(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0153387
(43) 공개일자 2023년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/06 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/06 (2013.01)
A61K 31/41 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7029903
(22) 출원일자(국제) 2022년02월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/052419
(87) 국제공개번호 WO 2022/167457
국제공개일자 2022년08월11일
(30) 우선권주장
63/144,720 2021년02월02일 미국(US)

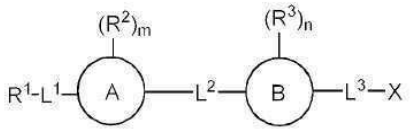
(71) 출원인
리미널 바이오사이언시스 리미티드
영국 씨비22 3이지 캠브리지 소스톤 런던 로드 유닛 1 이코닉스 파크 파크 그라운드 플로어
(72) 발명자
애보트 숀
영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드
델레셀류크 밀렌
영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **GPR84 길항제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 GPR84의 억제, 및 GPR84-매개 장애의 치료를 위한 하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 조성물, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다:



I

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

마르텔 줄리앙

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

부르크 엘리제

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

그린 제레미

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

라리비 알렉상드르

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

지게르 장-브누아

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

란다가레이 엘로디

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

스투리노 클라우디오

영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

나세르 나디아 미셸

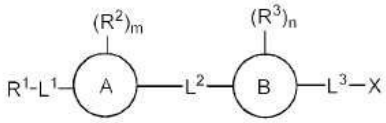
영국 씨비22 3이지 캠브리지 팸피스포드 소스톤 런던 로드 이코닉스 파크 유닛 1 파크 그라운드 플로어 리미널 바이오사이언시스 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I

상기 식에서,

고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; (질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는) 8-10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 고리; 또는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이고;

고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고;

R^1은 (i) 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; 및 C_{1-6} 지방족; 및 (ii) 수소로부터 선택되고; (i)의 각각은 p개의 R^4로 치환되고;

R^2, R^4, 및 R^5의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이거나;

2개의 R^2 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

2개의 R^4 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

2개의 R^5 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

2개의 R^2 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

2개의 R^4 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하거나;

2개의 R^5 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

각각의 경우의 R^Z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이거나;

2개의 R^3 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하거나;

R^2 기 및 R^3 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성하고;

L^1은

(a) 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 및

(b) 공유 결합

중 하나이고;

각각의 -Cy-는 독립적으로, 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이고;

L^2는 공유 결합, 또는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CR(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, $-CH(CR_3)-$, $-C=(CH_2)-$, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형

또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

L^3은

(a) 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 및

(b) 공유 결합

중 하나이고;

X는

(a) 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 또는 스피로 사이클릭, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-10원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 트리사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐; 및

(b) $-CH_2(OR)$, $-CH(R)(OR)$, 또는 $-C(R)_2(OR)$

중 하나이고, (a)의 각각은 q개의 R^5로 치환되고;

각각의 경우의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이거나;

동일한 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자 외에, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

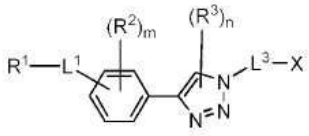
n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

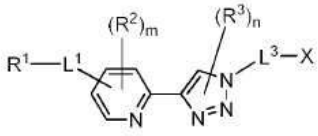
q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 2

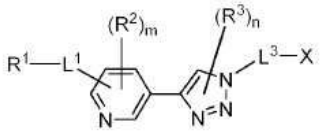
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-a, I-b-1, I-b-2, I-b-3, 및 I-c 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



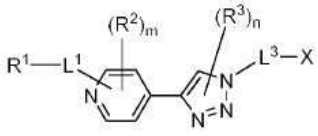
I-a



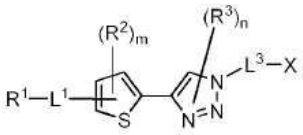
I-b-1



I-b-2



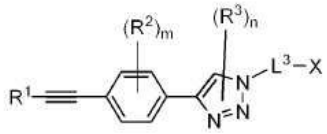
I-b-3



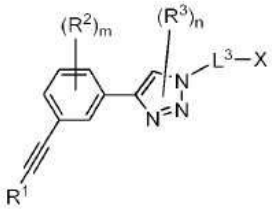
I-c

청구항 3

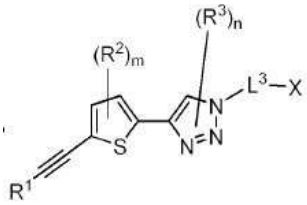
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-f-1, I-f-2, I-f-3, I-f-4, I-f-5, I-f-6, I-f-7, I-f-8, 및 I-f-9 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



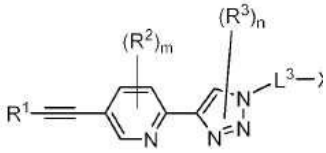
I-f-1



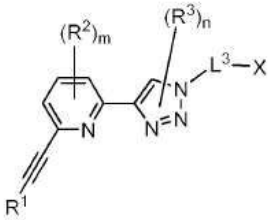
I-f-2



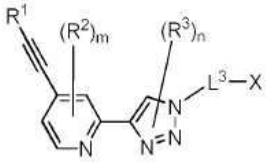
I-f-3



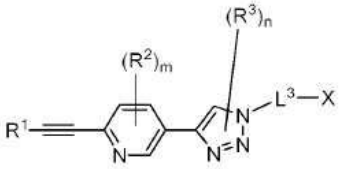
I-f-4



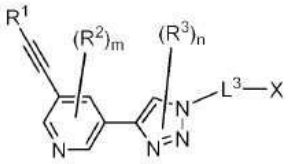
I-f-5



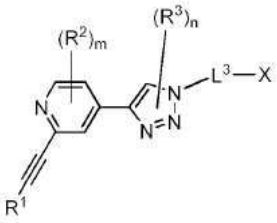
I-f-6



I-f-7



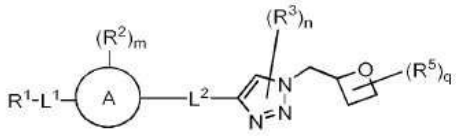
I-f-8



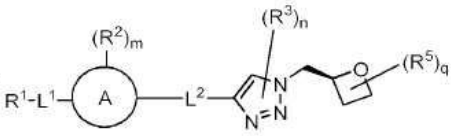
I-f-9

청구항 4

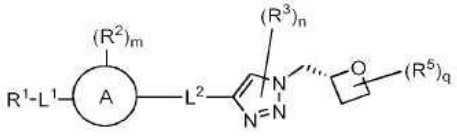
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-g-1, I-g-2, 및 I-g-3 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-g-1



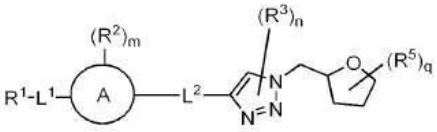
I-g-2



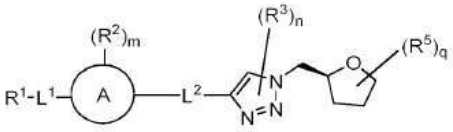
I-g-3

청구항 5

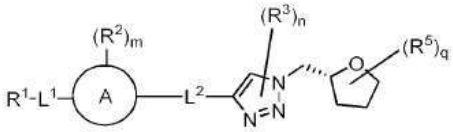
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-h-1, I-h-2, 및 I-h-3 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-h-1



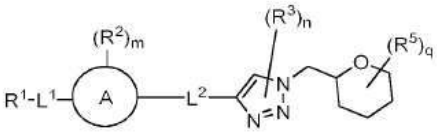
I-h-2



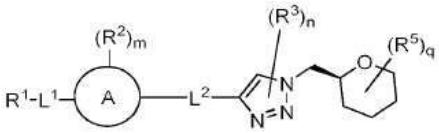
I-h-3

청구항 6

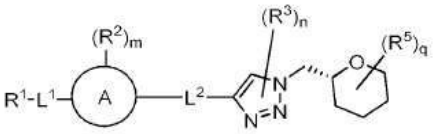
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-i-1, I-i-2, 및 I-i-3 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-i-1



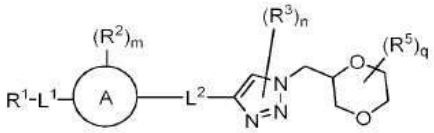
I-i-2



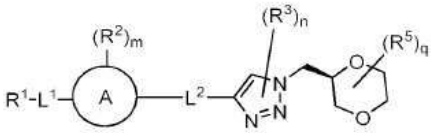
I-i-3

청구항 7

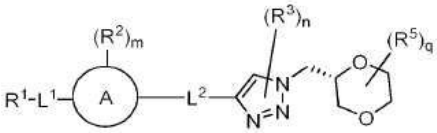
청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-j-1, I-j-2, 및 I-j-3 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-j-1



I-j-2



I-j-3

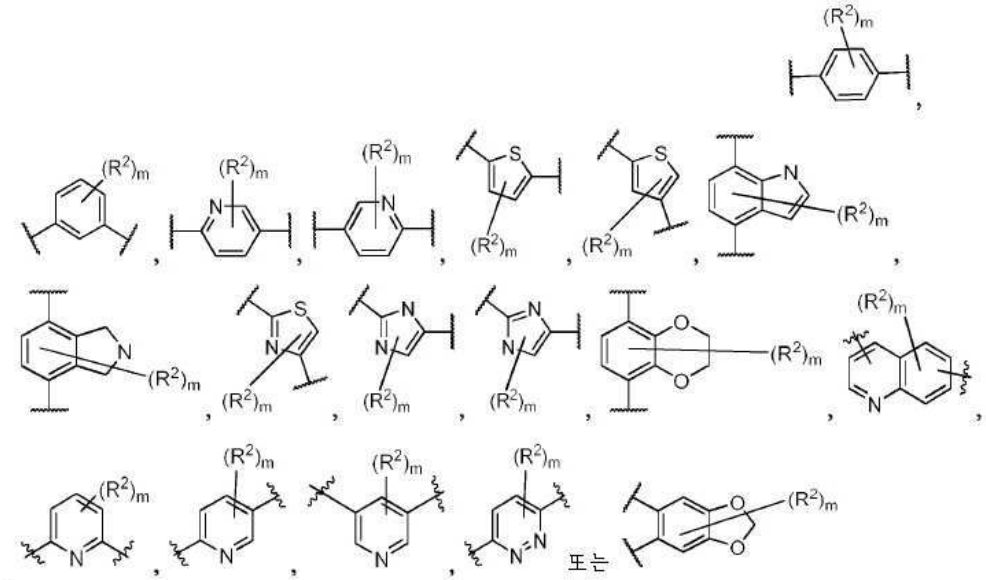
청구항 8

청구항 1에 있어서, 고리 A가 페닐; 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 또는

질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리인, 화합물.

청구항 9

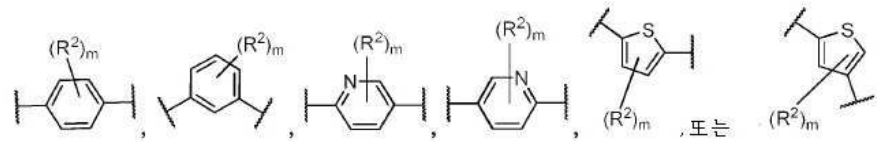
청구항 1에 있어서, 고리 A 및 이것의 R^2 치환기가



인, 화합물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 고리 A 및 이것의 R^2 치환기가



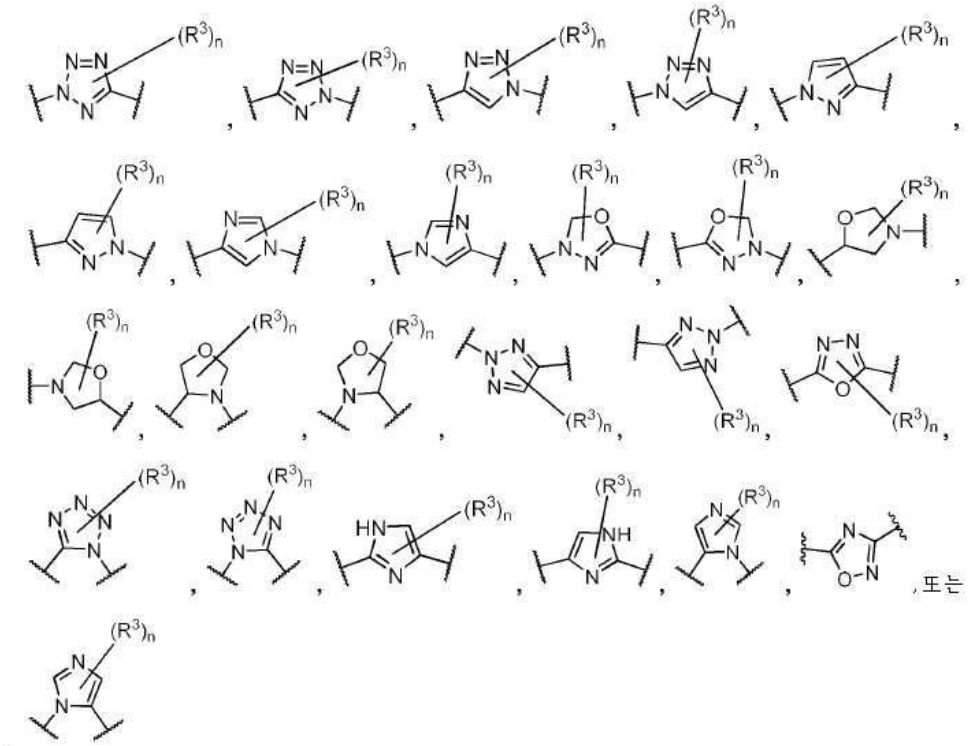
인, 화합물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 고리 B가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 2-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 부분 불포화 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리인, 화합물.

청구항 12

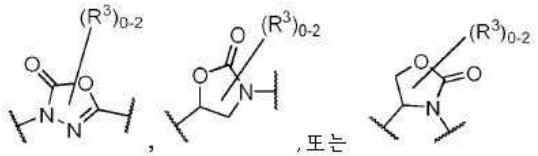
청구항 1에 있어서, 고리 B 및 이것의 R^3 치환기가



인, 화합물.

청구항 13

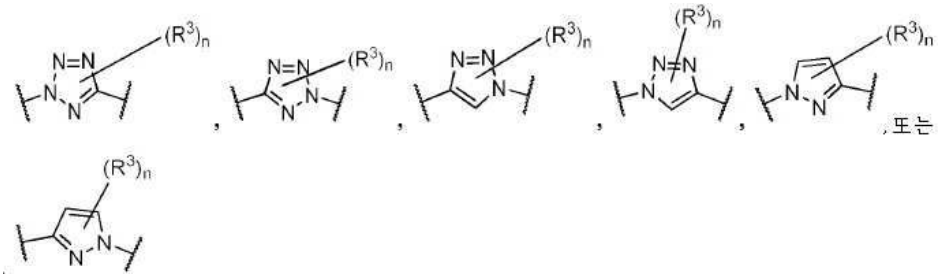
청구항 12에 있어서, 2개의 R^3 기가 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B가



인, 화합물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 고리 B 및 이것의 R^3 치환기가



인, 화합물.

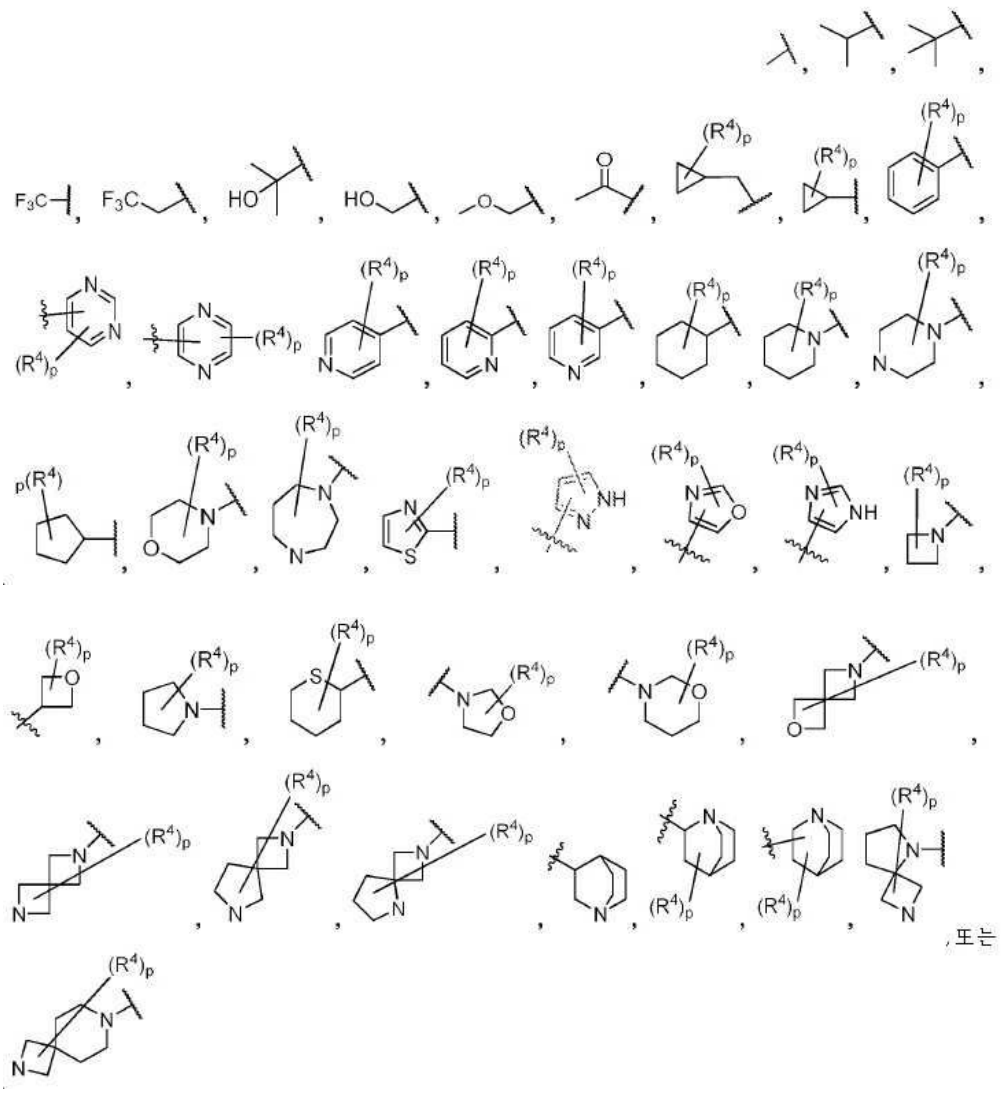
청구항 15

청구항 1에 있어서, R^1이 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고

리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리로부터 선택된 기이고; 이들 각각이 p개의 R^4로 치환되는, 화합물.

