[0447] 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 메틸, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 이소프로필이다.

[0448] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

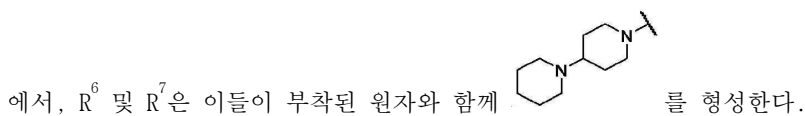
[0449] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 헤테로시클릴알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께



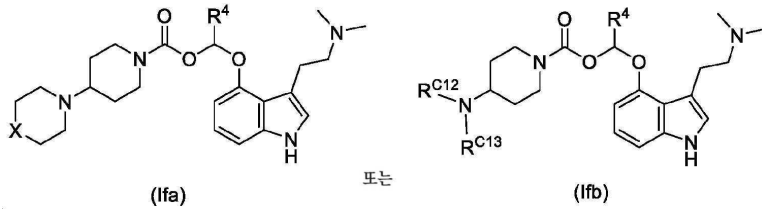
[0450] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,



[0451] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 피페리디닐을 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 1-피페리디닐을 형성한다. 일부 구현예

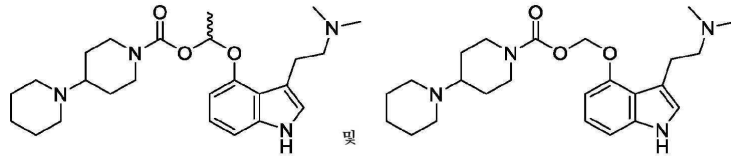


[0452] 일부 구현예에서, 화학식 (If)의 화합물은 화학식 (Ifa) 또는 화학식 (Ifb)의 구조를 갖는다:



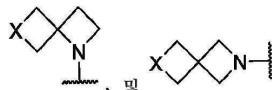
[0453] ; 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이고; R^{C12} 및 R^{C13}은 각각 H, CH₃, CD₃, 또는 CH₂CH₃이고; R⁴는 본원에서 상기에 정의되어 있다.

[0454] 일부 구현예에서, 화학식 (If)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



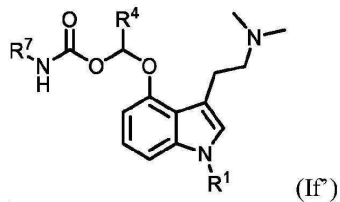
[0455] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0457] 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 헤테로시클릴알킬로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴

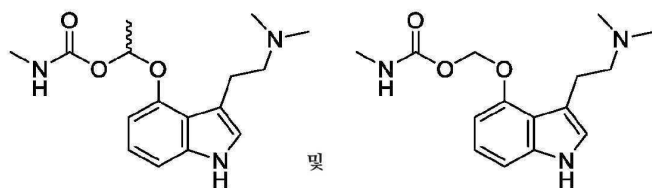


리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐, 로 치환된 알킬이고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 NMe이다.

[0458] 일부 구현예에서, 화학식 (If)의 화합물은 화학식 (If')의 화합물이다:

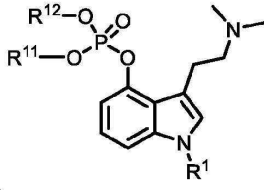


[0459] 일부 구현예에서, 화학식 (If)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0461] 포스포네이트 전구약물

[0463] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ih)의 구조를 갖는다:



[0464] 화학식 (Ih),

[0465] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소 또는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬이다.

[0466] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0467] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 알킬이다.

[0468] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

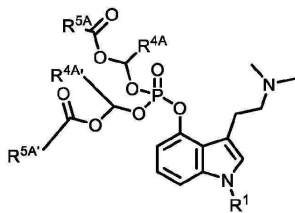
[0469] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 -OC(O)R^{5A}로 치환된 알킬이고, 여기서 R^{5A}는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

[0470] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 -OC(O)OR¹⁶으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁶은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다. 일부 구현예에서, R¹⁶은 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹⁶은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸이다.

[0471] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 헤테로알킬이다.

[0472] 일부 구현예에서, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0473] 일부 구현예에서, 화학식 (Ih)의 화합물은 화학식 (Ih')의 구조를 갖는다:

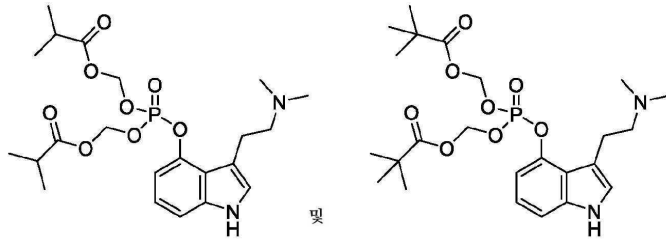


[0474] 화학식 (Ih'),

[0475] 여기서 R^{4A} 및 R^{4A'}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{5A} 및 R^{5A'}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히

드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

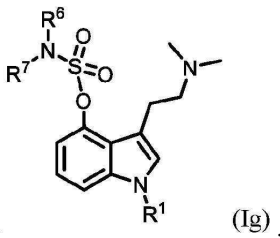
[0476] 일부 구현예에서, 화학식 (Ih)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다:



[0477]

[0478] **술파메이트 전구약물**

[0479] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ig)의 구조를 갖는다:



[0480]

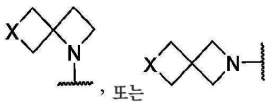
[0481] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0482] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

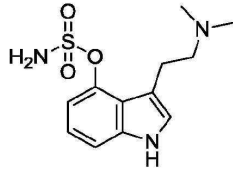
[0483] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 수소이다.

[0484] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고 이는 비치환되거나 하나 이상의 R^A로 치환된다.

[0485] 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 원자와 함께 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드, 디아지나닐,

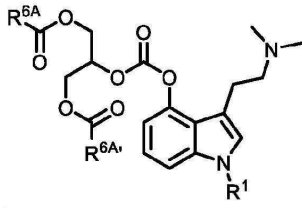


를 형성하고, 여기서 X는 -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0486] 일부 구현예에서, 화학식 (Ig)의 화합물은  이다.

[0487] **글리세리드 전구약물**

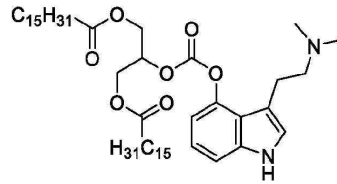
[0488] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib')의 구조를 갖는다:



[0489] (Ib'),

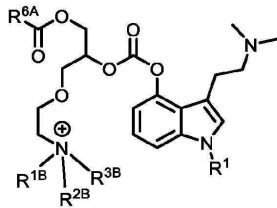
[0490] 여기서 R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0491] 일부 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 독립적으로 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇, C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 동일하다. 일부 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 C₁₅H₃₁ 또는 C₁₇H₃₅이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 C₁₅H₃₁이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 및 R^{6A'}은 각각 C₁₇H₃₅이다.



[0492] 일부 구현예에서, 화학식 (Ib')의 화합물은 이다.

[0493] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib'')의 구조를 갖는다:



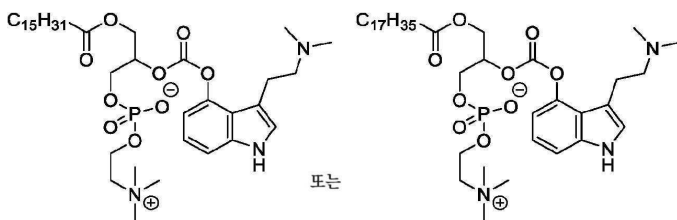
[0494] (Ib''),

[0495] 여기서 R^{6A}, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0496] 일부 구현예에서, R^{6A}는 -CH₃, -C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, C₈H₁₇, C₉H₁₉, C₁₀H₂₁, C₁₁H₂₃, C₁₂H₂₅, C₁₃H₂₇, C₁₄H₂₉, C₁₅H₃₁, C₁₆H₃₃, 또는 C₁₇H₃₅이다. 일부 구현예에서, R^{6A}는 C₁₅H₃₁ 또는 C₁₇H₃₅이다. 일부 구현예에서, R^{6A}는 C₁₅H₃₁이다. 일부 구현예에서, R^{6A}는 C₁₇H₃₅이다.

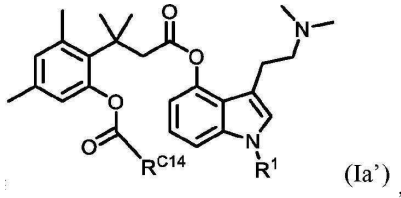
[0497] 일부 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R^{1B}, R^{2B}, 및 R^{3B}는 각각 메틸이다.

[0498] 일부 구현예에서, 화학식 (Ib'')의 화합물은



[0499] 이다.

[0500] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia')의 구조를 갖는다:



[0501]

[0502]

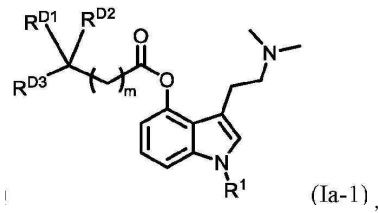
[0503]

[0504]

여기서 R^{C14} 는 수소 또는 알킬이다.

일부 구현예에서, R^{C14} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 화합물은 화학식 (Ia-1)의 구조를 갖는다:



[0505]

[0506]

여기서 R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환된 시클로알킬 고리 또는 헤테로시클릴알킬 고리를 형성하고; R^{D3} 은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OC(O)R^{15}$, 또는 $-C(O)OR^{13}$ 이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로 치환되고; m은 0 내지 10이다.

[0507]

일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸 고리를 형성한다. 하나의 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로헥실을 형성한다.

[0508]

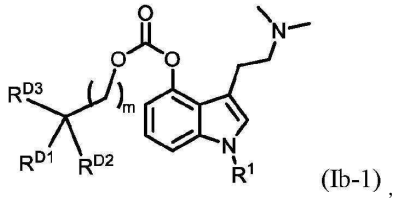
일부 구현예에서, m은 0 내지 8이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 6이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다.

[0509]

일부 구현예에서, R^{D3} 은 하나 이상의 치환체 R^A 로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A 는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)R^{16}$, $-OP(O)OR^{17}[N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20}(OR^{21})$ 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^{D3} 은 알킬 치환된 $-C(O)OR^{13}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{D3} 은 알킬 치환된 $-C(O)OR^{13}$ 이고, 여기서 R^{13} 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다. 일부 구현예에서, R^{D3} 은 $-CH_2OC(O)R^{13}$ 이고, 여기서 R^{13} 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0510]

일부 구현예에서, 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ib-1)의 구조를 갖는다:



[0511]

[0512]

여기서 R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환된 시클로알킬 고리 또는 헤테로시클릴알킬 고리를 형성하고; R^{D3} 은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OC(O)R^{15}$, 또는 $-C(O)OR^{13}$ 이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17} [N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20} (OR^{21})$ 로 치환되고; m은 0 내지 10이다.

[0513]

일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸 고리를 형성한다. 하나의 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로헥실을 형성한다.

[0514]

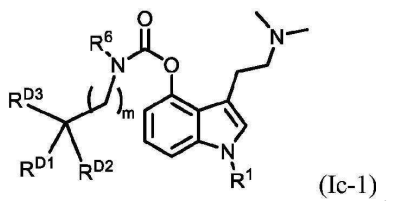
일부 구현예에서, m은 0 내지 8이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 6이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다.

[0515]

일부 구현예에서, R^{D3} 은 $-C(O)OR^{13}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 $-C_{10}H_{21}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0516]

일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물은 화학식 (Ic-1)의 구조를 갖는다:



[0517]

[0518]

여기서 R^6 은 본원에서 상기에 정의되어 있고; R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환되거나 하나 이상의 R^A 로 치환된 시클로알킬 고리 또는 헤테로시클릴알킬 고리를 형성하고; R^{D3} 은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OC(O)R^{15}$, 또는 $-C(O)OR^{13}$ 이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, $-OR^{13}$, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)OR^{13}$, $-N(R^{13})C(O)OR^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-OC(O)R^{15}$, $-OC(O)OR^{16}$, $-OP(O)OR^{17} [N(R^{18})R^{19}]$, $-C(O)N(R^{18})R^{19}$, $-OC(O)N(R^{18})R^{19}$, 또는 $-OP(O)OR^{20} (OR^{21})$ 로 치환되고; m은 0 내지 10이다.

[0519]

일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 또는 치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2} 는 이들이 부착된 원자와 함께 비치환된 시클로알킬 고리를 형성한다. 일부 구현예에

서, R^{D1} 및 R^{D2}는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸 고리를 형성한다. 하나의 구현예에서, R^{D1} 및 R^{D2}는 이들이 부착된 원자와 함께 시클로헥실을 형성한다.

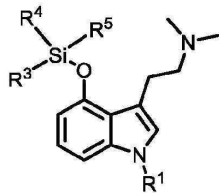
[0520] 일부 구현예에서, m은 0 내지 8이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 6이다. 일부 구현예에서, m은 0 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 4이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 3이다. 일부 구현예에서, m은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다.

[0521] 일부 구현예에서, R^{D3}은 -C(O)OR¹³이다. 일부 구현예에서, R¹³은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다. 일부 구현예에서, R¹³은 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0522] 일부 구현예에서, R⁶은 수소 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이다. 일부 구현예에서, R⁶은 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0523] **실릴 전구약물**

[0524] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ii)의 구조를 갖는다:



[0525]

[0526] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0527] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)OR¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0528] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0529] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 동일한 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R³ 및 R⁴는 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0530] 일부 구현예에서, R⁵는 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

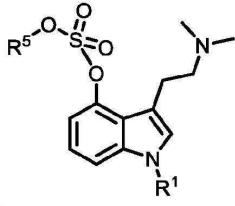
[0531] 일부 구현예에서, (i) R³ 및 R⁴는 메틸이고, R⁵는 에틸이거나; (ii) R³, R⁴ 및 R⁵는 이소프로필이거나; 또는 (iii) R³, R⁴ 및 R⁵는 에틸이다.

[0532] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 헤테로알킬이다.

[0533] 일부 구현예에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 비치환된 또는 치환된 아릴 (예: 페닐)이다.

[0534] **술페이트 전구약물**

[0535] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ij)의 구조를 갖는다:



(Ij)

[0536]

[0537] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0538] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 또는 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 하나 이상의 치환체 R^A로 치환된 알킬이고, 여기서 R^A는 각각 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노산 측쇄, -OR¹³, -N(R¹⁸)R¹⁹, -C(O)OR¹³, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)OR¹⁶, -OP(O)OR¹⁷[N(R¹⁸)R¹⁹], -C(O)N(R¹⁸)R¹⁹, -OC(O)N(R¹⁸)R¹⁹, 또는 -OP(O)OR²⁰(OR²¹)로부터 선택된다.

[0539] 일부 구현예에서, R⁵는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-메틸-1-부틸, 또는 -C₁₀H₂₁이다.

[0540] 일부 구현예에서, R⁵는 -C(O)OR¹³으로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 수소 또는 알킬이다.

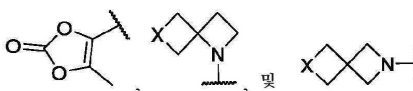
[0541] 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 tert-부틸이다.

[0542] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹⁸)R¹⁹로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0543] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)R¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³은 각각 수소 또는 메틸이고, R¹⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 아세틸, 또는 벤조일로 추가로 치환된다.

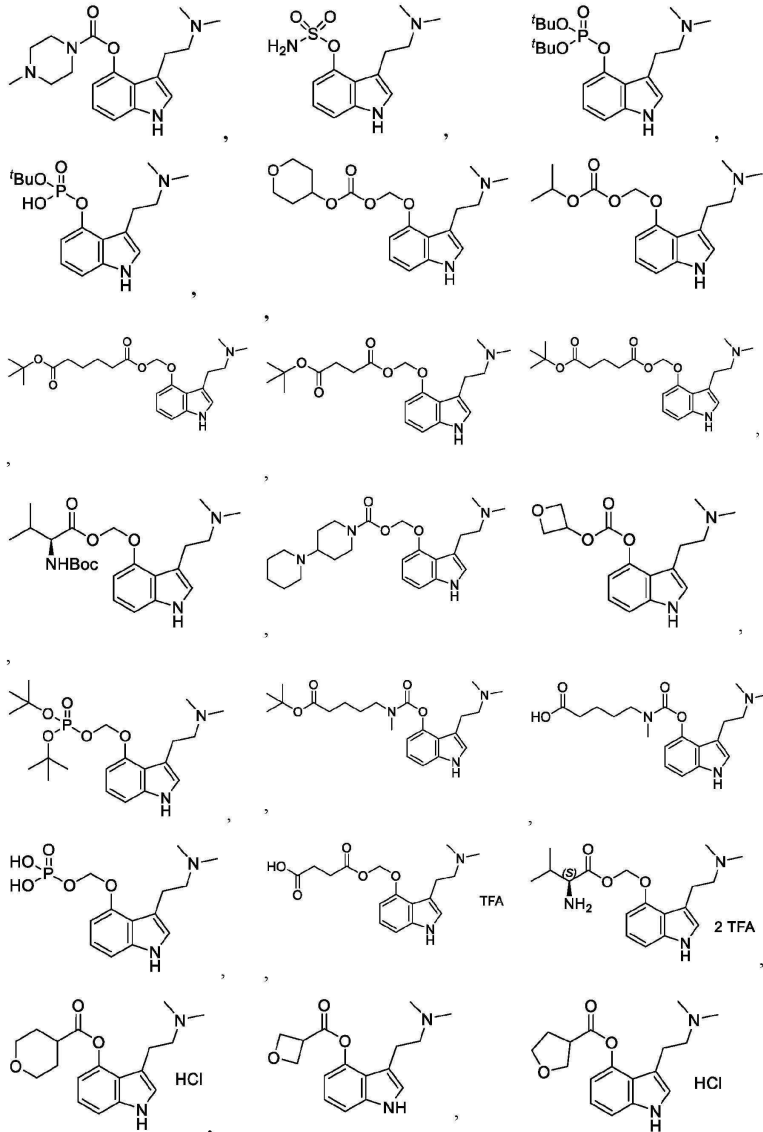
[0544] 일부 구현예에서, R⁵는 -N(R¹³)C(O)OR¹⁴로 치환된 알킬이고, 여기서 R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다.

[0545] 일부 구현예에서, R⁵는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 구현예에서, R⁵는 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 디옥시드,

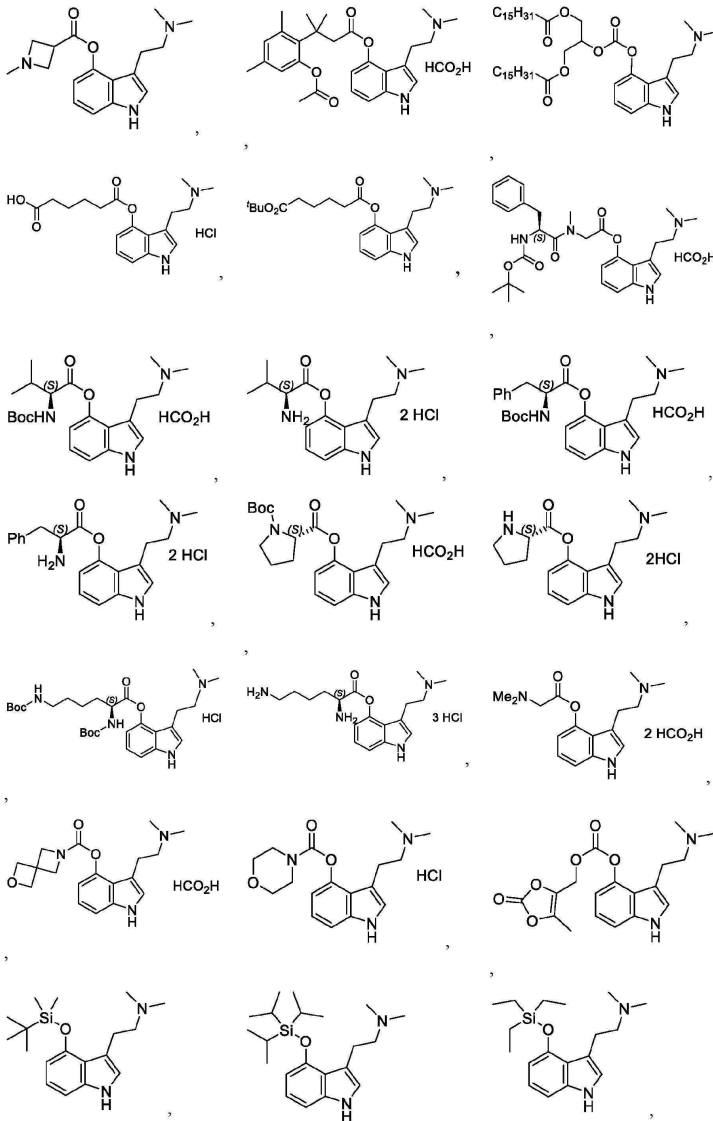
디아지나닐, 로부터 선택되고, 여기서 X는 -CH₂-, -O-, -S-, -SO₂-, -NH-, 또는 -NMe이다.

[0546] 개시내용의 선택된 화합물

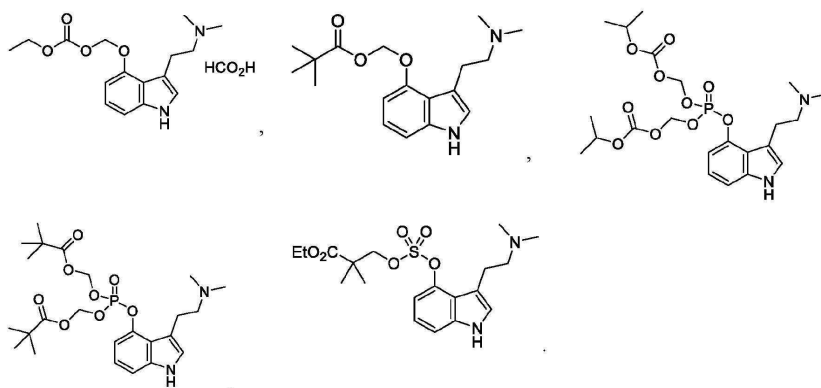
[0547] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0548]



[0549]



[0550]

[0551]

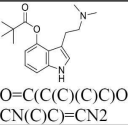
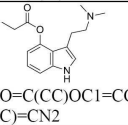
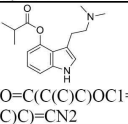
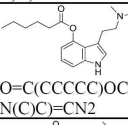
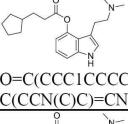
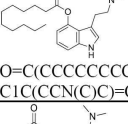
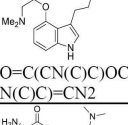
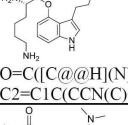
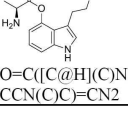
[0552]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 중의 수소 중 하나 이상은 중수소로 대체된다.

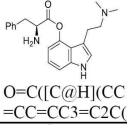
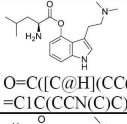
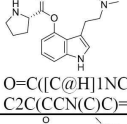
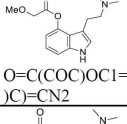
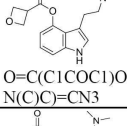
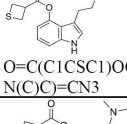
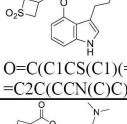
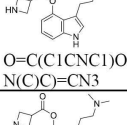
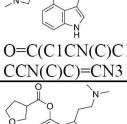
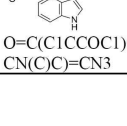
상응하는 단순화된 분자-입력 라인-입력 시스템 (SMILES) 문자열을 갖는 개시내용의 선택된 화합물이 표 1에 제공된다.

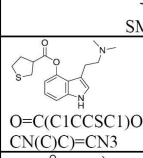
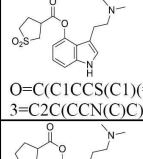
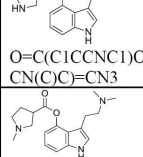
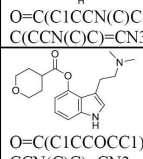
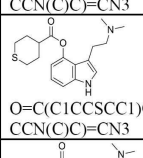
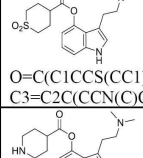
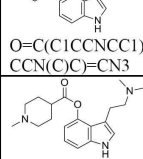
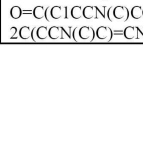

[0553]

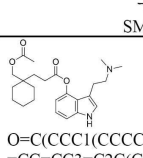
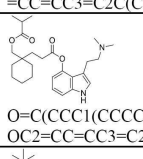
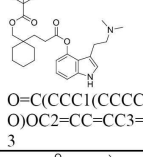
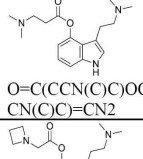
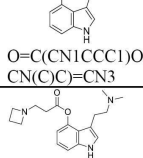
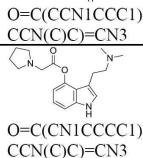
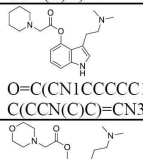
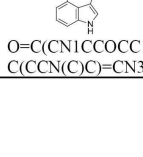

표 1

화합물	구조 SMILES
1	 <chem>O=C(C(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CN(C)C)=CN2</chem>
2	 <chem>O=C(CC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
3	 <chem>O=C(C(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
4	 <chem>O=C(CCCCC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
5	 <chem>O=C(CCC1CCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
6	 <chem>O=C(CCCCCCCC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
7	 <chem>O=C(CN(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
8	 <chem>O=C([C@@H](N)CCCCN)OC1=CC=C2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
9	 <chem>O=C([C@H](C)N)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>

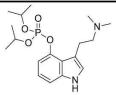
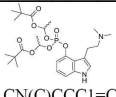
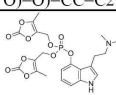
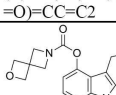
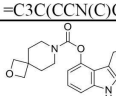
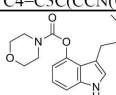
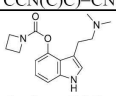
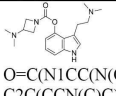
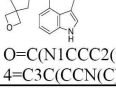
[0554]

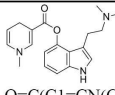
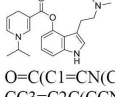
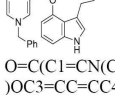
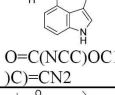
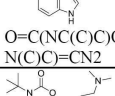
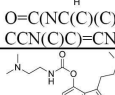
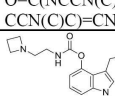
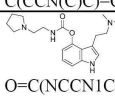
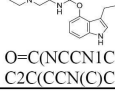

화합물	구조 SMILES
10	 <chem>O=C([C@H](CC1=CC=CC=C1)N)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
11	 <chem>O=C([C@H](CC(C)C)N)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
12	 <chem>O=C([C@H]1NCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
13	 <chem>O=C(COC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
14	 <chem>O=C(C1COC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
15	 <chem>O=C(C1CSC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
16	 <chem>O=C(C1CS(C1)(=O)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
17	 <chem>O=C(C1CNC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
18	 <chem>O=C(C1CN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
19	 <chem>O=C(C1CCOC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

화합물	구조 SMILES
20	 <chem>O=C(C1CCSC1)OC2=CC=CC3=C2C(CN(C)C)=CN3</chem>
21	 <chem>O=C(C1CCS(C1)(=O)O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
22	 <chem>O=C(C1CCNC1)OC2=CC=CC3=C2C(CN(C)C)=CN3</chem>
23	 <chem>O=C(C1CCN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
24	 <chem>O=C(C1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
25	 <chem>O=C(C1CCSCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
26	 <chem>O=C(C1CCS(C1)(=O)O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
27	 <chem>O=C(C1CCNCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
28	 <chem>O=C(C1CCN(C)CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

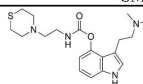
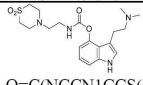
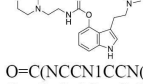
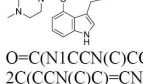
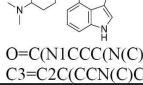
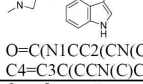
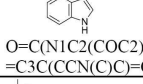
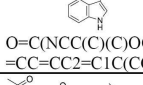
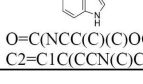
화합물	구조 SMILES
29	 <chem>O=C(CCC1(CCCCC1)COC(C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
30	 <chem>O=C(CCC1(CCCCC1)COC(C(C)C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
31	 <chem>O=C(CCC1(CCCCC1)COC(C(C)C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
32	 <chem>O=C(CCN(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CN(C)C)=CN2</chem>
33	 <chem>O=C(CN1CCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CN(C)C)=CN3</chem>
34	 <chem>O=C(CCN1CCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
35	 <chem>O=C(CN1CCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
36	 <chem>O=C(CN1CCCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
37	 <chem>O=C(CN1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

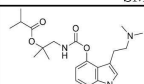
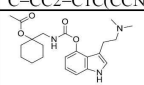
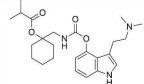
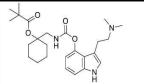
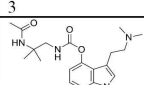
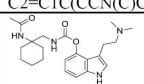
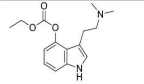
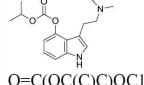

[0555]

화합물	구조 SMILES
56	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OP(OC(C)C)(OC(C)C)=O)=CC=C2</chem>
57	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OP(OC(C)OC(C)(C)C)=O)(OC(C)OC(C)(C)C)=O)=CC=C2</chem>
58	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OP(OCC3=C(C)OC(O3)=O)(OCC(O4)=C(C)OC4=O)=O)=CC=C2</chem>
59	 <chem>O=C(N1CC2(COC2)C1)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
60	 <chem>O=C(N1CCC2(COC2)CC1)OC3=CC=C4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
61	 <chem>O=C(N1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
62	 <chem>O=C(N1CCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
63	 <chem>O=C(N1CC(N(C)C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
64	 <chem>O=C(N1CCC2(COC2)C1)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>

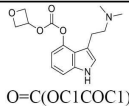
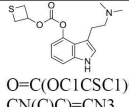
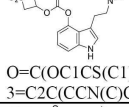
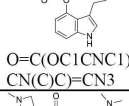
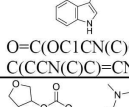
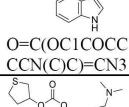
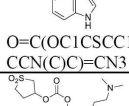
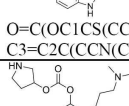
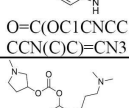
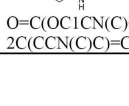
화합물	구조 SMILES
65	 <chem>O=C(C1=CN(C)C=CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
66	 <chem>O=C(C1=CN(C(C)C)C=CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
67	 <chem>O=C(C1=CN(CC2=CC=CC=C2)C=CC1)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
68	 <chem>O=C(NCC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
69	 <chem>O=C(NC(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
70	 <chem>O=C(NC(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
71	 <chem>O=C(NCCN(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
72	 <chem>O=C(NCCN1CCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
73	 <chem>O=C(NCCN1CCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
74	 <chem>O=C(NCCN1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

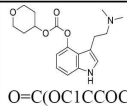
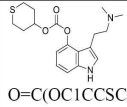
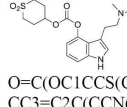
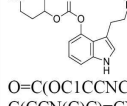
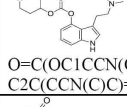
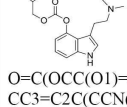
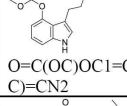
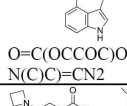
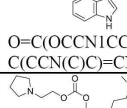
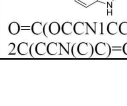
[0557]

화합물	구조 SMILES
75	 <chem>O=C(NCCN1CCSCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
76	 <chem>O=C(NCCN1CCS(CC1)(=O)=O)OC2=C C=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
77	 <chem>O=C(NCCN1CCN(C)CC1)OC2=CC=C C3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
78	 <chem>O=C(N1CCN(C)CC1)OC2=CC=CC3=C 2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
79	 <chem>O=C(N1CCC(N(C)C)CC1)OC2=CC=C C3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
80	 <chem>O=C(N1CC2(CN(C)C2)C1)OC3=CC=C C4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
81	 <chem>O=C(N1C2(COC2)CC1)OC3=CC=CC4 =C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
82	 <chem>O=C(NCC(C)(C)OC(C)(C)C=O)OC1 =CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
83	 <chem>O=C(NCC(C)(C)OC(C)=O)OC1=CC=C C2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>

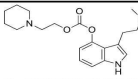
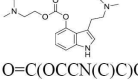

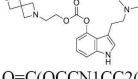
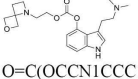
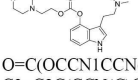
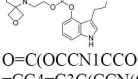
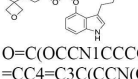
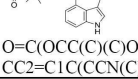
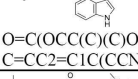
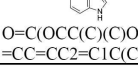
화합물	구조 SMILES
84	 <chem>O=C(NCC(C)(C)OC(C)(C)C=O)OC1=C C=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
85	 <chem>O=C(NCC1(CCCCC1)OC(C)=O)OC2= CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
86	 <chem>O=C(NCC1(CCCCC1)OC(C)(C)C=O) C2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
87	 <chem>O=C(NCC1(CCCCC1)OC(C)(C)C= O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN 3</chem>
88	 <chem>O=C(NCC(C)(C)NC(C)=O)OC1=CC=C C2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
89	 <chem>O=C(NCC1(CCCCC1)NC(C)=O)OC2= CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
90	 <chem>O=C(OC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C))C)=CN2</chem>
91	 <chem>O=C(OC(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CC N(C)C)=CN2</chem>
92	 <chem>O=C(OC(C)(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>

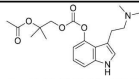
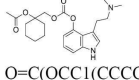
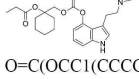


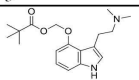
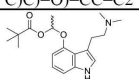
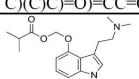
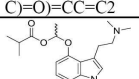
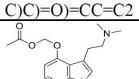
[0558]

화합물	구조 SMILES
93	 <chem>O=C(OC1COC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
94	 <chem>O=C(OC1CSC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
95	 <chem>O=C(OC1CS(C1)(=O)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
96	 <chem>O=C(OC1CN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
97	 <chem>O=C(OC1CN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
98	 <chem>O=C(OC1COC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
99	 <chem>O=C(OC1CSCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
100	 <chem>O=C(OC1CS(CC1)(=O)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
101	 <chem>O=C(OC1CNCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
102	 <chem>O=C(OC1CN(C)CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

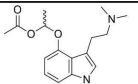
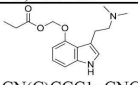
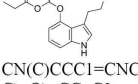
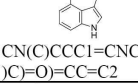
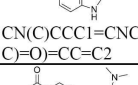
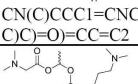
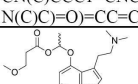
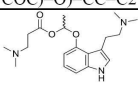
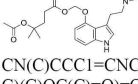

화합물	구조 SMILES
103	 <chem>O=C(OC1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
104	 <chem>O=C(OC1CCS(C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
105	 <chem>O=C(OC1CCS(CC1)(=O)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
106	 <chem>O=C(OC1CCN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
107	 <chem>O=C(OC1CCN(C)CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
108	 <chem>O=C(OCC(O1)=C(C)OC1=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
109	 <chem>O=C(OC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
110	 <chem>O=C(OCCOC)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
111	 <chem>O=C(OCCN1CCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
112	 <chem>O=C(OCCN1CCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>

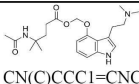
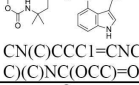
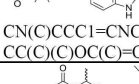
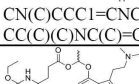
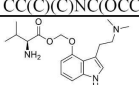
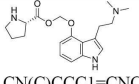
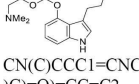
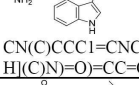
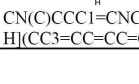

[0559]

화합물	구조 SMILES
113	 <chem>O=C(OCCN1CCCCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
114	 <chem>O=C(OCCN(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
115	 <chem>O=C(OCCN1CCOCC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
116	 <chem>O=C(OCCN1CC2(COC2)C1)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
117	 <chem>O=C(OCCN1CCC12COC2)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
118	 <chem>O=C(OCCN1CCN(C)CC1)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
119	 <chem>O=C(OCCN1CCOCC12COC2)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
120	 <chem>O=C(OCCN1CCCC12COC2)OC3=CC=CC4=C3C(CCN(C)C)=CN4</chem>
121	 <chem>O=C(OCC(C)C)OC(CC)=O)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
122	 <chem>O=C(OCC(C)C)OC(C(C)C)=O)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
123	 <chem>O=C(OCC(C)C)OC(C(C)C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>

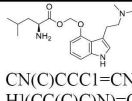
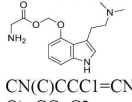
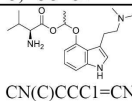
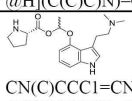
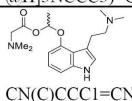
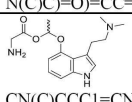
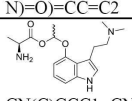
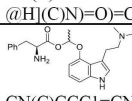
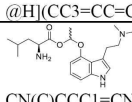
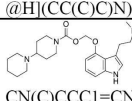
화합물	구조 SMILES
124	 <chem>O=C(OCC(C)C)OC(C)OC1=CC=CC2=C1C(CCN(C)C)=CN2</chem>
125	 <chem>O=C(OCC1(CCCCC1)OC(C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
126	 <chem>O=C(OCC1(CCCCC1)OC(CC)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
127	 <chem>O=C(OCC1(CCCCC1)OC(C(C)C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
128	 <chem>O=C(OCC1(CCCCC1)OC(C(C)C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(CCN(C)C)=CN3</chem>
129	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
130	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
131	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
132	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
133	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C)=O)OC(C)=O)=CC=C2</chem>

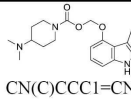
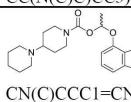
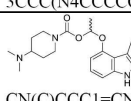
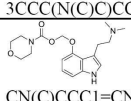
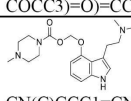
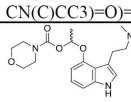
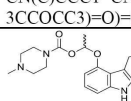
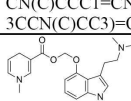
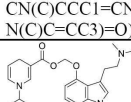
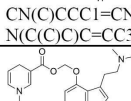
[0560]

화합물	구조 SMILES
134	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
135	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CC)=O)=CC=C2</chem>
136	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)C)=O)=CC=C2</chem>
137	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
138	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CCO)C)=O)=CC=C2</chem>
139	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CCN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
140	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)N(C)C)=O)=CC=C2</chem>
141	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)COC)=O)=CC=C2</chem>
142	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)CN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
143	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CCC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>











화합물	구조 SMILES
144	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CCC(C)C)NC(C)=O)=CC=C2</chem>
145	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CCC(C)C)NC(OCC)=O)=CC=C2</chem>
146	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)CC(C)C)OC(C)=O)=CC=C2</chem>
147	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)CC(C)C)NC(C)=O)=CC=C2</chem>
148	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C)CC(C)C)NC(OCC)=O)=CC=C2</chem>
149	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC([C@H](C)C)N)=O)=CC=C2</chem>
150	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC([C@H]3NCCC3)=O)=CC=C2</chem>
151	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
152	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC([C@H](C)N)=O)=CC=C2</chem>
153	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC([C@H](CC3=CC=CC=C3)N)=O)=CC=C2</chem>











[0561]

화합물	구조 SMILES
154	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC([C@H](CC(C)O)N)=O)=CC=C2</chem>
155	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(CN)=O)=CC=C2</chem>
156	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC([C@H](C(C)O)N)=O)=CC=C2</chem>
157	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC([C@H]3NCCC3)=O)=CC=C2</chem>
158	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(CN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
159	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(CN)=O)=CC=C2</chem>
160	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC([C@H](C)N)=O)=CC=C2</chem>
161	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC([C@H](CC3=CC=CC=C3)N)=O)=CC=C2</chem>
162	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC([C@H](CC(C)O)N)=O)=CC=C2</chem>
163	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(N3CCC(N4CCCC4)CC3)=O)=CC=C2</chem>

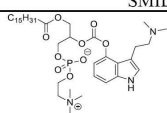
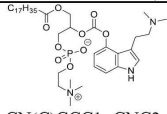
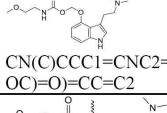
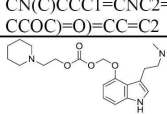
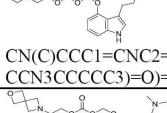
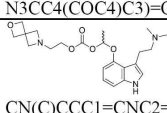
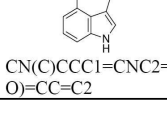


화합물	구조 SMILES
164	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(N3CCC(N(C)O)CC3)=O)=CC=C2</chem>
165	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(N3CCC(N4CCCC4)CC3)=O)=CC=C2</chem>
166	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(N3CCC(N(C)O)CC3)=O)=CC=C2</chem>
167	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(N3COCC3)=O)=CC=C2</chem>
168	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(N3CCN(C)CC3)=O)=CC=C2</chem>
169	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(N3CCOCC3)=O)=CC=C2</chem>
170	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(N3CCN(C)CC3)=O)=CC=C2</chem>
171	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C3=CN(C)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>
172	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C3=CN(C(C)O)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>
173	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(C3=CN(CC4=CC=CC=C4)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>

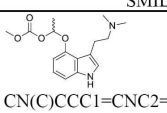
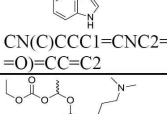
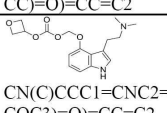
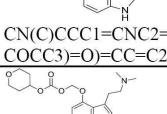
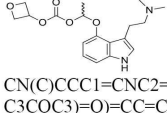
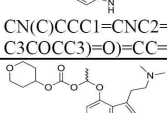
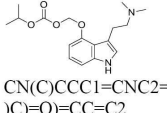



[0562]

화합물	구조 SMILES
174	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C3=CN(C)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>
175	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C3=CN(C)C)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>
176	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(C3=CN(CC4=CC=CC=C4)C=CC3)=O)=CC=C2</chem>
177	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NC)=O)=CC=C2</chem>
178	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NC)=O)=CC=C2</chem>
179	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NC)C)=O)=CC=C2</chem>
180	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NC)C)=O)=CC=C2</chem>
181	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
182	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCN3CCC3)=O)=CC=C2</chem>
183	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>

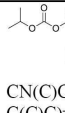



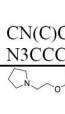
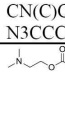
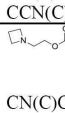



화합물	구조 SMILES
184	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCN(C)C)=O)=CC=C2</chem>
185	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCN3CCC3)=O)=CC=C2</chem>
186	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>
187	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>
188	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCN3CC4(COC4)C3)=O)=CC=C2</chem>
189	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>
190	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCN3CC4(COC4)C3)=O)=CC=C2</chem>
191	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCOC)=O)=CC=C2</chem>
192	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OCCOC)=O)=CC=C2</chem>
193	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(OC(COC(CCCCCCCCCCCCC)=O)COC(CCCCCCCCCCCCC)=O)=O)=CC=C2</chem>

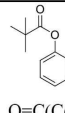
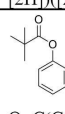
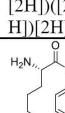
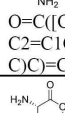
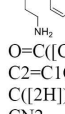
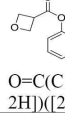
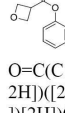
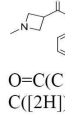
[0563]

화합물	구조 SMILES
194	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(OC(COP(=O)([O-])=O)COC(CCC(CCCCCCCCCC)=O)=O)=CC=C2</chem>
195	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(OC(COP(=O)([O-])=O)COC(CCC(CCCCCCCCCCCC)=O)=O)=CC=C2</chem>
196	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(NCCOC)=O)=CC=C2</chem>
197	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(NCCOC)=O)=CC=C2</chem>
198	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>
199	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OCCN3CCCC3)=O)=CC=C2</chem>
200	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCN3CC4(COC4)C3)=O)=CC=C2</chem>
201	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OCCN3CC4(COC4)C3)=O)=CC=C2</chem>
202	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC)=O)=CC=C2</chem>

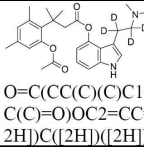
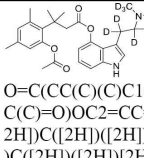
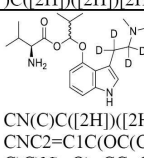
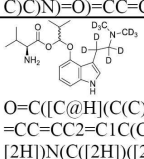
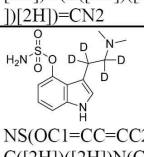
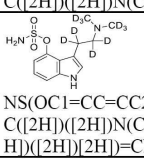
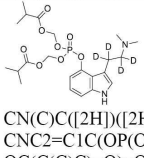
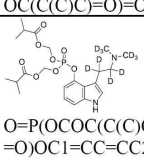
화합물	구조 SMILES
203	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OC)=O)=CC=C2</chem>
204	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCC)=O)=CC=C2</chem>
205	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OC)=O)=CC=C2</chem>
206	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC3COC3)=O)=CC=C2</chem>
207	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC3COCC3)=O)=CC=C2</chem>
208	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC3CCOCC3)=O)=CC=C2</chem>
209	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OC3COC3)=O)=CC=C2</chem>
210	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OC3COCC3)=O)=CC=C2</chem>
211	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(OC3CCOCC3)=O)=CC=C2</chem>
212	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC(C)C)=O)=CC=C2</chem>

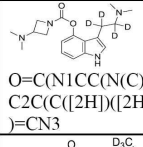
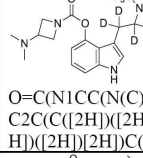
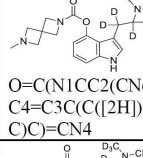
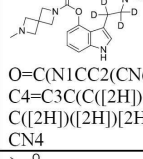
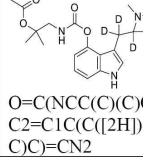
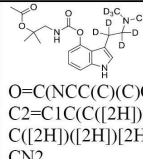
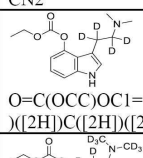
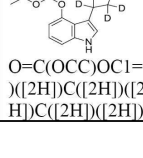
[0564]

화합물	구조 SMILES
213	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(O)C(C)C=O)=CC=C2</chem>
214	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OC(C)C)C(C)C=O)=CC=C2</chem>
215	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(O)C(C)C(C)C=O)=CC=C2</chem>
216	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCN(C)C)C)C=O)=CC=C2</chem>
217	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCN3CCC3)C)C=O)=CC=C2</chem>
218	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OCOC(OCCN3CCCC3)C)C=O)=CC=C2</chem>
219	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(O)CCN(C)C)C=O)=CC=C2</chem>
220	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(O)CCN3CCCC3)C=O)=CC=C2</chem>
221	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C)OC(O)CCN3CCCC3)C=O)=CC=C2</chem>
222	 <chem>CN(C)CCC1=CNC2=C1C(OC(C(C)C)O)C([C@H](C(C)C)N)=O)=CC=C2</chem>

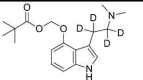
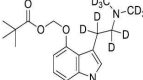
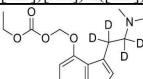
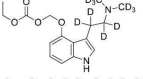
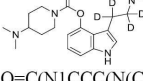
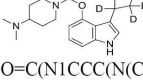
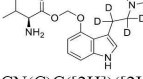
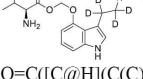
화합물	구조 SMILES
223	 <chem>O=C(C(C)(C)OC)C1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN2</chem>
224	 <chem>O=C(C(C)(C)OC)C1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>
225	 <chem>O=C([C@H](N)CCCCN)OC1=CC=C(C2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN2</chem>
226	 <chem>O=C([C@H](N)CCCCN)OC1=CC=C(C2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>
227	 <chem>O=C(C1COC1)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN3</chem>
228	 <chem>O=C(C1COC1)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN3</chem>
229	 <chem>O=C(C1CN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN3</chem>
230	 <chem>O=C(C1CN(C)C1)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN3</chem>

[0565]

화합물	구조 SMILES
231	 <chem>O=C(CC(C)(C)C1=C(C)C=C(C)C=C1O C(C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN3</chem>
232	 <chem>O=C(CC(C)(C)C1=C(C)C=C(C)C=C1O C(C)=O)OC2=CC=CC3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2H])([2H])[2H])=CN3</chem>
233	 <chem>CN(C)C([2H])([2H])C([2H])([2H])C1= CNC2=C1C(OC(C(C)C)OC([C@H](C(C)C)N)=O)=CC=C2</chem>
234	 <chem>O=C([C@H](C(C)C)N)OC(C(C)C)OC1 =CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>
235	 <chem>NS(OC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H]) C([2H])([2H])N(C)C)=CN2)(=O)=O</chem>
236	 <chem>NS(OC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H]) C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2 H])([2H])[2H])=CN2)(=O)=O</chem>
237	 <chem>CN(C)C([2H])([2H])C([2H])([2H])C1= CNC2=C1C(OP(OCOC(C(C)C)=O)(OC OC(C(C)C)=O)=O)=CC=C2</chem>
238	 <chem>O=P(OCOC(C(C)C)=O)(OCOC(C(C)C) =O)OC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H]) C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2 H])([2H])[2H])=CN2</chem>

화합물	구조 SMILES
239	 <chem>O=C(N1CC(N(C)C)C1)OC2=CC=CC3= C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN3</chem>
240	 <chem>O=C(N1CC(N(C)C)C1)OC2=CC=CC3= C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2 H])([2H])[2H])C([2H])([2H])[2H])=CN3</chem>
241	 <chem>O=C(N1CC2(CN(C)C2)C1)OC3=CC=C C4=C3C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN4</chem>
242	 <chem>O=C(N1CC2(CN(C)C2)C1)OC3=CC=C C4=C3C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2H])([2H])[2H])= CN4</chem>
243	 <chem>O=C(NCC(C)C)OC(C)=O)OC1=CC=C C2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN2</chem>
244	 <chem>O=C(NCC(C)C)OC(C)=O)OC1=CC=C C2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2H])C([2H])([2H])[2H])= CN2</chem>
245	 <chem>O=C(OCC)OC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C)C)=CN2</chem>
246	 <chem>O=C(OCC)OC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])[2 H])C([2H])([2H])[2H])=CN2</chem>

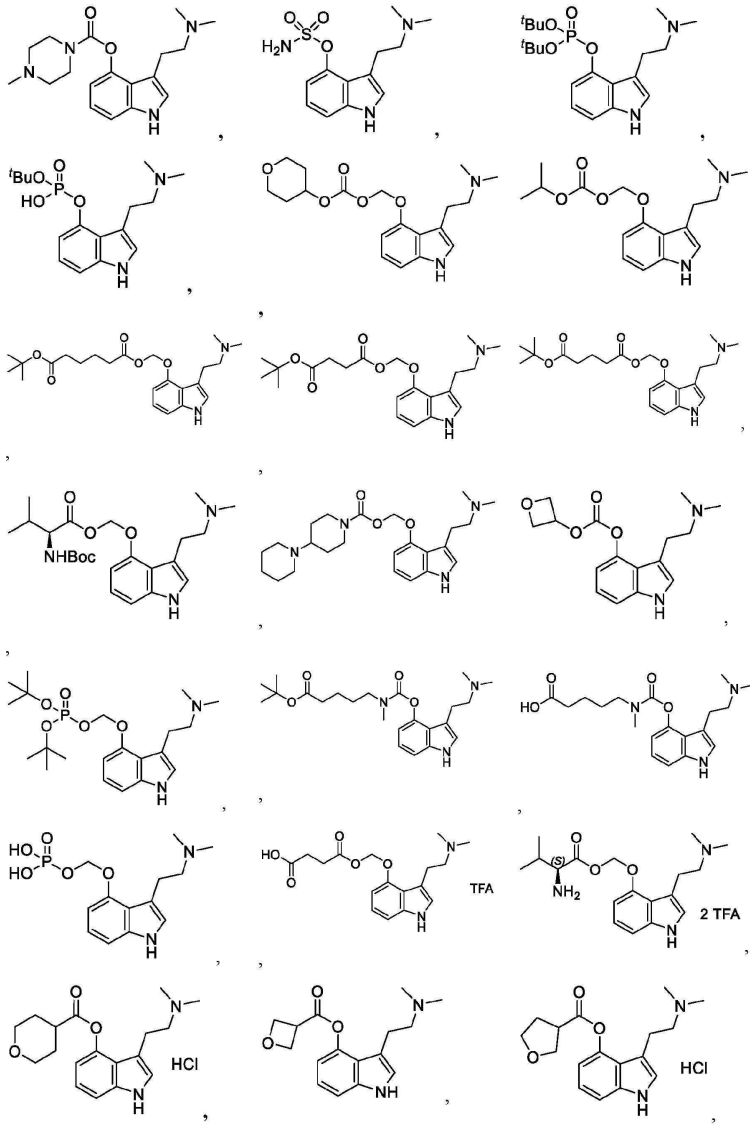
[0566]

화합물	구조 SMILES
247	 <chem>CN(C)C([2H])([2H])C([2H])([2H])C1=CN(C2=C1C(OCOC(C(C)C)C)O)=CC=C2</chem>
248	 <chem>O=C(C(C)C)OCOC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>
249	 <chem>CN(C)C([2H])([2H])C([2H])([2H])C1=CN(C2=C1C(OCOC(OCC)O)=CC=C2</chem>
250	 <chem>O=C(OCC)OCOC1=CC=CC2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>
251	 <chem>O=C(N1CCC(N(C)C)CC1)OC2=CC=C(C3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C(C)C)=CN3</chem>
252	 <chem>O=C(N1CCC(N(C)C)CC1)OC2=CC=C(C3=C2C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN3</chem>
253	 <chem>CN(C)C([2H])([2H])C([2H])([2H])C1=CN(C2=C1C(OCOC([C@H](C(C)C)N)O)=CC=C2</chem>
254	 <chem>O=C([C@H](C(C)C)N)OCOC1=CC=C(C2=C1C(C([2H])([2H])C([2H])([2H])N(C([2H])([2H])([2H])C([2H])([2H])C([2H])([2H])=CN2</chem>

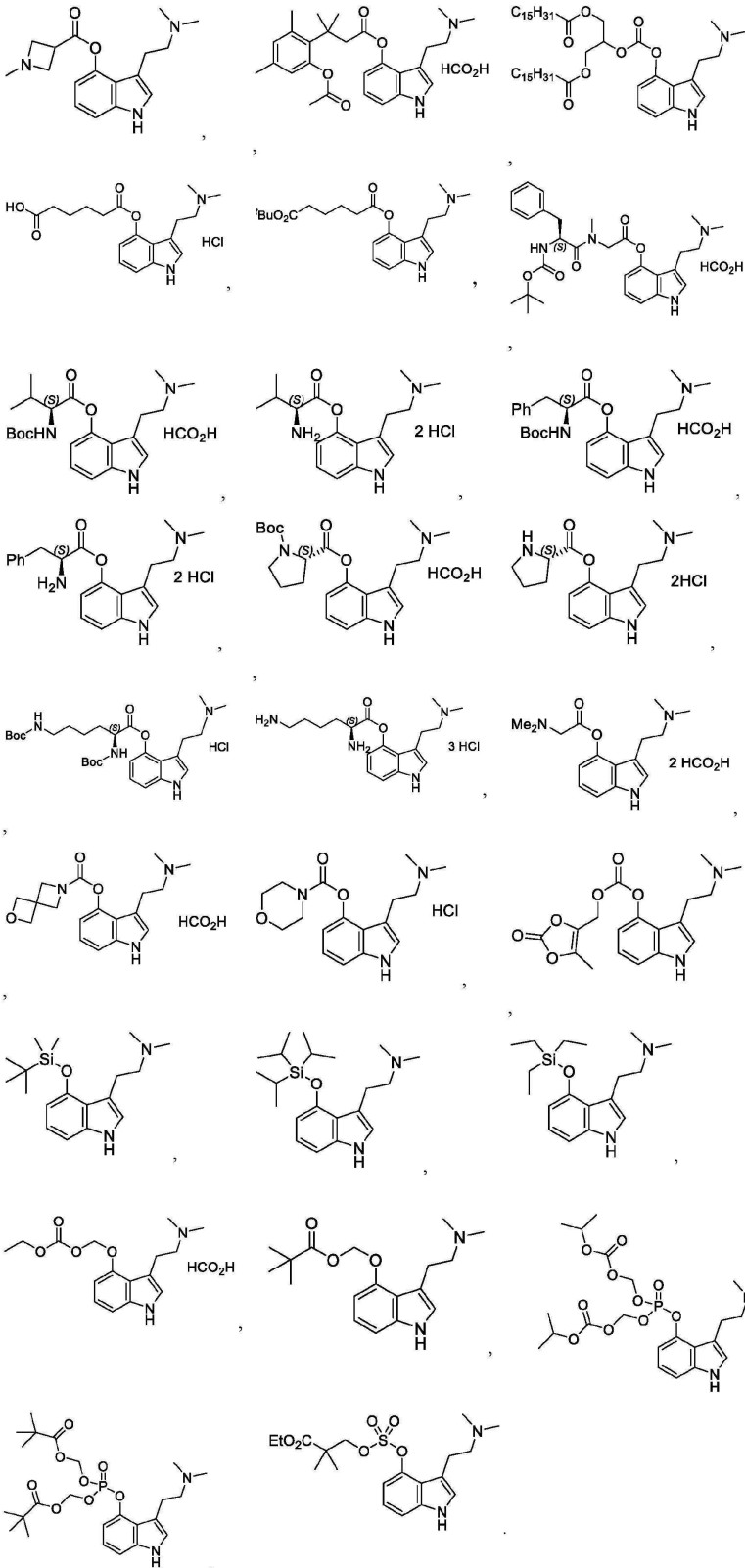
[0567]

[0568]

특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0569]



[0570]

[0571]

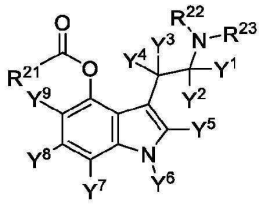
[0572]

[0573]

및

O-아세틸사일로신의 중수소화된 유사체

또 다른 측면에서, 화학식 (II), 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 또는 동위원소체가 본원에서 제공된다:



(II)

[0574]

여기서:

[0575]

R²¹은 -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이고;

[0576]

R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬 내의 수소 중 하나 이상은 임의로 중수소로 치환되고;

[0577]

Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, 및 Y⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0578]

여기서 R²¹이 CH₃이고, R²² 및 R²³이 중수소를 포함하지 않는 경우, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, 및 Y⁹ 중 적어도 하나는 중수소이다.

[0579]

특정 구현예에서, R²¹은 -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CH₃, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CH₃, -CH₂D, 또는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CH₃, -CH₂D, 또는 -CHD₂이다.

[0580]

특정 구현예에서, R²¹은 -CH₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CH₂D이다. 특정 구현예에서, R²¹은 -CHD₂이다.

[0581]

특정 구현예에서, R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 -CH₃, -CH₂D, -CHD₂, 또는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²² 및 R²³ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 특정 구현예에서, R²² 및 R²³ 중 하나는 -CD₃이다. 특정 구현예에서, R²² 및 R²³은 -CD₃이다.

[0582]

특정 구현예에서, Y¹은 D이다. 특정 구현예에서, Y³은 D이다. 특정 구현예에서, Y¹ 및 Y²은 각각 D이다. 특정 구현예에서, Y³ 및 Y⁴는 각각 D이다. 특정 구현예에서, Y¹, Y², Y³, 및 Y⁴는 각각 D이다.

[0583]

특정 구현예에서, Y⁶은 H이다.

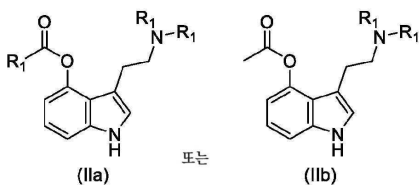
[0584]

일부 구현예에서, *O*-아세틸 사일로신의 중수소화 유사체가 본원에 개시된다.