청구항 16

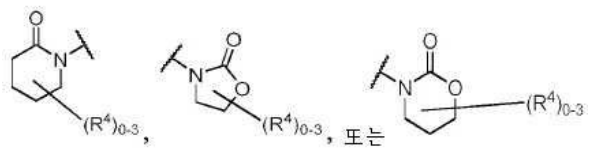
청구항 1에 있어서, R^1 및 이것의 R^4 치환기가



인, 화합물.

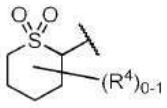
청구항 17

청구항 16에 있어서, 2개의 R^4 기가 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1이



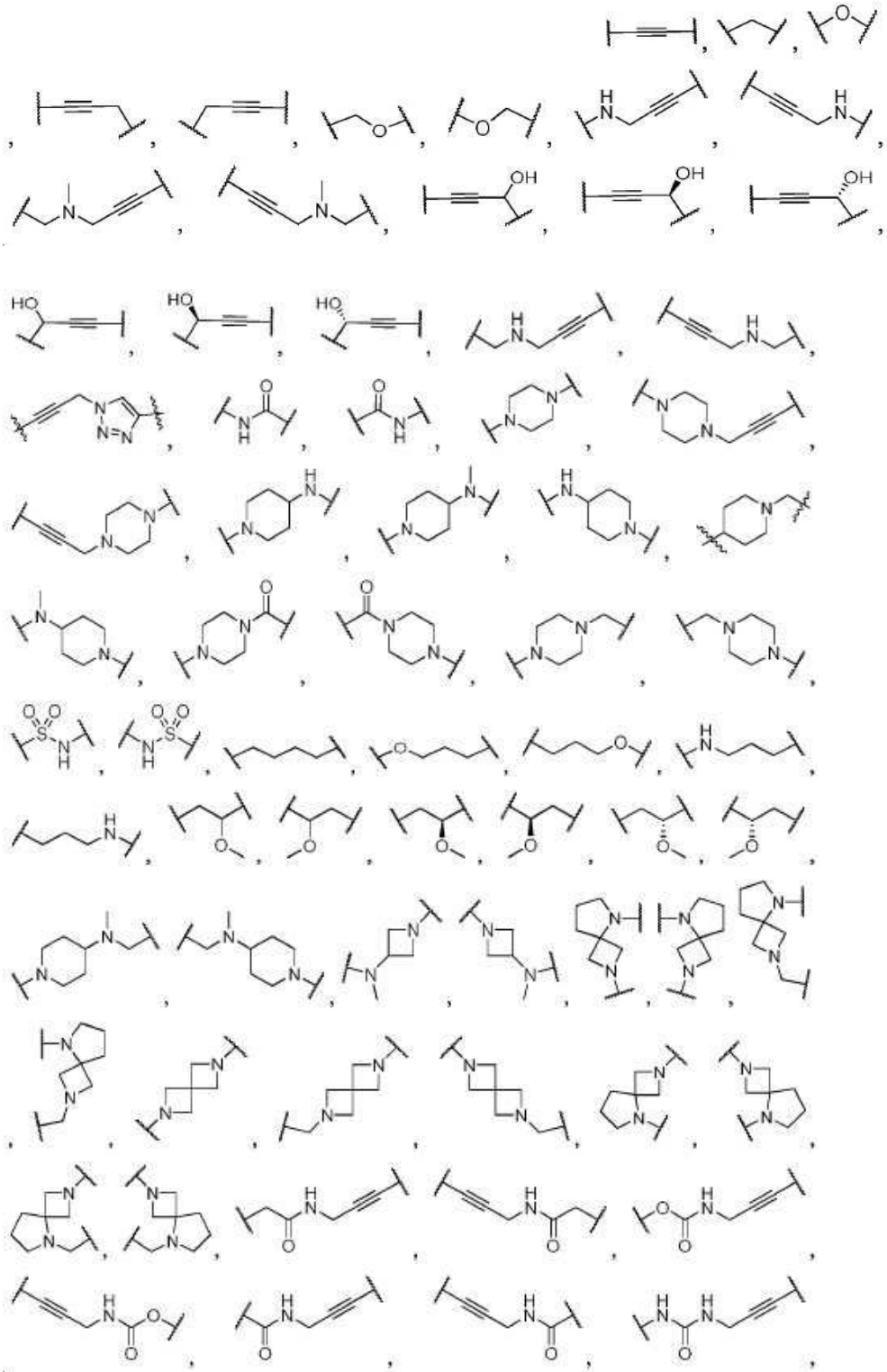
인, 화합물.

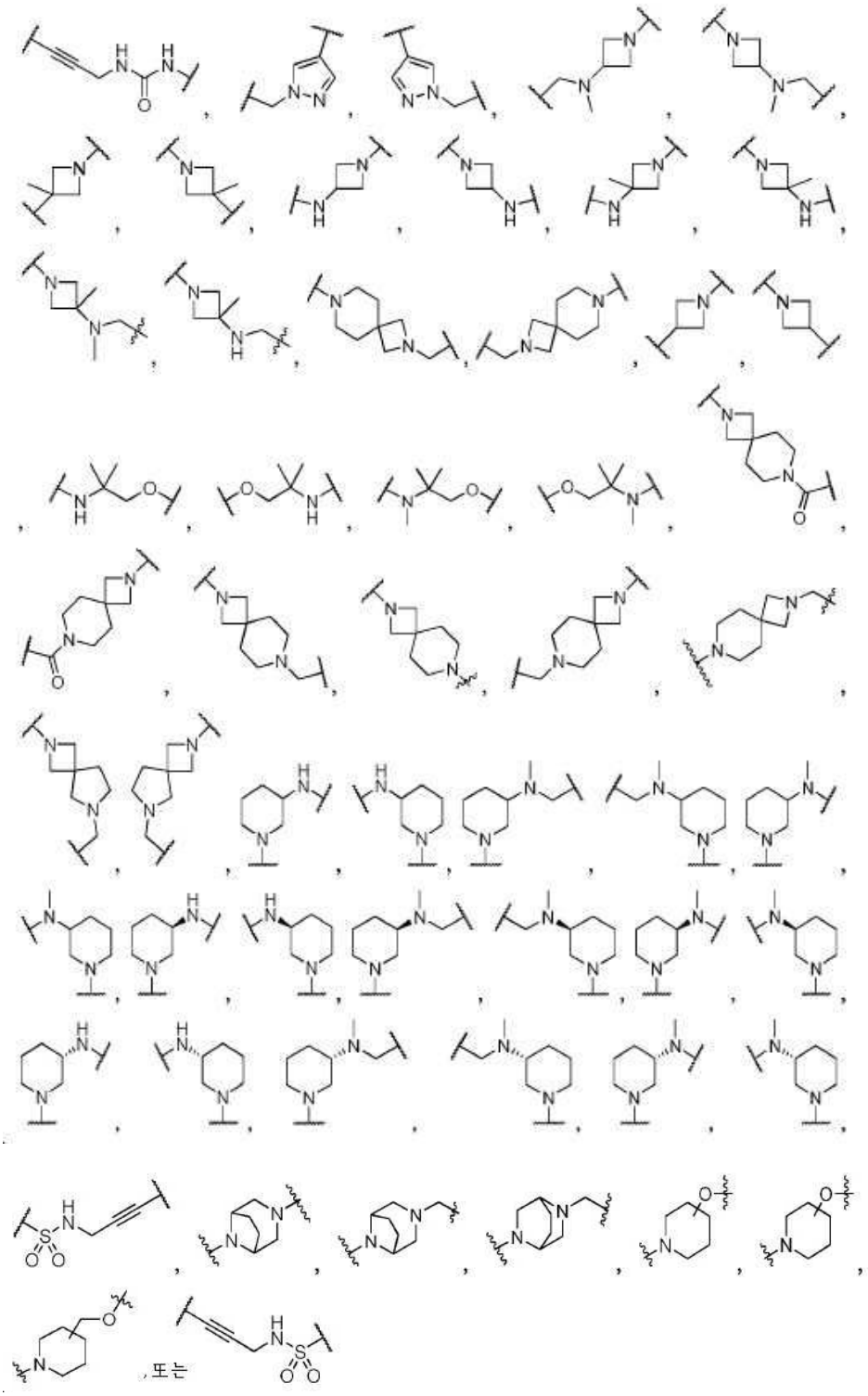
청구항 18

청구항 16에 있어서, 두 세트의 R^4 기가 함께 취해져서 각각 =O를 형성하고, R^1이  인, 화합물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, L^1이 공유 결합,

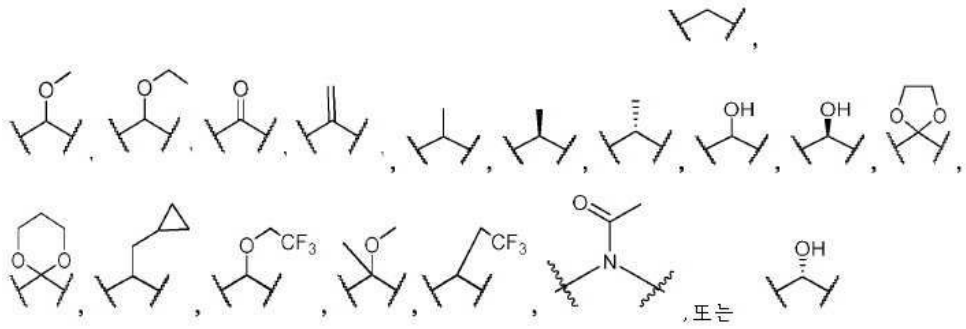




인, 화합물.

청구항 20

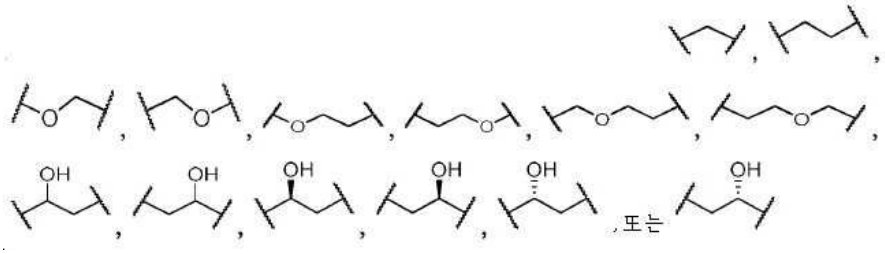
청구항 1에 있어서, L^2가 공유 결합,



인, 화합물.

청구항 21

청구항 1에 있어서, L^3이 공유 결합,



인, 화합물.

청구항 22

청구항 1에 있어서, m이 1, 2, 3, 또는 4인, 화합물.

청구항 23

청구항 1에 있어서, n이 1, 2, 3, 또는 4인, 화합물.

청구항 24

청구항 1에 있어서, p가 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 화합물.

청구항 25

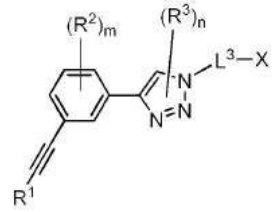
청구항 1에 있어서, 고리 A가 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이고; 고리 B가 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 2-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이고; R^1이 p개의 R^4로 치환된 3-7원의 포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이고; R^2, R^4 및 R^5의 각각의 경우가 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, 또는 $-NR_2$이고; 각각의 경우의 R^z가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고; R^3이 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이며; L^1이 C_{2-4}의 2가 직선형 또는 분지형 불포화 탄화수소 사슬이고; L^2가 공유 결합이고; L^3이 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬이며; X가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리가 q개의 R^5로 치환되고; 각각의 경우의 R이 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이며; m이 0, 1, 또는 2이고; n이 0 또는 1이며; p가 0, 1, 또는 2이고; q가 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 26

청구항 1 또는 25에 있어서, X가 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5-7원의 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리가 q개의 R^5로 치환되는, 화합물.

청구항 27

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-f-2

청구항 28

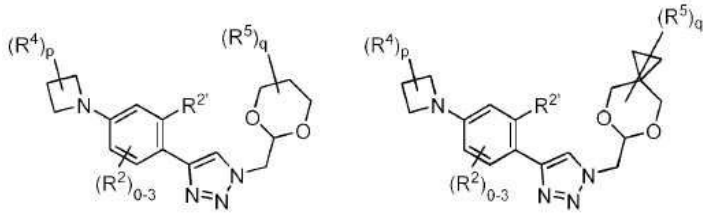
청구항 27에 있어서, R^1이 p개의 R^4로 치환된 3-7원의 포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이고; R^2 및 R^5의 각각의 경우가 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR 또는 $-NR_2$이고; 각각의 경우의 R^z가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고; R^3이 수소, 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이고; L^3이 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬이고; X가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리가 q개의 R^5로 치환되고; 각각의 경우의 R이 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고; m이 0, 1, 또는 2이고; n이 0 또는 1이며; p가 0, 1, 또는 2이고; q가 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 29

청구항 27 또는 28에 있어서, X가 1 또는 2개의 산소 원자를 갖는 5-7원의 포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 상기 고리가 q개의 R^5로 치환되는, 화합물.

청구항 30

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 **I-ii-1** 및 **I-ii-2** 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-ii-1 **I-ii-2**

상기 식에서,

$R^{2'}$는 R^2이다.

청구항 31

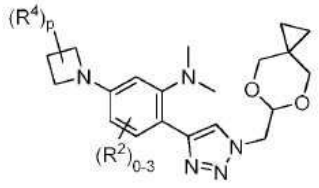
청구항 30에 있어서, $R^{2'}$가 $-NR_2$인, 화합물.

청구항 32

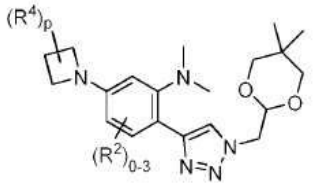
청구항 30에 있어서, $R^{2'}$가 $-N(CH_3)_2$인, 화합물.

청구항 33

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-jj-1 및 I-jj-2 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-jj-1



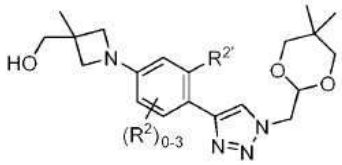
I-jj-2

청구항 34

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-kk-1 및 I-kk-2 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-kk-1



I-kk-2

상기 식에서,

$R^{2'}$는 R^{2}이다.

청구항 35

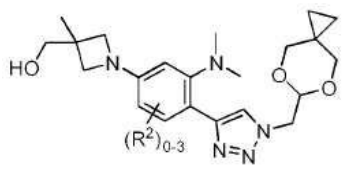
청구항 34에 있어서, $R^{2'}$가 $-NR_2$인, 화합물.

청구항 36

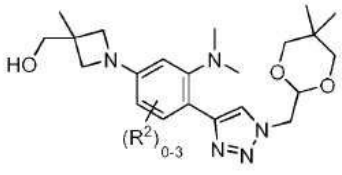
청구항 34에 있어서, $R^{2'}$가 $-N(CH_3)_2$인, 화합물.

청구항 37

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 I-ll-1 및 I-ll-2 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



I-ll-1



I-ll-2

청구항 38

청구항 37에 있어서, 하나의 R^{2}가 F인, 화합물.

청구항 39

청구항 1에 있어서, 상기 화합물이 **표 1**에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되

는, 화합물.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클

을 포함하는 약제 조성물.

청구항 41

약제(medicament)로 사용하기 위한 청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 청구항 40에 따른 약제 조성물.

청구항 42

생물학적 샘플에서 GPR84를 억제하는 방법으로서,

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 청구항 40에 따른 약제 조성물을 상기 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43

환자에서 GPR84 매개 장애, 질환, 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 청구항 40에 따른 약제 조성물을 상기 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 증식성 장애, 섬유성 질환, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 염증성 병태, 다발성 경화증, 또는 통증인, 방법.

청구항 45

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 암인, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 암이 백혈병 또는 간세포 암종(HCC)인, 방법.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 상기 암이 급성 골수성 백혈병(AML)인, 방법.

청구항 48

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 GPR84에서 하나 이상의 활성화되는 돌연변이와 관련된 증식성 장애인, 방법.

청구항 49

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 만성 바이러스 감염인, 방법.

청구항 50

청구항 44에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 특발성 폐 섬유증(IPF), 건선, 크론병, 궤양성 대장염, 포도막염, 치주염, 식도염, 위식도 역류 질환(GERD), 염증성 장 질환, 및 괴저성 농피증으로부터 선택된 염증성 병태인, 방법.

청구항 51

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 특발성 폐 섬유증(IPF)인, 방법.

청구항 52

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 전신성 홍반성 루푸스(SLE)인, 방법.

청구항 53

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 신경병성 통증인, 방법.

청구항 54

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 알츠하이머병인, 방법.

청구항 55

청구항 43에 있어서, 상기 장애, 질환, 또는 병태가 특발성 폐 섬유증(IPF)인, 방법.

청구항 56

환자에서 예방접종의 효능을 증가시키는 방법으로서,

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 청구항 40에 따른 약제 조성물을 보조제로서 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 이 출원은 2021년 2월 2일 자로 출원된 미국 가 특허 출원 63/144,720의 이익 그리고 이것에 대한 우선권을 주장하며; 상기 가 출원의 내용은 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0003] 본 발명은 G-단백질 결합 수용체 84(GPR84)를 길항하는 데 유용한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물, 및 다양한 장애의 치료에 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0004] EX33, GPCR4, 및 G 단백질 결합 수용체 84로도 알려진 G-단백질 결합 수용체 84(GPR84)는 주로 면역 세포에서 발현되고 염증 상태 하에서 상향 조절된 중간 사슬 지방산 수용체이다.

[0005] GPR84는 발현된 서열 태그 데이터 마이닝(mining) 전략의 결과로, 그리고 또한 호중구에서 발현된 신규 케모카인 수용체를 확인하기 위한 퇴화 프라이머 역 전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 접근법(Yousefi S 등 2001. *J. Leukoc. Biol.* **69**, 1045-1052.)을 사용하여 인간 B 세포에서 단리되고 특성화되었다(Wittenberger 등 2001. *J.Mol. Biol.* **307**, 799-813.).