[0585]

일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 화합물이다:

[0586]



[0587]

여기서

[0588]

R²¹은 CH₃, CH₂D, CHD₂, 또는 CD₃이고;

[0589]

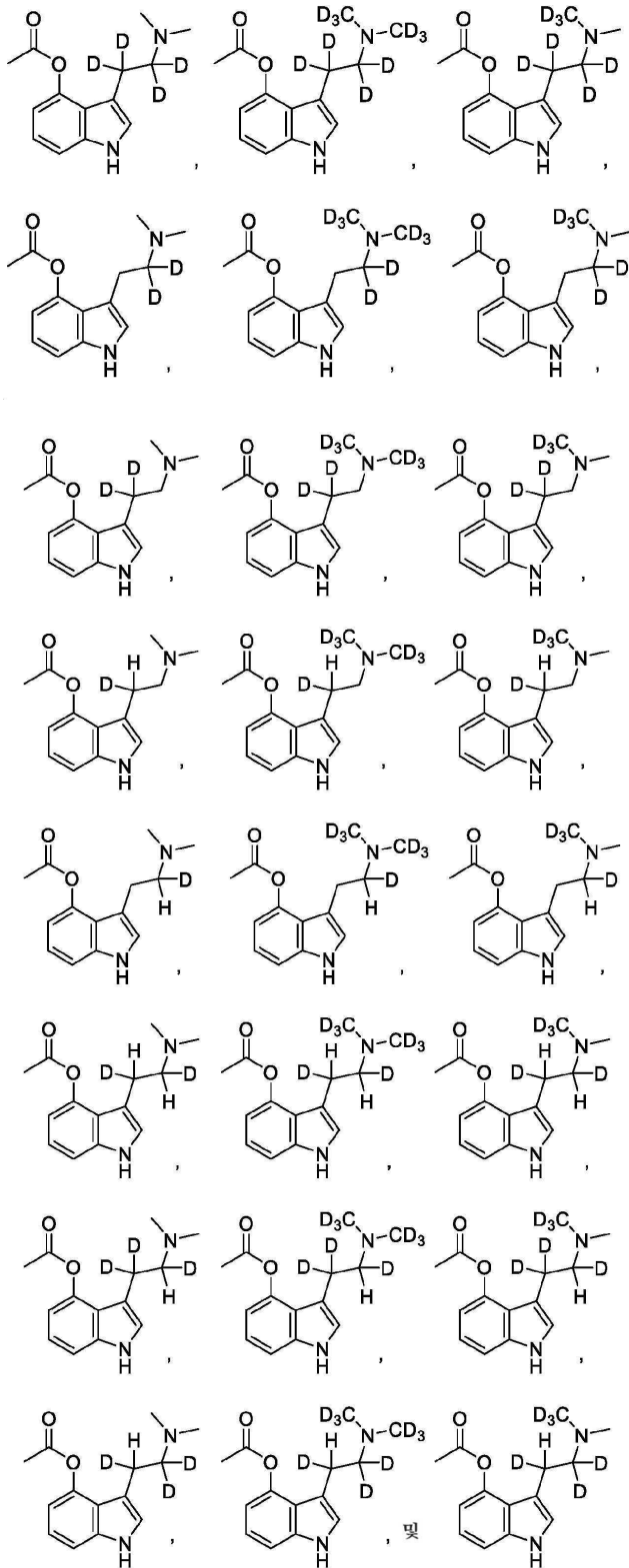
R²² 및 R²³은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬 내의 수소 중 하나 이상은 임의로 중수소로 치환

[0590]

되고;

[0591] R^{21} , R^{22} , 및 R^{23} 중 적어도 하나는 하나 이상의 중수소를 포함한다.

[0592] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다:



[0594]

[0595] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih'), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (II) 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용 가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 제약상 허용가능한 조성물을 제공한다.

- [0596] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (Ii) 또는 (Ii) 중 임의의 것에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용 가능한 염, 및 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 제약상 허용가능한 조성물을 제공한다.
- [0597] 본 개시내용의 제약 조성물은 입체 중심을 포함하는 본원에 기재된 임의의 화합물의 라세미, 스칼레믹, 또는 부분입체이성질체 풍부 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0598] *치료 방법.*
- [0599] 또한 또 다른 측면에서, 본 개시내용은, 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ib''), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ih'), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (II)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, MDMA 등의 페네틸아민 환각제의 증가된 수준이 유발한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 병태는 외상-후 스트레스 장애, 주요 우울증, 정신분열증, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 파킨슨병, 파킨슨 치매, 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 또는 약물 남용을 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는 섬유근육통, 근육통, 관절 강직, 골관절염, 류마티스 관절염, 근육 경련을 포함한 근골격계 통증 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 월경전 불쾌 장애 (PMDD), 월경전 증후군 (PMS), 산후 우울증, 및 폐경을 포함한 여성의 생식 건강 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 또한 임의의 뇌 질환 치료에 사용될 수 있다.
- [0600] 하나의 구현예에서, 본 개시내용은, 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 화학식 (Ii) 또는 (Ij)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, MDMA 등의 페네틸아민 환각제의 증가된 수준이 유발한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 방지 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 병태는 외상-후 스트레스 장애, 주요 우울증, 정신분열증, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 파킨슨병, 파킨슨 치매, 치매, 루이소체 치매, 다계통 위축증, 또는 약물 남용을 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는 섬유근육통, 근육통, 관절 강직, 골관절염, 류마티스 관절염, 근육 경련을 포함한 근골격계 통증 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 월경전 불쾌 장애 (PMDD), 월경전 증후군 (PMS), 산후 우울증, 및 폐경을 포함한 여성의 생식 건강 질환의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 또한 임의의 뇌 질환 치료에 사용될 수 있다.
- [0601] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 5-HT_{2A} 조절제로서의 활성을 갖는다. 일부 구현예에서 본원에 개시된 화합물은 5-HT_{2A} 수용체를 활성화함으로써 생물학적 반응 (예: 5-HT_{2A} 수용체를 활성화하는 생물학적 표적의 조절 또는 알로스테릭 조절)을 끌어낸다. 5-HT_{2A} 작동작용(agonism)은 신경 가소성의 촉진과 상관되었다. 5-HT_{2A} 길항제는 5-HT_{2A} 작동제 활성을 갖는 환각유발성 화합물, 예를 들어, DMT, LSD, 및 DOI의 신경 생성 및 척수생성 효과를 무효화한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 5-HT_{2A} 조절제이고 신경 가소성 (예: 피질 구조 가소성)을 촉진한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 선택적 5-HT_{2A} 조절제이고 신경 가소성 (예: 피질 구조 가소성)을 촉진한다. 신경 가소성의 촉진은, 예를 들어, 증가된 수지상 가지 성장, 시냅스 단백질의 증가된 합성, 강화된 시냅스 반응, 증가된 수지상 가지 복잡성, 증가된 수지상 분지 함량, 증가된 척수생성, 증가된 신경생성, 또는 임의의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 증가된 신경 가소성은 뇌 앞쪽 부분에서의 증가된 피질 구조 가소성을 포함한다.
- [0602] 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 비-환각유발성이다. 일부 구현예에서, 비-환각유발성 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 신경학적 질환의 치료에 사용되고, 이 조절제는 해리성 부작용을 끌어내지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 환각유발 가능성은 시험관내에서 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물의 시험관내에서 평가된 환각유발 가능성은 환각유발성 동족체의 시험관내에서 평가된 환각유발 가능성과 비교된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 환각유발성 동족체보다 시험관내에서 더 낮은 환각유발 가능성을 끌어낸다.
- [0603] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제, 예컨대 세로토닌 수용체 2A의 조절제 (5-HT_{2A} 조절제, 예를 들어, 5-HT_{2A} 작동제)는 뇌 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 단독으로, 또는 또한 5-HT_{2A} 조절제인 제2 치료적 작용제와 조합되어 5-HT_{2A} 작동제로서 기능한다. 이러한 경우, 제2 치료적 작용제는 작동제 또는 길항제일 수 있다. 일부 경우에, 잠재적 환각유발 효과와 같은 5-HT_{2A} 효능작용의 바람직하지 않은 효과를 완화하기 위해 5-HT_{2A} 길항제를 본 개시내용의 화합물과 조합하여 투여하는 것이 도움이 될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 조합 요법을 위한 제2 치료적 작용제로서 유용한 세로토닌 수용체 조절제는 당업자에게

공지되어 있고, 제한 없이, 케탄세린, 볼리난세린 (MDL-100907), 에필리반세린 (SR-46349), 피마반세린 (ACP-103), 글레탄세린 (MDL-11939), 리탄세린, 플리반세린, 넬로탄세린, 블로난세린, 미안세린, 미르타자핀, 몰루페리오돈 (CYR-101, MIN-101), 퀘티아핀, 올란자핀, 알탄세린, 아세프로마진, 네파조돈, 리스페리돈, 프루반세린, AC-90179, AC-279, 아다탄세린, 파난세린, HY10275, 베난세린, 부탄세린, 만세린, 이페란세린, 리단세린, 펠란세린, 세간세린, 트로판세린, 로르카세린, ICI-169369, 메티오테핀, 메티세르기드, 트라조돈, 시니타프리트, 시프로헵타딘, 블랙스피프라졸, 카리프라진, 아고멜라틴, 세토페론, 1-(1-나프틸)피페라진, LY-367265, 피렌페론, 메테르콜린, 데람시클란, 암페로지드, AMDA, 시난세린, LY-86057, GSK-215083, 시아메마진, 메솔레르긴, BF-1, LY-215840, 세르콜렉솔, 스피라미드, LY-53857, 아메세르기드, LY-108742, 피팜페론, LY-314228, 5-I-R91150, 5-MeO-NBpBrT, 9-아미노메틸-9,10-디히드로안트라센, 니아프라진, SB-215505, SB-204741, SB-206553, SB-242084, LY-272015, SB-243213, SB-200646, RS-102221, 조테핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 세르틴돌, 일로페리돈, 리스페리돈, 팔리페리돈, 아세나핀, 아미של프리트, 아리피프라졸, 블랙스피프라졸, 루라시돈, 지프라시돈, 또는 루마테페론, 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 대사산물, 중수소화된 유사체, 유도체, 전구약물, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 치료제로서 사용되는 세로토닌 수용체 조절제는 피마반세린 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 대사산물, 유도체, 또는 전구약물이다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제는 본원에 개시된 화합물의 투여 전에, 예컨대 화합물의 투여 약 3시간 또는 약 시간 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제는 화합물의 최대 약 1시간 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료적 작용제는 세로토닌 수용체 조절제이다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제는 약 10 mg 내지 약 350 mg의 용량으로 제공된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제는 약 20 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 제공된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체 조절제는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 제공된다. 특정 이러한 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 20 내지 약 200 mg, 또는 약 15 내지 약 300 mg의 용량으로 제공되고, 세로토닌 수용체 조절제는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 제공된다.

[0604] 일부 구현예에서는, 비-환각유발성 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 신경학적 질환 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 감소된 신경 가소성, 감소된 피질 구조 가소성, 감소된 5-HT_{2A} 수용체 함량, 감소된 수지상 가지 복잡성, 수지상 가시의 손실, 감소된 수지상 분지 함량, 감소된 척수생성, 감소된 신경생성, 신경돌기의 수축, 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다.

[0605] 일부 구현예에서, 비-환각유발성 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 신경 가소성 증가에 사용된다. 일부 구현예에서, 비-환각유발성 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 뇌 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 비-환각유발성 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작동제)는 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나의 증가에 사용된다.

[0606] 제약 조성물은 치료 (또는 방지)될 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량, 적합한 투여 지속기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법 등의 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 투여 용량 및 치료 처방은 치료적 및/또는 예방적 이익 (예를 들어, 보다 빈번한 완전 또는 부분 관해, 또는 보다 긴 무질환 및/또는 전체적 생존, 또는 증상 중증도의 감소 등의 개선된 임상 결과를 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액 부피에 따라 달라진다.

[0607] 적합한 경구 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 환제, 사췌제(sachet), 또는 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로스 또는 소화관 내에 쉽게 용해되는 또 다른 적합한 물질의 캡슐을 포함한다. 일부 구현예에서는, 예를 들어, 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산 마그네슘 등을 포함하는 적합한 비독성 고체 담체가 사용된다. (예를 들어, 하기 문헌 참조: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed, Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[0608] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 눈에 띄는 환각 효과를 생성하는 것보다는 더 낮지만 치료적 이익을 제공하기에 충분히 높은 저용량으로 환자에게 주어진다. 이 용량 범위는 200 μg (마이크로그램) 내지 2 mg인 것으로 예측된다.

[0609] 일부 구현예에서, 경구 용량은 전형적으로, 1일 당, 약 1.0 mg 내지 약 350 mg, 1 내지 4회, 또는 그 초과 범위이다. 특정 구현예에서, 화합물은 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 체중의 1일 투여량으로 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, 용량은 1 내지 350 mg/일이다. 특정 구현예에서, 1일 용량은 1 내지 750 mg/일; 또는 10 내지

350 mg/일이다. 특정 구현예에서, 표 1에 기재된 것들을 포함한 본원에 개시된 화합물은, 약 2 mg 내지 약 5 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 20 내지 약 200 mg, 또는 약 15 내지 약 300 mg, 또는 10 mg, 또는 15 mg, 또는 20 mg, 또는 25 mg, 또는 30 mg, 또는 35 mg, 또는 40 mg, 또는 45 mg, 또는 50 mg, 또는 55 mg, 또는 60 mg, 또는 65 mg, 또는 70 mg, 또는 75 mg, 또는 80 mg, 또는 85 mg, 또는 90 mg, 또는 95 mg, 또는 100 mg의 1일 용량으로 제공된다.

[0610] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 신경학적 질환의 치료에 사용된다. 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물은, 항-중독 특성, 항우울 특성, 항불안 특성, 또는 이들의 조합을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 신경정신의학적 질환이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환은 기분 또는 불안 장애이다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 편두통, 두통 (예: 군발성 두통), 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 불안, 우울증, 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 및 중독 (예: 약물 사용 장애)이다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 편두통 또는 군발성 두통이다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 또는 파킨슨병이다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 중독 (예: 약물 사용 장애), 우울증, 또는 불안이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환은 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 중독 (예: 약물 사용 장애), 우울증, 또는 불안이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 중독 (예: 약물 사용 장애), 정신분열증, 우울증, 또는 불안이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 중독 (예: 약물 사용 장애)이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 우울증이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 불안이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 외상-후 스트레스 장애 (PTSD)이다. 일부 구현예에서, 신경학적 질환은 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환 또는 신경학적 질환은 정신분열증이다.

[0611] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 신경 가소성의 증가에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 뇌 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비의 증가에 사용된다.

[0612] 본원에 개시된 화합물은 또한 대상체에서의 신경 가소성 증가에 유용할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, "신경 가소성"은 대상체의 일생에 걸쳐 구조 및/또는 기능을 변화시키는 뇌의 능력을 지칭할 수 있다. 대상체의 일생에 걸쳐 새로운 뉴런이 생성되고 중추신경계에 통합될 수 있다. 신경 가소성의 증가는, 신경 성장 촉진, 신경생성 촉진, 시냅스형성 촉진, 수지상가지형성 촉진, 수지상 가지 복잡성 증가, 수지상 가지 밀도 증가, 및 뇌에서의 흥분성 시냅스 증가를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 신경 가소성의 증가는 신경 성장 촉진, 신경생성 촉진, 시냅스형성 촉진, 수지상가지형성 촉진, 수지상 가지 복잡성 증가, 및 수지상 가지 밀도 증가를 포함한다.

[0613] 일부 구현예에서, 대상체를 본 개시내용의 화합물로 치료하는 것에 의한 신경 가소성의 증가는 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 장애, 우울증, 중독, 불안, 외상-후 스트레스 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 또는 약물 사용 장애를 치료할 수 있다.

[0614] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 신경 세포를 본 개시내용의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 신경 가소성을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 신경 가소성의 증가는 본원에 기재된 뇌 장애를 개선한다.

[0615] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 신경 가소성의 증가에 사용되고, 예를 들어, 항-중독 특성, 항우울 특성, 항불안 특성, 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 감소된 신경 가소성은 신경정신의학적 질환과 관련된다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환은 기분 또는 불안 장애이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환은, 예를 들어, 편두통, 군발성 두통, 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 정신분열증, 불안, 우울증, 및 중독 (예: 약물 남용 장애)을 포함한다. 뇌 장애는, 예를 들어, 편두통, 중독 (예: 약물 사용 장애), 우울증, 및 불안을 포함할 수 있다.

[0616] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 화합물의 투여로부터 유래된 증가된 신경 가소성을 결정하기 위한 실험 또는 검정은 표현형 검정, 수지상가지형성 검정, 척수생성 검정, 시냅스형성 검정, 숄(Sholl) 분석, 농도-반응 실험, 5-HT_{2A} 작동제 검정, 5-HT_{2A} 길항제 검정, 5-HT_{2A} 결합 검정, 또는 5-HT_{2A} 블로킹 실험 (예: 케탄세린 블로킹 실험)이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 화합물의 환각유발 가능성을 결정하기 위한 실험 또는

검정은 마우스 두부-경련 반응 (HTR) 검정이다.

- [0617] 일부 구현예에서, 병태는 섬유근육통, 근육통, 관절 강직, 골관절염, 류마티스 관절염, 근육 경련을 포함한 근골격계 통증 장애이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 월경전 불쾌 장애 (PMDD), 월경전 증후군 (PMS), 산후 우울증, 및 폐경을 포함한 여성의 생식 건강의 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 필요로 하는 대상체에게, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 뇌 장애의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 필요로 하는 대상체에게, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 및 적어도 하나의 추가의 치료적 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 조합 요법으로의 뇌 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0618] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 뇌 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 화합물은, 예를 들어, 항-중독 특성, 항우울 특성, 항불안 특성, 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 신경정신의학적 질환이다. 일부 구현예에서, 신경정신의학적 질환은 기분 또는 불안 장애이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는, 예를 들어, 편두통, 군발성 두통, 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 불안, 우울증, 공황 장애, 자살경향, 정신분열증, 및 중독 (예: 약물 남용 장애)을 포함한다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는, 예를 들어, 편두통, 중독 (예: 약물 사용 장애), 우울증, 및 불안을 포함한다.
- [0619] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 뇌 장애의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 장애, 우울증, 중독, 불안, 외상-후 스트레스 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 또는 약물 사용 장애이다.
- [0620] 일부 구현예에서, 뇌 장애는 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병 또는 파킨슨병이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 정신 장애, 우울증, 중독, 불안, 또는 외상-후 스트레스 장애이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 우울증이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 중독이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 또는 약물 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 또는 약물 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 또는 약물 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 정신분열증이다. 일부 구현예에서, 뇌 장애는 알콜 사용 장애이다.
- [0621] 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 추가의 치료적 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시내용의 화합물과의 투여에 적합한 추가의 치료제의 비-제한적 예는 리튬, 울란자핀 (Zyprexa), 퀘티아핀 (Seroquel), 리스페리돈 (Risperdal), 아리피프라졸 (Abilify), 지프라시돈 (Geodon), 클로자핀 (Clozaril), 디발프로엑스 나트륨 (Depakote), 라모트리진 (Lamictal), 발프로산 (Depakene), 카르바마제핀 (Equetro), 토피라메이트 (Topamax), 레보밀나시프란 (Fetzima), 둘록세틴 (Cymbalta, Yentreve), 벤라팍신 (Effexor), 시탈로프람 (Celexa), 플루복사민 (Luvox), 에스시탈로프람 (Lexapro), 플루옥세틴 (Prozac), 파록세틴 (Paxil), 세르트랄린 (Zoloft), 클로미프라민 (Anafranil), 아미트립틸린 (Elavil), 데시프라민 (Norpramin), 이미프라민 (Tofranil), 노르트립틸린 (Pamelor), 페넬진 (Nardil), 트라닐시프로민 (Parnate), 디아제팜 (Valium), 알프라졸람 (Xanax) 또는 클로나제팜 (Klonopin)을 포함할 수 있다.
- [0622] 일부 구현예에서, 추가의 치료적 작용제는 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI)이고, 이는, 예를 들어, 모클로베미드, 카록사존 (Surodil, Timostenil), 브로파로민 (Consonar), 메틸렌 블루, 피리돌 (Pirazidol), 미나프린 (Cantor), 메트랄린돌 (Inkazan), 에프로베미드, 테트린돌, 하르민, 하르말린, 아미플라민, 베폴록사톤 (MD-370,503), 시목사톤 (MD-780,515), 세르클로레민 (CGP-4718-A), 에스프론, 또는 CX157일 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 치료적 작용제는 페네틸아민, 예컨대 3,4-메틸렌-디옥시메탐페타민 (MDMA) 및 그의 유사체이다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 다른 적합한 공감원성(empathogenic) 작용제는, 제한 없이, *N*-알릴-3,4-메틸렌디옥시-암페타민 (MDAL), *N*-부틸-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDBU), *N*-벤질-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDBZ), *N*-시클로프로필메틸-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDCPM), *N,N*-디메틸-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDDM), *N*-에틸-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDE; MDEA), *N*-(2-히드록시에틸)-3,4-메틸렌디옥시 암페타민 (MDHOET), *N*-이소프로필-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDIP), *N*-메틸-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDMC), *N*-메톡시-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDMEO), *N*-(2-메톡시에틸)-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDMEOET), 알파,알파,*N*-트리메틸-3,4-메틸렌디옥시페네틸아민 (MDMP), 3,4-메틸렌디옥시-*N*-메틸렌테르민, *N*-히드록시-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDOH), 3,4-메틸렌디옥시페네틸아민 (MDPEA), 알파,알파-디메틸-3,4-메틸렌디옥시페네틸아민 (MDPH; 3,4-

메틸렌디옥시펜테르민), *N*-프로파르길-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDPL), 메틸렌디옥시-2-아미노인단 (MDAI), 1,3-벤조디옥솔릴-*N*-메틸부탄아민 (MBDB), *N*-메틸-1,3-벤조디옥솔릴부탄아민, 3,4-메틸렌디옥시-*N*-메틸- α -에틸페닐에틸아민, 3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDA), 메틸온 (3,4-메틸렌디옥시-*N*-메틸카티논), 에틸온 (3,4-메틸렌디옥시-*N*-에틸카티논), GHB 또는 감마 히드록시부티레이트 또는 나트륨 옥시베이트, *N*-프로필-3,4-메틸렌디옥시암페타민 (MDPR) 등을 포함한다.

[0623] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에 기재된 신경학적 질환에 대한 표준 관리 요법과 조합되어 사용된다. 표준 관리 요법의 비-제한적 예는, 예를 들어, 리튬, 올란자핀, 퀘티아핀, 리스페리돈, 아리프라졸, 지프라시돈, 클로자핀, 디발프로엑스 나트륨, 라모트리진, 발프로산, 카르바마제핀, 토피라메이트, 레보말나시프란, 돌록세틴, 벤라팍신, 시탈로프람, 플루복사민, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 클로미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린, 페넬진, 트라닐시프로민, 디아제팜, 알프라졸람, 클로나제팜, 또는 임의의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 우울증에 대한 표준 관리 요법의 비-제한적 예는 세르트랄린, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 벤라팍신, 또는 아리피프라졸이다. 우울증에 대한 표준 관리 요법의 비-제한적 예는 시트랄로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 디아제팜, 또는 세르트랄린이다. 표준 관리 치료제의 추가의 예는 당업자에게 공지되어 있다.

[0624] *신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나를 증가시키는 방법.*

[0625] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "신경영양 인자"는 발달 중인 및 성숙 뉴런의 생존, 성장, 및 분화를 지원하는 가용성 펩티드 또는 단백질의 패밀리를 지칭할 수 있다. 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나의 증가는, 예를 들어, 신경 가소성 증가, 신경 성장 촉진, 신경생성 촉진, 시냅스형성 촉진, 수지상가지형성 촉진, 수지상 가지 복잡성 증가, 수지상 가지 밀도 증가, 및 뇌에서의 흥분성 시냅시스 증가에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나의 증가는 신경 가소성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나의 증가는 신경 성장을 촉진하고/거나, 신경생성을 촉진하고/거나, 시냅스형성을 촉진하고/거나, 수지상가지형성을 촉진하고/거나, 수지상 가지 복잡성을 증가시키고/거나, 수지상 가지 밀도를 증가시킨다.

[0626] 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 조절제 (예: 5-HT_{2A} 작용제)는 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나를 증가시키는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비의 증가에 사용된다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자의 번역, 전사 또는 분비의 증가는 편두통, 두통 (예: 군발성 두통), 외상-후 스트레스 장애 (PTSD), 불안, 우울증, 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 충동, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 정신분열증, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 또는 중독 (예: 약물 사용 장애)의 치료를 위해 충분하다.

[0627] 신경영양 인자의 증가된 번역을 검출하기 위해 실험 또는 검정이 사용될 수 있고, 이는, 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯, 면역형광 검정, 단백질체학 실험, 및 질량 분광측정법을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자의 증가된 전사를 검출하기 위해 사용되는 실험 또는 검정은 유전자 발현 검정, PCR, 또는 마이크로어레이이다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자의 증가된 분비를 검출하기 위해 사용되는 실험 또는 검정은 ELISA, 웨스턴 블롯, 면역형광 검정, 단백질체학 실험, 또는 질량 분광측정법 검정이다.

[0628] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비를 증가시키는 방법을 제공하며, 여기서 방법은 신경 세포를 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0629] **실시예**

[0630] 하기 실시예는 본 발명을 예시하도록 의도되며 이에 대한 제한인 것으로 해석되어서는 안 된다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 증발은 진공에서, 바람직하게는 약 15 mmHg 내지 100 mmHg (= 20-133 mbar)에서 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는, 표준 분석 방법, 예를 들어, MS 및 NMR에 의해 확인된다. 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것들이다. 정의되지 않은 경우, 용어는 그의 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

[0631] 선택된 화합물 및 중간체의 제조.

[0632] 화합물 및 중간체의 하기 제조는 당업자가 본 개시내용을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된다. 이들은 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 되며, 단지 그의 예시 및 대표로서 간주되어야 한다.

- [0633] 약어
- [0634] app 결보기
- [0635] Boc *tert*-부틸 카르바메이트
- [0636] Boc-Lys(Boc)-OSu Na, Nε-디-Boc-L-리신 히드록시숙신이미드 에스테르
- [0637] Boc-Phe-OSu Boc-L-페닐알라닌 N-히드록시숙신이미드 에스테르
- [0638] Boc-Pro-OSu Boc-L-프롤린 N-히드록시숙신이미드 에스테르
- [0639] Boc-Val-OSu Boc-L-발린 히드록시숙신이미드 에스테르
- [0640] br 넓은
- [0641] CCl₄사염화탄소
- [0642] CDCl₃*d*-클로로포름
- [0643] CD₃OD 메탄올-*d*4
- [0644] D₂O 중수소 산화물
- [0645] d 이중선
- [0646] dd 이중선의 이중선
- [0647] DCM 디클로로메탄
- [0648] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0649] DMA 디메틸아세트아미드
- [0650] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0651] DMF *N,N*-디메틸포름아미드
- [0652] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0653] EDCI.HCl N-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
- [0654] Et₂O 디에틸 에테르
- [0655] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0656] HCl 염산 또는 염화수소
- [0657] h 육중선(hextet; sextet)
- [0658] HBTU *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0659] HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- [0660] LC-MS 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법
- [0661] MeOH 메탄올
- [0662] MeCN 아세토니트릴
- [0663] MgSO₄황산마그네슘
- [0664] MS 질량 분광측정법
- [0665] m 다중선
- [0666] min 분

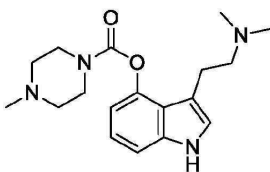
- [0667] mL 밀리리터
- [0668] μ L 마이크로리터
- [0669] *m/z* 질량 대 전하 비율
- [0670] mol 몰
- [0671] NHS N-히드록시숙신이미드
- [0672] p 오중선
- [0673] q 사중선
- [0674] N₂ 질소
- [0675] NaHCO₃ 탄산수소나트륨
- [0676] NaOH 수산화나트륨
- [0677] Na₂SO₄ 황산나트륨
- [0678] NH₄Cl 염화암모늄
- [0679] NMP *N*-메틸-2-피롤리돈
- [0680] NMR 핵 자기 공명
- [0681] Rt 체류 시간
- [0682] s 단일선
- [0683] t 삼중선
- [0684] tert 3급
- [0685] TBDMSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0686] TESC1 클로로트리에틸실란
- [0687] TFA 트리플루오로아세트산
- [0688] THF 테트라히드로푸란
- [0689] TIPSCl 트리이소프로필실릴 클로라이드
- [0690] 바람직한 구현예의 다양한 출발 물질, 중간체, 및 화합물은, 적절한 경우, 침전, 여과, 결정화, 증발, 증류, 및 크로마토그래피 등의 통상의 기술을 사용하여, 단리 및 정제될 수 있다. 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화합물로부터 제조될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 구입되어 추가의 정제 없이 사용된다.
- [0691] 특정화를 위한 일반적 조건:
- [0692] 질량 스펙트럼은 전기분무 이온화를 사용하여 LC-MS 시스템 상에서 실행되었다. 이들은 PDA 및 SQ 질량 검출을 갖는 Waters Acquity Classic UPLC 또는 PDA 및 QDA 질량 검출을 갖는 Waters Acquity H-Class UPLC를 사용하여 실행되었다. [M+H]⁺는 단일-동위원소 분자량을 지칭한다.
- [0693] **NMR 분석**
- [0694] NMR 스펙트럼은 Bruker Ultrashield 400 MHz 또는 500 MHz NMR 분광계 상에서 실행되었다. 달리 언급하지 않는 한, 스펙트럼은 298 K에서 기록되었으며, 용매 피크를 사용하여 참조되었다. 각 신호의 이동 (*d*)은 잔류 용매 피크에 대하여 백만분율 (ppm)로 측정되었으며, 적용가능한 경우, 관련 커플링 상수 (*J*)와 함께 다중도가 보고되었다.
- [0695] 달리 지시하지 않는 한, 분석 HPLC 조건은 하기와 같다:

- [0696] 기기: LC-MS-1:
- [0697] 방법 2A
- [0698] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm
- [0699] 컬럼 온도: 50°C
- [0700] 유속: 0.8 mL/min.
- [0701] 용리액: A: H₂O, 0.1% 포름산, B: MeCN
- [0702] 구배: 0.0-1.8 min 2-98% B, 1.8-2.1 min 98% B, 2.1-2.5 98% A.
- [0703] 방법 2B
- [0704] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm
- [0705] 컬럼 온도: 50°C
- [0706] 유속: 0.8 mL/min.
- [0707] 용리액: A: H₂O, 0.1% 암모니아 B: MeCN
- [0708] 구배: 0.0-1.8 min 2-98% B, 1.8-2.1 min 98% B, 2.1-2.5 98% A.

- [0709] 기기: LC-MS-2:
- [0710] 방법 2A
- [0711] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm
- [0712] 컬럼 온도: 50°C
- [0713] 유속: 0.8 mL/min.
- [0714] 용리액: A: H₂O, B: MeCN, C: 50% H₂O / 50% MeCN + 2.0% 포름산
- [0715] 구배: 0.0 - 1.7 min 0-95% B, 5% C; 1.7-2.1 min 95% B, 5% C
- [0716] 2.1-2.5 min 95% A, 5% C.

- [0717] 방법 2B
- [0718] 컬럼: Acquity UPLC BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 μm
- [0719] 컬럼 온도: 50°C
- [0720] 유속: 0.8 mL/min.
- [0721] 용리액: A: H₂O, B: MeCN, C: 50% H₂O / 50% MeCN + 2.0% 암모니아 (aq.)
- [0722] 구배: 0.0 - 1.7 min 0-95% B, 5% D; 1.7-2.1 min 95% B, 5% D
- [0723] 2.1-2.5 min 95% A, 5% D.

- [0724] 실시예 1: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트

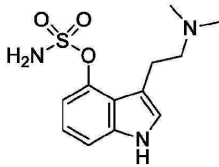


- [0725]
- [0726] N₂ 하에 rt에서 피리딘 (4 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (201 mg, 0.98 mmol) 및 4-메틸피페라진-1-카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드 (196 mg, 0.98 mmol)의 현탁액을 밤새 교반하였다. 혼합물을

진공에서 농축시키고, 잔류물을 CHCl_3 중 5-15% MeOH 및 이어서 1% TEA와 함께 CHCl_3 중 15% MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 고체를 남겼다. 고체를 H_2O (2 mL) 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 15% 수율)를 고체로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.20 min; MS m/z 331.1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (br. s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.66 (br. s, 2H), 3.44 (br. s, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

[0727] 대안적으로, 화합물을 EtOAc 중 휘발유에서 MeOH까지의 구배로 용리하며 KP-아미노 D 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (14.7 mg)을 디포르메이트 염으로서 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 331.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 2H, HCO), 7.13 (m, 2H, 2 \times ArH), 6.92 (s, 1H, ArH), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 3.80 (br. s, 2H, CH_2), 3.64 (br. s, 2H, CH_2), 2.96 (m, 2H, CH_2), 2.64 (m, 2H, CH_2), 2.49 (br. s, 4H, 2 \times CH_2), 2.36 (s, 3H, NMe) 2.32 (s, 6H, 2 \times NMe); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 144.8, 138.6, 128.1, 122.1, 120.4, 112.5, 108.9, 108.8, 68.0, 60.5, 46.2, 45.3, 45.3, 24.5.

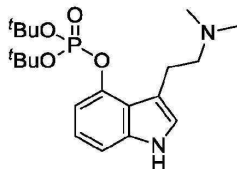
[0728] 실시예 2: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 술폰메이트



[0729]

[0730] 술폰모일 클로라이드 (135 mg, 1.17 mmol)를 N_2 하에 rt에서 THF (2 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (199 mg, 0.97 mmol) 및 K_2CO_3 (404 mg, 2.92 mmol)의 교반 현탁액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 이어서 액체를 고체로부터 디캔팅하고, 고체를 DCM 중 10% MeOH 및 이어서 2% TEA와 함께 DCM 중 15% MeOH로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여, 고체를 남겼다. 고체를 H_2O (2 mL) 중에 용해시키고, 동결 건조시켜 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 술폰메이트 (19 mg, 7% 수율)를 고체로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 0.85 min; MS m/z 283.9 = $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (s, 6H). NH 및 NH_2 관찰되지 않음; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (br. s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.16 (s, 6H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 2H). NH_2 관찰되지 않음.

[0731] 실시예 3: 디-*tert*-부틸 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 포스페이트 히드록로라이드



[0732]

[0733] NaOH (40 mg, 1.0 mmol)를 N_2 의 분위기 하에 0°C에서 THF (1.5 mL) 및 CCl_4 (0.50 mL) 중의 디-*tert*-부틸 포스파이트 (194 mg, 1.00 mmol, 195 μL) 및 DMAP (123 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt로 가온시키고, 10 min 동안 교반하고, 이어서 THF (1.5 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (205 mg, 1.00 mmol)의 용액을 5 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고 밤새 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 2% TEA와 함께 CHCl_3 중 10% MeOH로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 고체를 남겼다. 고체를 Et_2O (3 x 5 mL)로 분쇄하고, 이

어서 진공 하에 건조시켜, 디-*tert*-부틸 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 포스페이트 히드로클로라이드 (40 mg, 9% 수율)를 고체로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.62 min; MS m/z 397.3 = [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (s, 9H). NH 및 HCl 관찰되지 않음; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (br. s, 1H), 9.60 (br. s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 1.42 (s, 18H).

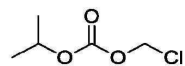
[0734] 실시예 4: *tert*-부틸 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 수소 포스페이트



[0735]

[0736] NaOH (81 mg, 2.04 mmol)를 N₂의 분위기 하에 0°C에서 THF (1 mL) 및 CCl₄ (0.50 mL) 중의 디-*tert*-부틸 포스페이트 (216 mg, 1.12 mmol, 217 μL) 및 DMAP(12 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10 min 동안 교반하고, 이어서 THF (2 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (208 mg, 1.02 mmol)의 용액을 5 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 밤새 교반하고, 이어서 rt로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO (2 mL) 중에 용해시키고, 이어서 0.1% 암모니아와 함께 H₂O 중 5-95% MeCN의 구배로 용리하며 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 고체를 남겼다. 고체를 DCM 중 5-10% MeOH 및 이어서 2% TEA와 함께 DCM 중 15% MeOH의 구배로 용리하며 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (41 mg, 10%)을 고체로서 얻었다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 0.95 min; MS m/z 341.1 = [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (br. s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.39 (s, 9H). P(=O)OH 관찰되지 않음.

[0737] 실시예 5: 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트



[0738]

[0739] 클로로메틸 클로로포르메이트 (2.29 g, 17.8 mmol, 1.58 mL)를 N₂의 분위기 하에 rt에서 DCM (15 mL) 중의 이소프로판올 (785 mg, 13.1 mmol, 1.00 mL) 및 피리딘 (1.54 g, 19.4 mmol, 1.57 mL)의 교반 용액에 15 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt로 가온시키고, 밤새 교반하고, 이어서 DCM (15 mL)으로 희석하고, 1M 수성 HCl (30 mL) 및 H₂O (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 조(crude) 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (1.93 g, 97% 수율)를 오일로서 남겼다. 표제 화합물을 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (s, 2H), 4.96 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

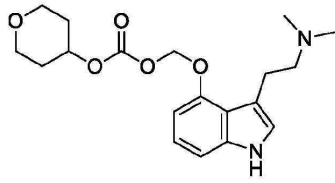
[0740] 하기 표로 작성된 실시예 (표 Ex5)의 화합물을 클로로메틸 클로로포르메이트 및 적절한 알콜로부터 실시예 5와 유사하게 제조하였다.

[0741] 표 Ex5

Ex	구조 및 명칭	특징화
5.1	 클로로메틸 테트라하이드로피란-4-일 카르보네이트	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.74 (s, 2H), 4.90 (tt, <i>J</i> = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.55 (ddd, <i>J</i> = 11.9, 8.6, 3.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H).

[0742]

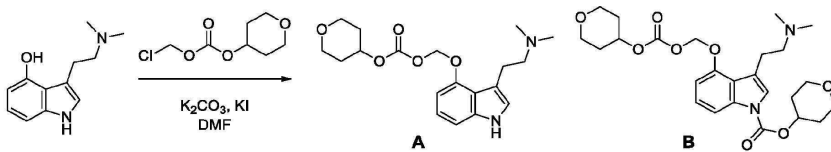
[0743] 실시예 6: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일]옥시메틸 테트라히드로피란-4-일 카르보네이트



[0744]

[0745] N₂의 분위기 하에 rt에서 MeCN (5 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (209 mg, 1.02 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (330 mg, 1.02 mmol) 및 TEA (310 mg, 3.07 mmol, 428 μL)의 용액을 15 min 동안 교반하고, 이어서 MeCN (5 mL) 중의 클로로메틸 테트라히드로피란-4-일 카르보네이트 (398 mg, 2.05 mmol)의 용액을 10 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 NaI (15 mg, 0.10 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2일 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. EtOAc (50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 분리된 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 이어서 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 조 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일]옥시메틸 테트라히드로피란-4-일 카르보네이트를 오일로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.31 min; MS m/z 363.2 = [M+H]⁺.

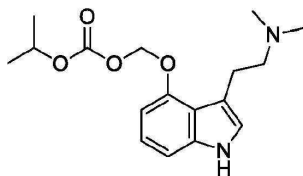
[0746] 대안적 절차:



[0747]

[0748] 탄산칼륨 (149 mg, 1.08 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (18 mg, 0.11 mmol)을 N₂의 분위기 하에 rt에서 무수 DMF (3 mL) 중의 사일로신 (220 mg, 1.08 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 rt에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 무수 DMF (3 mL) 중의 클로로메틸 (테트라히드로-2*H*-피란-4-일) 카르보네이트 (210 mg, 1.08 mmol)의 용액을 이 현탁액에 적가하고, 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 EtOAc 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 분획 생성물 A (54 mg)를 받고체로서, 또한 테트라히드로-2*H*-피란-4-일 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-((((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)옥시)카르보닐)옥시)메톡시)-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (B) (192 mg)를 함유하는 분획을 받고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 363.10 (A) 및 491.10 (B) [M+H]⁺. 생성물 A 분획 (54 mg)을 H₂O 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (9 mg)을 고체로서 남겼다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 363.15 [M+H]⁺.

[0749] 실시예 7: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일]옥시메틸 이소프로필 카르보네이트

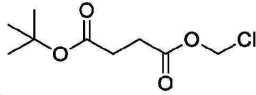


[0750]

[0751] MeCN (5 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (201 mg, 0.98 mmol), Bu₄NBr (317 mg, 0.98 mmol) 및 TEA (298 mg, 2.95 mmol, 411 μL)의 용액을 N₂의 분위기 하에 rt에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 MeCN (5 mL) 중의 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (300 mg, 1.97 mmol)의 용액을 10 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 NaI (15 mg, 0.10 mmol)를 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 3일 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. EtOAc (50 mL), H₂O (50 mL) 및 염수 (50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 분리된 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 이어서 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과

하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 10-20% MeOH 및 이어서 2% TEA와 함께 DCM 중 20% MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (5 mg, 2%)을 고체로서 얻었다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.35 min; MS m/z 321.1 = $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.98 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 4H), 2.59 (s, 6H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). NH 관찰되지 않음.

[0752] 실시예 8: *tert*-부틸 클로로메틸 숙시네이트



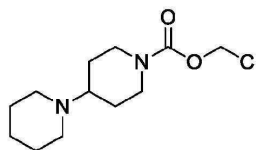
[0753] 클로로메틸 클로로술페이트 (3.41 g, 20.7 mmol, 2.09 mL)를 N_2 의 분위기 하에 rt에서 DCM (45 mL) 및 H_2O (30 mL) 중의 4-*tert*-부톡시-4-옥소-부탄산 (3.00 g, 17.2 mmol), 중탄산나트륨 (5.79 g, 68.9 mmol) 및 테트라부틸암모늄 수소 술페이트 (585 mg, 1.72 mmol)의 격렬히 교반된 2상 혼합물에 10 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 격렬히 교반하고, 이어서 DCM (40 mL) 및 H_2O (40 mL)로 희석하였다. 분리된 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (40 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 0-15% EtOAc의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 클로로메틸 숙시네이트 (3.15 g, 82% 수율)를 오일로서 남겼다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (s, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0755] 하기 표로 작성된 실시예 (표 Ex8)의 화합물을 적절한 카르복실산으로부터 실시예 8과 유사하게 제조하였다.

[0756] 표 Ex8

Ex.	구조 및 명칭	특징화
8.1	 <i>tert</i> -부틸 클로로메틸 글루타레이트	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.70 (s, 2H), 2.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).
8.2	 <i>tert</i> -부틸 클로로메틸 아디페이트	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.70 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).
8.3	 클로로메틸 (<i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부티레이트	LC-MS (LCMS2: 방법 2A): Rt 1.64 min; MS m/z 210.1 및 212.1 = $[M-^tBu+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.97 (br. d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

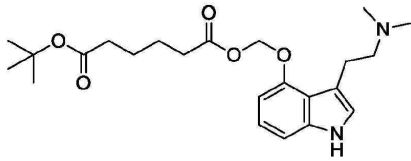
[0757] 실시예 9: 클로로메틸 [1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 히드로클로라이드



[0759] DCM (3 mL) 중의 클로로메틸 클로로포르메이트 (500 mg, 3.88 mmol, 345 μ L)의 용액을 N_2 의 분위기 하에 5°C에서 DCM (3 mL) 중의 1,4'-비피페리딘 (544 mg, 3.23 mmol)의 교반 용액에 15 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을

5°C에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 rt로 가온시키고, 밤새 교반하였다. H₂O (0.2 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 혼합물을 rt에서 30 min 동안 격렬히 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 THF (2 x 4 mL)와 공비혼합하고, 이어서 진공 하에 건조시켜, 클로로메틸 [1,4'-비피페리딜]-1'-카르복실레이트 히드로클로라이드 (960 mg, 100% 수율로 가정)를 고체로서 남겼다. 표제 화합물을 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.93 - 5.73 (m, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (tt, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.83 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.62 (m, 5H), 1.58 - 1.46 (m, 1H). HCl 관찰되지 않음; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br. s, 1H), 5.95 - 5.81 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.53 (m, 7H), 1.44 - 1.32 (m, 1H).

[0761] 실시예 10: *tert*-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 아디페이트



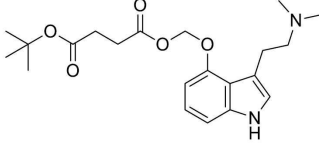
[0762]

[0763] NaOH의 수용액 (3.75 M, 4.73 mmol, 1.26 mL)을 N₂의 분위기 하에 rt에서 5 min에 걸쳐 DCM (3 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (322 mg, 1.58 mmol) 및 테트라부틸암모늄 수소 술페이트 (107 mg, 0.32 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 5 min 동안 격렬히 교반하고, 이어서 DCM (2 mL) 중의 *tert*-부틸 클로로메틸 아디페이트 (395 mg, 1.58 mmol)의 용액을 2 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 15 min 동안 격렬히 교반하고, 이어서 DCM (20 mL) 및 H₂O (20 mL)로 희석하였다. 분리된 수성 상을 DCM (2 x 15 mL)으로 추출하고, 이어서 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜, 조 *tert*-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 아디페이트를 검으로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.72 min; MS *m/z* 419.3 = [M+H]⁺. 물질의 샘플을 (0.1% Et₃N와 함께) DCM 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 반고체 (41 mg)를 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): *m/z* = 419.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 6.61 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, ArH), 5.98 (s, 2H, CH₂), 2.93 (m, 2H, CH₂), 2.74 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.59 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.42 (s, 9H, 3 × CH₃).

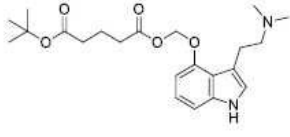
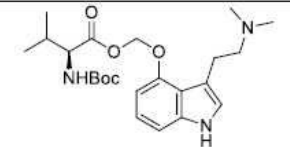
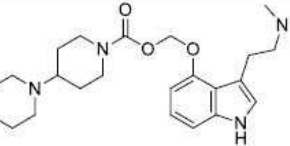
[0764] 하기 표로 작성된 실시예 (표 Ex10)의 화합물을 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 및 적절한 클로라이드로부터 실시예 10과 유사하게 제조하였다.

[0765]

표 Ex10

Ex.	구조 및 명칭	특징화
10.1	 <p data-bbox="247 593 526 705"><i>tert</i>-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 숙시네이트</p>	<p data-bbox="598 280 994 347">LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.58 min; MS m/z 391.3 = [M+H]⁺</p> <p data-bbox="598 353 994 504">KP-아미노 D 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된 생성물, EtOAc 중 휘발유에서 MeOH 까지의 구배로 용리하여, 무색 반고체 (84.7 mg)를 얻음.</p> <p data-bbox="598 510 994 862">LC-MS (+ve 모드): m/z = 391.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (m, 1H, ArH), 6.93 (m, 2H, 2 × ArH), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.00 (s, 2H, CH₂), 2.88 (m, 2H, CH₂), 2.70 (m, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2 × CH₂), 2.38 (s, 6H, 2 × NMe), 1.40 (s, 9H, 3 × CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.2, 152.3, 139.2, 125.2, 124.2, 118.4, 115.4, 107.9, 100.7, 80.9, 68.7, 61.3, 45.3, 30.1, 29.2, 28.0, 24.9.</p>

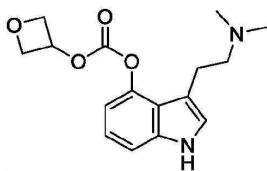
[0766]

Ex.	구조 및 명칭	특징화
10.2	 <p><i>tert</i>-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌틸옥시}메틸 글루타레이트</p>	<p>LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.66 min; MS m/z 405.3 = [M+H]⁺</p> <p>DCM (0.1% Et₃N) 중 MeOH 의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 반고체 (37 mg)를 수득함. LC-MS (+ve 모드): m/z = 405.25 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.2, 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 6.62 (dd, <i>J</i> = 7.7, 0.9 Hz, 1H, ArH), 5.98 (s, 2H, CH₂), 2.92 (m, 2H, CH₂), 2.73 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.34 (m, 2H, CH₂), 2.22 (m, 2H, CH₂), 1.97 (m, 2H, CH₂), 1.42 (s, 9 H, 3 × CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 172.3, 152.4, 139.3, 125.4, 124.3, 118.5, 115.4, 10.0, 100.8, 80.6, 68.7, 61.4, 45.3, 34.5, 33.3, 28.2, 24.9, 20.1.</p>
10.3	 <p>{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌틸옥시}메틸 (<i>S</i>)-2-(<i>tert</i>-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부티레이트</p>	<p>LC-MS (LCMS2: 방법 2A): Rt 1.27 min; MS m/z 434.3 = [M+H]⁺</p>
10.4	 <p>[3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1<i>H</i>-인돌-4-일]옥시메틸 4-(1-피페리딜)피페리딘-1-카르복실레이트</p>	<p>LC-MS (LCMS2: 방법 2A): Rt 0.65 min; MS m/z 429.4 = [M+H]⁺</p>

[0767]

[0768] 실시예 11: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 옥세탄-3-일 카르보네이트

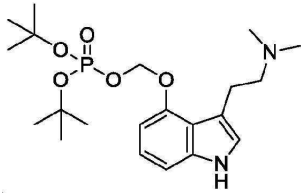
[0769]



[0770]

옥세탄-3-올 (145 mg, 1.96 mmol, 124 μL)을 N₂의 분위기 하에 rt에서 DCM (3 mL) 중의 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (328 mg, 1.08 mmol) 및 DMAP (12 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 2 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (200 mg, 0.98 mmol)을 rt에서 혼합물에 한번에 첨가한 후, DIPEA (127 mg, 0.98 mmol, 171 μL)를 2 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 2일 동안 교반하고, 이어서 H₂O (4 mL) 및 EtOAc (4 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 분리된 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 조 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일] 옥세탄-3-일 카르보네이트를 검으로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.29 min; MS m/z 305.2 = [M+H]⁺.

[0771] 실시예 12: 디-*tert*-부틸 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-일]옥시메틸 포스페이트



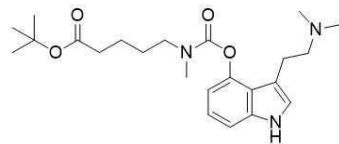
[0772]

[0773]

미네랄 오일 중 60% 분산액 (60 mg, 1.51 mmol)인 수소화나트륨을 N₂의 분위기 하에 rt에서 무수 DMF (2.5 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (205 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 10 min 동안 교반하고, 이어서 디-*tert*-부틸 클로로메틸 포스페이트 (317 mg, 1.10 mmol, 305 μL)를 2 min에 걸쳐 적가한 후, 아이오딘화칼륨 (500 mg, 3.01 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 이어서 H₂O (1 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 90% 수성 염수 (20 mL), 50% 수성 염수 (3 x 20 mL) 및 포화 수성 나트륨 티오술파이트 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-5% MeOH의 구배, 및 이어서 0.5% TEA와 함께 DCM 중 5-10% MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (76 mg, 16%)을 검으로서 남겼다. LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 1.82 min; MS *m/z* 427.3 = [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br. s, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.44 (s, 18H); ¹H-³¹P 커플링됨: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -11.83 (t, *J* = 11.4 Hz); ¹H-³¹P 디커플링됨: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -11.83 (s).

[0774]

실시예 13: *tert*-부틸 5-({3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시카르보닐}-*N*-메틸아미노)발레레이트 포르메이트



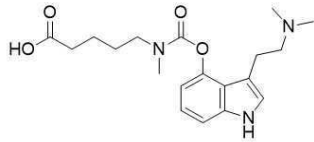
[0775]

[0776]

트리포스젠 (109 mg, 0.37 mmol)을 N₂의 분위기 하에 rt에서 DCM (10 mL) 중의 3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-4-올 (203 mg, 0.99 mmol) 및 DMAP (389 mg, 3.18 mmol)의 교반 현탁액에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸 5-(메틸아미노)펜타노에이트 히드록로라이드 (222 mg, 0.99 mmol)를 rt에서 혼합물에 한번에 첨가한 후, TEA (211 mg, 2.09 mmol, 291 μL)를 2 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 0-10% MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 오일을 남겼다. 조 물질을 DMSO (1.5 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 포름산과 함께 H₂O 중 10-40% MeCN의 구배로 용리하며 역상 크로마토그래피에 의해 재정제하여, *tert*-부틸 5-({3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시카르보닐}-*N*-메틸아미노)발레레이트 포르메이트 (63 mg, 13% 수율)를 검으로서 남겼다. 표제 화합물의 분광학 데이터를 회전 이성질체의 혼합물로서 얻었다. LC-MS (LCMS2: 방법 2A): Rt 1.17 min; MS *m/z* 418.2 = [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.8H), 3.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 1.2H), 3.10 (s, 1.8H), 2.91 (s, 1.2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 8H), 1.69 - 1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 5.4H), 1.38 (s, 3.6H). CO₂H 관찰되지 않음.

[0777]

실시예 14: 5-({3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시카르보닐}-*N*-메틸아미노)발레르산 포르메이트트리플루오로아세테이트



[0778]

[0779]

TFA (1.48 g, 13.0 mmol, 1.00 mL)를 N₂의 분위기 하에 rt에서 DCM (1 mL) 중의 *tert*-부틸 5-({3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시카르보닐}-*N*-메틸아미노)발레레이트 포스페이트 (38 mg, 0.08 mmol)의 교반 용액에 5 min에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축시켜, 생성물 (43 mg, 94%)을 검으로서 남겼다. 표제 화합물의 분광학 데이터를 회전 이성질체의 혼합물로서 얻었다. LC-MS (LCMS1: 방법 2A): Rt 0.76 min; MS m/z 362.4 = [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (br. s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.37 (br. s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 0.8H), 3.38 - 3.29 (m, 3.2H), 3.12 (s, 1.8H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 1.2H), 2.85 - 2.77 (m, 6H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 4H). 2개의 CO₂H 관찰되지 않음; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.9 (s).

[0780]

하기 표로 작성된 실시예 (표 Ex14)의 화합물을 적절한 *tert*-부틸 보호된 화합물로부터 실시예 14와 유사하게 제조하였다.

[0781]

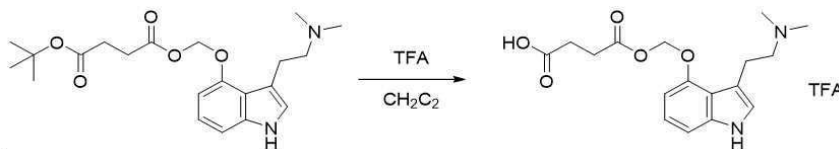
표 Ex14

Ex.	구조 및 명칭	특징화
14.1	<p>[3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1<i>H</i>-인돌-4-일]옥시메틸 디히드로젠 포스페이트</p>	LC-MS (LCMS2: 방법 2B): Rt 0.27 min; MS m/z 315.2 = [M+H] ⁺

[0782]

[0783]

실시예 15: 4-(((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)메톡시)-4-옥소부탄산 트리플루오로아세테이트



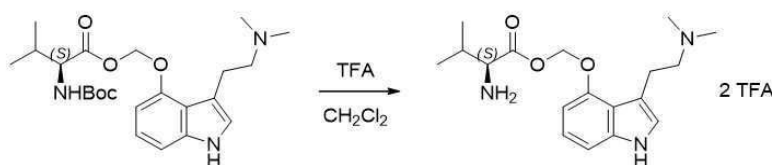
[0784]

[0785]

DCM (5 mL) 중의 *tert*-부틸 (((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)메톡시) 숙시네이트 (68 mg, 0.17 mmol)에 TFA (0.69 mL, 0.96 g, 8.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (3 × 10 mL)와 공비혼합하여, 생성물 (122 mg)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 335.15 [M+H]⁺.

[0786]

실시예 16: (S)-((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)메틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트



[0787]

[0788]

{3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 (S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부티레이트 (16 mg, 40 μmol)를 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 5 min 후 혼합물이 암청색으로 변화하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 334.18 [M+H]⁺.

[0789] 하기 UPLC-MS 방법 및 조건을 실시예 17-45에서 사용하였다.

[0790] UPLC-MS 분석을 Acquity I-Class Sample Manager-FL, Acquity I-Class Binary Solvent Manager 및 Acquity UPLC Column Manager로 이루어진 Waters Acquity UPLC 시스템 상에서 수행하였다. UV 검출은 Acquity UPLC PDA 검출기 (210 내지 400 nm에서 스캐닝)를 사용하여 얻었으며, 질량 검출은 Acquity Quad 검출기 (100-1250 Da에서 질량 스캐닝, 양성 및 음성 모드 동시)를 사용하여 달성되었고, ELS 검출은 Acquity UPLC ELS 검출기를 사용하여 달성되었다. Waters Acquity UPLC BEH C18 컬럼 (2.1 × 50 mm, 1.7 mm)을 사용하여 분석물을 분리하였다.

[0791] 샘플은 물 중의 50% (v/v) MeCN 1 mL 중에 용해(초음파 처리 유무에 관계없이)시킴으로써 제조하였다. 이어서, 생성된 용액을 0.2 mm 시린지 필터를 통해 여과한 후 분석을 위해 제출하였다. 포름산 및 36% 암모니아 용액을 포함한 모든 용매는 HPLC 등급으로서 구입하였다.

[0792] 조건 (산성 2 min): 물 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구매 파라미터가 표 2에 제공되어 있다.

[0793] 표 2

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
1.55	5	95
1.65	95	5
2.00	95	5

[0794]

[0795] 조건 (산성 4 min): 물 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구매 파라미터가 표 3에 제공되어 있다.

[0796] 표 3.

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
2.75	5	95
3.25	5	95
3.35	95	5
4.00	95	5

[0797]

[0798] 조건 (산성 6 min): 물 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% v/v 포름산 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구매 파라미터가 표 4에 제공되어 있다.

[0799] 표 4.

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.30	95	5
6.00	5	95
6.10	95	5
7.00	95	5

[0800]

[0801] 조건 (염기성 2 min): 물 중 0.1% 암모니아 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% 암모니아 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구배 파라미터가 표 5에 제공되어 있다.

[0802] 표 5.

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
1.25	5	95
1.55	5	95
1.65	95	5
2.00	95	5

[0803]

[0804] 조건 (염기성 4 min): 물 중 0.1% 암모니아 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% 암모니아 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구배 파라미터가 표 6에 제공되어 있다.

[0805] 표 6

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.25	95	5
2.75	5	95
3.25	5	95
3.35	95	5
4.00	95	5

[0806]

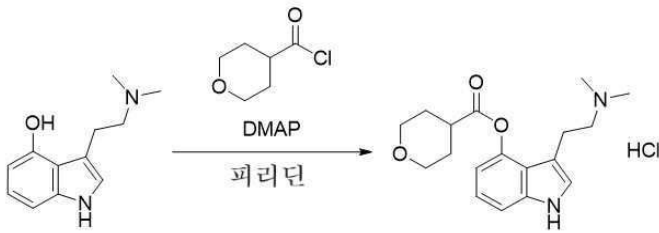
[0807] 조건 (염기성 6 min): 물 중 0.1% 암모니아 [용리액 A]; MeCN 중 0.1% 암모니아 [용리액 B]; 유속 0.8 mL/min; 컬럼 오븐 50°C; 샘플 관리자 20°C; 주입 부피 2 mL 및 1.5분 샘플 간 평형 시간. 구배 파라미터가 표 7에 제공되어 있다.

[0808] 표 7

시간 (min)	용리액 A (%)	용리액 B (%)
0.00	95	5
0.30	95	5
6.00	5	95
6.10	95	5
7.00	95	5

[0809]

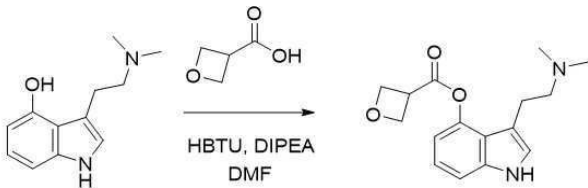
[0810] 실시예 17: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 테트라히드로-2*H*-피란-4-카르복실레이트 히드로클로라이드



[0811]

[0812] 무수 피리딘 (10 mL) 중의 사일로신 (170 mg, 0.83 mmol)의 혼합물에 DMAP (10 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 옥산-3-카르보닐 클로라이드 (117 mg, 97 μ L, 0.79 mmol)를 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 rt로 가온시키고, 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0.02 % 염산 중 아세트오니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피로 정제하여, 생성물 (231 mg, 84%)을 유리질 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 317.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (m, 2H, 2 \times ArH), 7.07 (t, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 6.67 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H, ArH), 3.97 (m, 2H, CH₂), 3.54 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H, CH₂), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.86 (s, 6H, 2 \times NMe), 2.03 (m, 2H, CH₂), 1.87 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 200.5, 174.0, 143.9, 139.3, 123.9, 121.7, 111.7, 109.4, 107.0, 66.6, 58.2, 42.4, 39.9, 28.6, 21.6.

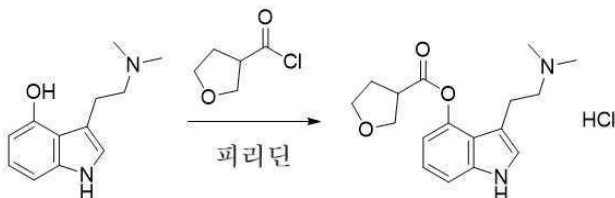
[0813] 실시예 18: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 옥세탄-3-카르복실레이트



[0814]

[0815] 옥세탄-3-카르복실산 (79 mg, 0.77 mmol)을 N₂의 분위기 하에 무수 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (108 mg, 146 μ L, 0.84 mmol)을 첨가한 후, 사일로신 (132 mg, 0.65 mmol) 및 HBTU (269 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 20 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 유기 층을 H₂O (20 mL), 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 농축시켜 생성물 (200 mg)을 얻었다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 289.15 [M+H]⁺.