[0006] GPR84는 이 수용체에 대한 리간드로서 탄소 사슬 길이가 9-14인 중간 사슬 유리 지방산(FFA)이 확인될 때까지 고아(orphan) GPCR로 남아 있었다(Wang J 등 2006. *J. Biol. Chem.* **281**, 34457-34464.). GPR84는 카프르산(C10:0), 운데칸산(C11:0) 및 라우르산(C12:0)에 의해 각각 5 μM, 9 μM 및 11 μM의 효능을 갖도록 활성화되는 것으로 설명되었다. 하기 3개의 소분자도 약간의 GPR84 작용제 활성을 갖는 것으로 설명되었다: 3,3'-디인돌릴메탄(DIM)(Wang 등 2006), 엠벨린(Hakak Y 등 2007. WO2007027661(A2).) 및 6-n-옥틸아미노우라실(6-OAU)(Suzuki M 등 2013. *J. Biol. Chem.* **288**, 10684-10691.).

[0007] GPR84는 적어도 그러나 다형핵 백혈구(PMN), 호중구, 단핵구, T 세포 및 B 세포로 제한되지 않는 면역 세포에서 발현되는 것으로 나타났다. (Hakak 등 2007; Venkataraman C, Kuo F. 2005. *Immunol. Lett.* **101**, 144-153; Wang 등 2006; Yousefi 등 2001). T 세포 및 B 세포에서보다 호중구 및 호산구에서 더 높은 수준의 GPR84가 측정되었다. GPR84 발현은 폐, 비장, 골수와 같은, 염증 반응의 전파에서 역할을 할 수 있는 조직에서

입증되었다.

[0008] 예를 들어, 최근의 리뷰에서 du Bois는 특발성 폐 섬유증(IPF)과 같은 폐 간질 질환에 대한 치료법의 현재 상태를 보고했다. 미만성 폐 반흔을 초래할 수 있는 간질성 폐 질환에는 거의 300개의 뚜렷한 손상성 또는 염증성 원인이 있고, IPF 병리의 초기 단계는 염증을 수반할 가능성이 매우 높고(du Bois RM. 2010. *Nat. Rev. Drug Discov.* **9**, 129-140.), 항염증 치료를 수반한 병용 요법이 유리하게 사용될 수 있다.

[0009] GPR84의 발현은 LPS 자극 시 단핵구/대식세포에서 고도로 상향 조절되었다(Wang 등 2006).

[0010] GPR84 녹아웃(KO) 마우스는 생존 가능하며 야생형 한배 새끼 대조군과 구별할 수 없다(Venkataraman & Kuo 2005). 다양한 미토겐에 반응하는 T 및 B 세포의 증식은 GPR84 결핍 마우스에서 정상적인 것으로 보고된다(Venkataraman & Kuo 2005). GPR84 KO 마우스로부터의 T 헬퍼 2(Th2) 분화 T 세포는 야생형 한배새끼 대조군과 비교하여, 3개의 주요 Th_2 사이토카인인, 더 높은 수준의 IL4, IL5, IL13을 분비하였다. 대조적으로, Th1 사이토카인, INFγ의 생성은 GPR84 KO 마우스 및 야생형 한배새끼로부터의 Th1 분화 T 세포에서 유사했다(Venkataraman & Kuo 2005).

[0011] 또한, 카프르산, 운데칸산 및 라우르산은 LPS로 자극된 RAW264.7 뮤린 대식세포 유사 세포로부터 인터루킨-12 p40 소단위(IL-12 p40)의 분비를 용량 의존적으로 증가시켰다. 전염증성 사이토카인 IL-12는 T 헬퍼 1(Th1) 반응을 유도 및 유지하고 T 헬퍼 2(Th2) 반응을 억제함으로써 병원균을 근절하도록 세포 매개 면역을 촉진하는 데 중추적인 역할을 한다. GPR84에 직접 작용하는 중간 사슬 FFA는 Th1/Th2 균형에 영향을 미칠 수 있다.

[0012] Berry 등은 활동성 결핵(TB)에 대한 전혈 393-유전자 전사 서명(transcriptional signature)을 확인했다(Berry MPR 등 2010. *Nature* **466**, 973-977.). GPR84는 활동성 TB에 대한 이 전혈 393-유전자 전사 서명의 일부였고, 이는 감염성 질환에서 GPR84에 대한 잠재적인 역할을 나타낸다.

[0013] GPR84 발현은 또한 골수-단핵구 기원의 중추신경계(CNS)의 1차 면역 이펙터(effector) 세포인 미세아교세포에서도 설명되었다(Bouchard C 등 2007. *Glia* **55**, 790-800.). 말초 면역 세포에서 관찰된 바와 같이, 미세아교세포에서의 GPR84 발현은 TNFα 및 IL1 치료와 같은 염증 조건 뿐만 아니라 특히 내독소혈증 및 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 하에서 매우 유도될 수 있었고, 이는 신경 염증 과정에서의 역할을 시사한다. 그러한 결과는, GPR84가 내독소혈증 및 다발성 경화증 중에 뿐만 아니라, 뇌 손상, 감염, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD)을 포함한, TNFα 또는 IL-1β 전염증성 사이토카인이 생성되는 모든 신경학적 병태에서 CNS에서 상향 조절될 것이다.

[0014] GPR84 발현은 지방세포에서도 관찰되었고, 염증 자극에 의해 증강되는 것으로 나타났다(Nagasaki H 등 2012. *FEBS Lett.* **586**, 368-372.). 상기 결과는, GPR84의 발현이 침윤되는 대식세포로부터의 TNFα에 의해 유발되고, 지방증(adiposity)과 당뇨병/비만(obesity) 사이의 악순환을 악화시키므로, GPR84 활성의 억제가 내분비 및/또는 대사성 질환의 치료에 도움이 될 수 있음을 시사한다.

[0015] GPR84 발현은 또한 신경 손상 후, 뉴런을 둘러싼 미세아교세포에서 상향 조절된다. (Gamo et al, 2008. *J.Neurosi.* **28(46)**, 11980-11988.). 또한, GPR84 녹아웃 마우스에서 기계적 자극에 대한 과민성은 염증 및 신경병성 통증의 마우스 모델에서 상당히 감소되었거나 완전히 사라졌다(Nicol LSC 등 2015. *J. Neurosci.* **35**, 8959-8969.). 따라서 GPR84의 활성화를 차단하는 분자는 광범위한 진통제를 공급할 가능성이 있을 수 있다.

[0016] GPR84 발현은 건강한 기증자로부터의 조혈 줄기 세포와 비교하여 급성 골수성 백혈병(AML) 환자로부터의 인간 백혈병 줄기 세포(LSC)에서 증가한다. GPR84는 β-카테닌 신호전달, 및 MLL 백혈병의 확립에 필수적인 발암성 전사 프로그램을 동시에 증가시킨다(Dietrich et al, 2014. *Blood* **124(22)**, 3284-3294). GPR84의 억제는 전(pre)-LSC에서 세포 성장을 상당히 억제하였고, LSC 빈도를 감소시켰고, AML의 특히 공격성 및 약물 저항성 하위 유형을 나타내는 줄기 세포 유래 MLL 백혈병의 재구성을 손상시켰다. 발암성 GPR84/β-카테닌 신호전달 축을 표적으로 하는 것은, AML 및 아마도 다른 백혈병에 대한 신규 치료 전략을 나타낼 수 있다.

[0017] GPR84 발현은 서양 식단을 먹인 LDLR-/- 마우스의 대동맥 죽상경화성 병변으로부터 단리된 M1 유형 대식세포에서 49.9배 증가한다(Kadl A 등 2010. *Circ. Res.* **107**, 737-746.). 따라서, GPR84를 표적으로 하는 분자는 죽상동맥 경화증 치료에 잠재적인 이점을 가질 수 있다.

[0018] 실험적 식도염에서, GPR84는 식도 조직에서, 주로 상피 세포에서 상향 조절되고, 오메프라졸(양성자 펌프 억제제), 또는 역류 pH에 영향을 미치지 않고 식도염을 개선하는 것으로 나타난 약초 제제인 STW5로 처리한 랫트에서 상당히 감소한다(Abdel-Aziz H 등 2015. *Mol. Med.* **21**, 1011-1024.). 이 발견은 인간 식도 편평 세포주인

HET-1A 세포, 및 랫트 조직에서의 블롯 및 면역조직화학에 의해 지지된다. GPR84는 또한 B 등급 역류성 식도염이 있는 환자로부터의 식도 생검에서 상당히 상향 조절되는 것으로 밝혀졌다. 따라서 GPR84 수용체 활성을 차단하는 분자는 식도염의 치료를 위한 신규 치료 패러다임을 나타낼 수 있다.

발명의 내용

[0019] 따라서, 신규 화합물의 확인 및 개발, 이것들의 제조 방법, 및 약제의 제조에서 이것들의 용도는 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및 /또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환을 앓는 환자에 대하여 매우 바람직할 것이다.

[0020] 추가로, 하나 이상의 섬유성 질환, 및 보다 구체적으로 NASH 및/또는 IPF의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 신규 화합물의 확인 및 개발은 여전히 매우 바람직하다.

[0021] 본 발명의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물이 GPR84 길항제로 유효함이 이제 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제시된 화학식의 화합물을 제공한다.

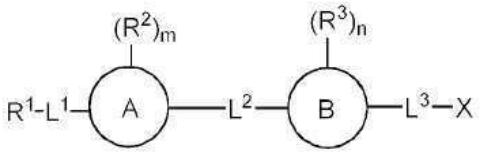
[0022] 본 발명의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 GPR84와 관련된 다양한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 병태는 본원에 설명된 것들을 포함한다.

[0023] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적 현상에서 GPR84의 연구; 신체 조직에서 발생하는 섬유화 과정의 연구; 및 신규 GPR84 억제제, 또는 호중구 및 대식세포 주화성의 다른 조절인자의 시험관 내에서 또는 생체 내에서의 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] ***1. 본 발명의 특정 실시양태의 일반적인 설명:***

[0025] 특정 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



I

[0026]

[0027] 상기 식에서, 고리 A, 고리 B, L^1, L^2, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 아래에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 GPR84-매개 질환, 장애 또는 병태의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GPR84-매개 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0030] ***2. 화합물 및 정의:***

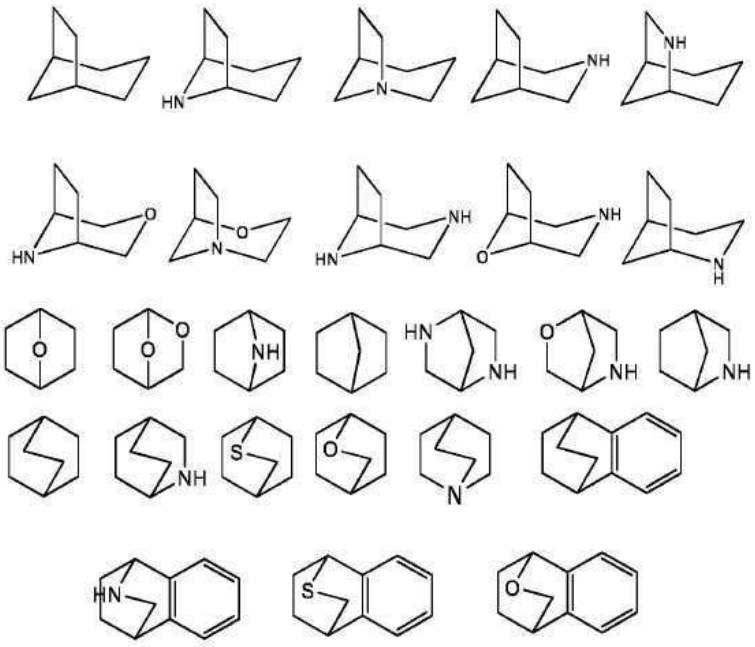
[0031] 본 발명의 화합물은 본원에 일반적으로 설명된 것들을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위 부류, 및 종으로 추가로 예시된다. 본원에 사용된 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 정의가 적용된다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 설명되어 있고, 이것의 전체 내용은 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직선 사슬형(즉, 비분지형) 또는 분지형의, 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포

화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 분자의 나머지에 대한 단일 부착 지점을 갖는, 방향족이 아닌 (본원에서 "카보사이클", "지환족," 또는 "사이클로알킬"로도 지칭됨) 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1 내지 2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 분자의 나머지에 대한 단일 부착 지점을 갖는, 방향족이 아닌 모노사이클릭 C_3-C_6 탄화수소를 지칭한다.

적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형의, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 기, 및 이의 혼성체, 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "브릿지된 바이사이클릭"은 적어도 하나의 브릿지를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 임의의 바이사이클릭 고리 시스템, 즉 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭을 지칭한다. IUPAC에 의해 정의된 바와 같이, "브릿지"는 원자의 비분지 사슬, 또는 2개의 브릿지헤드를 연결하는 원자 또는 원자가 결합이며, 여기서 "브릿지헤드"는 3개 이상의 골격 원자(수소 제외)에 결합되는 고리 시스템의 임의의 골격 원자이다. 일부 실시양태에서, 브릿지된 바이사이클릭 기는 7-12개의 고리 구성원, 및 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 브릿지된 바이사이클릭 기는 당업계에 잘 알려져 있으며, 각각의 기가 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착되는 아래에 명시된 그러한 기를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 브릿지된 바이사이클릭 기는 지방족 기에 대해 명시된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 추가로 또는 대안적으로, 브릿지된 바이사이클릭 기의 임의의 치환가능한 질소는 선택적으로 치환된다. 예시적인 브릿지된 바이사이클릭은 하기를 포함한다:



[0034]

[0035] 용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0036] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되는 C_{1-4} 직선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0037] 용어 "헤테로원자"는, 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어, (3,4-디하이드로-2*H*-피롤릴에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH, 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이) NR^+을 포함함)) 중 하나 이상을 의미한다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불포화"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "2가의 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 직선형 또는 분지형, 탄화수소 사슬"은 본원에 정의된 바와 같이 직선형이거나 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 사슬을 지칭한다.

[0040] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌 기, 즉 $-(CH_2)_n-$이고, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체되는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 아래에 설명된 것들을 포함한다.

[0041] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 사슬은, 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 대체되는, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 대해 아래에 설명된 것들을 포함한다.

[0042] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0043] 단독으로, 또는 "아랄킬", "아르알콕시," 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이며, 여기서 시스템 내 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은, 용어 "아릴 고리"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴"은 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 이는 하나 이상의 치환기를 보유할 수 있다. 방향족 고리가 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같은 하나 이상의 비-방향족 고리에 융합되는 기가, 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"의 범위 내에 또한 포함된다.

[0044] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9개의 고리 원자를 갖는; 사이클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자 외에 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 지칭하며, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 4차화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴 기는 제한없이 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합되는 기를 또한 포함하며, 여기서 달리 명시되지 않는 한, 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리 상에 또는 헤테로방향족 고리가 융합되는 고리 중 하나 상에 있다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족"과 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 이들 용어 중 임의의 것은 선택적으로 치환되는 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼", 및 "헤테로사이클릭 고리"는 상호 교환적으로 사용되며, 포화되거나 부분적으로 불포화되고 탄소 원자 외에 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 위에서 정의된 바와 같은 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7원의 모노사이클릭 또는 7 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예를 들어, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 고리에서 질소는 (3,4-디하이드로-2*H*-피롤릴에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH, 또는 (*N*-치환된 피롤리디닐에서와 같이) $^{+}$NR일 수 있다.

[0046] 헤테로사이클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이것의 펜던트 기에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있고, 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 제한없이 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 몰폴리닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 및 퀴누클

리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭 모이어티," 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리에 융합되는 기, 예컨대 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐을 또한 포함한다. 헤테로사이클릴 기는 모노- 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 여러 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0048] 본원에 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "선택적으로"가 선행되든 아니든 용어 "치환된"은, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 상기 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 내 하나 이상의 위치가 지정된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있을 때, 상기 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구상된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물을 형성하는 것들이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은 화합물의 생성, 검출, 및 특정 실시양태에서 회수, 정제, 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 놓였을 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0049] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)O-$N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-$N(R^\circ)_2$이고, 여기서 각각의 R°은 아래에서 정의된 바와 같이 (예를 들어, 1개, 2개, 또는 그 초과의 치환기로) 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6원의 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 위의 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 나타난 R°은, 이것들의 개재되는 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3-12원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성하며, 이는 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0050] R° (또는 2개의 독립적으로 나타난 R°을 이것들의 개재되는 원자와 함께 취하여 형성된 고리) 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(할로$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)$OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$이고, 여기서 각각의 $R^\bullet$은 치환되지 않거나, "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R°의 포화 탄소 원자 상의

적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0051] "선택적으로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 하기를 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 여기서 각각 독립적으로 나타난 R^*은 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환기는 하기를 포함한다: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 여기서 각각 독립적으로 나타난 R^*은 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0052] R^*의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로겐, $-R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(할로$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, 또는 $-NO_2$를 포함하고, 여기서 각각의 $R^\bullet$은 치환되지 않거나, "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0053] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 질소 상의 적합한 치환기는 $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, 또는 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$을 포함하고; 여기서 각각의 $R^\dagger$는 독립적으로 수소, 아래에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 -OPh, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리, 또는 위의 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 나타난 $R^\dagger$는, 이것들의 개재되는 원자(들)와 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 3-12원의 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0054] $R^\dagger$의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로겐, $-R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(할로$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 각각의 $R^\bullet$은 치환되지 않거나 "할로"가 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, SM Berge 등은 본원에 참고로 편입된 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, **66**, 1-19에서 상세하게 약제학적으로 허용되는 염을 설명하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산, 및 염기로부터 유래한 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산과 함께, 또는 이온 교환과 같은 당업계에 사용된 다른 방법을 사용함에 의해 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포

스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0056] 적절한 염기로부터 유래한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}알킬)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 적절한 경우 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0057] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하(또는 형태(conformational)) 형태; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일의 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라, 거울상이성질체, 부분입체이성질체와 기하(또는 형태) 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 있다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 또한 단지 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재 하에서 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 탄소를 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축 탄소로 대체한 것을 포함하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 분석 도구로, 생물학적 검정에서 프로브로, 또는 본 발명에 따른 치료제로 유용하다.

[0058] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^1은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^2는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^3은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^4는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^5는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 L^1은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 L^2는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 L^3은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 고리 A는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 고리 B는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 고리 C는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R은 하나 이상의 중수소 원자로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 R^z는 하나 이상의 중수소 원자로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물의 X는 하나 이상의 중수소 원자로 치환될 수 있다.