[0816] 실시예 19: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 테트라히드로푸란-3-카르복실레이트 히드로클로라이드

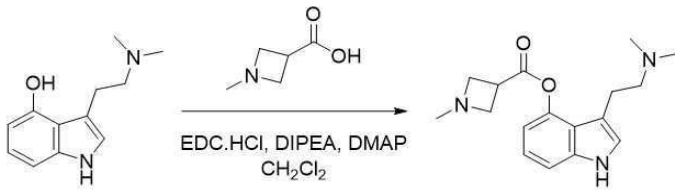


[0817]

[0818] 테트라히드로푸란-3-카르보닐 클로라이드 (184 mg, 145 μ L, 1.37 mmol)를 rt에서 무수 피리딘 (2.4 mL) 중의 사일로신 (200 mg, 0.98 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 가열하고, 16 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 0.02 % 염산 중 아세트오니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (286 mg, 86 %)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 303.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.46 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H,

ArH), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.87 (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H, ArH), 4.23 (dd, $J = 9.1, 4.7$ Hz, 1H, CH), 4.05 (m, 2H, CH₂), 3.90 (m, 1H, CH), 3.63 (m, 1H, CH), 3.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.86 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.40 (m, 2H, CH₂).

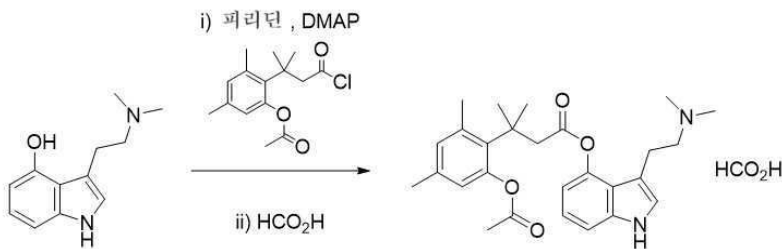
[0819] 실시예 20: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 1-메틸아제티딘-3-카르복실레이트



[0820]

[0821] *N,N*-디이소프로필에틸아민 (278 mg, 384 μL, 2.15 mmol), 디메틸아미노피리딘 (27 mg, 0.22 mmol) 및 1-메틸아제티딘-3-카르복실산 (248 mg, 2.15 mmol)을 N₂의 분위기 하에 DCM (5 mL) 중의 사일로신 (220 mg, 1.08 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 rt에서 15 min 동안 교반하고, 이어서 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (454 mg, 2.37 mmol)를 이 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 35°C로 가열하고, 16 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 생성물을 함유하는 조 잔류물을 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 302.10$ [M+H]⁺.

[0822] 실시예 21: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸페닐)-3-메틸부타노에이트 포르메이트



[0823]

[0824] 단계 1: 2-(4-클로로-2-메틸-4-옥소부탄-2-일)-3,5-디메틸페닐 아세테이트의 제조

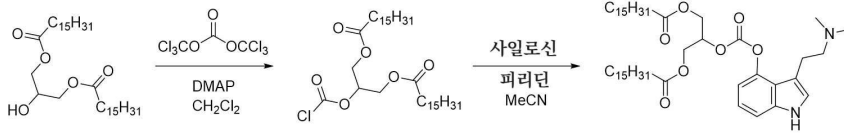
[0825] N₂의 분위기 하에 0°C에서 무수 DCM (10 mL) 중의 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸페닐)-3-메틸부티르산 (311 mg, 1.78 mmol)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (255 mg, 152 μL, 1.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt로 가운시 키고, 2 h 45 min 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여, 생성물을 반고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0826] 단계 2: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸페닐)-3-메틸부타노에이트 포르메이트의 제조

[0827] 무수 피리딘 (5 mL) 중의 사일로신 (200 mg, 0.98 mmol) 및 DMAP (12 mg, 0.098 mmol)의 혼합물에 무수 피리딘 (5 mL) 중의 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸페닐)-3-메틸부티르산 클로라이드 (1.78 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하고, 이어서 농축시켜, 반고체 (0.75 g)를 얻었다. 조 생성물을 물 중 0.1% 포름산 중 아세트니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (274 mg, 62%)을 고체로서 남겼다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 451.20$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H, HCO), 7.23 (m, 2H, 2 × ArH), 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 6.89 (s, 1H, ArH), 6.69 (s, 1H, ArH), 6.42 (dd, $J = 7.3, 0.7$ Hz, 1H, ArH), 3.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.20 (s, 2H, CH₂), 3.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 2.81 (s, 6H, 2 × NMe), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃) 1.73 (s, 6H, 2 × CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 171.2, 170.3, 167.2, 149.8, 143.6, 139.3, 138.3, 136.3, 132.9, 131.9, 124.0, 123.0, 121.6, 119.0, 111.7, 109.3, 106.8, 58.3, 42.3, 39.0, 30.9, 24.3, 21.5, 20.5, 18.8.

[0828] 실시예 22: 2-(((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)카르보닐)옥시)프로판-1,3-디일 디팔미테이트

[0829]



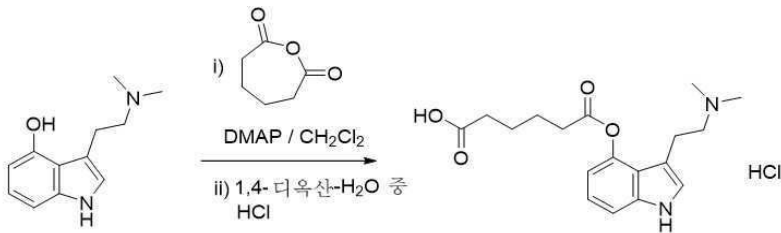
[0830]

DCM (10 mL) 중의 2-히드록시프로판-1,3-디일 디팔미테이트 (200 mg, 0.35 mmol)에 DMAP (136 mg, 1.13 mmol) 및 트리포스젠 (40 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 2-((클로로카르보닐)옥시)프로판-1,3-디일 디팔미테이트 (0.35 mmol)의 생성된 혼합물에 MeCN (5 mL) 중의 사일로신 (71 mg, 0.35 mmol) 및 TEA (40 mg, 55 μ L, 0.42 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (3 \times 20 mL)으로 세척하고, 합한 여액을 농축시켜 고체를 얻었다. 조 생성물을 휘발유 중 EtOAc의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이어서 MeOH 중 EtOAc의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여, 생성물 (47.3 mg, 16 %)을 받고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 799.55 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H, ArH), 7.07 (m, 2H, 2 \times ArH), 6.84 (m, 1H, ArH), 5.24 (m, 1H, CH), 4.48 (dd, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H, CH₂), 4.26 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (m, 2H, CH₂), 2.68 (m, 2H, CH₂), 2.34 (s, 6H, 2 \times NMe), 1.60 (m, 4H, 2 \times CH₂) 1.26 (m, 42H, 21 \times CH₂), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 6H, 2 \times CH₃).

[0831]

실시예 23: 6-((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)-6-옥소헥산산 히드로클로라이드

[0832]



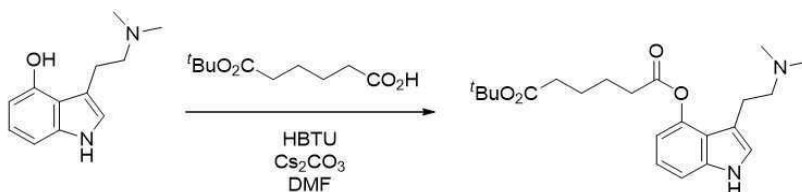
[0833]

아디프산 무수물 (기술 등급, 90 %, 143 mg, 1.00 mmol)을 DMAP (19 mg, 0.16 mmol)를 함유하는 N₂의 분위기 하에 무수 DCM (7.5 mL) 중의 사일로신 (158 mg, 0.77 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 20 h 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 H₂O 중 아세토니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 컬럼 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 동결-건조 후, 고체 (158 mg)를 수득하였고, 이를 동일한 방식으로 추가로 정제하여 표적 화합물의 유리 염기를 극히 흡습성인 고체로서 얻었다. 유리 염기를 1,4-디옥산 (5 mL) 및 H₂O (0.5 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, rt에서 1,4-디옥산 (193 μ L) 중의 4 M HCl로 처리하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 요망되는 생성물 (153 mg, 54%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 333.10 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.46 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH) 6.45 (dd, J = 7.7, 0.8 Hz, 1H, ArH), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.87 (s, 6H, 2 \times NCH₃), 2.79 (m, 2H, CH₂), 2.47 (m, 2H, CH₂), 1.78 (m, 4H, 2 \times CH₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) δ 178.6, 175.8, 142.9, 138.8, 125.2, 122.4, 118.5, 112.1, 110.5, 106.5, 58.2, 42.9, 33.4, 23.7, 23.5, 21.3.

[0834]

실시예 24: *tert*-부틸 (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일) 아디페이트

[0835]

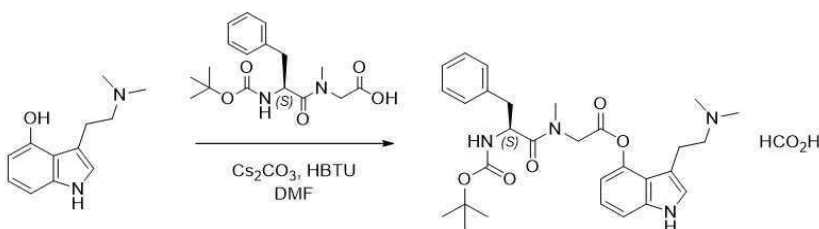


[0836]

무수 DMF (10 mL) 중의 사일로신 (155 mg, 0.76 mmol), HBTU (345 mg, 0.91 mmol), 6-(*tert*-부톡시)-6-옥소헥산산 (184 mg, 0.91 mmol) 및 Cs₂CO₃ (297 mg, 0.91 mmol)의 혼합물을 질소의 분위기 하에 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 H₂O (30 mL) 및 EtOAc (20 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 농축시켜 오일 (1.13 g)을 얻었고, 이를 DCM (0.1 % Et₃N 함유) 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (180 mg, 61%)을 오일로서 얻었다. LCMS (+ve 모드): $m/z = 389.25 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br. s, 1H, NH), 7.24 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (app t, 1H, ArH), 6.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ArH), 6.78 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 3.04 (m, 2H, CH₂), 2.84 (m, 2H, CH₂), 2.72 (m, 2H, CH₂), 2.49 (s, 6H, 2 × NCH₃), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.78 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.6, 143.9, 138.6, 123.2, 122.2, 119.5, 112.4, 110.5, 109.5, 80.3, 59.6, 44.2, 35.2, 34.1, 28.1, 24.6, 24.3, 23.2.

[0837]

실시예 25: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 *N*-((*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-페닐알라닐)-*N*-메틸글리시네이트 포르메이트



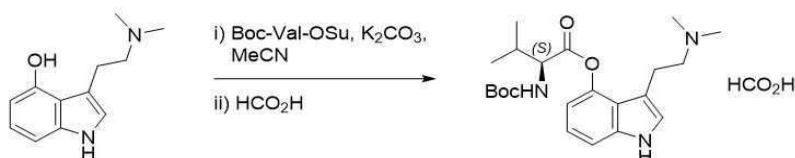
[0838]

[0839]

N-Boc-*L*-페닐알라닌-사르코신 (120 mg, 0.36 mmol), HBTU (164 mg, 0.43 mmol) 및 Cs₂CO₃ (190 mg, 0.58 mmol)을 N₂의 분위기 하에 무수 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 rt에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 무수 DMF (0.5 mL) 중의 사일로신 (35 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 20 h 동안 교반하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O 중 0.1% 포름산 중 아세트니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (32.5 mg, 39%)을 받고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 523.30 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 9.55 (s, 1H, NH⁺), 8.36 (s, 1H, HCO), 7.35 (m, 1H, ArH), 7.26 (m, 5H, 5 × ArH), 7.12 (m, 2H, 2 × ArH), 6.76 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 5.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 4.82 (m, 1H, CH), 4.43 (s, 2H, CH₂), 3.11 (7H, NCH₃, 2 × CH₂), 2.75 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.31 (s, 9H, 3 × Boc CH₃).

[0840]

실시예 26: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-발리네이트 포르메이트



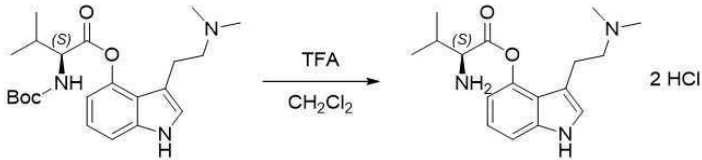
[0841]

[0842]

MeCN (10 mL) 중의 사일로신 (200 mg, 0.98 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (149 mg, 1.08 mmol) 및 Boc-Val-OSu (292 mg, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고 1 h 동안 교반하고, rt로 냉각시키고 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 패드를 MeCN (2 × 20 mL)로 세척하고, 합한 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 H₂O 중 0.1% 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 생성물 (184 mg, 46%)을 포음으로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 404.25 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H, HCO), 7.32 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH),

7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 4.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.50 (m, 2H, CH₂), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 6H, 2 × NMe), 2.42 (m, 1H, CH), 1.50 (s, 9H, 3 × Boc CH₃), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 210.6, 202.1, 174.1, 167.4, 159.0, 145.6, 141.2, 126.3, 123.4, 121.0, 113.2, 111.5, 109.4, 81.3, 61.5, 60.4, 44.2, 32.3, 29.4, 23.3, 20.4, 19.2.

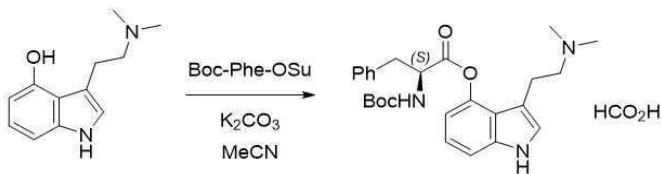
[0843] 실시예 27: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 L-발리네이트 디히드로클로라이드



[0844]

[0845] N₂의 분위기 하에 DCM (10 mL) 중의 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-발리네이트 포르메이트 (140 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 TFA (1.33 mL, 17.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 조 잔류물을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (19 mg, 14%)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 304.15$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.80 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 4.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 3.47 (m, 2H, CH₂), 3.29 (m, 2H, CH₂), 2.93 (s, 3H, NCH₃), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.62 (m, 1H, CH), 1.27 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 6H, 2 × CH₃).

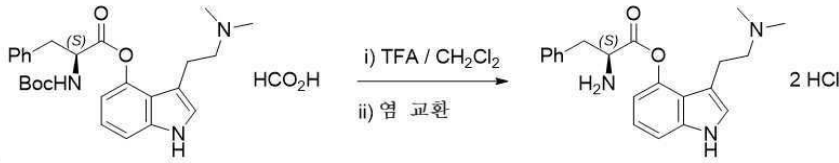
[0846] 실시예 28: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트 포르메이트



[0847]

[0848] N₂의 분위기 하에 무수 MeCN (10 mL) 중의 Boc-Phe-OSu (0.67 mg, 1.84 mmol), 사일로신 (342 mg, 1.68 mmol) 및 K₂CO₃ (254 mg, 1.84 mmol)의 현탁액을 rt에서 1 h 동안 교반한 후, 환류로 가열하고, 30 min 동안 교반하고, 이어서 rt에서 20 h 동안 저장하였다. 혼합물을 H₂O (40 mL) 중에 붓고, EtOAc (3 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 오일 (804 mg)로 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (그의 유리 염기로서) 및 사일로신 (130 mg)의 혼합물을 수득하였다. 이 물질을 H₂O 중 0.1 % 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제하여 생성물 (174 mg, 21%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 452.25$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H, NH), 8.21 (s, 1H, HCO), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (m, 4H, ArH), 7.24 (m, 2H, ArH + NH⁺), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (m, 1H, ArH), 6.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 4.58 (m, 1H, CH), 3.30 (dd, $J = 13.7, 4.7$ Hz, 1H, CH_aH_b (Phe)), 3.05 (dd, $J = 13.7, 10.4$ Hz, 1H, CH_aH_b (Phe)), 2.85 (m, 2H, CH₂), 2.59 (m, 2H, CH₂), 2.27 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.7, 164.2, 156.0, 144.2, 139.1, 138.1, 129.7, 128.7, 127.0, 124.1, 121.4, 119.8, 111.5, 111.4, 109.9, 78.9, 60.6, 55.8, 45.3, 40.8, 28.6.

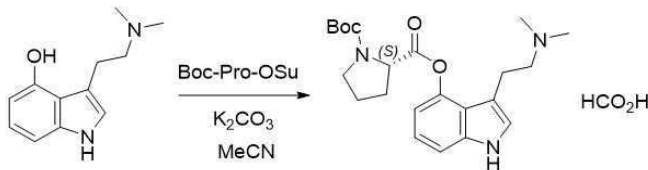
[0849] 실시예 29: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 L-페닐알라니네이트 2HCl 염



[0850]

[0851] 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트 포르메이트(110 mg, 0.22 mmol)를 무수 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL)를 적가하였다. 혼합물을 30 min 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 0.02 % 염산 중 아세트니트릴의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (70 mg, 75%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 352.20 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.45 (m, 6H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.28 (m, 1H, ArH), 6.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H, ArH), 4.82 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H, CH_aH_b(Phe)), 3.50 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H, CH_aH_b (Phe)), 3.35 (m, 2H, CH₂), 3.09 (m, 2H, CH₂), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 2.79 (s, 3H, NCH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O) δ 169.5, 142.2, 139.0, 133.8, 129.5, 129.3, 128.2, 125.5, 122.3, 117.7, 111.6, 111.1, 106.3, 58.0, 54.2, 43.2, 42.6, 35.9, 21.2.

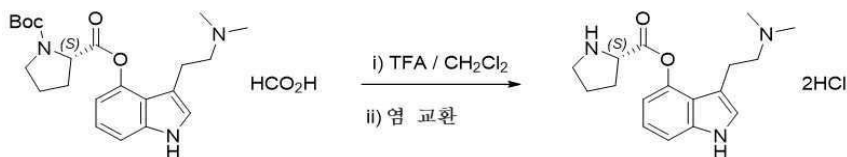
[0852] 실시예 30: 1-(*tert*-부틸) 2-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일) L-피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 포르메이트



[0853]

[0854] 무수 MeCN (5 mL) 중의 Boc-Pro-OSu (261 mg, 0.84 mmol), 사일로신 (155 mg, 0.76 mmol) 및 K₂CO₃ (115 mg, 0.84 mmol)의 현탁액을 90°C로 가열하고, 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (20 mL) 중에 붓고, EtOAc (3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 농축시켜 조 오일을 얻고, 이를 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. H₂O 중 0.1% 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 생성물 (54 mg, 16%)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 402.25 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (2개의 로타머의 혼합물) δ 9.45 (br. s, 1H, NH⁺), 8.36 (s, 1H, HCO), 7.34 (m, 1H, ArH), 7.15 (m, 2H, ArH), 6.89 - 6.77 (m, 1H, ArH), 4.63 (m, 1H, CH), 3.47 (m, 2H, CH₂), 3.10 (m, 4H, 2 × CH₂), 2.69 (s, 3H, NCH₃), 2.48 (s, 3H, NCH₃), 2.28 (m, 2H, CH₂), 2.04 (obs m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃).

[0855] 실시예 31: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 L-프롤리네이트 디히드로클로라이드

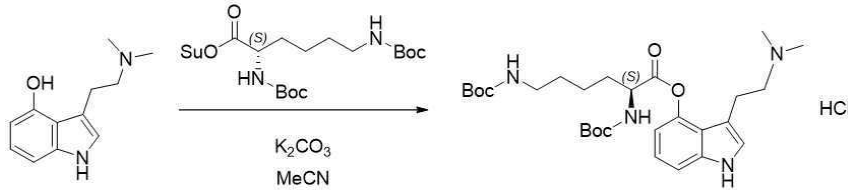


[0856]

[0857] Boc-Pro-사일로신 포르메이트 (242 mg, 0.54 mmol)를 무수 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (179 mg, 70%)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): m/z = 302.15 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 4.92

(t, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH), 3.52 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $2 \times \text{NCH}_3$), 2.72 (m, 1H, $0.5 \times \text{CH}_2$), 2.45 (m, 1H, $0.5 \times \text{CH}_2$), 2.23 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O) δ 169.6, 142.5, 139.0, 125.4, 122.3, 117.9, 111.7, 111.0, 106.4, 59.6, 58.0, 46.3, 42.9, 42.8, 28.3, 23.5, 21.4.

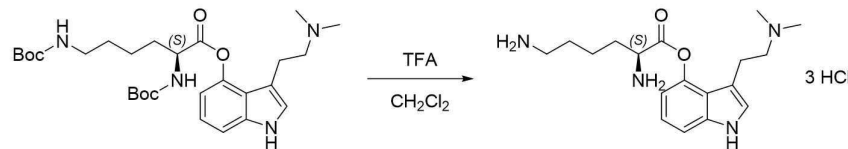
[0858] 실시예 32: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 *N*2,*N*6-비스(*tert*-부톡시카르보닐)-L-리시네이트 히드로클로라이드



[0859]

[0860] 무수 MeCN (10 mL) 중의 사일로신 (200 mg, 0.98 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (149 mg, 1.08 mmol), 그 후 Boc-Lys(Boc)-OSu (413 mg, 0.93 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조 잔류물을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C_{18} 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (243 mg, 47%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 533.35$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

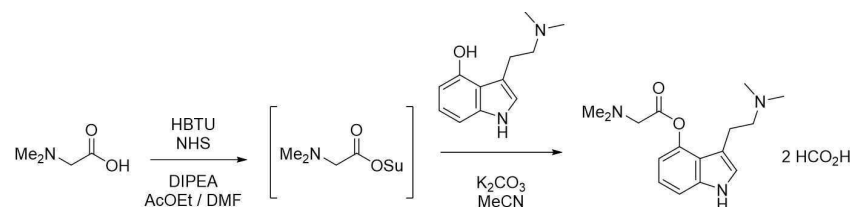
[0861] 실시예 33: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 L-리시네이트 트리히드로클로라이드



[0862]

[0863] N_2 의 분위기 하에 DCM (10 mL) 중의 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 *N*2,*N*6-비스(*tert*-부톡시카르보닐)-L-리시네이트 히드로클로라이드 (243 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 TFA (1.76 mL, 23.0 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 조 잔류물을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C_{18} 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (141 mg, 70%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 333.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 4.57 (m, 1H, CH), 3.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{NMe}$), 2.22 (m, 2H, CH_2), 1.69 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 142.4, 139.0, 125.5, 122.4, 118.0, 111.7, 111.2, 106.8, 58.1, 52.7, 43.1, 42.7, 39.0, 29.4, 26.4, 21.7, 21.3.

[0864] 실시예 34: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 디메틸글리시네이트 디포름에이트

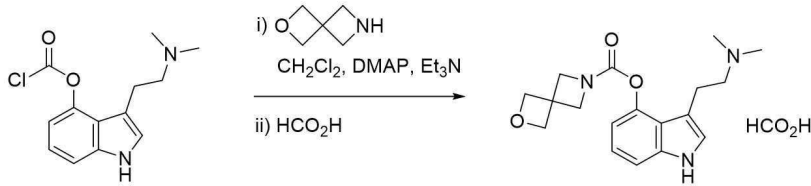


[0865]

[0866] EtOAc (10 mL) 및 DMF (5 mL)의 혼합물 중의 *N,N*-디메틸글리신 (113 mg, 1.10 mmol), *N*-히드록시숙시미드 (139 mg, 1.21 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (156 mg, 211 μL , 1.21 mmol) 및 HBTU (417 mg, 1.10 mmol)의 현탁액을 rt에서 18 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 무수 MeCN (10 mL) 중에 용해시키고, N_2 의 분위기 하에 배치하였다. K_2CO_3 (167 mg, 1.21 mmol) 및 사일로신 (202 mg, 0.99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류로 가열하고, 30 min 동안 교반한 후, rt에서 18 h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트

를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeCN으로 세척하였다. 합한 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 H₂O 중 0.1% 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 생성물 (79 mg, 21%) 오일로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 290.15$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.35 (br. s, 2H, 2 × HCO), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.20 (m, 1H, ArH), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 4.50 (s, 2H, CH₂), 3.43 (m, 2H, CH₂), 3.11 (m, 2H, CH₂), 3.00 (s, 6H, 2 × NCH₃), 3.81 (s, 6H, 2 × NCH₃).

[0867] **실시예 35: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 포르메이트**



[0868]

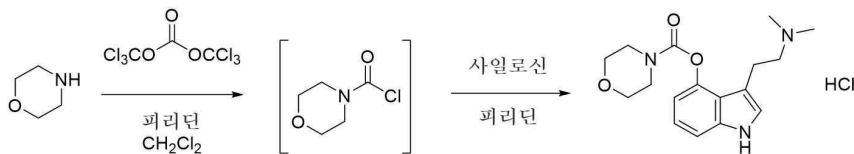
[0869] **단계 1: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 카르보노클로리데이트 (사일로신 카르보노클로리데이트)의 제조**

[0870] DCM (10 mL) 중의 사일로신 (200 mg, 0.98 mmol)의 용액에 DMAP (338 mg, 3.2 mmol) 및 트리포스젠 (85 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0871] **단계 2: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트 포르메이트의 제조**

[0872] 사일로신 카르보노클로리데이트 용액에 2-옥사-아자스피로 [3,3] 헵탄 (194 mg, 196 mmol) 및 TEA (118 mg, 156 μL, 1.17 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. H₂O (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (10 mL) 및 MeCN (10 mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 농축시키고 고체 (0.80 g)를 얻었고, 이를 H₂O 중 0.1% 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (167 mg, 51%)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 330.10$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H, HCO), 7.20 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.67 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 4.72 (s, 4H, 2 × CH₂), 4.43 (br. s, 2H, CH₂), 4.18 (br. s, 2H, CH₂), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.61 (m, 2H, CH₂), 2.34 (s, 6H, 2 × NMe); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.5, 154.5, 154.3, 144.4, 138.9, 123.9, 121.4, 112.1, 110.9, 109.5, 80.3, 80.0, 60.5, 59.4, 58.7, 44.8, 38.1, 24.1.

[0873] **실시예 36: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 모르폴린-4-카르복실레이트 히드로클로라이드**

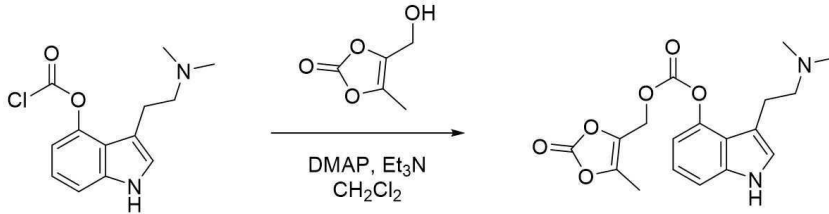


[0874]

[0875] N₂의 분위기 하에 0°C에서 무수 DCM (5 mL) 중의 트리포스젠 (297 mg, 1.00 mmol)에 피리딘 (0.79 g, 809 μL, 10.0 mmol)을 적가하였다. 침전물이 용해될 때까지 (약 20 min) 교반 후, 모르폴린 (93 mg, 92 μL, 1.07 mmol)을 플라스크에 적가 도입하였다. 혼합물을 0°C에서 15 min 동안, 또한 rt에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 DCM을 감압 하에 제거하고, 추가의 피리딘 (3 mL)을 첨가한 후 사일로신 (204 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 16 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. EtOAc (20 mL)를 첨가하여 고체를 얻었고, 이를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해

정제하여 생성물 (75 mg, 22%)을 고체로서 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 318.15 [M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 3.83 (br. s, 6H, $3 \times CH_2$), 3.59 (m, 2H, CH_2), 3.44 (m, 2H, CH_2), 3.13 (m, 2H, CH_2), 2.87 (s, 6H, $2 \times NCH_3$); ^{13}C NMR (75.5 MHz, D_2O) δ 155.8, 143.5, 138.78, 125.1, 122.5, 119.1, 112.3, 110.3, 106.6, 66.2, 58.2, 44.6, 43.9, 42.8, 21.3.

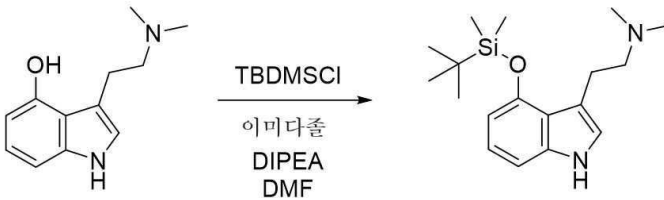
[0876] 실시예 37: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 ((5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸) 카르보네이트



[0877]

[0878] 사일로신 카르보노클로리데이트 용액 (ca. 1 mmol 클로라이드 함유)에 DCM (5 mL) 중의 4-(히드록시메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (127 mg, 0.98 mmol) 및 TEA (118 mg, 156 μ L, 1.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (10 mL) 및 MeCN (10 mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 농축시켜 (0.63 g)을 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 361.10 [M+H]^+$.

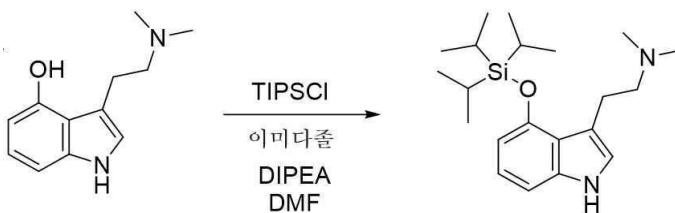
[0879] 실시예 38: 2-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민



[0880]

[0881] N_2 의 분위기 하에 무수 DMF (3.5 mL) 중의 사일로신 (98 mg, 0.48 mmol)의 용액을 이미다졸 (65 mg, 0.96 mmol) 및 TBDMSCl (174 mg, 1.15 mmol)로 처리한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (149 mg, 200 μ L, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, EtOAc (50 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, H_2O (20 mL), 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜, 고체를 얻었고, 이를 DCM 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (112 mg, 73%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 319.20 [M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (br. s, 1H, NH), 6.94 (m, 3H, $3 \times$ ArH), 6.47 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 3.12 (m, 2H, CH_2), 2.68 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 6H, $2 \times NCH_3$), 1.04 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.34 (s, 6H, $2 \times CH_3$); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 150.6, 138.8, 122.5, 120.2, 119.6, 115.0, 107.8, 104.5, 60.8, 45.7, 26.3, 25.2, 18.8, -3.6.

[0882] 실시예 39: N,N-디메틸-2-(4-((트리이소프로필실릴)옥시)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

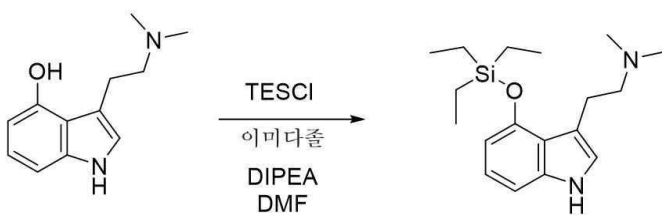


[0883]

[0884] N_2 의 분위기 하에 무수 DMF (3.5 mL) 중의 사일로신 (155 mg, 0.76 mmol)의 혼합물을 이미다졸 (103 mg, 1.52 mmol) 및 TIPSCl (351 mg, 390 μ L, 1.82 mmol)로 처리한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (235 mg, 317 μ L,

1.82 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, EtOAc (50 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, H₂O (20 mL), 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 농축시켜 고체를 얻고, 이를 DCM 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (253 mg, 92%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 361.25 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (br. s, 1H, NH), 6.94 (m, 3H, 3 × ArH), 6.46 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 3.19 (m, 2H, CH₂), 2.76 (m, 2H, CH₂), 2.35 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.41 (칠중선, $J = 7.5$ Hz, 3H, 3 × CH(CH₃)₂), 1.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H, 3 × CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 138.8, 122.6, 120.2, 119.7, 114.7, 107.5, 104.4, 60.5, 45.5, 24.9, 18.3, 13.7.

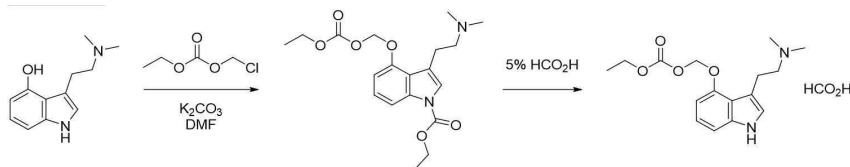
[0885] 실시예 40: *N,N*-디메틸-2-(4-((트리에틸실릴)옥시)-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민



[0886]

[0887] N₂의 분위기 하에 무수 DMF (4.2 mL) 중의 사일로신 (190 mg, 0.93 mmol)의 혼합물에 이미다졸 (127 mg, 1.86 mmol) 및 TESCl (336 mg, 375 μL, 2.23 mmol)을 첨가한 후, *N,N*-디소프로필에틸아민 (288 mg, 388 μL, 2.23 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 rt에서 18 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, EtOAc (75 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, H₂O (20 mL), 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 여액을 농축시켜 조 오일 (324 mg)을 얻었다. 이 물질을 DCM 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 (236 mg, 80%)을 받고 체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 319.15 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br. s, 1H, NH), 6.93 (m, 3H, 3 × ArH), 6.45 (br. d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 3.10 (m, 2H, CH₂), 2.68 (m, 2H, CH₂), 2.33 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.02 (m, 9H, 3 × CH₂CH₃), 0.87 (m, 6H, 3 × CH₂CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 138.8, 122.6, 120.4, 119.5, 115.0, 107.2, 104.6, 61.2, 45.7, 25.2, 6.9, 5.4.

[0888] 실시예 41: ((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)메틸 에틸 카르보네이트 포르메이트

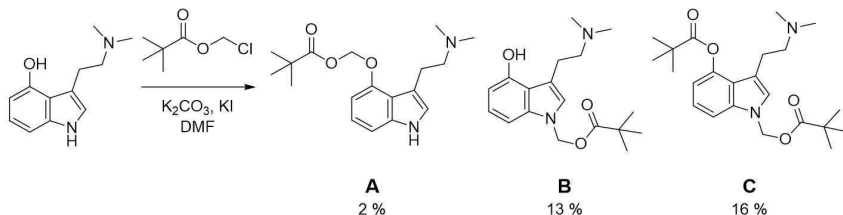


[0889]

[0890] 클로로메틸 에틸 카르보네이트 (234 mg, 196 μL, 1.69 mmol)를 N₂의 분위기 하에 rt에서 무수 DMF (6 mL) 중의 사일로신 (157 mg, 0.77 mmol) 및 K₂CO₃ (265 mg, 1.92 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하고, 고체를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 MeCN으로 세척하였다. 합한 여액을 농축시켜 오일 (265 mg)을 수득하였고, 이를 5% 수성 포름산 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 H₂O 중 0.1% 포름산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 생성물 (127 mg, 47%)을 받고체로서 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 307.10 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.42 (br. s, 1H, HCO), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (m, 2H, ArH), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 5.63 (s, 2H, OCH₂O), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 3.44 (m, 2H, CH₂), 3.14 (m, 2H, CH₂), 2.92 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C

NMR (75.5 MHz, D₂O) δ 170.3, 154.9, 143.4, 138.3, 128.3, 123.0, 119.6, 112.7, 108.9, 107.7, 68.3, 66.4, 58.2, 42.7, 21.1, 13.4.

[0891] 실시예 42: ((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)옥시)메틸 피발레이트



[0892]

[0893] 탄산칼륨 (406 mg, 2.94 mmol), 아이오딘화칼륨 (49 mg, 0.29 mmol) 및 클로로메틸 피발레이트 (443 mg, 424 μL, 2.94 mmol)를 N₂의 분위기 하에 rt에서 무수 DMF (15 mL) 중의 사일로신 (0.60 g, 2.94 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하고, 이어서 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류 물질을 EtOAc 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 반고체로서의 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-((피발로일옥시)메틸)-1H-인돌-4-일 피발레이트 C (192 mg, 16%), 고체 (117 mg)로서의 (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-히드록시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트 B (117 mg, 13%), 및 오일로서의 불순한 ((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)옥시)메틸 피발레이트 A (170 mg)를 함유하는 분획을 수득하였다. 화합물 A를 함유하는 분획 (170 mg)을 EtOAc 중 MeOH의 구배로 용리하며 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 A를 함유하는 분획 (82 mg)을 오일로서 얻었다. 이 물질 (82 mg)을 물 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 2%)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 319.15 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.94 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 6.89 (s, 1H, ArH), 6.61 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 5.96 (s, 2H, CH₂), 2.91 (m, 2H, CH₂), 2.70 (m, 2H, CH₂), 2.38 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.15 (s, 9H, 3 × Boc CH₃).

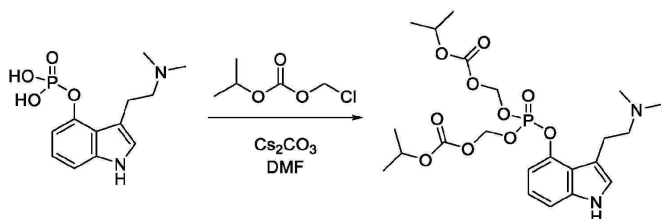
[0894] (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-히드록시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트 (B)에 대한 데이터

[0895] LC-MS (+ve 모드): $m/z = 319.15 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.98 (s, 1H, ArH), 6.68 (dd, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H, ArH), 5.52 (s, 2H, CH₂), 2.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 2.25 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.41 (s, 9H, 3 × Boc CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 177.9, 144.9, 138.5, 126.3, 122.5, 121.1, 112.7, 110.5, 108.3, 70.0, 58.9, 44.7, 39.4, 27.5, 23.4.

[0896] 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-((피발로일옥시)메틸)-1H-인돌-4-일 피발레이트 (C)에 대한 데이터

[0897] LC-MS (+ve 모드): $m/z = 403.25 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 6.75 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 6.01 (s, 1H, CH₂), 2.92 (m, 2H, CH₂), 2.64 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 6H, 2 × NCH₃), 1.43 (s, 9H, 3 × Boc CH₃), 1.14 (s, 9H, 3 × Boc CH₃); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 178.4, 177.7, 145.1, 139.0, 126.15, 122.9, 121.5, 114.2, 113.3, 107.4, 68.9, 59.9, 45.7, 39.4, 39.1, 27.5, 27.1, 24.7.

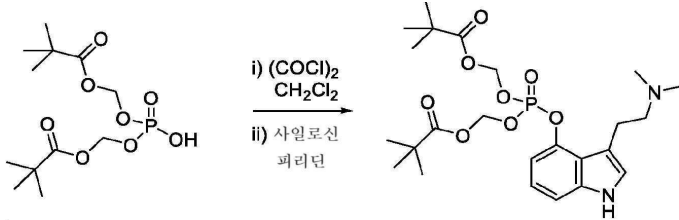
[0898] 실시예 43: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 디-(히드록시메틸 이소프로필 카르보네이트) 포스페이트



[0899]

[0900] 탄산세슘 (88 mg, 0.27 mmol)을 N₂의 분위기 하에 rt에서 DMF (3 mL) 중의 사일로시빈 (70 mg, 0.25 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 15 min 후, 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (56 mg, 49 μL, 0.37 mmol)를 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 0.02% 염산 중 MeCN의 구배로 용리하며 C₁₈ 실리카 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (17 mg)을 반고체로서 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 517.20 [M+H]^+$.

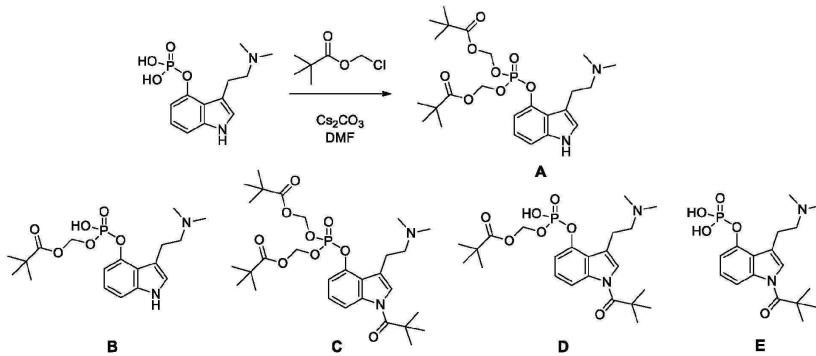
[0901] 실시예 44: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 비스(디-메틸 피발레이트) 포스페이트



[0902]

[0903] ((히드록시포스포릴)비스(옥시))비스(메틸렌) 비스(2,2-디메틸프로파노에이트) (194 mg, 0.60 mmol)를 N₂의 분위기 하에 rt에서 DMF (5 μL)를 함유하는 무수 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 무수 DCM (5 mL) 중의 (COCl)₂ (453 mg, 306 μL, 3.57 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 0°C에서 무수 피리딘 중의 사일로시빈 (101 mg, 496 μmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt로 가온시키고, 18 h 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시켜, 생성물을 함유하는 오일 (359 mg)을 얻었다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 513.25 [M+H]^+$.

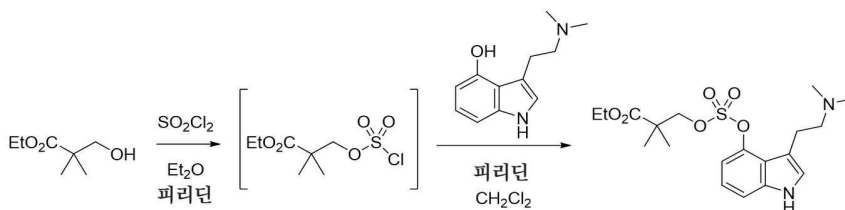
[0904] 대안적 절차:



[0905]

[0906] 탄산세슘 (161 mg, 0.49 mmol)을 N₂의 분위기 하에 무수 DMF (3 mL) 중의 사일로시빈 (70 mg, 0.25 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 15 min 후, 클로로메틸 피발레이트 (74 mg, 71 μL, 0.49 mmol)를 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하고, 16 h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 상기 화합물을 함유하는 반고체를 수득하였다. LC-MS (+ve 모드): $m/z = 513.25$ (A), 399.15 (B), 597.30 (C), 483.20 (D) 및 389.30 (E) [M+H]⁺.

[0907] 실시예 45: 에틸 3-(((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)옥시)술포닐)옥시)-2,2-디메틸프로파노에이트



[0908]

[0909] 에틸 3-히드록시-2,2-디메틸 프로파노에이트 (351 mg, 2.39 mmol) 및 피리딘 (115 mg, 118 μL, 1.46 mmol)을 N₂의 분위기 하에 무수 Et₂O (3 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 무수 Et₂O (10 mL) 중의

SO₂Cl₂ (200 mg, 118 μL, 1.46 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 30 min 동안 교반하였다. 클로로술포닐옥시 중간체를 함유하는 제조된 현탁액을 N₂의 분위기 하에 0°C에서 무수 피리딘 (10 mL) 중의 사일로신 (136 mg, 0.664 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 rt로 가온시키고, 16 h 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하고, 여액을 농축시켜, 반고체를 얻었다. LC-MS (+ve 모드): *m/z* = 413.15 [M+H]⁺.

[0910] 실시예 46: 래트에서 단일 정맥내 또는 경구 투여 후의 선택된 사일로신 전구약물의 약동학.

[0911] PK 연구에 사용된 예시 프로토콜이 하기 표 8에 요약되어 있다.

[0912] 표 8. PO 또는 IV PK 연구 프로토콜 요약

시험 화합물(들)		사일로신 전구약물
투여 경로		PO 또는 IV
밤새 음식 회수		PO의 경우, 예
동물	유형	래트
	종류	스프라그 돌리 래트
	성별	수컷
	체중 (g)	160-300g
	화합물 당 N	3
	제제	없음
	케이지	PK 케이지
용량		10 mg/kg
투여 용액 농도		2 mg/mL
투여 부피		5 mL/kg
제형화 체크가 필요한가?		아니오
비히클		DMSO/PEG-400/물 [10:40:50]
샘플링 시점 (h)		PO: 0.5, 1, 2, 4, 7 & 24 h IV만: 0.25 & 0.45 min 샘플 또한 수집됨
혈액 샘플링 방법		보증된 바와 같은 JVC 또는 꼬리 정맥을 통해 연속적
필요한 경우, 대안적 방법		카테터 실패의 경우 꼬리 정맥
필요한 샘플 형식		>230 μL 혈액 + 5 μL EDTA (93 mg/mL)로부터 2 x 50 μL 혈장을 얻음
샘플 프로세싱		4°C에서 ASAP 혈장 원심분리. 110 μL 혈장을 11 μL 10% 인산 함유 아이스 상에서 에펜도르프 튜브 내에 배치. 온화한 혼합 후 2 x 50 μL 분취량을 드라이 아이스 상의 이중 96 웰 플레이트 내에 넣음

[0913]

항응고제	EDTA (93 mg/mL): 튜브 당 5 µL
원심분리	10,000 rpm x 3 min, 4°C에서
추가 샘플	n/a
필요한 관류/행균	n/a
안락사 방법	n/a
혈장 샘플 튜브	96 웰 플레이트
사전-냉동고 저장	혈액: 아이스 (<30 min), 산성화된 혈장: 드라이 아이스
냉동고 저장	-80°C
투여 제형 샘플	에펜도르프 내의 와동 투여 용액으로부터 100 µL
1회 용량 수준에서 화합물 당 샘플 수	PO: 18 x 산성화된 혈장 (이중으로 50 µL), 1회 용량 용액 IV만: 24 x 산성화된 혈장 (이중으로 50 µL), 1회 용량 용액

[0914]

[0915]

분석

[0916]

고유한 보정 라인을 통해, 또한 승인 QC에 따라 전구약물 및 모 화합물 (사일로신) 둘 다의 방법 최적화 및 측정을 위해 샘플을 보냈다. 투여 제형 농도를 또한 측정하고, WinNon Lin 소프트웨어를 사용하여 PK 파라미터를 결정하였다 (Cmax (ng/mL), Tmax (hr), Cl (ml/min/kg), Vdss (L/kg), t1/2(hr), AUC0-t (ng/mL*hr), AUC0-inf (ng/mL*hr), MRT (hr), 보증된 경우 생체이용률 (%F)). 데이터 (생분석 결과 및 검정 성능 포함)를 표로 작성된 형식으로 보고하였다.

[0917]

PK 연구를 위한 추가의 제형화 세부사항

[0918]

인산. 85% 인산을 8.5배로 희석하여 10% 용액을 얻음.

[0919]

PO 투여를 위한 제형화: PO 투여를 위해, 전구약물을 10% DMSO / 40% PEG-400 / 물 중에서 2 mg/mL의 사일로신 농도로 제형화하였다. 이는 전구약물이 5 mL/kg 투여 부피로 PO 투여되었을 때 10 mg/kg의 사일로신 용량을 제공한다.

[0920]

IV 투여를 위한 제형화: IV 투여를 위해, 전구약물을 10% DMSO / 90% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (HPCD, 물 중 20% w/v) 중에서 0.5 mg/mL의 사일로신 농도로 제형화하였다. 이는 전구약물이 2 mL/kg 투여 부피로 IV 투여되었을 때 1 mg/kg의 사일로신 용량을 제공한다.

[0921]

NB: 전구약물 (사일로신 무함유)을 먼저 DMSO 중에 용해시키고, 이어서 PEG, 이어서 물/0.5% 메틸셀룰로스를 보증된 바와 같이 첨가하였다.

[0922]

생체내에서의 사일로신 전구약물 또는 유도체의 IV 또는 경구 투여 후 사일로신의 농도 측정

[0923]

랫 모델에서 IV 또는 경구 투여 후 합성 사일로신 전구약물 또는 유도체의 약동학적 특성을 평가하였다. 합성 사일로신 전구약물 또는 유도체를 랫에게 IV 또는 경구 투여한 후 다양한 샘플링 시점에 각 랫에서 사일로신의 농도를 측정하였다.

[0924]

시험된 화합물의 분자량에 대해 조정된 등가의 사일로신 농도로 투여 제형을 제조하였다. PK 파라미터 결정에는 공칭 용량 (IV의 경우 1 mg/kg, 및 PO의 경우 2 mg/kg)이 사용되었다.

[0925]

실시예 2-1. 사일로신 모 화합물 (IV)

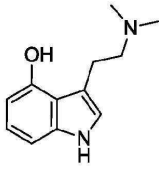
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-4
투여 경로:	IV
공칭 투여 농도:	1 mg/kg

[0926]

[0927] 화학명: 사일로신

[0928] 구조적 부류: 모

[0929] 기계적 부류: n/a - 모 화합물



[0930]

[0931] 표 2-1. 사일로신 (IV) PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
사일로신	IV	R10	0.413	0.250	1110	24.00	1340	982
		R11	0.353	0.250	2450	24.00	3780	3390
		R12	0.668	0.250	340	24.00	646	368
		평균	0.478	0.250	1300	24.00	1920	1580

[0932]

[0933] 도 1은 사일로신 (1 mg/kg)의 IV 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0934] 실시예 2-2. 사일로신 모 화합물 (P0)

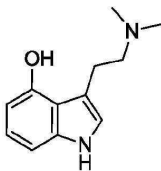
종	래트
투여된 시험 물질:	Arm-5
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[0935]

[0936] 화학명: 사일로신

[0937] 구조적 부류: 모

[0938] 기계적 부류: n/a - 모 화합물



[0939]

[0940] 표 2-2. 사일로신 (P0) PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
사일로신	PO	R13	NR	0.50	13.7	24.0	97.2	NR
		R14	2.18	1.00	17.7	7.00	52.1	58.4
		R15	2.05	1.00	22.4	7.00	60.2	67.0
		평균	2.12	0.833	17.9	12.7	69.8	62.7

[0941]

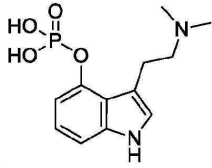
[0942] 도 2는 사일로신 (2 mg/kg)의 경구 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0943] 실시예 2-3. 사일로시빈

종	래트
투여된 시험 물질:	Arm-6
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[0944]

- [0945] 화학명: 사일로시빈
- [0946] 구조적 부류: 포스페이트 전구약물
- [0947] 기계적 부류: 포스파타제



- [0948]
- [0949] 표 2-3. 사일로신 PK 파라미터

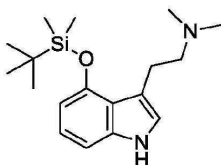
약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
사일로시빈	경구	R16	NR	1.00	42.4	4.00	87.4	NR
		R17	1.37	1.00	45.1	7.00	139	144
		R18	2.24	0.50	34.6	7.00	112	128
		평균	1.81	0.833	40.7	6.00	113	136

- [0950]
- [0951] 도 3은 사일로시빈 (2 mg/kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0952] 실시예 2-4. 사일로신-O-TBDMS 에테르 전구약물

종	랫트
투여된 시험 물품:	Arm-1
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

- [0953]
- [0954] 화학명: 2-(4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민
- [0955] 구조적 부류: 실릴 에테르
- [0956] 기계적 부류: 추정 비-효소적 분해



- [0957]
- [0958] 표 2-4. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1670-01	경구	R1	NR	2.00	11.0	7.00	48.1	NR
		R2	2.90	1.00	14.2	7.00	54.6	70.6
		R3	2.99	1.00	19.3	7.00	80.0	106
		평균	2.95	1.33	14.8	7.00	60.9	88.1

- [0959]
- [0960] 도 4는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0961] 실시예 2-5. 사일로신-*O*-TIPS 에테르 전구약물

종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-2
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

- [0962]
- [0963] 화학명: *N,N*-디메틸-2-(4-((트리이소프로필실릴)옥시)-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민
- [0964] 구조적 부류: 실릴 에테르
- [0965] 기계적 부류: 추정 비-효소적 분해



[0966]

[0967] 표 2-5. 사일로신 PK 파라미터

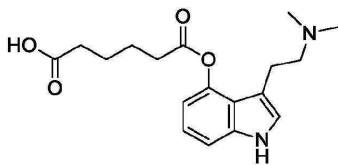
약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1672-01	경구	R4	NR	4.00	2.31	7.00	12.3	NR
		R5	NR	7.00	1.48	7.00	6.02	NR
		R6	NR	4.00	3.27	7.00	19.2	NR
		평균	NR	5.00	2.35	7.00	12.5	NR

- [0968]
- [0969] 도 5는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0970] 실시예 2-6. 사일로신 *O*-아디페이트 에스테르 히드록로라이드 전구약물

종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-3
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

- [0971]
- [0972] 화학명: 6-((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)-6-옥소헥산산 HCl 염
- [0973] 구조적 부류: 헤미-에스테르
- [0974] 기계적 부류: 추정 에스테라제, 및/또는, 추정 pH-의존적 분자내고리화



[0975]

[0976] 표 2-6. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1696-01	경구	R7	NR	2.00	25.6	7.00	117	NR
		R8	NR	2.00	32.5	7.00	158	NR
		R9	NR	4.00	48.3	7.00	214	NR
		평균	NR	2.67	35.5	7.00	163	NR

- [0977]
- [0978] 도 6은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을

나타낸다.

[0979] 실시예 2-7. 사일로신 테트라히드로푸란-3-에스테르 히드로클로라이드 전구약물

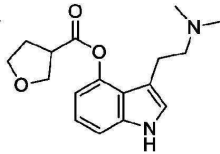
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-7
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[0980]

[0981] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 테트라히드로푸란-3-카르복실레이트 HCl 염

[0982] 구조적 부류: 에스테르

[0983] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[0984]

[0985] 표 2-7. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
배치 NCT-1726-01	경구	R19	NR	1.00	8.30	2.00	10.6	NR
		R20	NR	1.00	2.80	2.00	2.85	NR
		R21	NR	1.00	7.50	4.00	17.2	NR
		평균	NR	1.00	6.20	2.67	10.2	NR

[0986]

[0987] 도 7은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0988] 실시예 2-8. 사일로신 트리메틸 락 포르메이트 전구약물

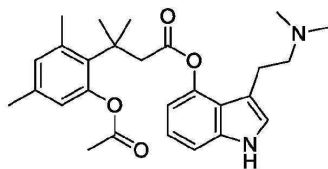
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-8
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[0989]

[0990] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 3-(2-아세톡시-4,6-디메틸페닐)-3-메틸부타노에이트 포르메이트 염

[0991] 구조적 부류: 에스테르

[0992] 기계적 부류: 추정 에스테라제 + 분자내 고리화



[0993]

[0994] 표 2-8. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
배치 NCT-1727-01	경구	R22	14.4	1.00	27.4	7.00	86.3	313
		R23	68.3	1.00	19.6	7.00	84.4	1350
		R24	8.57	1.00	18.3	7.00	74.6	169
		평균	30.5	1.00	21.8	7.00	81.8	609

[0995]

[0996] 도 8은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[0997] 실시예 2-9. 사일로신 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 카르복살레이트 포르메이트 전구약물

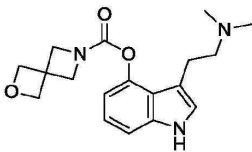
종	랫
투여된 시험 물질:	Arm-9
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[0998]

[0999] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복살레이트 포르메이트 염

[1000] 구조적 부류: 카르바메이트

[1001] 기계적 부류: 추정 효소적 가수분해



[1002]

[1003] 표 2-9. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1728-01	경구	R25	NR	2.00	15.0	7.00	75.8	NR
		R26	NR	2.00	19.7	7.00	93.1	NR
		R27	NR	4.00	15.3	7.00	70.3	NR
		평균	NR	2.67	16.7	7.00	79.7	NR

[1004]

[1005] 도 9는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1006] 실시예 2-10. 사일로신 O-TES 에테르 전구약물

종	랫
투여된 시험 물질:	Arm 10
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1007]

[1008] 화학명: N,N-디메틸-2-(4-((트리에틸실릴)옥시)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

[1009] 구조적 부류: 실릴 에테르

[1010] 기계적 부류: 추정 비-효소적 분해



[1011]

[1012] 표 2-10. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1729-01	경구	R28	4.97	1.00	25.9	7.00	101	181
		R29	2.09	1.00	43.5	7.00	139	157
		R30	15.1	1.00	24.2	7.00	139	535
		평균	7.38	1.00	31.2	7.00	126	291

[1013]

[1014] 도 10은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1015] 실시예 2-11. 사일로신 리신 트리히드로클로라이드 전구약물

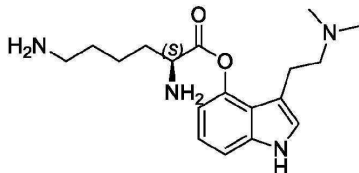
종	래트
투여된 시험 물질:	Arm-11
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1016]

[1017] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 L-리시네이트 트리히드로클로라이드

[1018] 구조적 부류: 아미노산의 에스테르

[1019] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1020]

[1021] 표 2-11. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1736-01	경구	R1	NR	1.00	21.7	7.00	82.5	NR
		R2	NR	2.00	26.3	7.00	121	NR
		R3	4.30	1.00	21.0	7.00	90.8	143
		평균	4.30	1.33	23.0	7.00	98.1	143

[1022]

[1023] 도 11은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1024] 실시예 2-12. 사일로신 옥산 히드로클로라이드 전구약물

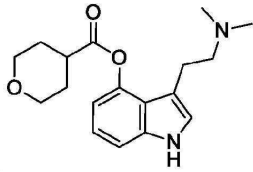
종	래트
투여된 시험 물질:	Arm-12
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1025]

[1026] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 히드로클로라이드

[1027] 구조적 부류: 에스테르

[1028] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1029]

[1030] 표 2-12. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1737-01	경구	R4	2.57	0.500	13.9	7.00	45.7	54.7
		R5	NR	0.500	6.94	7.00	24.6	NR
		R6	NR	2.00	7.64	7.00	41.7	NR
		평균	2.6	1.00	9.49	7.00	37.3	55

[1031]

[1032] 도 12는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1033] 실시예 2-13. 사일로신 모르폴린 카르바메이트 히드로클로라이드 전구약물

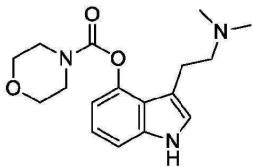
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-13
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1034]

[1035] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 모르폴린-4-카르복실레이트 HCl 염

[1036] 구조적 부류: 카르바메이트

[1037] 기계적 부류: 추정 효소적 가수분해



[1038]

[1039] 표 2-13. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1740-01	경구	R7	2.92	1.00	2.27	7.00	8.96	11.8
		R8	NR	2.00	2.87	7.00	12.8	NR
		R9	NR	2.00	11.5	7.00	43.8	NR
		평균	2.92	1.67	5.55	7.00	21.9	11.8

[1040]

[1041] 도 13은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1042] 실시예 2-14. 사일로신 *O*-메틸 에틸 카르보네이트 포르메이트 전구약물

종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-14
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1043]

[1044] 화학명: ((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)옥시)메틸 에틸 카르보네이트 포르메이트

[1045] 구조적 부류: 메틸렌옥시 카르보네이트

[1046] 기계적 부류: 추정 에스테라제 + 화학적 분해



[1047]

[1048] 표 2-14. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1741-01	경구	R10	1.16	0.500	5.57	4.00	12.8	14.4
		R11	NR	2.00	3.45	4.00	9.69	NR
		R12	NR	1.00	4.93	4.00	12.1	NR
		평균	1.16	1.17	4.65	4.00	11.5	14.4

[1049]

[1050] 도 14는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1051] 실시예 2-15. 사일로신 디-tert-부틸 포스포네이트 히드로클로라이드 전구약물

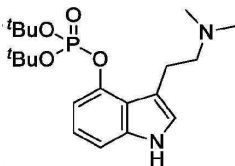
종	랫
투여된 시험 물질:	Arm-15
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1052]

[1053] 화학명: 디-tert-부틸 [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일] 포스페이트 HCl 염

[1054] 구조적 부류: 포스포네이트

[1055] 기계적 부류: 추정 포스파타제



[1056]

[1057] 표 2-15. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
APEX-000059-114-1	경구	R13	NR	1.00	0.692	1.00	NR	NR
		R14	NR	0.500	0.00	NR	NR	NR
		R15	NR	0.500	0.00	NR	NR	NR
		평균	NR	0.667	0.231	1.00	NR	NR

[1058]

[1059] 도 15는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다. *다른 시점에는 혈장 농도가 정량 한계 미만 (BLQ)이었다.