[0059] 그려진 구조는 절대 배열로 표시되지 않는 한 상대 배열을 나타낸다. 본 발명은 개별 거울상이성질체 및 라세미 혼합물을 고려한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, "GPR84 길항제" 또는 "GPR84 억제제"는 GPR84의 생물학적 활성(예를 들어, Gαi 신호전달, 증가된 면역 세포 이동, 및 전염증성 사이토카인의 분비) 중 하나 이상을 감소, 억제 또는 그렇지 않으면 줄어들게 하는 분자이다. GPR84 길항제를 사용한 길항작용은 반드시 GPR84 활성의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다. 대신, 상기 활성은, 예를 들어, 적절한 대조군과 비교하여 GPR84 활성의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95% 또는 100%의 감소를 포함한 통계적으로 유의미한 양만큼 감소할 수 있다. 일부 실시양태에서, GPR84 길항제는 GPR84의 활성을 감소, 억제 또는 그렇지 않으면 줄어들게 한다. 현재 개시된 화합물은 GPR84에 직접 결합하여 이것의 활성을 억제한다.

[0061] "특이적 길항제"는 규정된 표적의 활성을 관련되지 않은 표적의 활성보다 더 크게 감소, 억제 또는 그렇지 않으면 줄어들게 하는 제제를 의도한다. 예를 들어, GPR84 특이적 길항제는, 임의의 다른 단백질(예를 들어, 다른 GPCR)에 대한 길항제의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼, GPR84의 적어도 하나의 생물학적 활성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 표적에 대한 길항제의 IC_{50}은 비표적(non-target)에 대한 길항제의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 1%, 0.1%, 0.01%, 0.001% 또는 그 미만이다. 현재 개시된 화합물은 특이적 GPR84 길항제일 수도 또는 아닐 수도 있다. 특이적 GPR84 길항제는, 임의의 다른 단백질(예를 들어, 다른 GPCR)에 대한 길항제의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼, GPR84의 생물학적 활성을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, GPR84 길항제는 특히 GPR84의 활성을 억제한다. 이들 실시양태의 일부에서, GPR84에 대

한 GPR84 길항제의 IC_{50}은 밀접하게 관련된 GPCR(예를 들어, 유리 지방산 수용체(FFAR), 예컨대 GPR40(FFAR1), GPR41(FFAR3), GPR43(FFAR2), 또는 GPR120(FFAR4)) 또는 다른 유형의 GPCR(예를 들어, 부류 A GPCR)에 대한 GPR84 길항제의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0.1%, 0.01%, 0.001% 또는 그 미만이다.

[0062] 본 발명의 화합물은 검출 가능한 모이어티에 속박될 수 있다. 이러한 화합물은 영상화제로 유용함이 인식될 것이다. 당업자는 검출 가능한 모이어티가 적합한 치환기를 통해 제공된 화합물에 부착될 수 있음을 인지할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "적합한 치환기"는 검출 가능한 모이어티에 공유적으로 부착될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 이러한 모이어티는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 카복실레이트 모이어티, 아미노 모이어티, 티올 모이어티, 또는 하이드록실 모이어티를 함유하는 기를 포함한다. 이러한 모이어티는 제공된 화합물에 또는 테더링 기(tethering group), 예컨대 2가의 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 통해 직접 부착될 수 있음이 인식될 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 모이어티는 클릭 화학(click chemistry)을 통해 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 모이어티는 선택적으로 구리 촉매의 존재 하에 알킨과 아지드의 1,3-고리첨가를 통해 부착될 수 있다. 클릭 화학을 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, Rostovtsev 등, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-99 및 Sun 등, *Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52-57에 의해 설명된 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 모이어티는 스트레인드(strained) 알킨을 통해 부착될 수 있다. 빠른 무-구리(Cu-free) 클릭 화학을 가능하게 하기 위해 스트레인드 알킨을 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, Jewett 등, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132(11)**, 3688-3690에 설명된 것들을 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "검출 가능한 모이어티"는 용어 "표지"와 상호 교환적으로 사용되며, 검출될 수 있는 임의의 모이어티, 예를 들어, 1차 표지 및 2차 표지에 관한 것이다. 1차 표지, 예컨대 방사성 동위원소(예를 들어, 삼중수소, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, 또는 ^{14}C), 질량 태그, 및 형광 표지는 추가 변형 없이 검출될 수 있는 신호 생성 리포터 기이다. 검출 가능한 모이어티는 또한 발광 및 인광 기를 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "2차 표지"는 검출 가능한 신호의 생성을 위해 2차 중간체의 존재를 필요로 하는 비오틴 및 다양한 단백질 항원과 같은 모이어티를 지칭한다. 비오틴의 경우, 2차 중간체는 스트렙타비딘-효소 접합체를 포함할 수 있다. 항원 표지의 경우, 2차 중간체는 항체-효소 접합체를 포함할 수 있다. 일부 형광 기는 비방사성 형광 공명 에너지 전달(FRET) 과정에서 또 다른 기로 에너지를 전달하기 때문에 2차 표지 역할을 하며, 상기 2차 기는 검출된 신호를 생성한다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "형광 표지", "형광 염료," 및 "형광단"은 정의된 여기 파장에서 광 에너지를 흡수하고 상이한 파장에서 광 에너지를 방출하는 모이어티를 지칭한다. 형광 표지의 예는 하기를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다: Alexa Fluor 염료(Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 및 Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY 염료(BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), 카복시로다민 6G, 카복시-X-로다민(ROX), 캐스케이드 블루, 캐스케이드 옐로우, 쿠마린 343, 시아닌 염료(Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), 단실, 다폭실, 디알킬아미노쿠마린, 4',5'-디클로로-2',7'-디메톡시-플루오레세인, DM-NERF, 에오신, 에리트로신, 플루오레세인, FAM, 하이드록시쿠마린, IRDyes(IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, 리사민 로다민 B, 마리나 블루, 메톡시쿠마린, 나프토플루오레세인, 오레곤 그린 488, 오레곤 그린 500, 오레곤 그린 514, 퍼시픽 블루, PyMPO, 파이렌, 로다민 B, 로다민 6G, 로다민 그린, 로다민 레드, 로돌 그린, 2',4',5',7'-테트라-브로모설폰-플루오레세인, 테트라메틸-로다민(TMR), 카복시테트라메틸로다민(TAMRA), 텍사스 레드, 텍사스 레드-X.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "질량 태그"는 질량 분광법(MS) 검출 기술을 사용하여 이것의 질량에 의해 고유하게 검출될 수 있는 임의의 모이어티를 지칭한다. 질량 태그의 예는 N-[3-[4'-[(p-메톡시테트라플루오로벤질)옥시]페닐]-3-메틸글리세로닐]이소니페코트산, 4'-[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(펜타플루오로페녹실)]메틸 아세토페논, 및 이것들의 유도체와 같은 전기영동 방출 태그를 포함한다. 이들 질량 태그의 합성 및 유용성은 미국 특허 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, 및 5,650,270에 설명되어 있다. 질량 태그의 다른 예는 뉴클레오타이드, 디데옥시뉴클레오타이드, 다양한 길이 및 염기 조성의 올리고뉴클레오타이드, 올리고펩타이드, 올리고당류, 및 다양한 길이 및 단량체 조성의 다른 합성 중합체를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 적절한 질량 범위(100-2000 Daltons)의 중성 및 하전된 다양한 유기 분자(생체 분자 또는 합성 화합물)도 질량 태그로 사용될 수 있다.

[0067] 본 발명의 화합물은 E3 리가제 결합 모이어티에 속박될 수 있다. 이러한 화합물은 분해제로 유용함이 인식될 것이다(예를 들어, Kostic and Jones, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2020, **41(5)**, 305-31; Ottis and Crews, *ACS Chem. Biol.* 2017, **12(4)**, 892-898. 참고). 당업자는 E3 리가제 결합 모이어티가 위에 정의된 바와 같은 적합한 치환기를 통해 제공된 화합물에 부착될 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 분해제는 G-단백질 결합 수용체의 표적화된 분해에 유용한 것으로 밝혀졌다(Li 등 *Acta Pharm. Sin. B.* 2020, **10(9)**, 1669-1679.).

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "E3 리가아제 결합 모이어티"는 용어 "E3 리가아제 결합제"와 상호 교환적으로 사용되며, 표적화된 분해를 위해 E3 리가아제로의 결합 및/또는 이것을 동원할 수 있는 임의의 모이어티(예를 들어, cIAP1, MDM2, 세레블론, VHL, APC/C)에 관한 것이다.

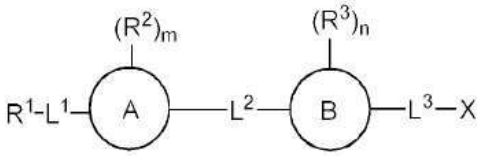
[0069] 본 발명의 화합물은 리소좀 표적화 모이어티에 속박될 수 있다. 이러한 화합물은 분해제로 유용함이 인식될 것이다(예를 들어, Banik 등 2020. *Nature* **584**, 291-297 참고). 당업자는 리소좀 표적화 모이어티가 위에 정의된 바와 같은 적합한 치환기를 통해 제공된 화합물에 부착될 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 분해제는 분비 및 막 단백질의 표적화된 분해에 유용한 것으로 밝혀졌다(Banik 등 2020).

[0070] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "리소좀 표적화 모이어티"는 용어 "리소좀 결합 모이어티"와 상호 교환적으로 사용되며, 표적화된 분해를 위해 세포 표면 리소좀 표적화 수용체(예를 들어, 양이온-의존성 만노스-6-포스페이트 수용체, CI-M6PR)에 결합 및/또는 이것을 동원할 수 있는 임의의 모이어티에 관한 것이다.

[0071] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 억제하다"는, 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물, 및 GPR84 GPCR을 포함하는 샘플과, 상기 화합물, 또는 이의 조성물이 없이 GPR84 GPCR을 포함하는 대등한 샘플 사이에서 GPR84 활성에서의 측정가능한 변화를 의미한다.

[0072] ***3. 예시적인 실시양태의 설명:***

[0073] 위에서 설명된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



I

[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; (질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는) 8-10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 고리; 또는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이고;

[0077] 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고;

[0078] R^1은 (i) 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; 및 C_{1-6} 지방족; 및 (ii) 수소로부터 선택되고, (i)의 각각은 p개의 R^4로 대체되며;

[0079] R^2, R^4, 및 R^5의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$,

$-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, $-S(NR)(O)R$, $-N(R)S(O)R$, $-N(R)CN$, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, $-P(O)(R)OR$ 또는 $-P(O)R_2$이거나;

[0080] 2개의 R^2 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0081] 2개의 R^4 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0082] 2개의 R^5 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0083] 2개의 R^2 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

[0084] 2개의 R^4 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하거나;

[0085] 2개의 R^5 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

[0086] 각각의 경우의 R^Z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0087] R^3은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이거나;

[0088] 2개의 R^3 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하거나;

[0089] R^2 기 및 R^3 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성하고;

[0090] L^1은

[0091] (a) 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는

[0092] (b) 공유 결합 중 하나이고;

[0093] 각각의 -Cy-는 독립적으로, 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이고;

[0094] L^2는 공유 결합, 또는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CR(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, $-CH(CR_3)-$, $-C=(CH_2)-$, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

[0095] L^3은

[0096] (a) 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-,

-CH(OR)-, -C(F)$_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)$_2$-로 대체되는, C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는

[0097] (b) 공유 결합 중 하나이고;

[0098] X는

[0099] (a) 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로 원자를 갖는 6-11원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 또는 스피로 사이클릭, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-10원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 트리사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐; 또는

[0100] (b) -CH$_2$(OR), -CH(R)(OR), 또는 -C(R)$_2$(OR) 중 하나이고; (a)의 각각은 q개의 R^5로 치환되며;

[0101] 각각의 경우의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이거나;

[0102] 동일한 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자 외에, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0103] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0104] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

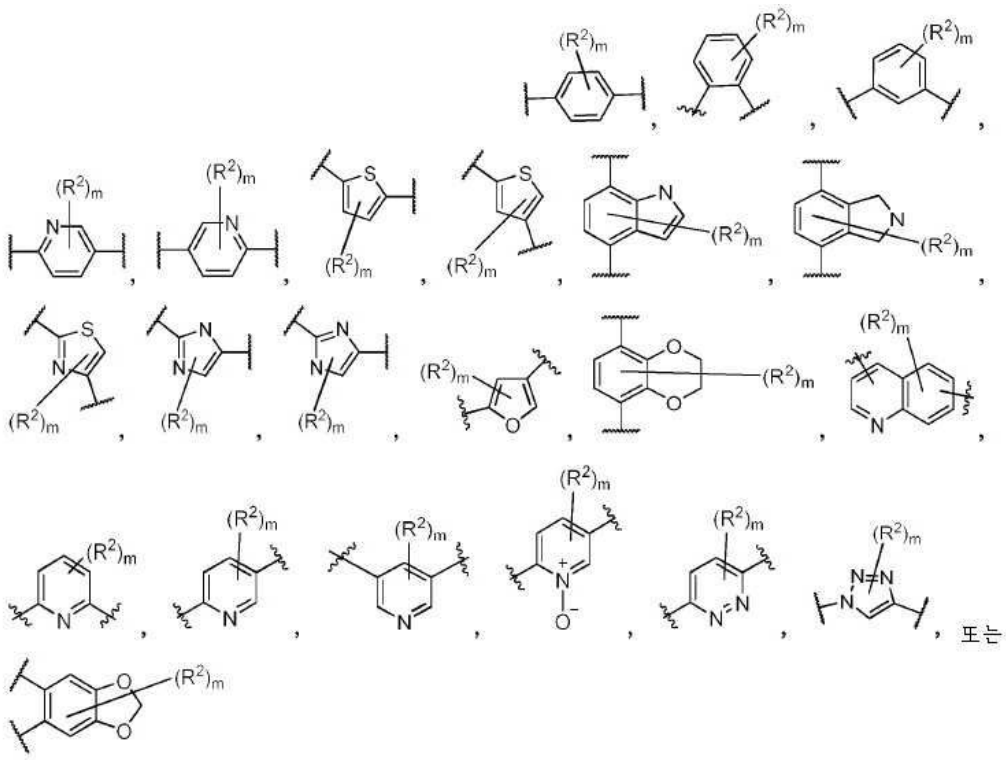
[0105] p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0106] q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0107] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; (질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는) 8-10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 고리; 또는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 (질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는) 8-10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 고리이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 고리 A는



이다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 좌측 상의 ~ 은 L^1에 연결되고, 고리 A의 우측 상의 ~ 은 L^2에 연결된다. 일부 실시양태에서, 고리 A의 우측 상의 ~ 은 L^1에 연결되고, 고리 A의 좌측 상의 ~ 은 L^2에 연결된다.

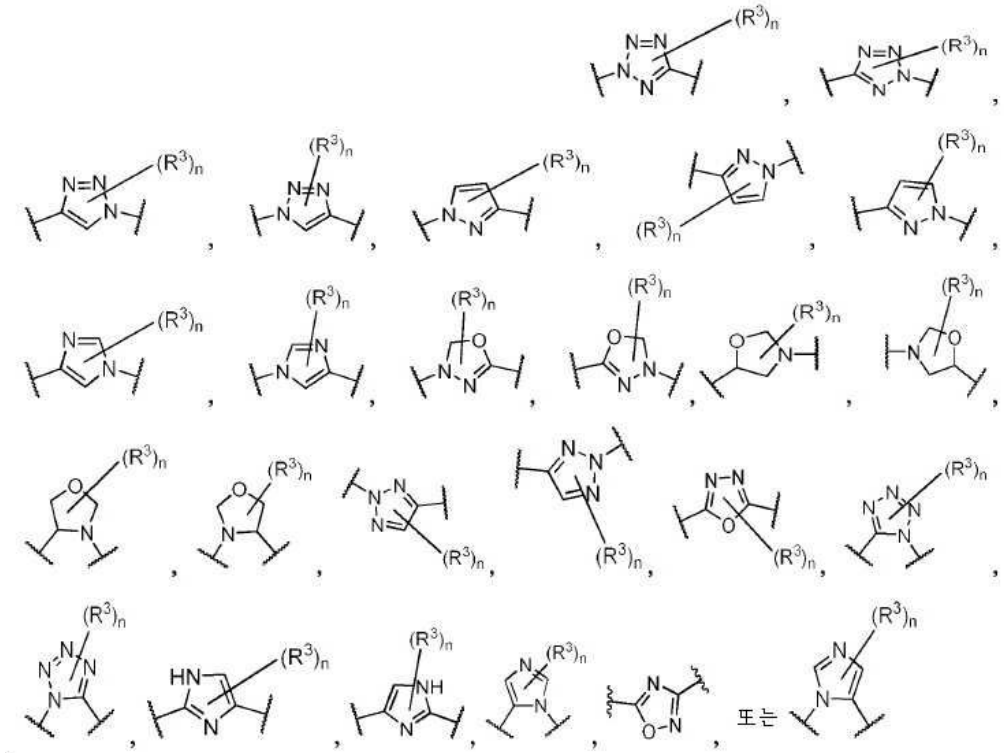
[0110] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0111] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다.

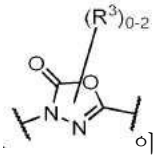
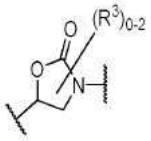
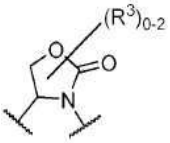
[0112] 일부 실시양태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 고리 B는



이다.