[1060] 실시예 2-16. 사일로신 Boc-발린 포르메이트 전구약물

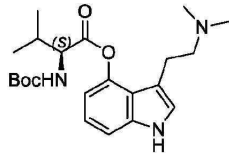
종	랫
투여된 시험 물질:	Arm-16
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1061]

[1062] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-발리네이트 포르메이트

[1063] 구조적 부류: 보호된 아미노산 에스테르 전구약물

[1064] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1065]

[1066] 표 2-16. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1742-01	경구	R16	1.73	1.00	7.34	7.00	23.4	25.4
		R17	NR	2.00	26.1	7.00	92.5	NR
		R18	9.30	1.00	19.1	24.0	93.1	107
		평균	5.52	1.33	17.5	12.7	69.7	66.2

[1067]

[1068] 도 16은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1069] 실시예 2-17. 사일로신 Boc-프롤린 포르메이트 전구약물

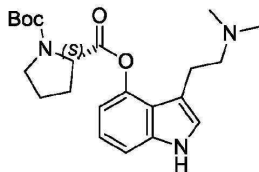
종	랫
투여된 시험 물질:	Arm-17
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1070]

[1071] 화학명: 1-(*tert*-부틸) 2-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일) L-피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 포르메이트

[1072] 구조적 부류: 보호된 아미노산 에스테르

[1073] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1074]

[1075] 표 2-17. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1743-01	경구	R19	NR	2.00	3.47	7.00	15.6	NR
		R20	14.2	1.00	3.62	7.00	18.4	65.6
		R21	NR	2.00	3.99	7.00	15.2	NR
		평균	14.2	1.67	3.69	7.00	16.4	65.6

[1076]

[1077] 도 17은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1078] 실시예 2-18. 사일로신 페닐알라닌 디히드로클로라이드 전구약물

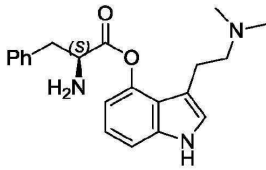
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-18
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1079]

[1080] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 L-페닐알라니네이트 2HCl 염

[1081] 구조적 부류: 아미노산 에스테르

[1082] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1083]

[1084] 표 2-18. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1744-01	경구	R22	8.81	0.500	20.3	7.00	79.9	193
		R23	NR	1.00	33.1	7.00	110	NR
		R24	12.6	1.00	36.9	7.00	144	500
		평균	10.7	0.833	30.1	7.00	111	347

[1085]

[1086] 도 18은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1087] 실시예 2-19. 사일로신 Boc-페닐알라닌 포르메이트 전구약물

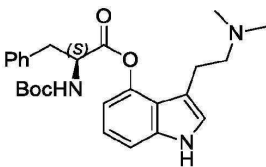
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm-19
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1088]

[1089] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 (*tert*-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트 포르메이트

[1090] 구조적 부류: 보호된 아미노산 에스테르

[1091] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1092]

[1093] 표 2-19. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1697-01	경구	R25	2.93	1.00	46.4	7.00	163	206
		R26	5.48	1.00	35.5	7.00	123	215
		R27	NR	7.00	27.3	7.00	145	NR
		평균	4.21	3.00	36.4	7.00	144	211

[1094]

[1095] 도 19는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1096] 실시예 2-20. 사일로신 피발로일옥시메틸 (POM) 전구약물

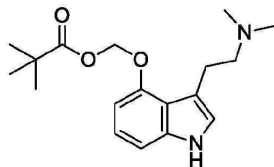
종	랫
투여된 시험 물품:	Arm 20
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도:	2 mg/kg

[1097]

[1098] 화학명: ((3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일)옥시)메틸 피발레이트

[1099] 구조적 부류: 피발로일옥시메틸 (POM) 전구약물

[1100] 기계적 부류: 추정 에스테라제 + 화학적 분해



[1101]

[1102] 표 2-20. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1745-01	경구	R28	NR	1.00	1.47	2.00	2.12	NR
		R29	NR	1.00	3.26	4.00	7.95	NR
		R30	2.11	0.500	3.18	4.00	7.06	9.93
		평균	2.11	0.833	2.64	3.33	5.71	9.93

[1103]

[1104] 도 20은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1105] 실시예 2-21. 사일로신 *O*-프롤린 에스테르 디히드로클로라이드 전구약물

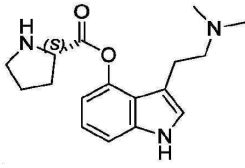
종:	랫
투여된 시험 물품:	Arm-21
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1106]

[1107] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 L-프롤리네이트 2HCl 염

[1108] 구조적 부류: 아미노산 에스테르

[1109] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1110]

[1111] 표 2-21. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1746-01	경구	R1	9.71	1.00	19.7	24.0	80.9	92.6
		R2	2.48	0.500	22.0	7.00	49.9	57.8
		R3	4.13	0.500	46.7	7.00	98.1	136
		평균	5.44	0.667	29.5	12.7	76.3	95.5

[1112]

[1113] 도 21은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1114] 실시예 2-22. 사일로신 N-POM 에테르 전구약물

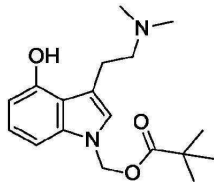
종:	랫트
투여된 시험 물품:	Arm-22
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1115]

[1116] 화학명: (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-히드록시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트

[1117] 구조적 부류: N-피발로일옥시메틸 (POM)

[1118] 기계적 부류: 추정 에스테라제 + 화학적 분해



[1119]

[1120] 표 2-22. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NTC-1748-01	경구	R4	NR	0.500	14.6	2.00	15.3	NR
		R5	0.940	0.500	20.4	4.00	30.4	32.4
		R6	1.01	0.500	19.9	4.00	26.8	28.7
		평균	0.975	0.500	18.3	3.33	24.2	30.6

[1121]

[1122] 도 22는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1123] 실시예 2-23. 사일로신 N-POM 에테르 O-피발로일 전구약물

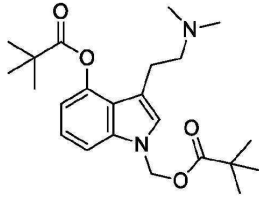
종:	랫트
투여된 시험 물품:	Arm-23
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1124]

[1125] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1-((피발로일옥시)메틸)-1H-인돌-4-일 피발레이트

[1126] 구조적 부류: *N*-피발로일옥시메틸 (POM) 및 에스테르

[1127] 기계적 부류: 추정 에스테라제 + 화학적 분해



[1128]

[1129] 표 2-23. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1749-01	경구	R7	1.03	0.500	9.94	4.00	18.8	20.4
		R8	4.77	0.500	7.43	7.00	16.3	24.9
		R9	NR	0.500	9.04	2.00	12.4	NR
		평균	2.90	0.500	8.80	4.33	15.8	22.7

[1130]

[1131] 도 23은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1132] 실시예 2-24. 사일로신 *O*-메틸 글루타레이트 에테르 *t*-부틸 에스테르 전구약물

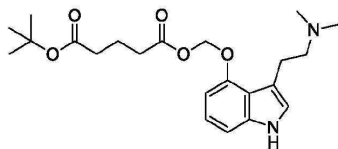
종:	랫
투여된 시험 물품:	Arm-24
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1133]

[1134] 화학명: *tert*-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 글루타레이트

[1135] 구조적 부류: 아실옥시메틸 (AOM)

[1136] 기계적 부류: 추정 에스테라제, 및/또는, pH-의존적 분자내 고리화, + 화학적 분해



[1137]

[1138] 표 2-24. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1750-01	경구	R10	NR	0.500	14.9	2.00	12.5	NR
		R11	1.25	0.500	12.7	4.00	16.0	18.0
		R12	1.12	0.500	5.99	4.00	11.6	13.0
		평균	1.19	0.500	11.2	3.33	13.4	15.5

[1139]

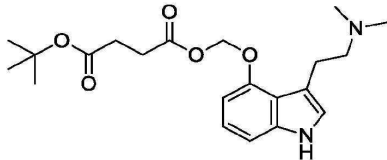
[1140] 도 24는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1141] 실시예 2-25. 사일로신 0-메틸 숙시네이트 에테르 t-부틸 에스테르 전구약물

중:	래트
투여된 시험 물품:	Arm-25
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1142] 화학명: tert-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 숙시네이트
 [1143] 구조적 부류: 아실옥시메틸 (AOM)

[1144] 기계적 부류: 추정 에스테라제, 및/또는, pH-의존적 분자내 고리화, + 화학적 분해
 [1145]



[1146]
 [1147] 표 2-25. 사일로신 PK 파라미터

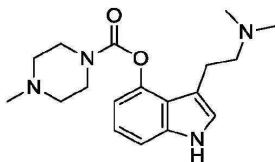
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1751-01	경구	R13	NR	0.500	6.18	2.00	6.79	NR
		R14	NR	0.500	9.22	2.00	10.6	NR
		R15	NR	0.500	4.85	2.00	5.86	NR
		평균	NR	0.500	6.75	2.00	7.75	NR

[1148]
 [1149] 도 25는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1150] 실시예 2-26. 사일로신 0-메틸피페라진 카르바메이트 디포르메이트 전구약물

중:	래트
투여된 시험 물품:	Arm-26
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1151] 화학명: [3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일] 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 디포르메이트
 [1152] 구조적 부류: 카르바메이트
 [1153] 기계적 부류: 추정 효소적 가수분해
 [1154]



[1155]
 [1156] 표 2-26. 사일로신 PK 파라미터

분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1752-01	경구	R16	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		R17	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		R18	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		평균	NR	NR	NR	NR	NR	NR

[1157]
 [1158] *혈장 농도 BLQ - 정량 한계 미만

[1159] 실시예 2-27. 사일로신 *O*-메틸 아디페이트 에테르 *t*-부틸 에스테르 전구약물

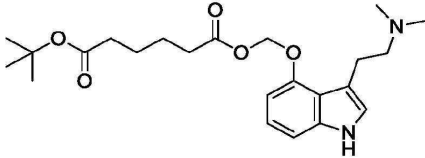
[1160]

종:	래트
투여된 시험 물질:	Arm-27
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1161] 화학명: *tert*-부틸 {3-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-인돌릴옥시}메틸 아디페이트

[1162] 구조적 부류: 아실옥시메틸 (AOM)

[1163] 기계적 부류: 추정 에스테라제, 및/또는, pH-의존적 분자내 고리화, + 화학적 분해



[1164]

[1165] 표 2-27. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1753-01	경구	R19	NR	0.500	12.3	2.00	14.6	NR
		R20	1.19	0.500	4.18	4.00	7.53	8.45
		R21	0.722	0.500	14.4	4.00	20.0	20.6
		평균	0.956	0.500	10.3	3.33	14.0	14.5

[1166]

[1167] 도 26은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1168] 실시예 2-28. 사일로신 발린 디히드로클로라이드 전구약물

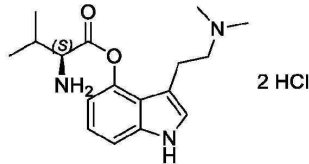
[1169]

종:	래트
투여된 시험 물질:	Arm-28
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1170] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 L-발리네이트 2HCl

[1171] 구조적 부류: 아미노산 에스테르

[1172] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1173]

[1174] 표 2-28. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1756-01	경구	R22	3.04	0.500	30.6	7.00	72.2	89.0
		R23	1.96	1.00	32.2	7.00	73.4	79.7
		R24	1.92	1.00	40.3	7.00	119	130
		평균	2.31	0.833	34.4	7.00	88.2	99.6

[1175]

[1176] 도 27은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다

다.

[1177] 실시예 2-29. 사일로신 N-Boc-L-페닐알라닌-사르코신 에스테르 포르메이트 전구약물

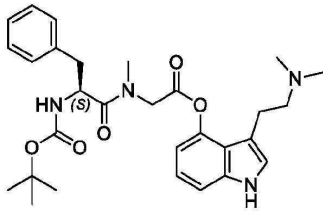
종:	래트
투여된 시험 물품:	Arm-29
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1178]

[1179] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 *N*-((*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-페닐알라닐)-*N*-메틸글리시네이트 포르메이트

[1180] 구조적 부류: 디펩티드

[1181] 기계적 부류: 추정 에스테라제, 및/또는, pH-의존적 분자내 고리화



[1182]

[1183] 표 2-29. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1757-01	경구	R25	1.89	1.00	61.9	7.00	163	177
		R26	NR	2.00	16.5	7.00	56.5	NR
		R27	NR	2.00	10.9	7.00	55.8	NR
		평균	1.89	1.67	29.8	7.00	91.8	177

[1184]

[1185] 도 28은 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

[1186] 실시예 2-30. 사일로신 디메틸글리신 에스테르 디포르메이트 전구약물

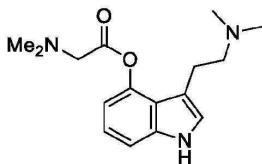
종:	래트
투여된 시험 물품:	Arm 30
투여 경로:	PO
공칭 투여 농도 (mg/KG):	2

[1187]

[1188] 화학명: 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1*H*-인돌-4-일 디메틸글리시네이트 디포르메이트

[1189] 구조적 부류: 에스테르

[1190] 기계적 부류: 추정 에스테라제



[1191]

[1192] 표 2-30. 사일로신 PK 파라미터

약동학적 파라미터								
분석물	투여 경로	동물 ID	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T 최종 (hr)	AUC 최종 (ng/ml*hr)	AUCINF_obs (ng/ml*hr)
NCT-1758-01	경구	R28	2.25	0.500	23.2	7.00	38.9	42.9
		R29	11.1	0.500	14.4	7.00	58.0	156
		R30	2.05	0.500	21.0	7.00	59.2	65.3
		평균	5.13	0.500	19.5	7.00	52.0	88.1

[1193]

[1194]

도 29는 사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

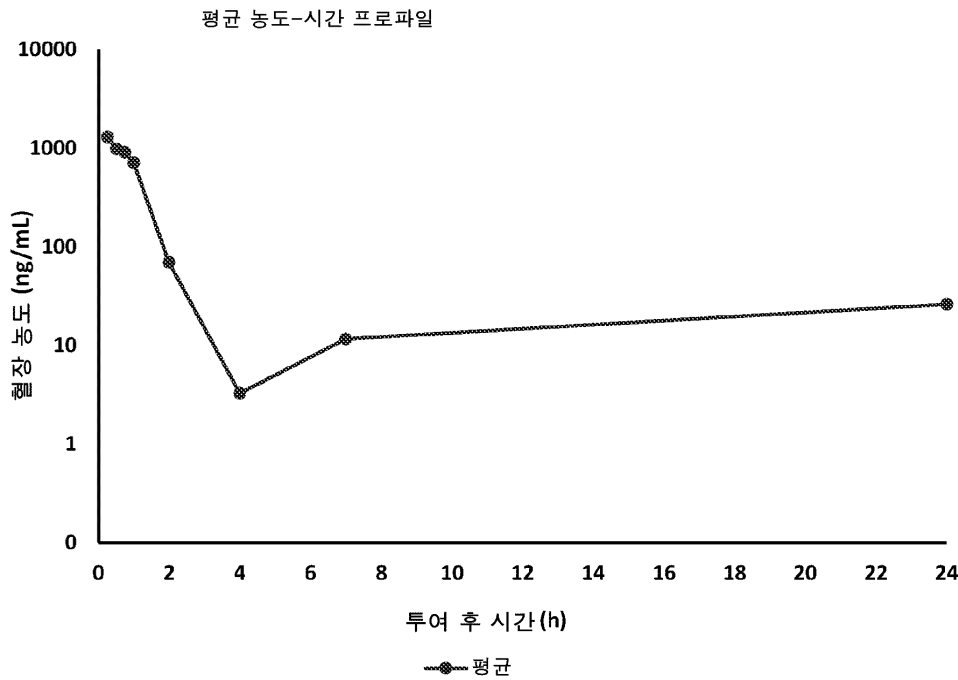
[1195]

본 발명의 바람직한 구현예가 본원에 도시되고 기재되었지만, 이러한 구현예는 단지 예로서 제공됨이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형, 변화, 및 대체가 이제 당업자에게 나타날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구범위 및 그의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조가 그에 의해 포괄되도록 의도된다.