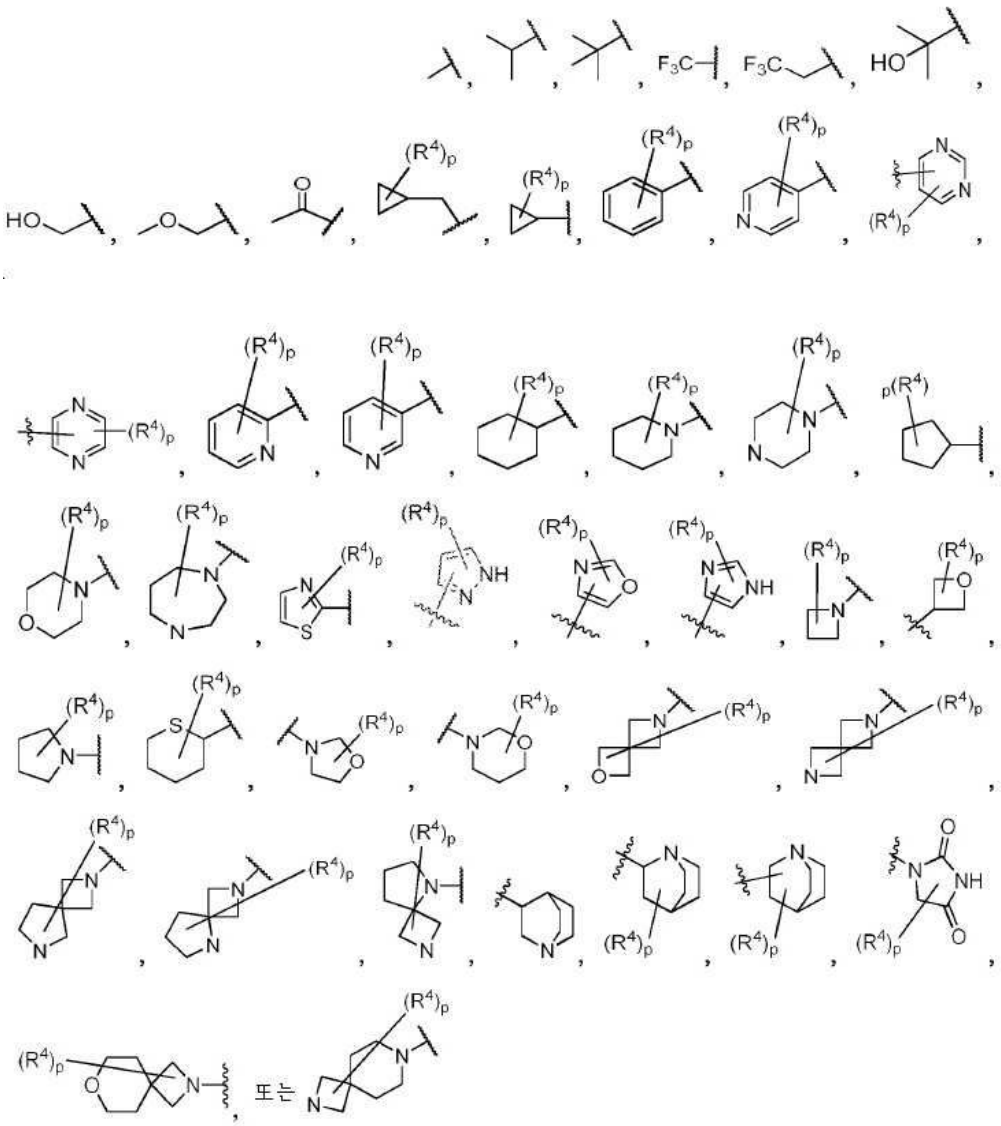
[0115] 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는  이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는  이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 좌측 상의  는 L^2에 연결되고, 고리 B의 우측 상의  은 L^3에 연결된다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 우측 상의  은 L^2에 연결되고, 고리 B의 좌측 상의  은 L^3에 연결된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 고리 B는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

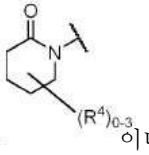
[0117] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1은 (i) 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; 및 C_{1-6} 지방족; 및 (ii) 수소로부터 선택되고, (i)의 각각은 p개의 R^4로 치환된다.

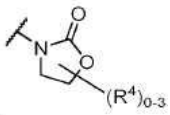
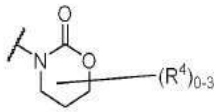
[0118] 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은 p개의 R^4로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 실시양태에서, R^1은 p개의 R^4로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다.

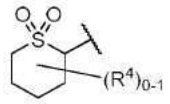
[0119] 일부 실시양태에서, R^1은

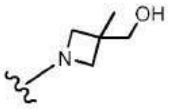
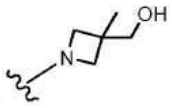


[0120] 이다.

[0121] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, 2

개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다.

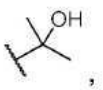
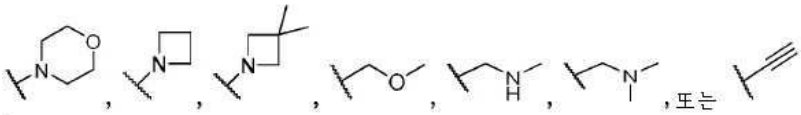
[0122] 일부 실시양태에서, 두 세트의 R^4 기는 함께 취해져서 각각 =O를 형성하고, R^1은  이다.

[0123] 일부 실시양태에서, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, $-L^1-R^1$은  이다.

[0124] 일부 실시양태에서, R^1은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

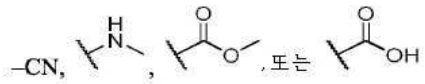
[0125] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2, R^4, 및 R^5의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0126] 일부 실시양태에서, R^2는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다. 일부 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0127] 일부 실시양태에서, R^2는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 플루오로, 클로로, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, -OiPr, $-SCH_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$,  ,  이다.

[0128] 일부 실시양태에서, R^2는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

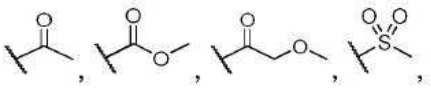
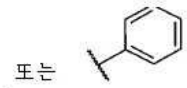
[0129] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^4는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4는 R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0130] 일부 실시양태에서, R^4는 메틸, 플루오로, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, -CN, 

,또는 이다.

[0131] 일부 실시양태에서, R^4는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0132] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^5는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0133] 일부 실시양태에서, R^5는 메틸, 플루오로, 


이다. 일부 실시양태에서, R^5는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^5는 R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0134] 일부 실시양태에서, R^5는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0135] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^2 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 기는 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0137] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^4 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0139] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^5 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기는 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0141] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^2 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0143] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^4 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0145] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^5 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0147] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R^z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 독립적으로 선택된다.

[0148] 일부 실시양태에서, R^z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 선택된다.

[0149] 일부 실시양태에서, R^z는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0150] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 실시양태에서, R^3은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^3은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 실시양태에서, R^3은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^3은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0151] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^3 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0152] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 기 및 R^3 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성한다.

[0153] 일부 실시양태에서, R^2 기 및 R^3 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성한다.

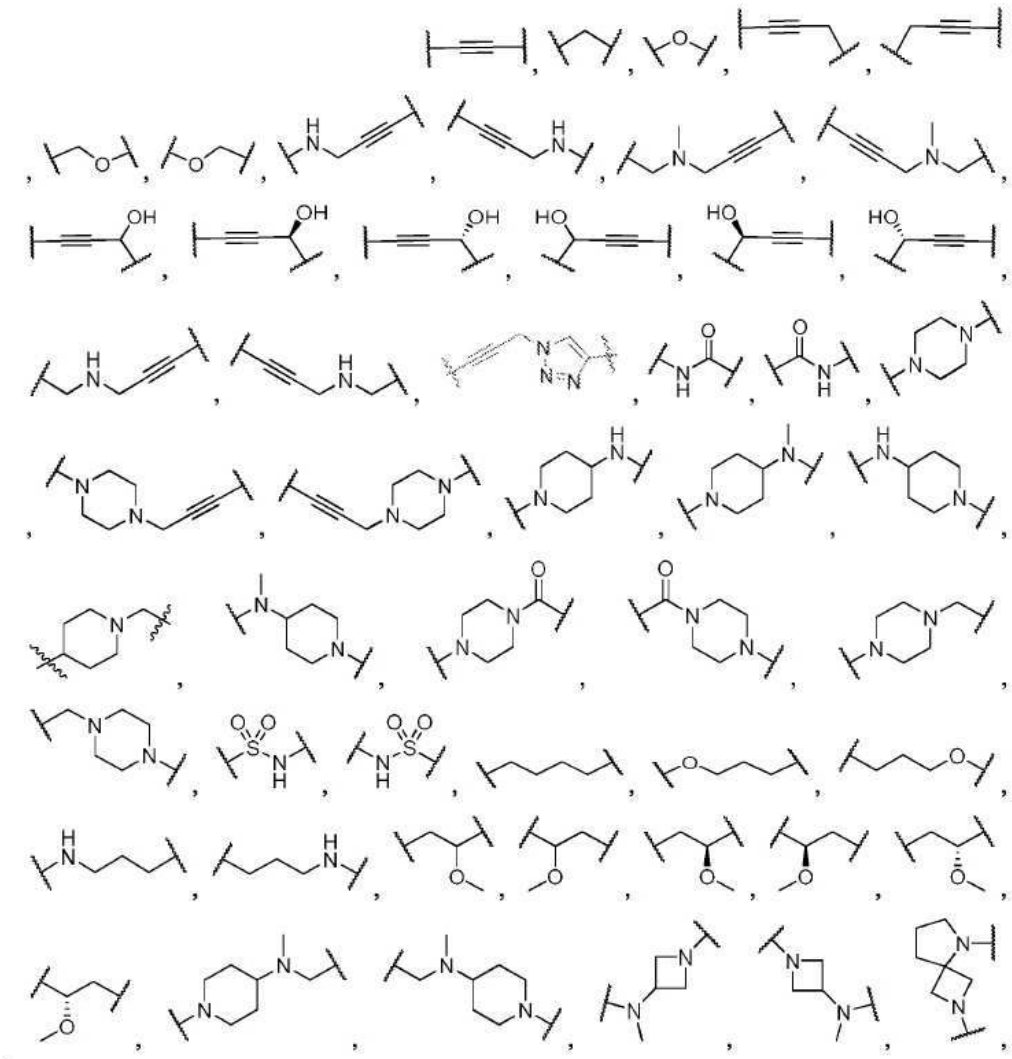
[0154] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, L^1은 (a) 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로

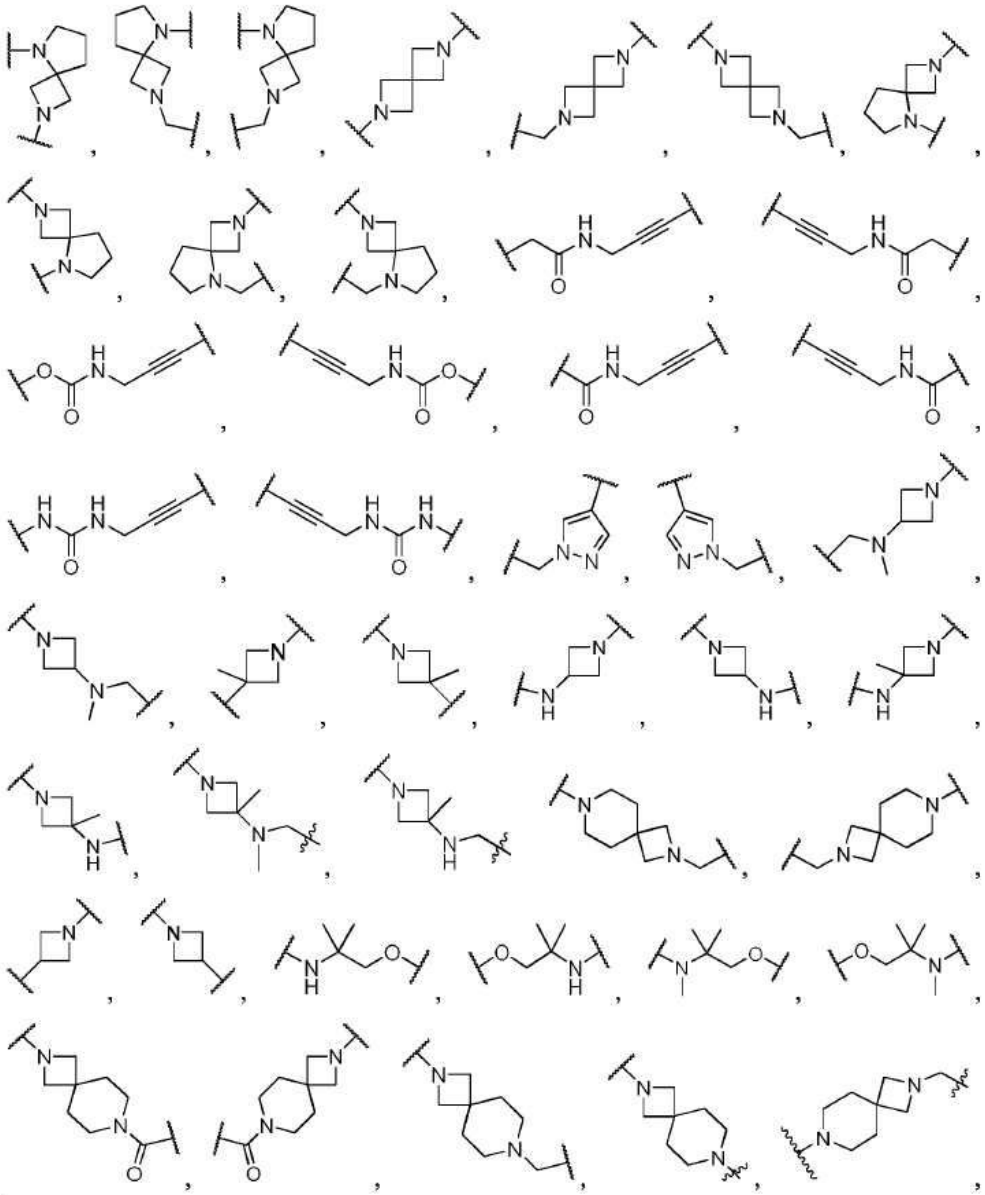
-O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -CH(OR)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 -$S(O)_2$-로 대체되는 C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는 (b) 공유 결합 중 하나이다.

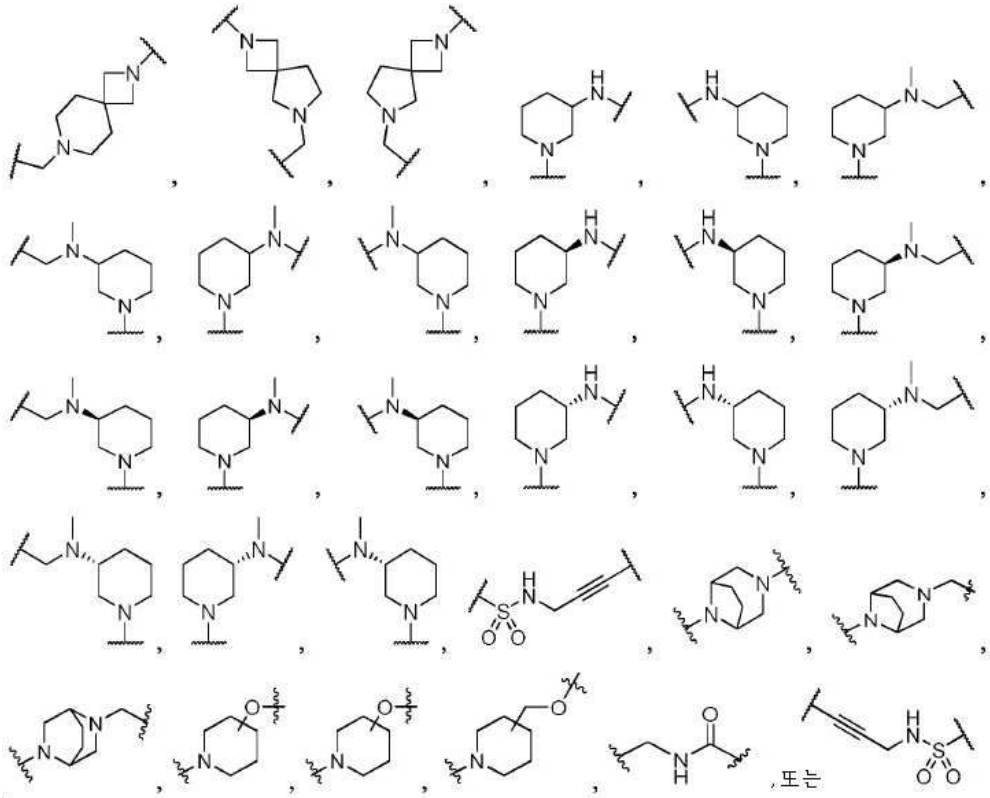
[0155] 일부 실시양태에서, L^1은, 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -CH(OR)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 -$S(O)_2$-로 대체되는 C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0156] 일부 실시양태에서, L^1은 공유 결합이다.

[0157] 일부 실시양태에서, L^1은



[0158] 

[0159] 
, 또는
이다. 일부 실시양태에서, L^1의 좌측 상의 ~ 은 R^1에 연결되고, L^1의 우측 상의 ~ 은 고리 A에 연결된다. 일부 실시양태에서, L^1의 우측 상의 ~ 은 R^1에 연결되고, L^1의 좌측 상의 ~ 은 고리 A에 연결된다.

[0160] 일부 실시양태에서, L^1은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0161] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 -Cy-는 독립적으로, 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이다.

[0162] 일부 실시양태에서, -Cy-는 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 또는 브릿지된 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이다.

[0163] 일부 실시양태에서, -Cy-는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

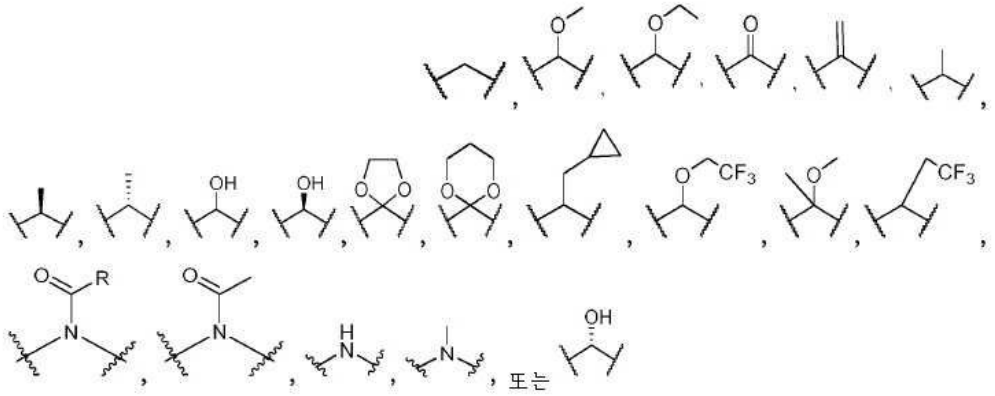
[0164] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, L^2는, 공유 결합, 또는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CR(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, $-CH(CR_3)$, $-C=(CH_2)-$, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0165] 일부 실시양태에서, L^2는 공유 결합이다.

[0166] 일부 실시양태에서, L^2는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-,

-C(R)$_2$-, -CH(R)-, -CR(OR)-, -C(F)$_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)-, -CH(CR$_3$), -C=(CH$_2$)-, 또는 -S(O)$_2$-로 대체되는 C$_{1-4}$의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0167] 일부 실시양태에서, L^2는



이다.

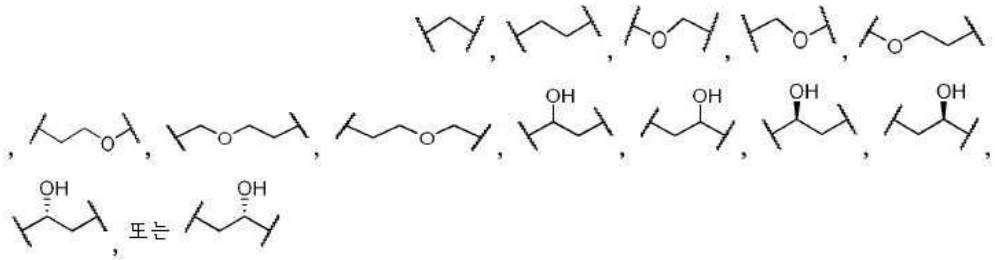
[0168] 일부 실시양태에서, L^2는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0169] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, L^3은 (a) 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)$_2$-, -CH(R)-, -CH(OR)-, -C(F)$_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)$_2$-로 대체되는 C$_{1-4}$의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는 (b) 공유 결합 중 하나이다.

[0170] 일부 실시양태에서, L^3은 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)$_2$-, -CH(R)-, -CH(OR)-, -C(F)$_2$-, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)$_2$-로 대체되는 C$_{1-4}$의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0171] 일부 실시양태에서, L^3은 공유 결합이다.

[0172] 일부 실시양태에서, L^3은



이다. 일부 실시양태에서, L^3의 좌측 상의  는 고리 B에 연결되고, L^3의 우측 상의  는 X에 연결된다. 일부 실시양태에서, L^3의 우측 상의  는 고리 B에 연결되고, L^3의 좌측 상의  는 X에 연결된다.

[0173] 일부 실시양태에서, L^3은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

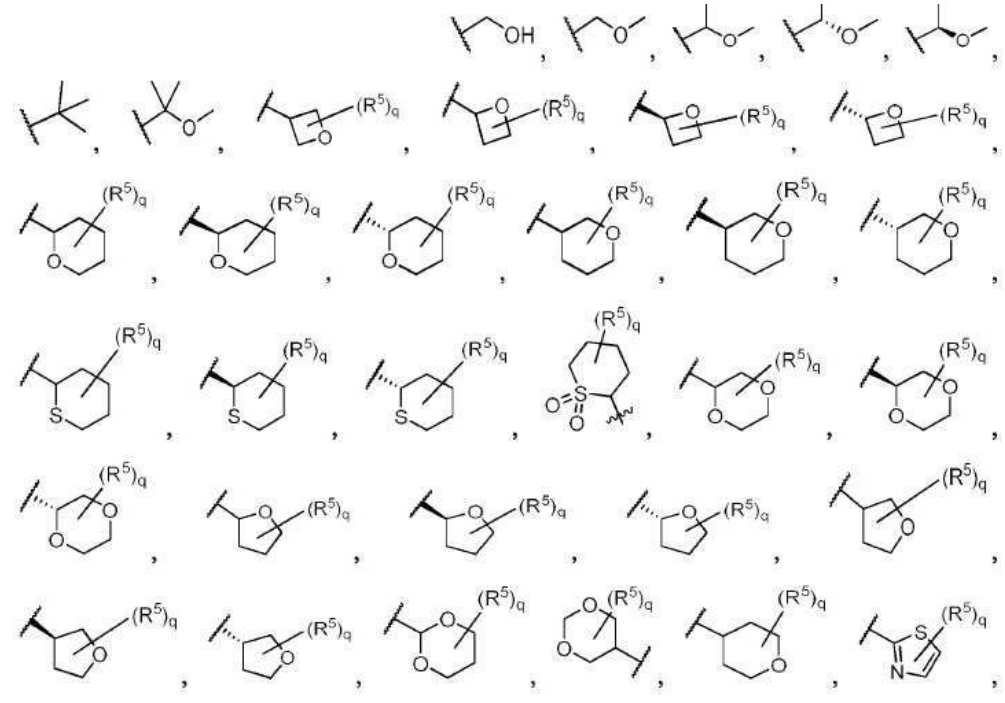
[0174] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, X는 (a) 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원의 포화 또는 부분적 불포화 브릿지된 또는 스피로 사이클릭, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-10원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 트리사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립

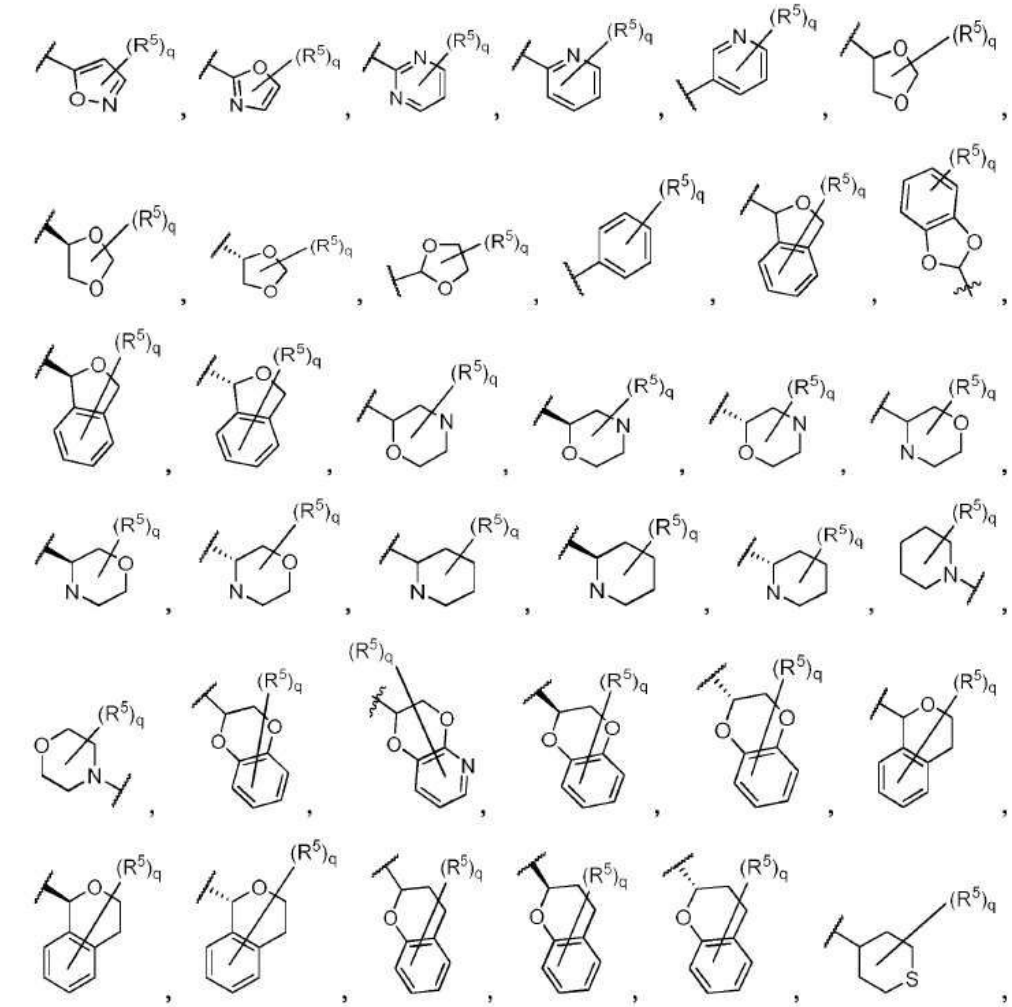
적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐; 또는 (b) $-CH_2(OR)$, $-CH(R)(OR)$, 또는 $-C(R)_2(OR)$ 중 하나이고, (a)의 각각은 q개의 R^5로 치환된다.

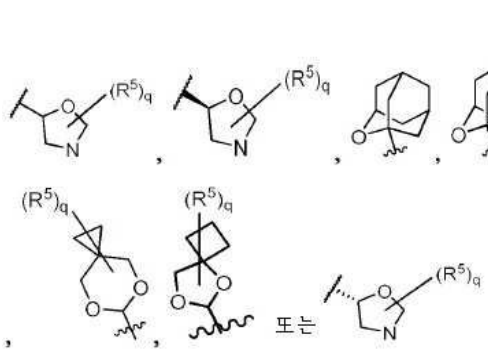
[0175] 일부 실시양태에서, X는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-11원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 또는 스피로 사이클릭, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 6-10원의 포화 또는 부분 불포화 브릿지된 트리사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐이고; 이들의 각각은 q개의 R^5로 치환된다.

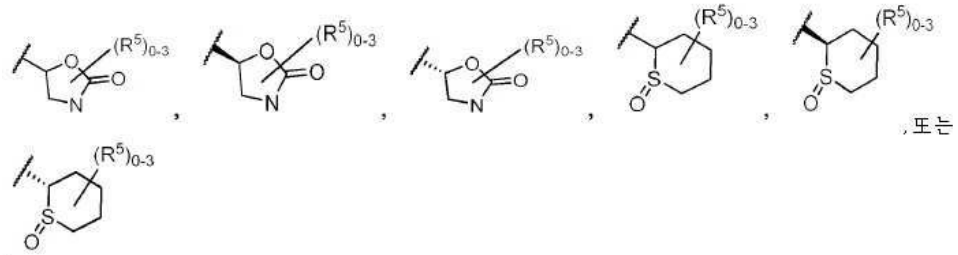
[0176] 일부 실시양태에서, X는 $-CH_2(OR)$, $-CH(R)(OR)$, 또는 $-C(R)_2(OR)$이다.

[0177] 일부 실시양태에서, X는

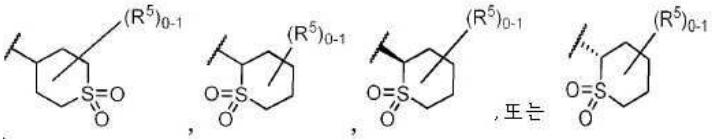


[0178] 

[0179] 
또는
이다.

[0180] 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, X는 
또는
이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 두 세트의 R^5 기는 함께 취해져서 각각 =O를 형성하고, X는

 , 또는 이다.

[0182] 일부 실시양태에서, X는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0183] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 경우의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이거나; 동일한 질소 상의 2개의 R 기는 선택적으로 질소와 함께 취해져서, 질소 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 4-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0184] 일부 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 동일한 질소 상의 2개의 R 기는 질소와 함께 취해져서, 질소 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 4-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0186] 일부 실시양태에서, R은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0187] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0188] 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 4이다.

[0189] 일부 실시양태에서, m은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0190] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0191] 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다.

[0192] 일부 실시양태에서, n은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0193] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0194] 일부 실시양태에서, p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 4이다. 일부 실시양태에서, p는 5이다.

[0195] 일부 실시양태에서, p는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

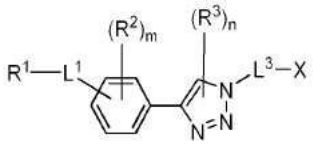
[0196] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0197] 일부 실시양태에서, q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, q는 0이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 4이다. 일부 실시양태에서, q는 5이다.

[0198] 일부 실시양태에서, q는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0199] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 **I-a**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고

리 A가 페닐이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 I의 화합물을 제공한다:

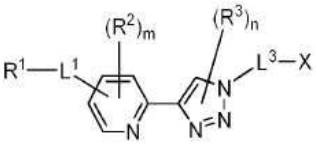


I-a

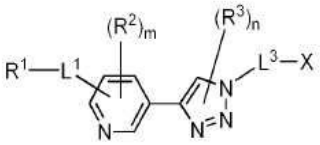
[0200]

[0201] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

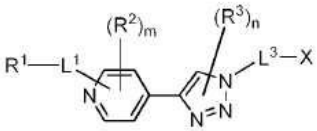
[0202] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-b-1, I-b-2, 또는 I-b-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 A가 피리딜이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 I의 화합물을 제공한다:



I-b-1



I-b-2

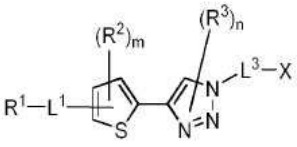


I-b-3

[0203]

[0204] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-c의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 A가 티오페닐이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 I의 화합물을 제공한다:

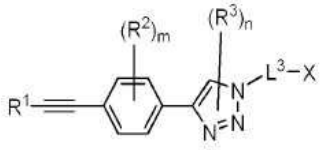


I-c

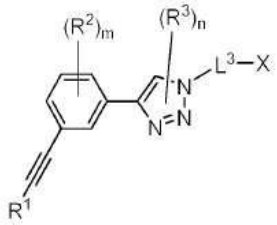
[0206]

[0207] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

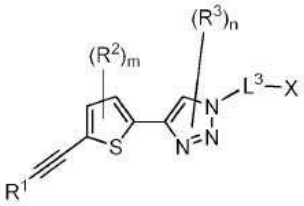
[0208] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-f-1, I-f-2, I-f-3, I-f-4, I-f-5, I-f-6, I-f-7, I-f-8, 또는 I-f-9의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 L^1이 아세틸레닐이고, L^2가 공유 결합이며, 고리 A가 페닐, 티오페닐, 또는 피리딜이고, 고리 B가 트리아졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다:



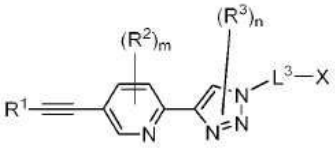
I-f-1



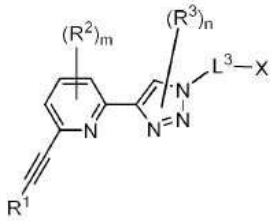
I-f-2



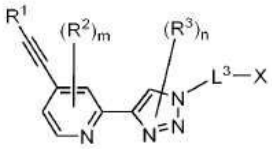
I-f-3



I-f-4

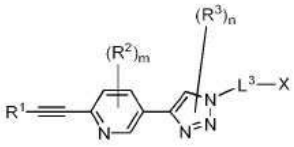


I-f-5

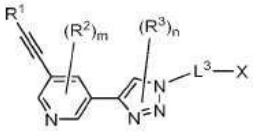


I-f-6

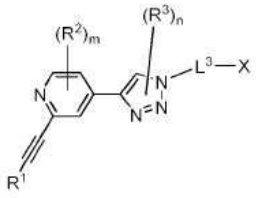
[0209]



I-f-7



I-f-8

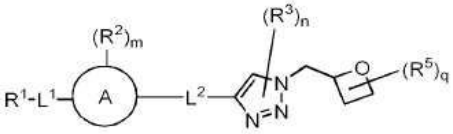


I-f-9

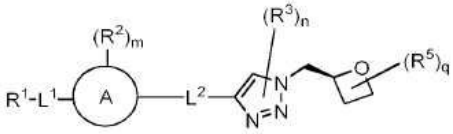
[0210]

[0211] 상기 식에서, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

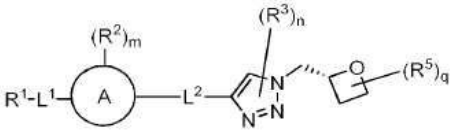
[0212] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-g-1, I-g-2, 또는 I-g-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 옥세타닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다:



I-g-1



I-g-2

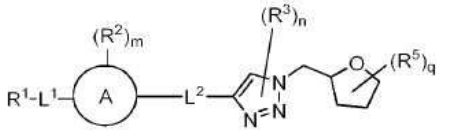


I-g-3

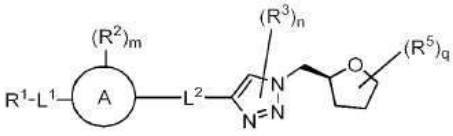
[0213]

[0214] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

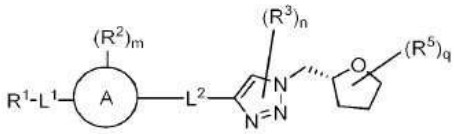
[0215] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-h-1, I-h-2, 또는 I-h-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 푸라닐인 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



I-h-1



I-h-2

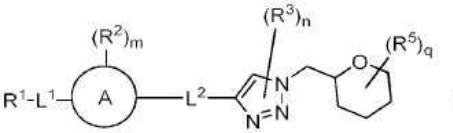


I-h-3

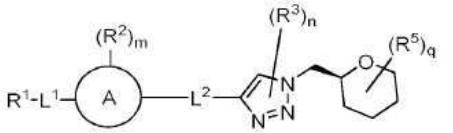
[0216]

[0217] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

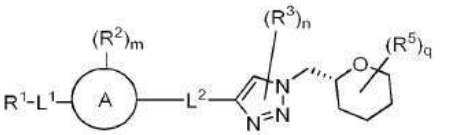
[0218] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-i-1, I-i-2, 또는 I-i-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며 X가 테트라하이드로피라닐인 화학식 I의 화합물을 제공한다:



I-i-1



I-i-2



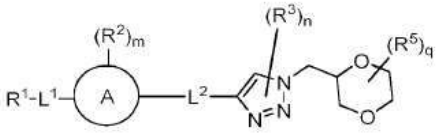
I-i-3

[0219]

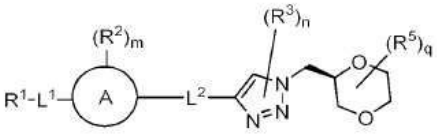
[0220] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-j-1, I-j-2, 또는 I-j-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되

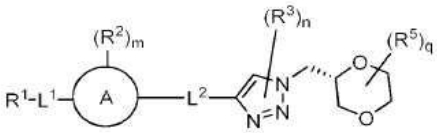
는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 1,4-디옥사닐인 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



I-j-1



I-j-2

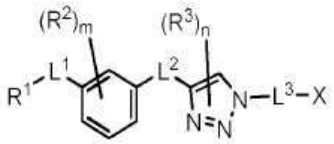


I-j-3

[0222]

[0223] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0224] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-k-1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, 고리 A가 페닐이며, L^2가 -O-, -N(H)-, -N(Ac)-, $-N(CH_3)-$, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로부터 선택되는 화학식 I의 화합물을 제공한다:

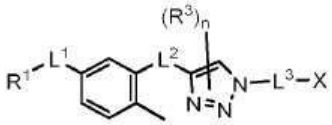


I-k-1

[0225]

[0226] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0227] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-k-2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

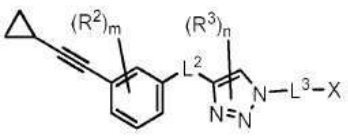


I-k-2

[0228]

[0229] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^3, X, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0230] 특정 실시양태에서, 상기 화학식의 화합물은 하기 화학식 I-k-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



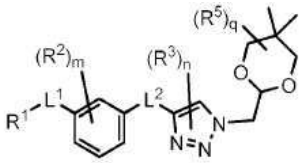
I-k-3

[0231]

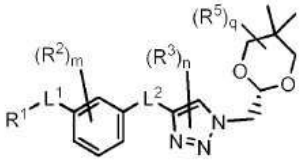
[0232] 상기 식에서, L^3, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시

양태에서 설명된 바와 같다.