도면

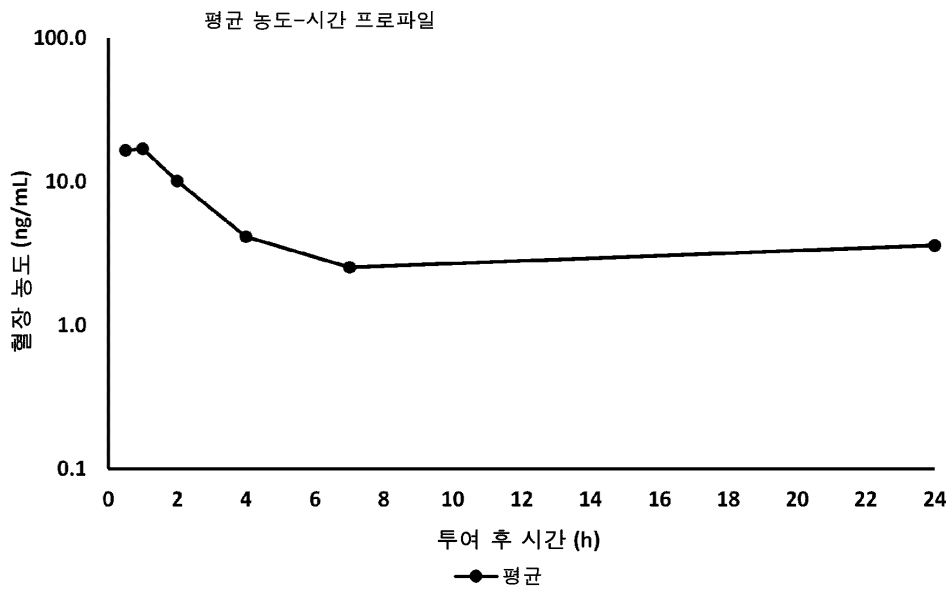
도면1

사일로신 (1 mg/kg)의 IV 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



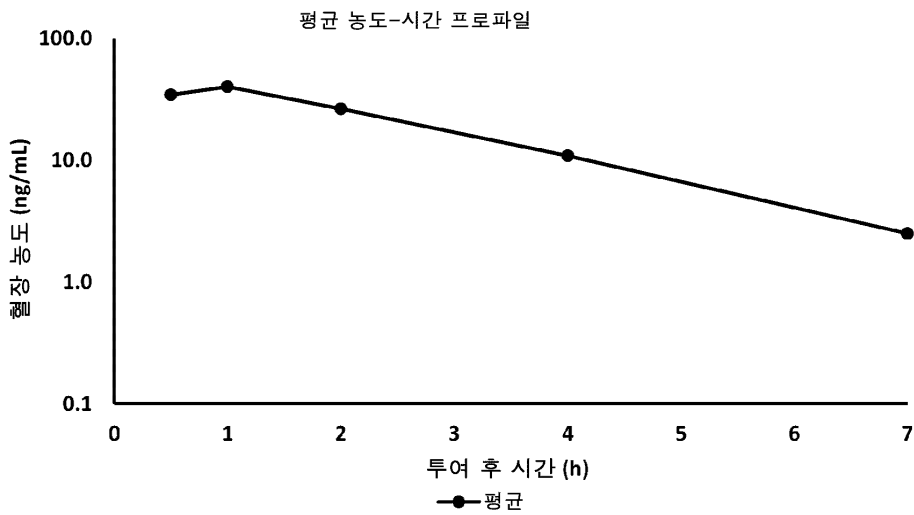
도면2

사일로신 (2 mg/kg)의 PO 투여 후 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



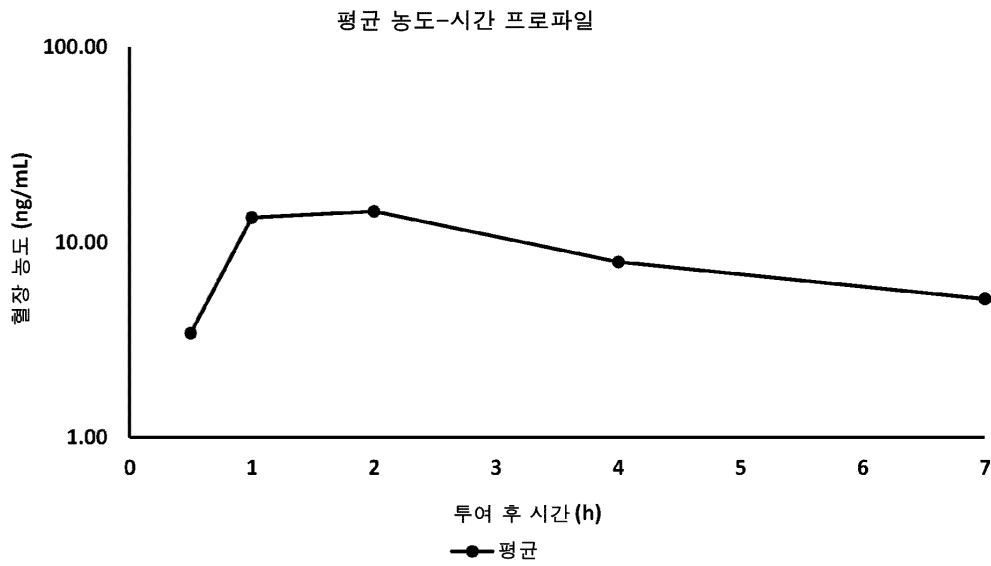
도면3

사일로시빈 (2 mg/kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



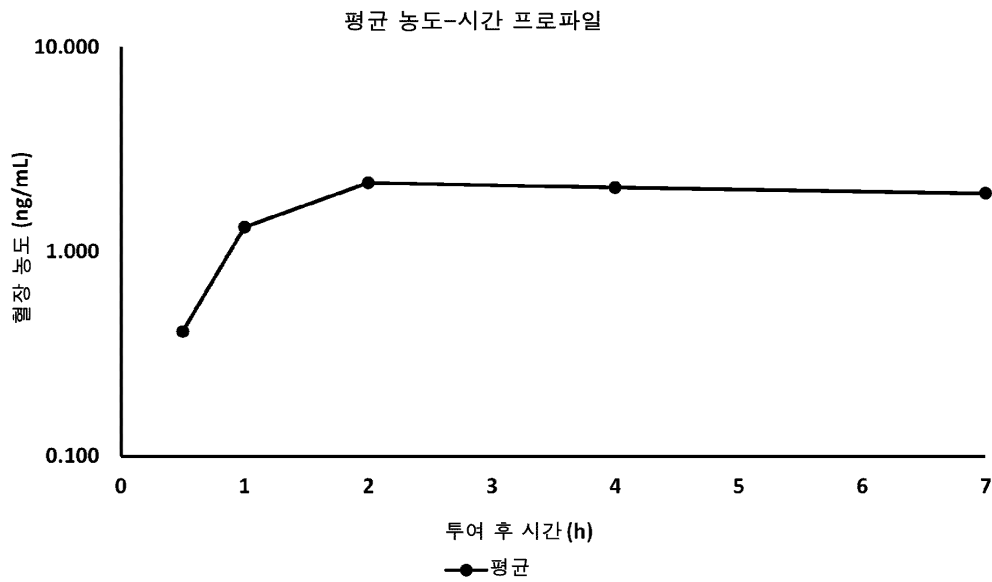
도면4

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



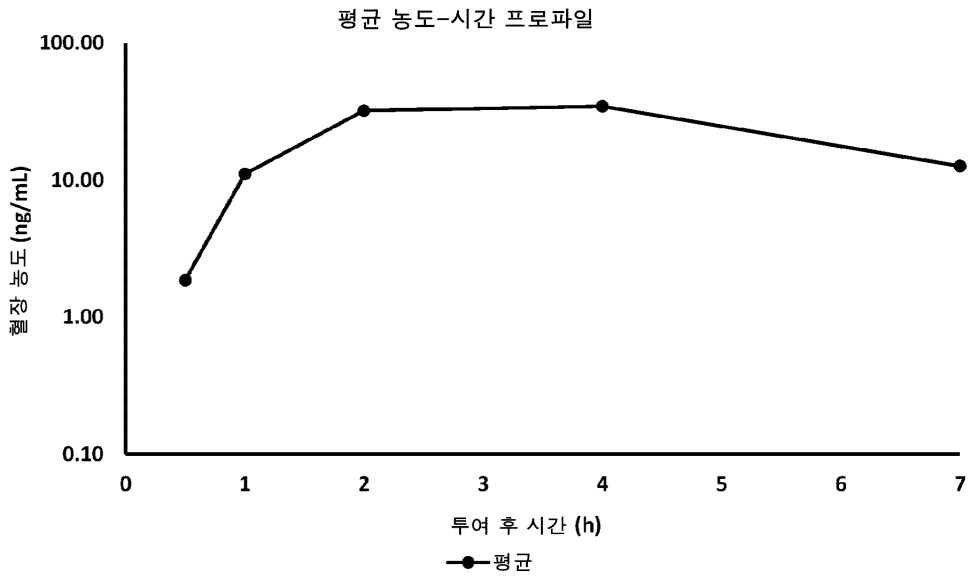
도면5

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



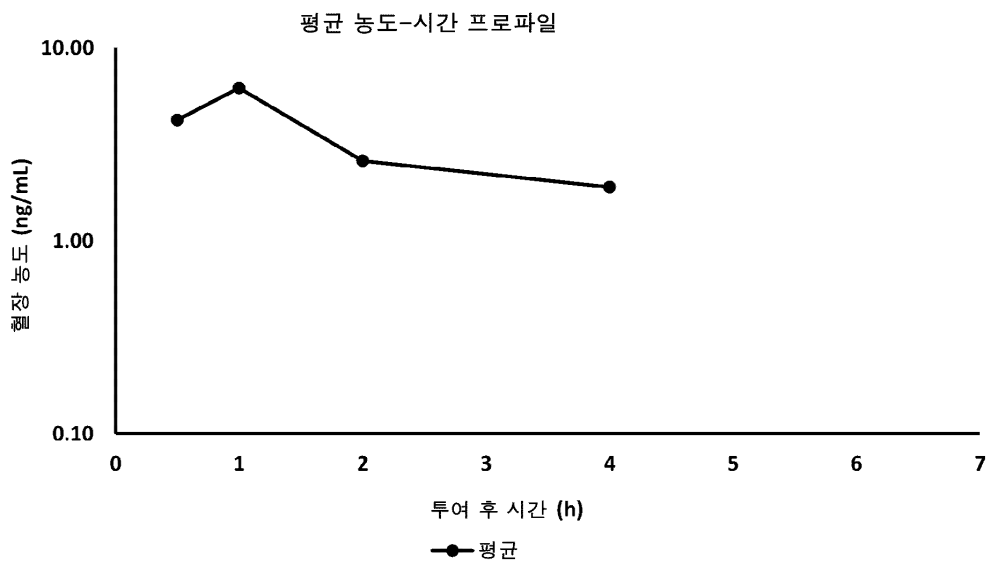
도면6

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



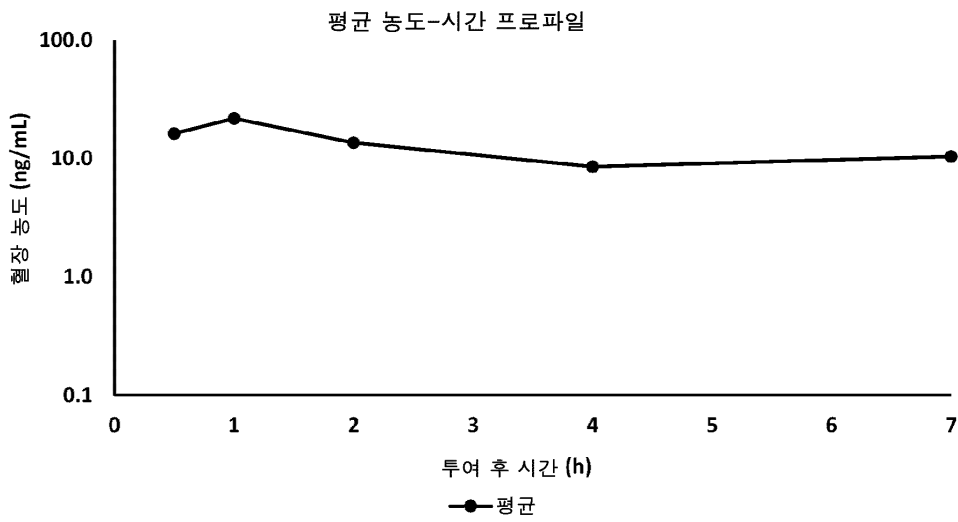
도면7

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



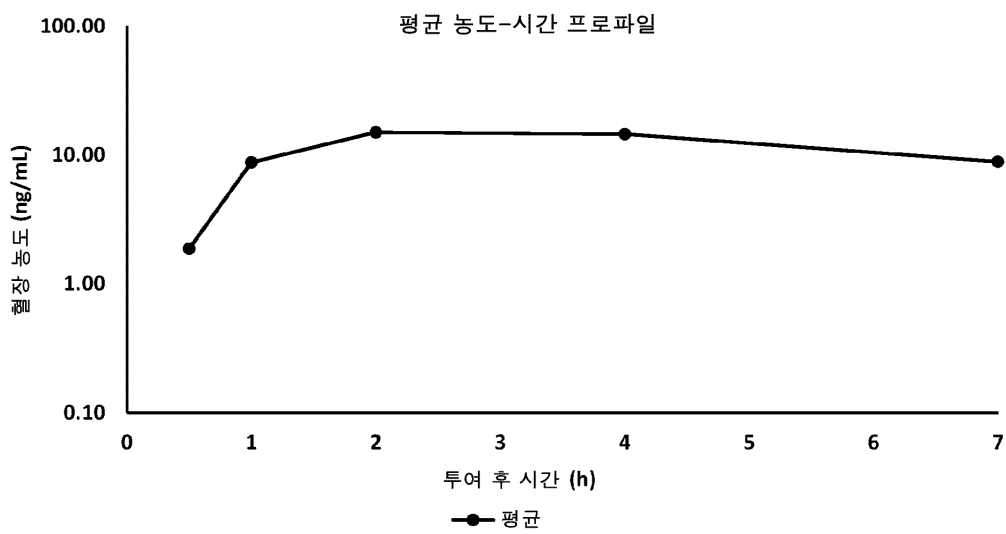
도면8

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



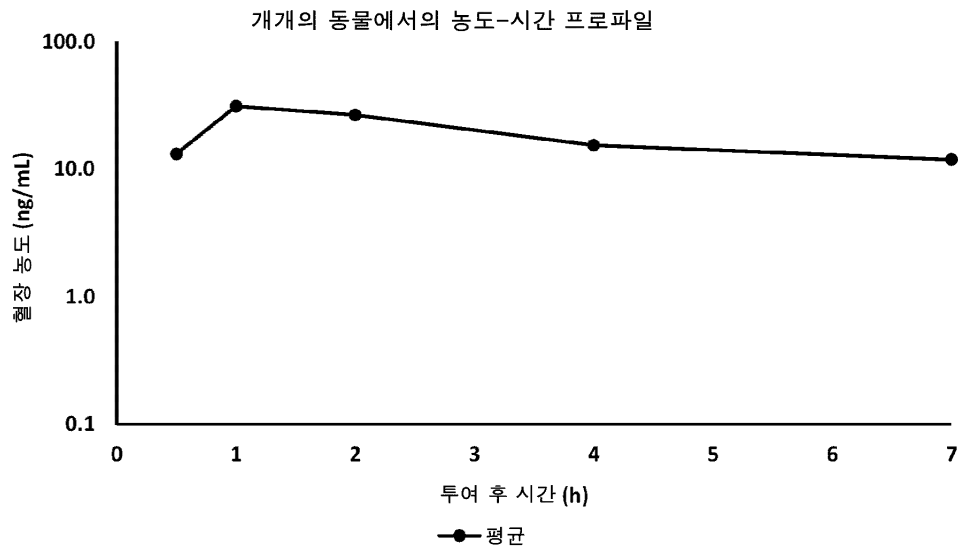
도면9

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



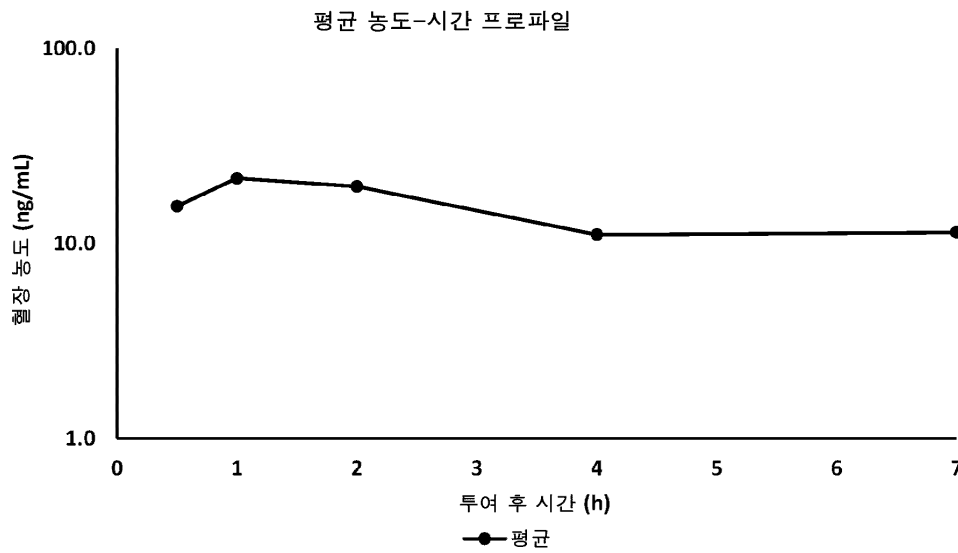
도면10

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



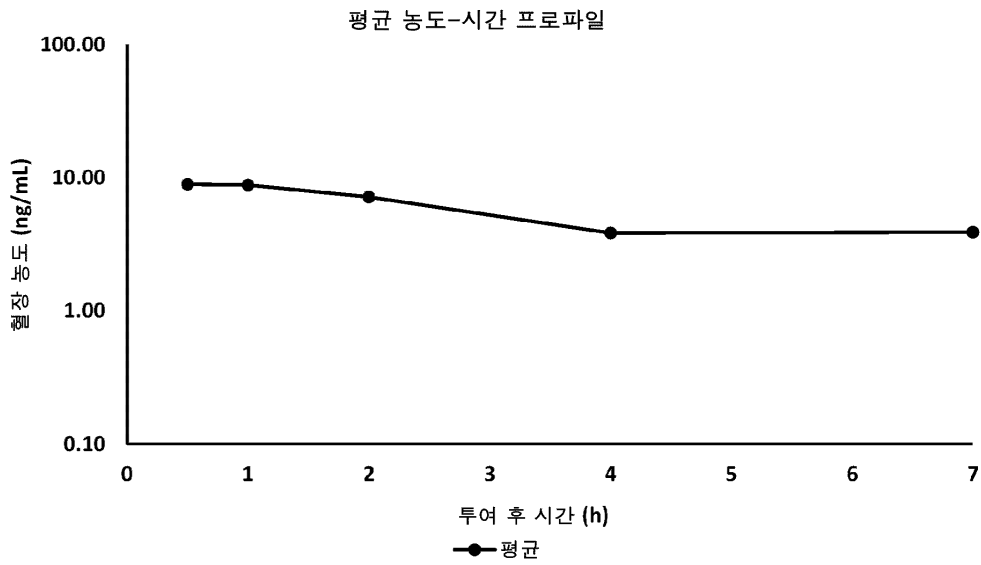
도면11

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



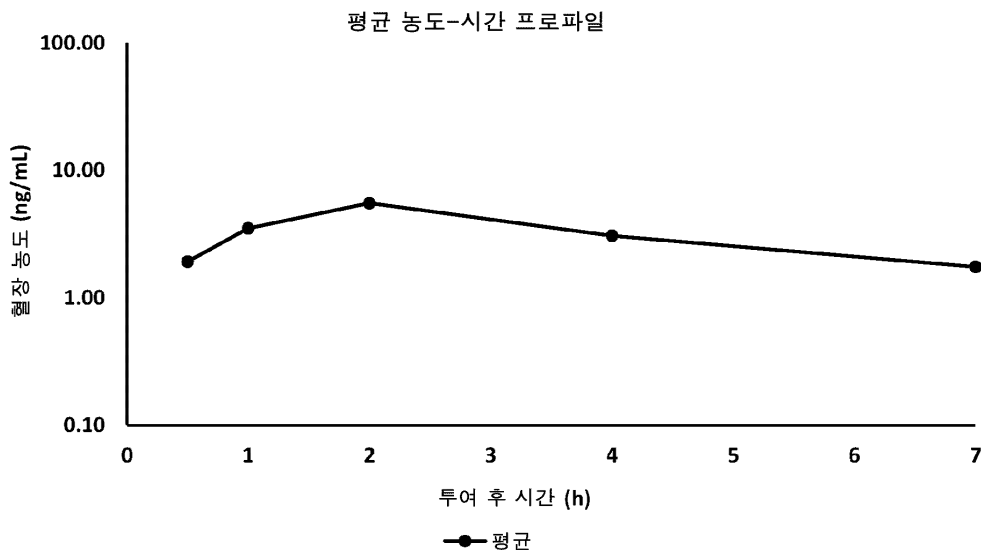
도면12

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



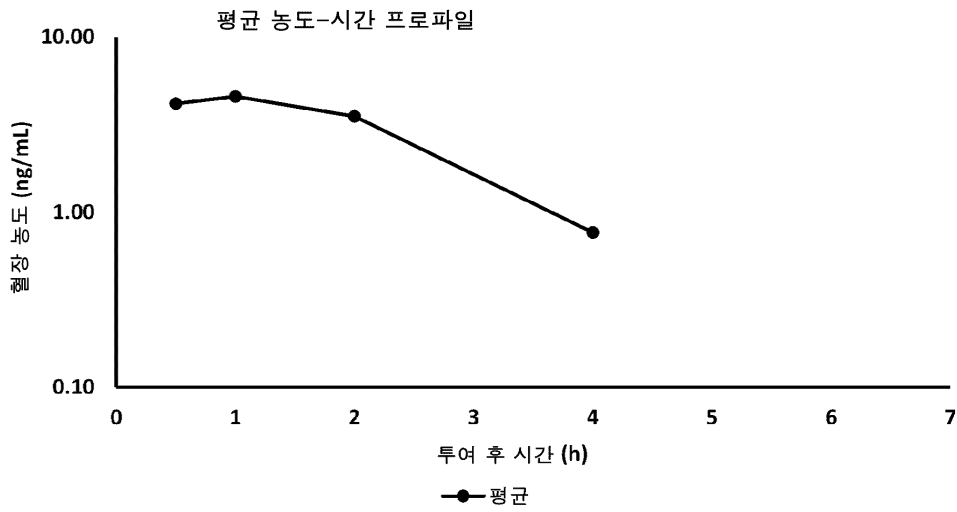
도면13

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



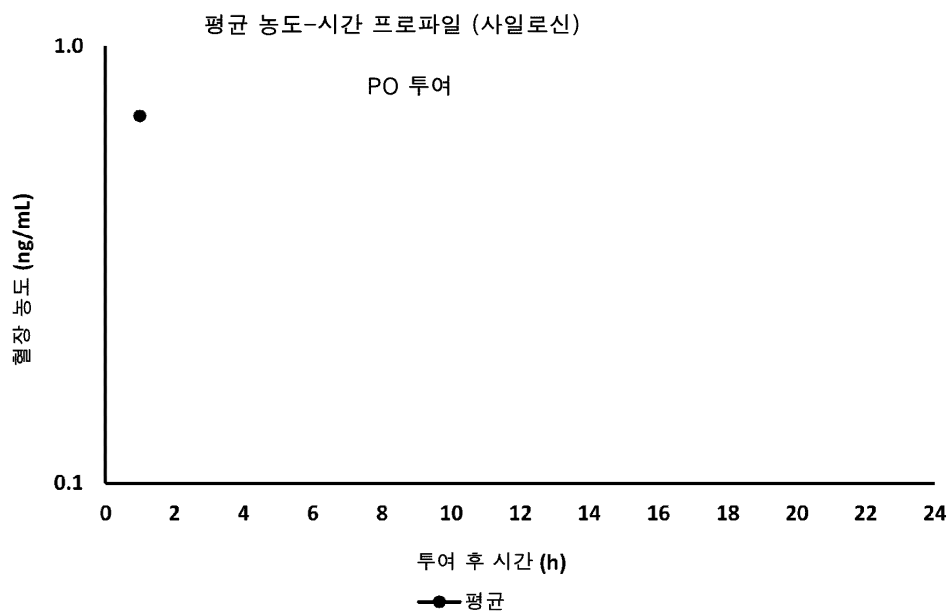
도면14

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



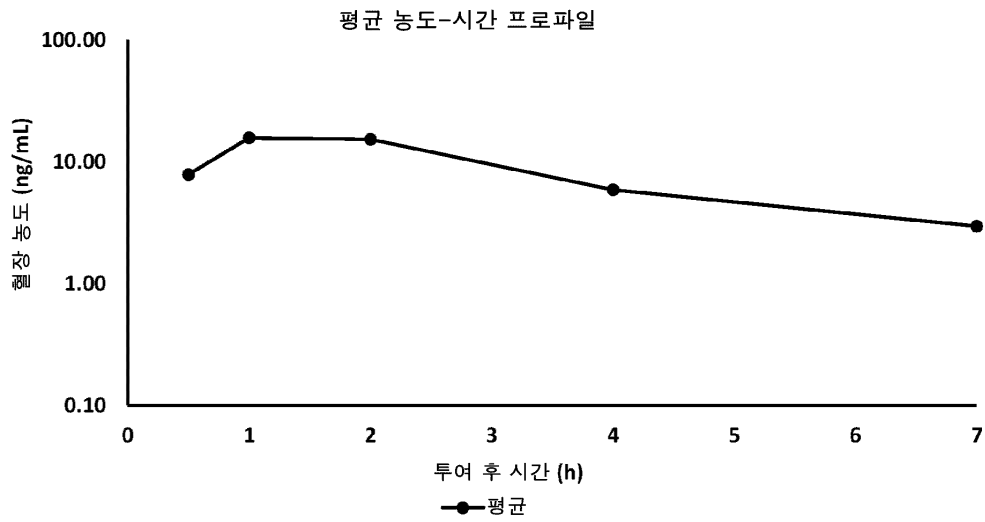
도면15

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일*



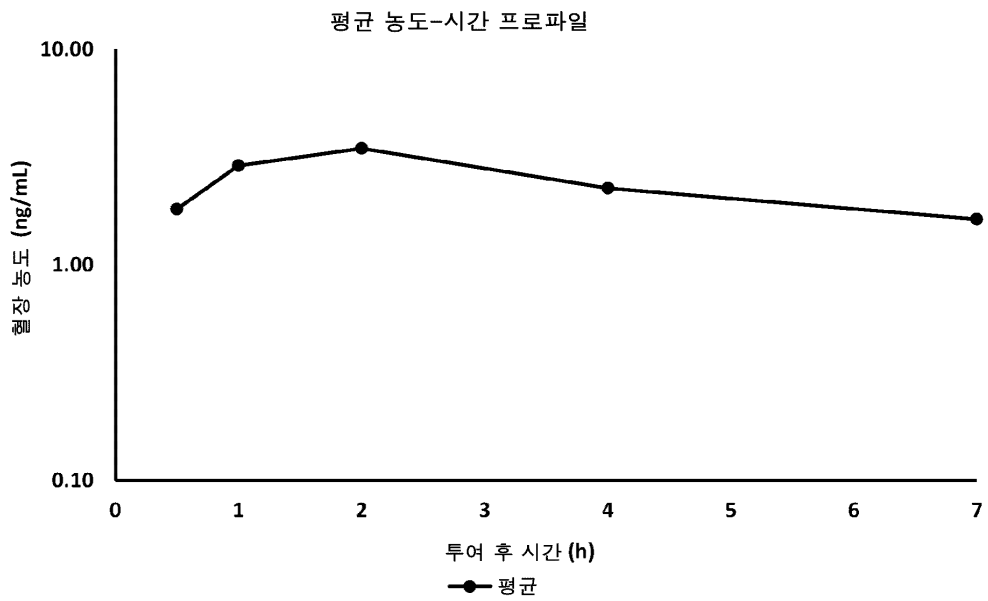
도면16

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



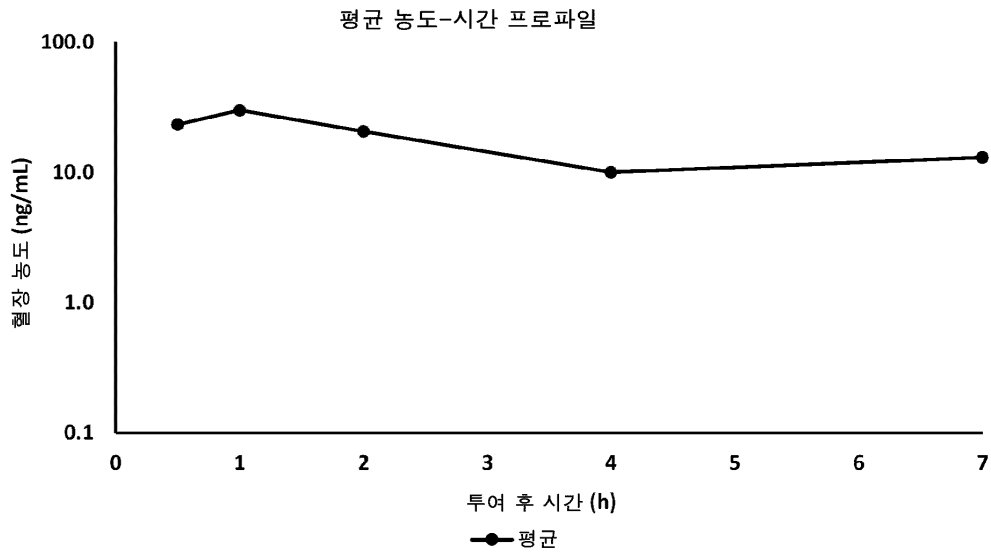
도면17

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



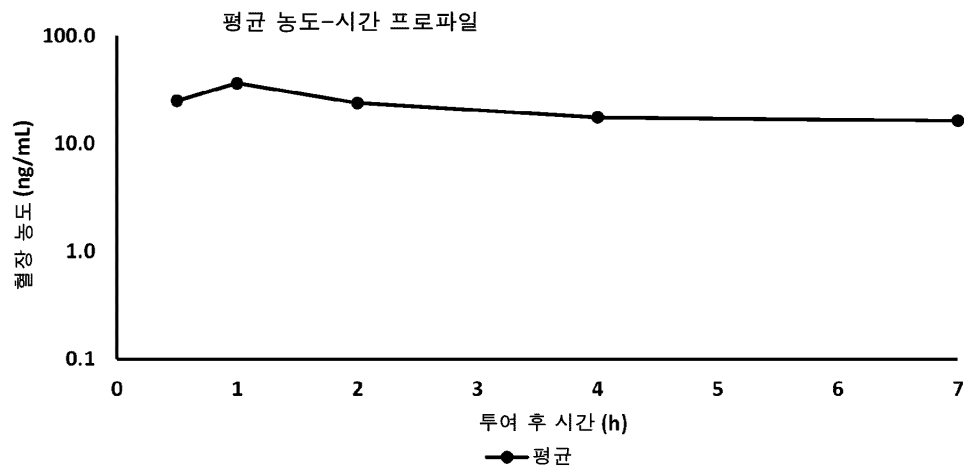
도면18

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



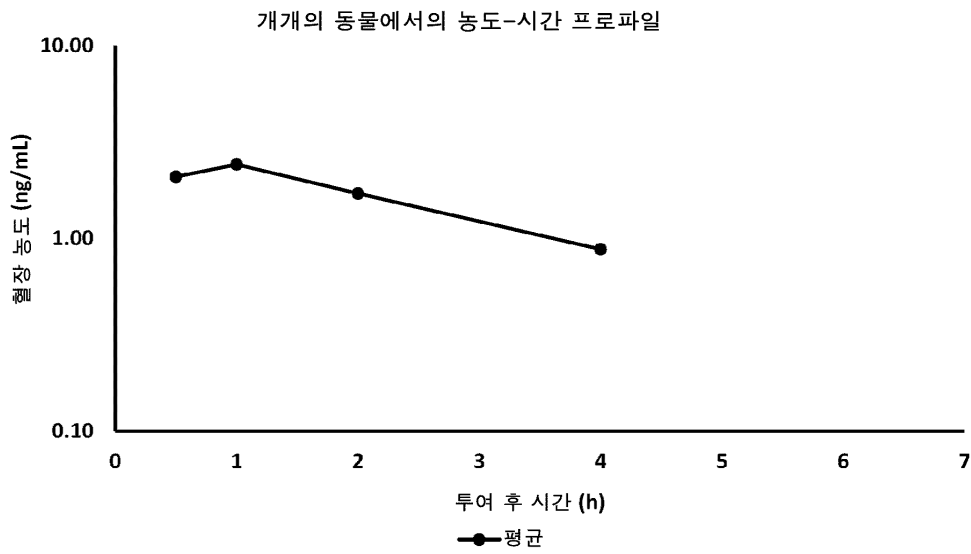
도면19

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



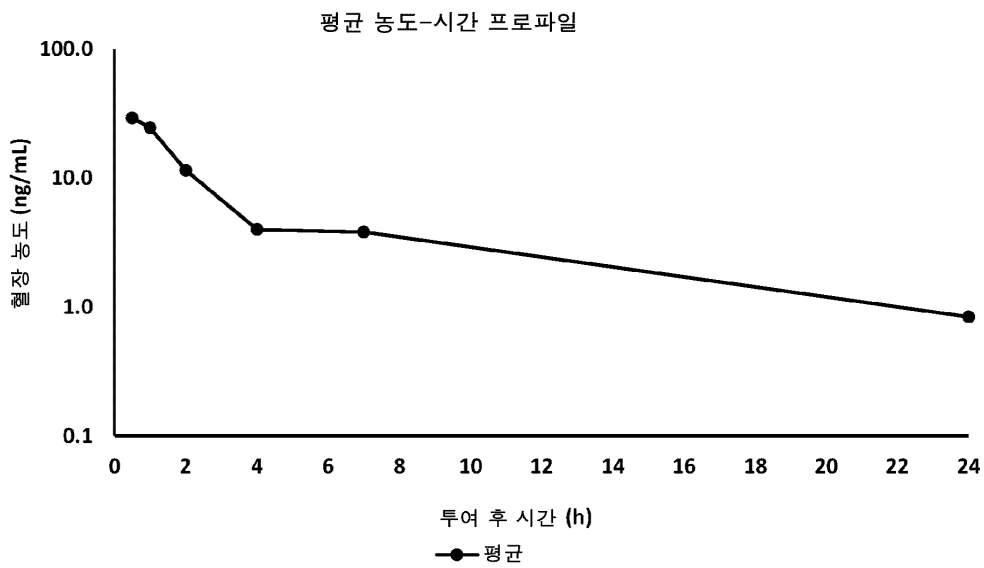
도면20

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



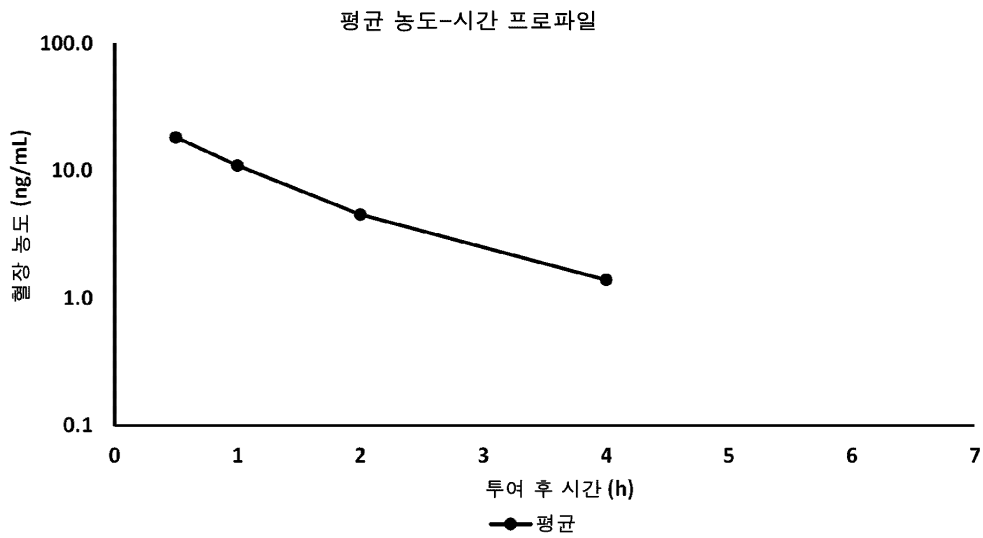
도면21

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



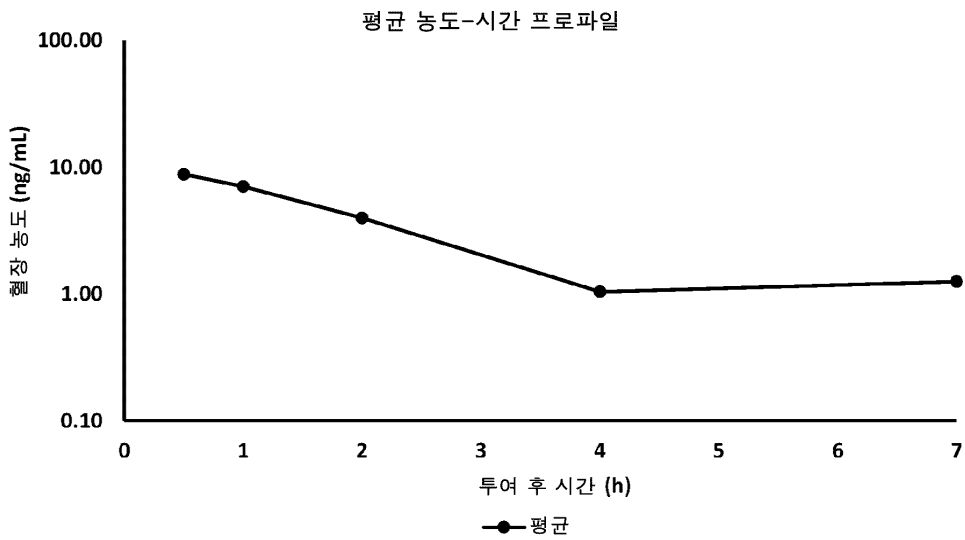
도면22

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



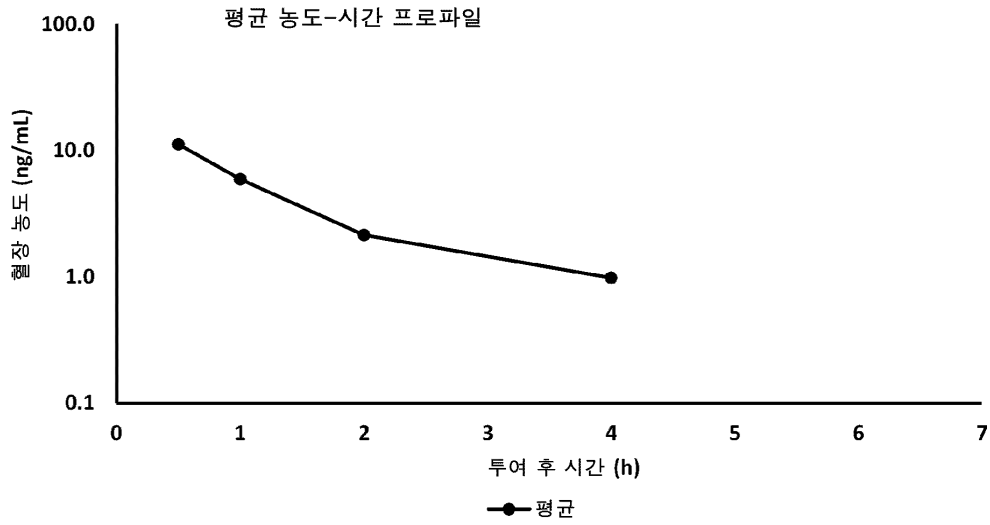
도면23

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



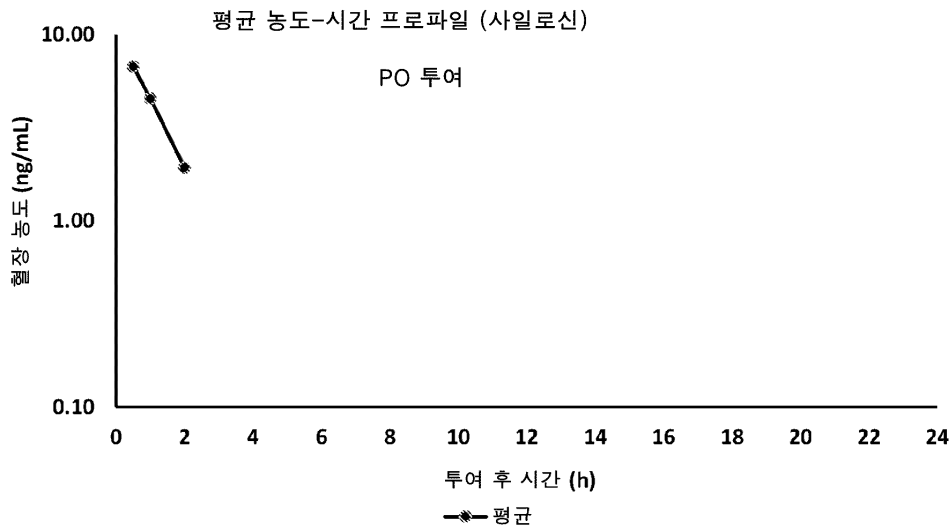
도면24

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



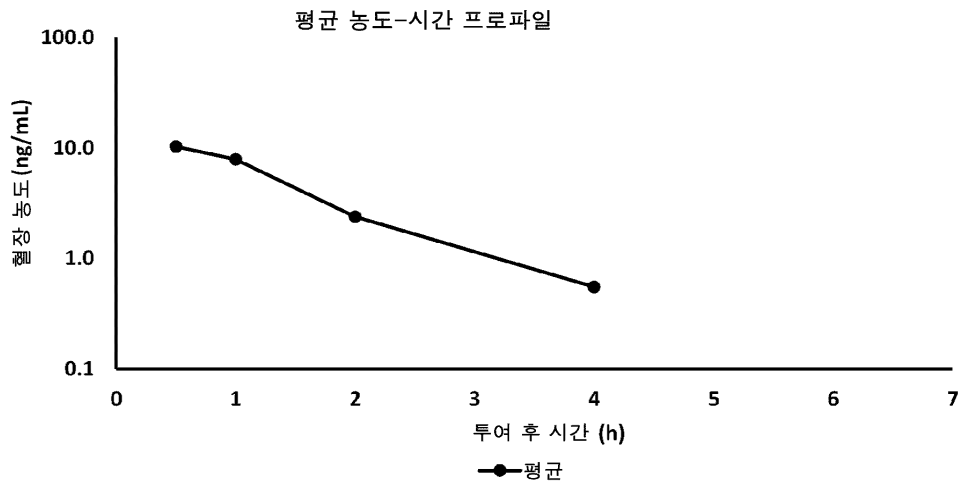
도면25

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



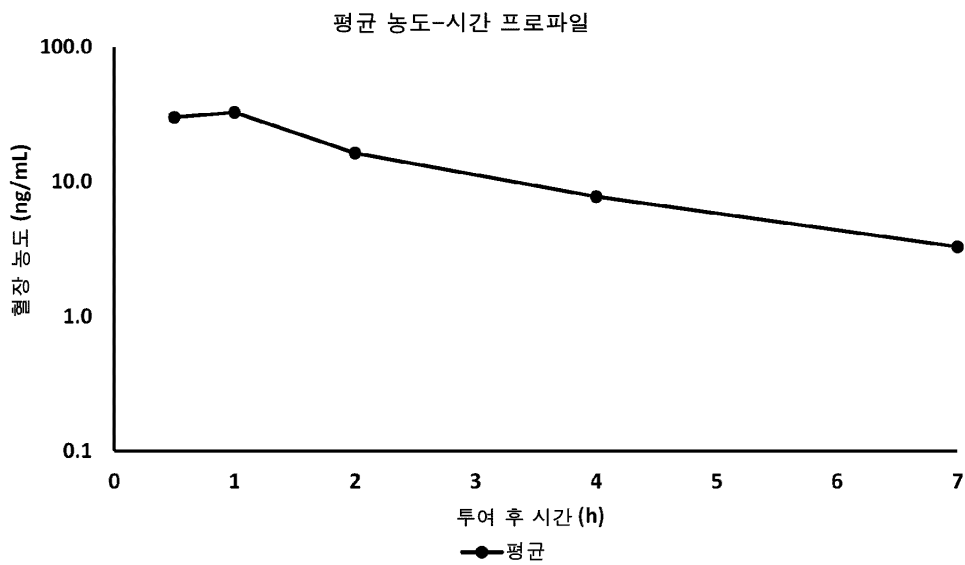
도면26

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



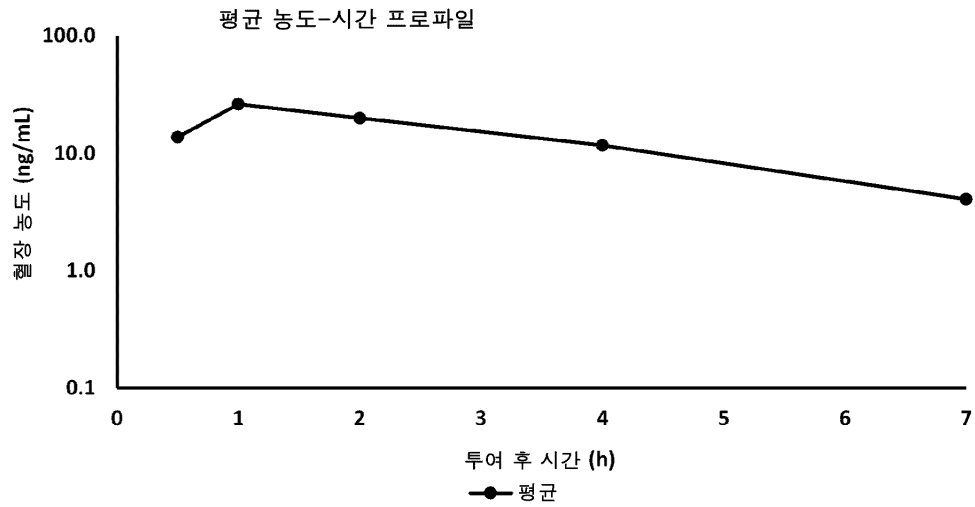
도면27

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



도면28

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일



도면29

사일로신 전구약물 (2 mg/Kg)의 경구 투여 후 대사산물 사일로신의 평균 농도-시간 프로파일