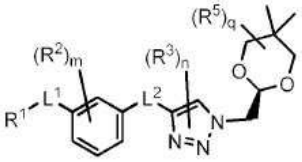
[0233] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-k-4, I-k-5, 또는 I-k-6의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-k-4

[0234] 

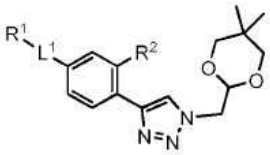
I-k-5



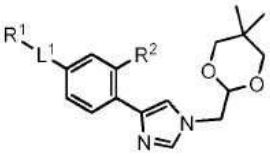
I-k-6

[0235] 상기 식에서, L^1, R^1, R^2, R^3, R^5, m, q, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 특정 실시양태에서, I-k-5 및 I-k-6에서 q는 0이 아니며 R^5는 수소가 아니다.

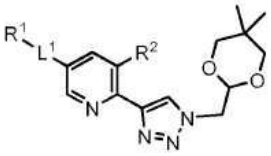
[0236] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-l-1, I-l-2, 또는 I-l-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0237] 

I-l-1

[0238] 

I-l-2



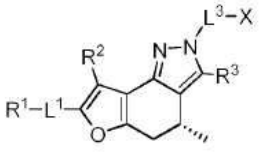
I-l-3

[0239] 상기 식에서, L^1, R^1, 및 R^2의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

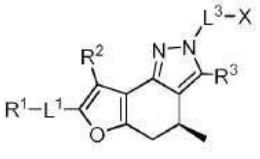
[0240] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-m-1, I-m-2, 또는 I-m-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-m-1

[0241] 

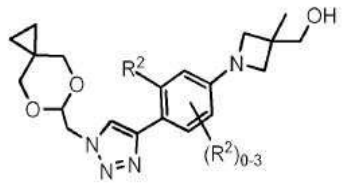
I-m-2



I-m-3

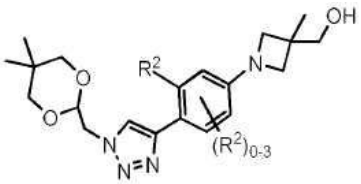
[0242] 상기 식에서, L^1, R^1, R^2, R^3, L^3, 및 X의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0243] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-n-1, I-n-2, 또는 I-n-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-n-1

[0244]



I-n-2

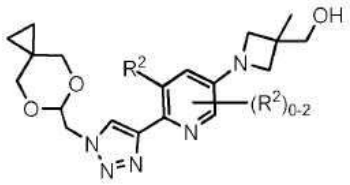


I-n-3

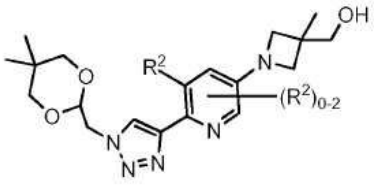
[0245]

[0246] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

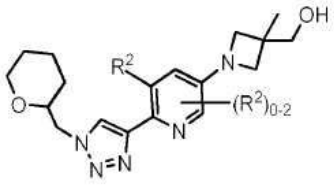
[0247] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-o-1, I-o-2, 또는 I-o-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-o-1



I-o-2

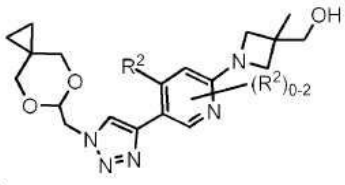


I-o-3

[0248]

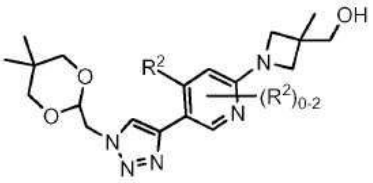
[0249] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측의 R^2는 H이고, 피리딘(고리 B)의 질소에 대해 메타 위치에 있는 R^2는 H가 아니다.

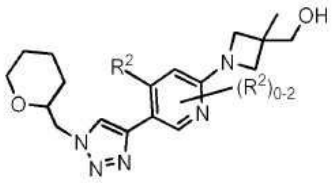
[0250] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-p-1, I-p-2, 또는 I-p-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0251]

I-p-1





I-p-2 I-p-3

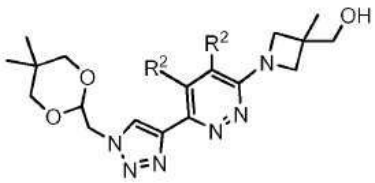
[0252]

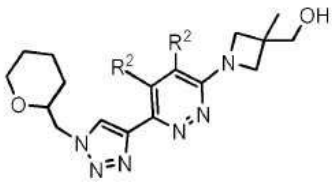
[0253] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 트리아졸로의 부착 지점에 대해 메타 위치(및 피리딘의 N에 대해 파라 위치)에 있는 R^2는 H가 아니다.

[0254] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-q-1, I-q-2, 또는 I-q-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-q-1



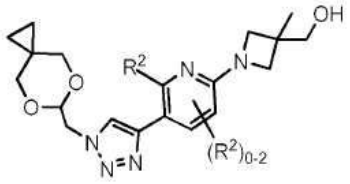


I-q-2 I-q-3

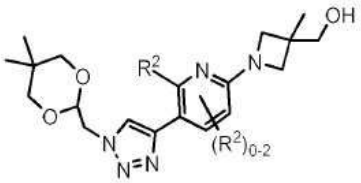
[0255]

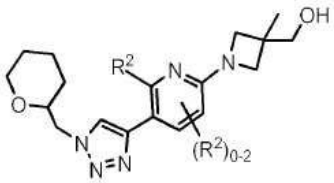
[0256] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 좌측에 있는 R^2는 H이다.

[0257] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-r-1, I-r-2, 또는 I-r-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-r-1





I-r-2 I-r-3

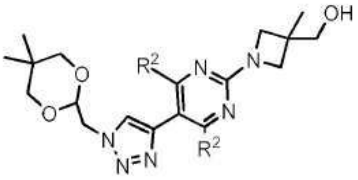
[0258]

[0259] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, (괄호 안의) 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2들은 H이고, 피리딘(고리 B)의 질

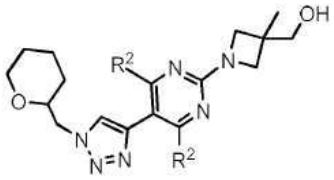
소에 대해 오르토 위치에 있는 R^2는 H가 아니다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 피리딘 N에 대해 오르토 위치에 있는 R^2는 메틸이다.

[0260] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-s-1, I-s-2, 또는 I-s-3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

I-s-1



I-s-2

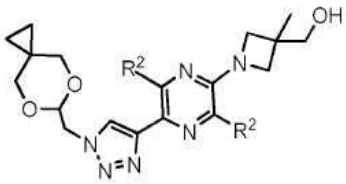


I-s-3

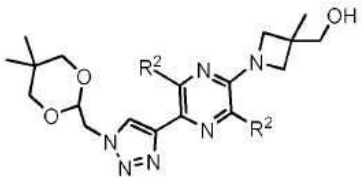
[0261]

[0262] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 (아래를 향하는) 우측 상의 R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 (위를 향하는) 좌측 상의 R^2는 H가 아니다.

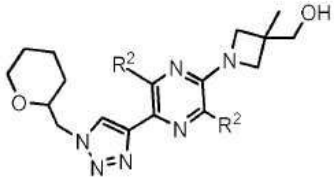
[0263] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-t-1, I-t-2, 또는 I-t-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-t-1



I-t-2

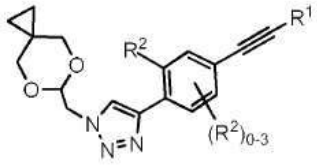


I-t-3

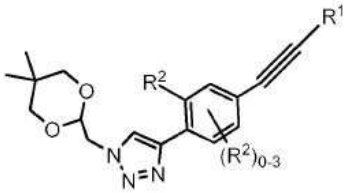
[0264]

[0265] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 우측 상의 R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 트리아졸로의 부착 지점에 대해 메타 위치에 있는 R^2는 H가 아니다.

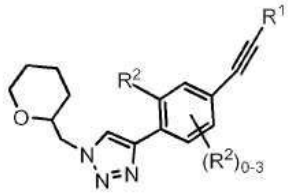
[0266] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-u-1, I-u-2, 또는 I-u-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-u-1



I-u-2

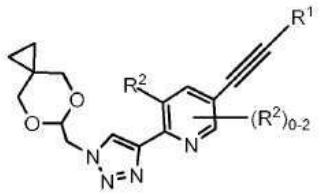


I-u-3

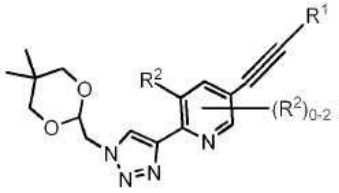
[0267]

[0268] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2들은 H이고, 트리아졸의 부착 지점에 대해 오르토 위치에 표시된 R^2는 H가 아니다.

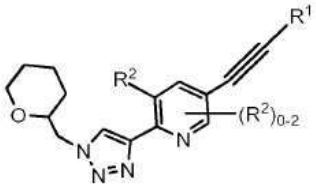
[0269] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-v-1, I-v-2,** 또는 **I-v-3** 의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-v-1



I-v-2

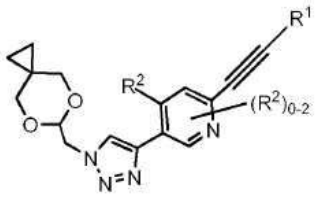


I-v-3

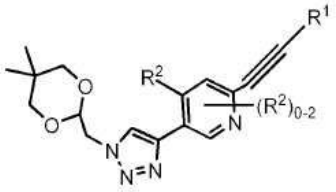
[0270]

[0271] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 -CH2OR 이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2들은 H이고, 피리딘(고리 B)의 질소에 대해 메타 위치에 있는 R^2는 H가 아니다.

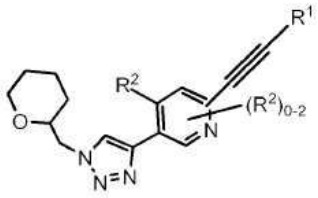
[0272] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-w-1, I-w-2,** 또는 **I-w-3**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-w-1



I-w-2

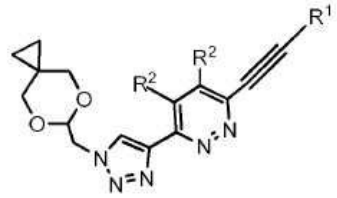


I-w-3

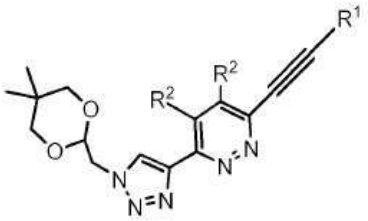
[0273]

[0274] 상기 식에서, R^2의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2들은 H이고, 피리딘의 질소에 대해 파라 위치에 있는 R^2는 H가 아니다.

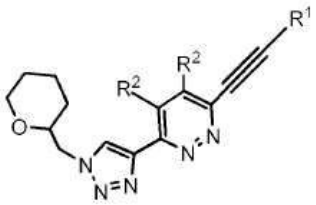
[0275] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-x-1, I-x-2, 또는 I-x-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-x-1



I-x-2

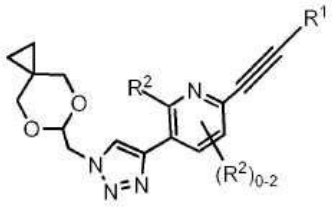


I-x-3

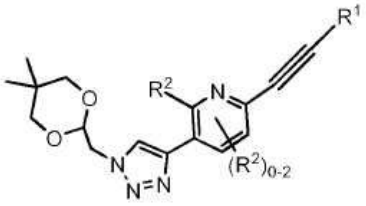
[0276]

[0277] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다.

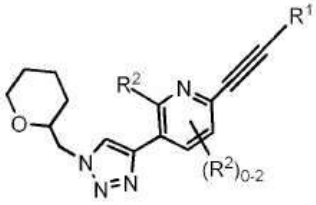
[0278] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-y-1, I-y-2, 또는 I-y-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-y-1



I-y-2

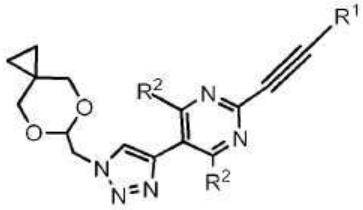


I-y-3

[0279]

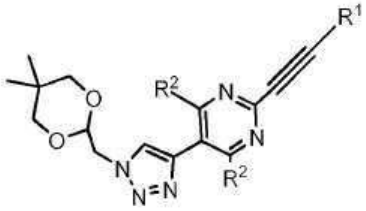
[0280] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 우측 상의 R^2들은 H이고, 피리딘의 질소에 대해 오르토 위치에 있는 R^2는 H가 아니다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다.

[0281] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-z-1**, **I-z-2**, 또는 **I-z-3**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

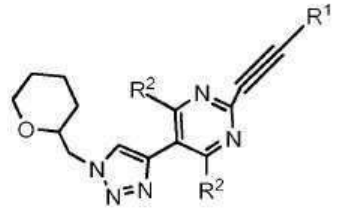


I-z-1

[0282]



I-z-2

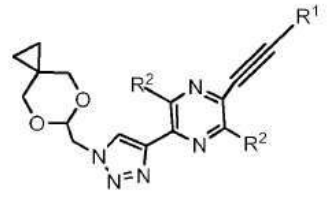


I-z-3

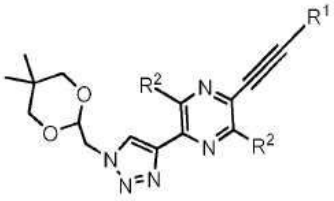
[0283]

[0284] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 우측 상의 R^2(아래를 향하는 R^2)는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다.

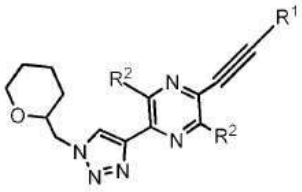
[0285] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-aa-1**, **I-aa-2**, 또는 **I-aa-3**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-aa-1



I-aa-2

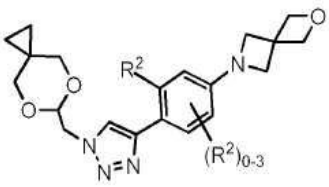


I-aa-3

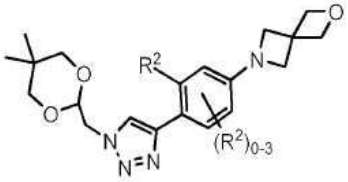
[0286]

[0287] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 우측 상의 R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1은 사이클로프로필 또는 $-CH_2OR$이다. 일부 실시양태에서, 이 R은 H 또는 메틸이다.

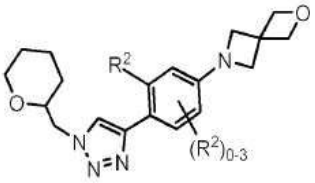
[0288] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-bb-1, I-bb-2, 또는 I-bb-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-bb-1



I-bb-2

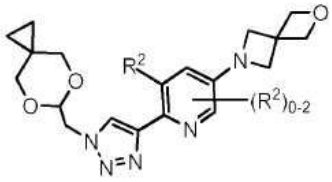


I-bb-3

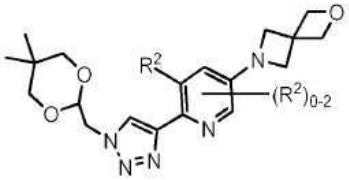
[0289]

[0290] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식의, 트리아졸 부착 위치에 대해 오르토 위치에 있는 R^2의 우측 상의 R^2들은 H이다.

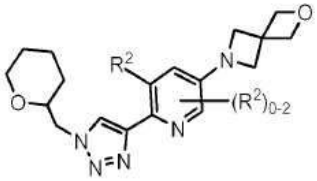
[0291] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-cc-1, I-cc-2, 또는 I-cc-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-cc-1



I-cc-2

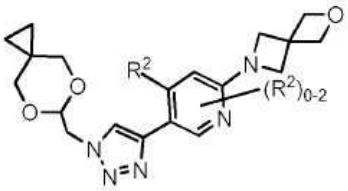


I-cc-3

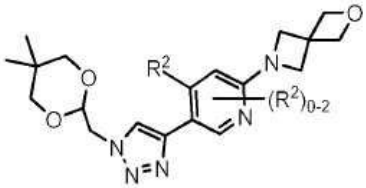
[0292]

[0293] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

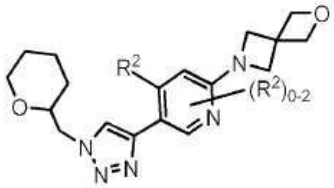
[0294] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-dd-1, I-dd-2, 또는 I-dd-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-dd-1



I-dd-2

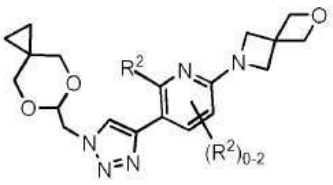


I-dd-3

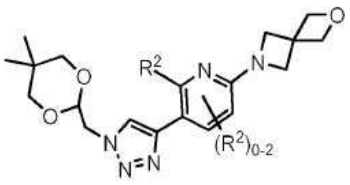
[0295]

[0296] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0297] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-ee-1, I-ee-2, 또는 I-ee-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-ee-1



I-ee-2

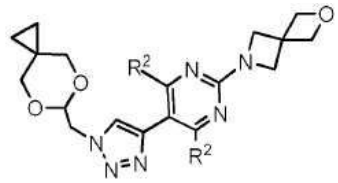


I-ee-3

[0298]

[0299] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식의, 피리딘 질소에 대해 오르토 위치에 있는 R^2의 우측 상의 0-2개의 R^2는 H이다.

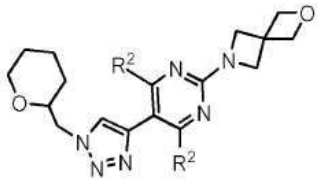
[0300] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-ff-1, I-ff-2, 또는 I-ff-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-ff-1



I-ff-2

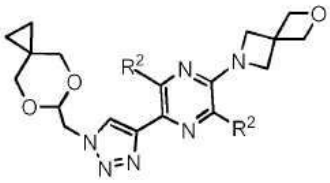


I-ff-3

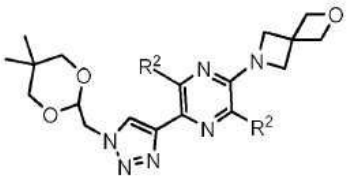
[0301]

[0302] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식의 R^2들의 (아래를 향하는) 우측 상의 R^2는 H이다.

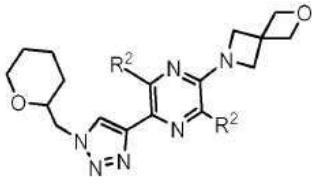
[0303] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-gg-1, I-gg-2, 또는 I-gg-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-gg-1



I-gg-2



I-gg-3

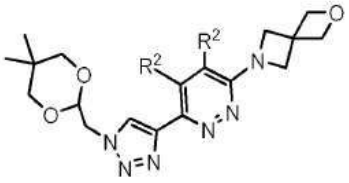
[0304]

[0305] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식의 R^2들의 우측 상의 R^2는 H이다.

[0306] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-hh-1, I-hh-2, 또는 I-hh-3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-hh-1



I-gg-2

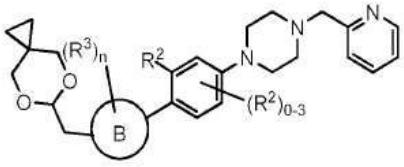


I-gg-3

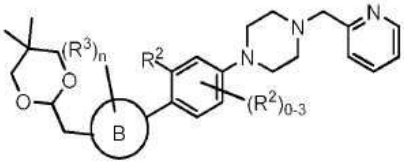
[0307]

[0308] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 R^2들의 우측 상의 R^2는 H이고, 트리아졸의 부착에 대해 오르토 위치에 있는 R^2는 H가 아니다.

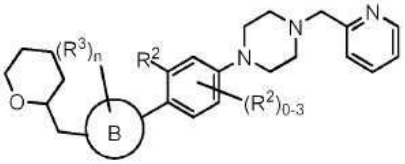
[0309] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-hh-1**, **I-hh-2**, 또는 **I-hh-3**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-hh-1

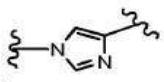


I-hh-2

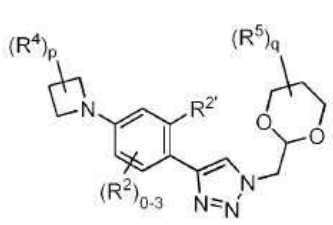


I-hh-3

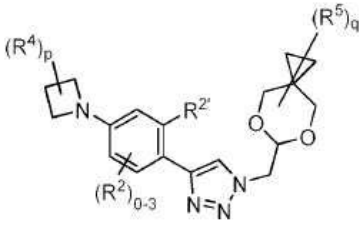
[0310]

[0311] 상기 식에서, 각각의 R^2는 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 현재 단락의 화학식에서 (고리 B로의 페닐 부착 지점에 대해 오르토 위치에 있는 R^2의) 우측으로의 0-3개의 R^2들은 H이다. 일부 실시양태에서, 고리 B의 페닐 부착 지점에 대해 오르토 위치에 있는 R^2는 H가 아니다. 일부 실시양태에서, 고리 B는  이다.

[0312] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 **I-ii-1** 또는 **I-ii-2**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-ii-1

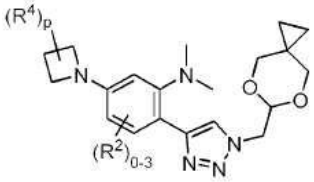


I-ii-2

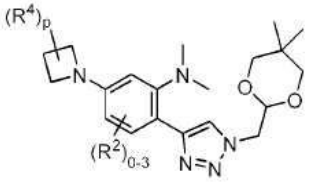
[0313]

[0314] 상기 식에서, $R^{2'}$는 R^{2}이다. 일부 실시양태에서, $R^{2'}$ 는 $-NR_2$이다. 일부 실시양태에서, $R^{2'}$는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0315] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-jj-1 또는 I-jj-2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



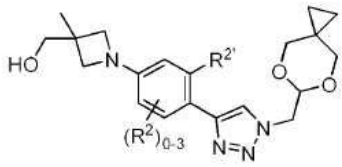
I-jj-1



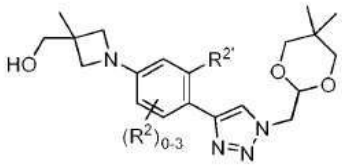
I-jj-2

[0316]

[0317] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-kk-1 또는 I-kk-2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-kk-1

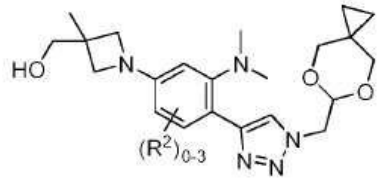


I-kk-2

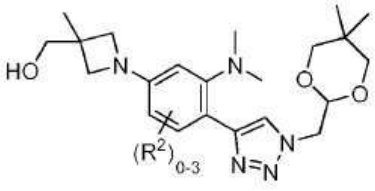
[0318]

[0319] 상기 식에서, $R^{2'}$는 R^{2}이다. 일부 실시양태에서, $R^{2'}$는 $-NR_2$이다. 일부 실시양태에서, $R^{2'}$는 $-N(CH_3)_2$이다.

[0320] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-ll-1 또는 I-ll-2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I-ll-1

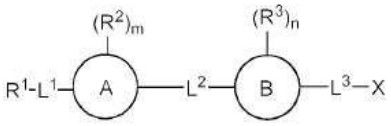


I-ll-2

[0321]

[0322] 일부 실시양태에서, 하나의 R^{2}은 F이다.

[0323] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-1*의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



I-1*

[0324]

[0325] 상기 식에서,

[0326] 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 또는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이고;

[0327] 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이고;

[0328] R^1은 (i) 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 페닐; 및 C_{1-6} 지방족; 및 (ii) 수소로부터 선택되고; (i)의 각각은 p개의 R^4로 치환되고;

[0329] R^2, R^4, 및 R^5의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 중수소, R^z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이거나;

[0330] 2개의 R^2 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0331] 2개의 R^4 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0332] 2개의 R^5 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하고;

[0333] 2개의 R^2 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

[0334] 2개의 R^4 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하거나;

[0335] 2개의 R^5 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성하고;

[0336] 각각의 경우의 R^z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0337] R^3은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 지방족 기이거나;

[0338] 2개의 R^3 기는 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성하거나;

[0339] R^2 기 및 R^3 기는 선택적으로 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성하고;

[0340] L^1은

[0341] (a) 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는

[0342] (b) 공유 결합 중 하나이고;

[0343] 각각의 -Cy-는 독립적으로, 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이고;

[0344] L^2는 공유 결합, 또는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고;

[0345] L^3은

[0346] (a) 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는, C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는

[0347] (b) 공유 결합 중 하나이고;

[0348] X는

[0349] (c) 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐; 또는

[0350] (d) $-CH_2(OR)$, -CH(R)(OR), 또는 $-C(R)_2(OR)$ 중 하나이고; (a)의 각각은 q개의 R^5로 치환되거나;

[0351] 각각의 경우의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이거나;

[0352] 동일한 질소 상의 2개의 R 기는 선택적으로 질소와 함께 취해져서, 질소 이외에, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 4-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0353] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

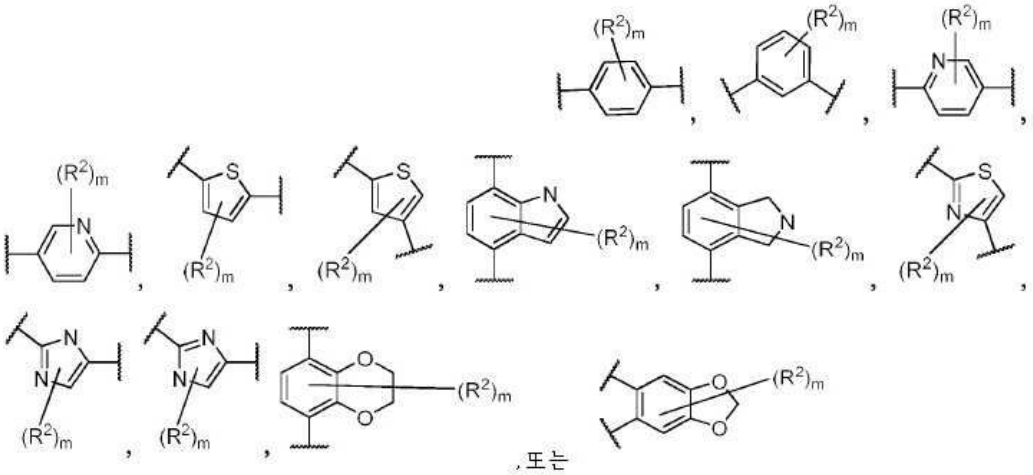
[0354] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0355] p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0356] q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0357] 화학식 I-1*의 화합물은 보다 구체적으로 정의될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다.

[0358] 일부 실시양태에서, 고리 A는

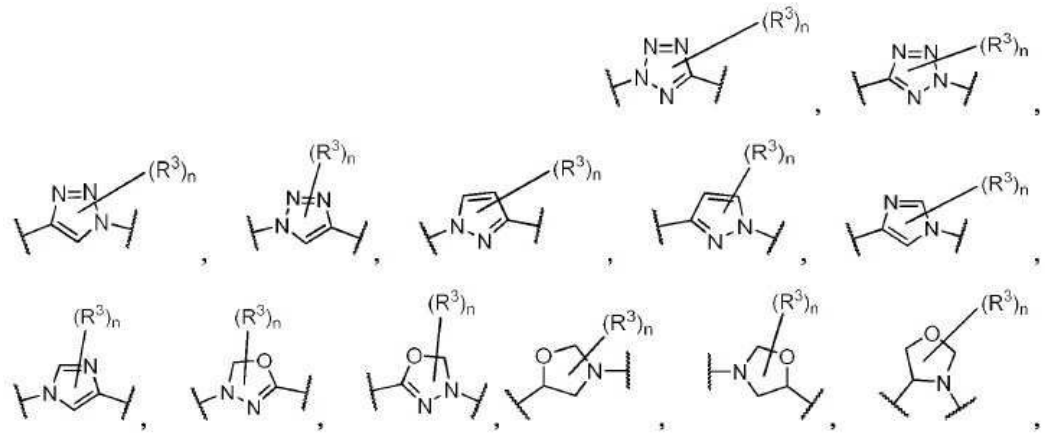


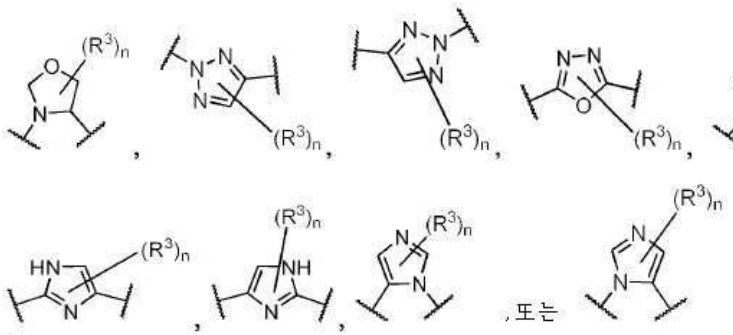
이다.

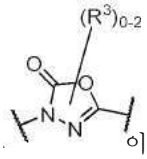
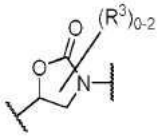
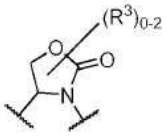
[0359] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0360] 일부 실시양태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 5원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다.

[0361] 일부 실시양태에서, 고리 B는



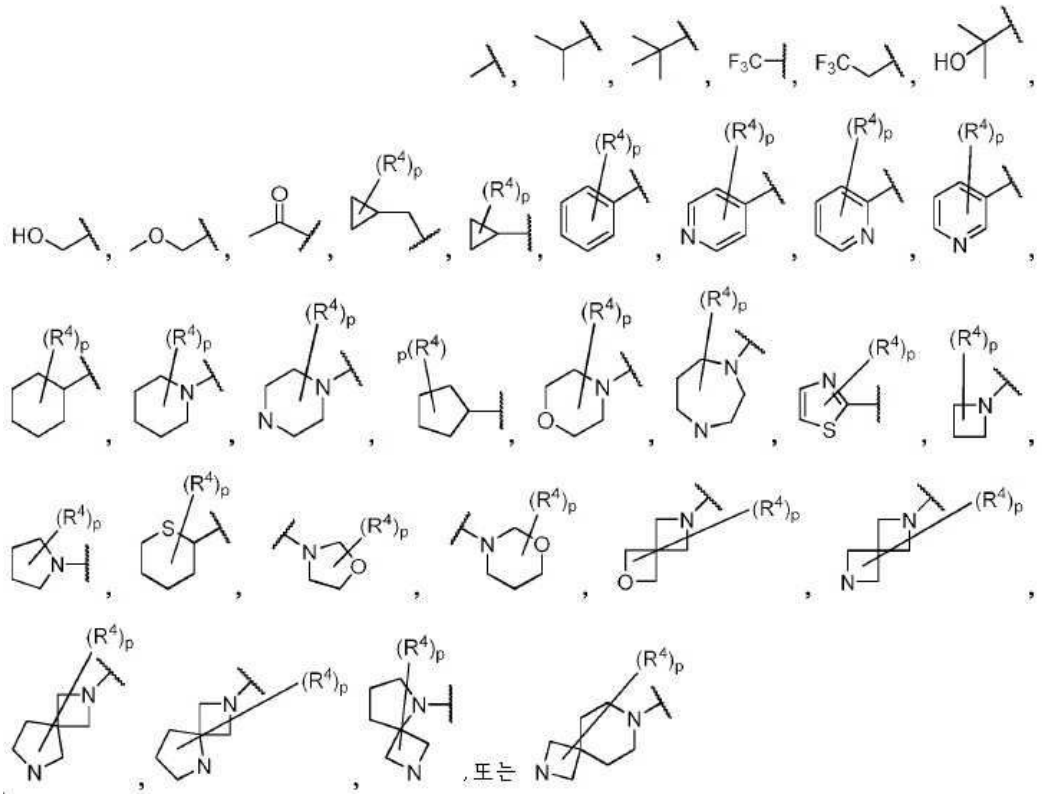
[0362] 
, 또는 이다.

[0363] 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는 
이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는 
이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, 고리 B는 
이다.

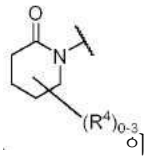
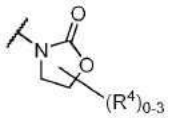
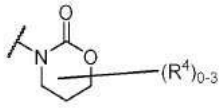
[0364] 일부 실시양태에서, 고리 B는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

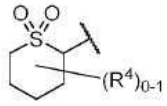
[0365] 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은, p개의 R^4로 치환된, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^1은 p개의 R^4로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 실시양태에서, R^1은 p개의 R^4로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다.

[0366] 일부 실시양태에서, R^1은



이다.

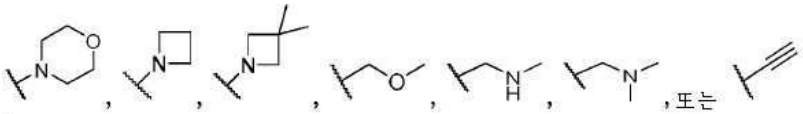
[0367] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, R^1은  이다.

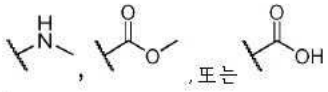
[0368] 일부 실시양태에서, 두 세트의 R^4 기는 함께 취해져서 각각 =O를 형성하고, R^1은  이다.

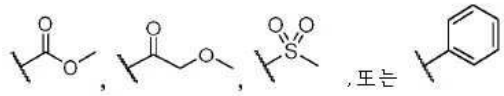
[0369] 일부 실시양태에서, R^1은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0370] 일부 실시양태에서, R^2는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(CN)$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N=S(O)R_2$, $-S(NR)(O)R$, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, $-Si(OR)R_2$, $-SiR_3$, $-P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 $-P(O)R_2$이다.

[0371] 일부 실시양태에서, R^2는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 플루오로, 클로로, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

-OCH_2CH_2OH, -CH_2CF_3, -$C(O)CH_3$, -$S(O)CH_3$, -$S(O)_2CH_3$, -OiPr, -SCH_3, -CN, -$C(O)NH_2$, -$C(O)OCH_3$, -CH_2OH, -CH_2CN, -CO_2H, -OCF_3, -$OCHF_2$,  ,  , 또는 이다. 일부 실시양태에서, R^2는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0372] 일부 실시양태에서, R^4는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(CN)$, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -$Si(OR)R_2$, -SiR_3, -$P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 -$P(O)R_2$이다. 일부 실시양태에서, R^4는 메틸, 플루오로, -OCH_3, -$N(CH_3)_2$, -OH, -CF_3, -$C(O)NH_2$, -CN,  , 또는 이다. 일부 실시양태에서, R^4는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0373] 일부 실시양태에서, R^5는 수소, 중수소, R^Z, 할로겐, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -$S(O)NR_2$, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(CN)$, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)C(NR)NR_2$, -$N(R)NR_2$, -$N(R)S(O)_2NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$N=S(O)R_2$, -S(NR)(O)R, -N(R)S(O)R, -N(R)CN, -$Si(OR)R_2$, -SiR_3, -$P(O)(R)NR_2$, -P(O)(R)OR 또는 -$P(O)R_2$이다. 일부 실시양태에서, R^5는 메틸, 플루오로,  ,  , 또는 이다.

[0374] 일부 실시양태에서, R^5는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0375] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 기가 함께 취해져서 =O를 형성한다. 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^4 기가 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기가 함께 취해져서 =O를 형성한다. 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 2개의 R^5 기가 선택적으로 함께 취해져서 =O를 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기가 함께 취해져서 =O를 형성한다.

[0376] 일부 실시양태에서, 2개의 R^2 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0377] 일부 실시양태에서, 2개의 R^4 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0378] 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 융합 고리를 형성한다.

[0379] 일부 실시양태에서, R^z는 C_{1-6} 지방족; 페닐; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 고리; 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기로부터 선택된다.

[0380] 일부 실시양태에서, R^z는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0381] 일부 실시양태에서, R^3은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^3은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 기이다.

[0382] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸이다.

[0383] 일부 실시양태에서, R^3은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

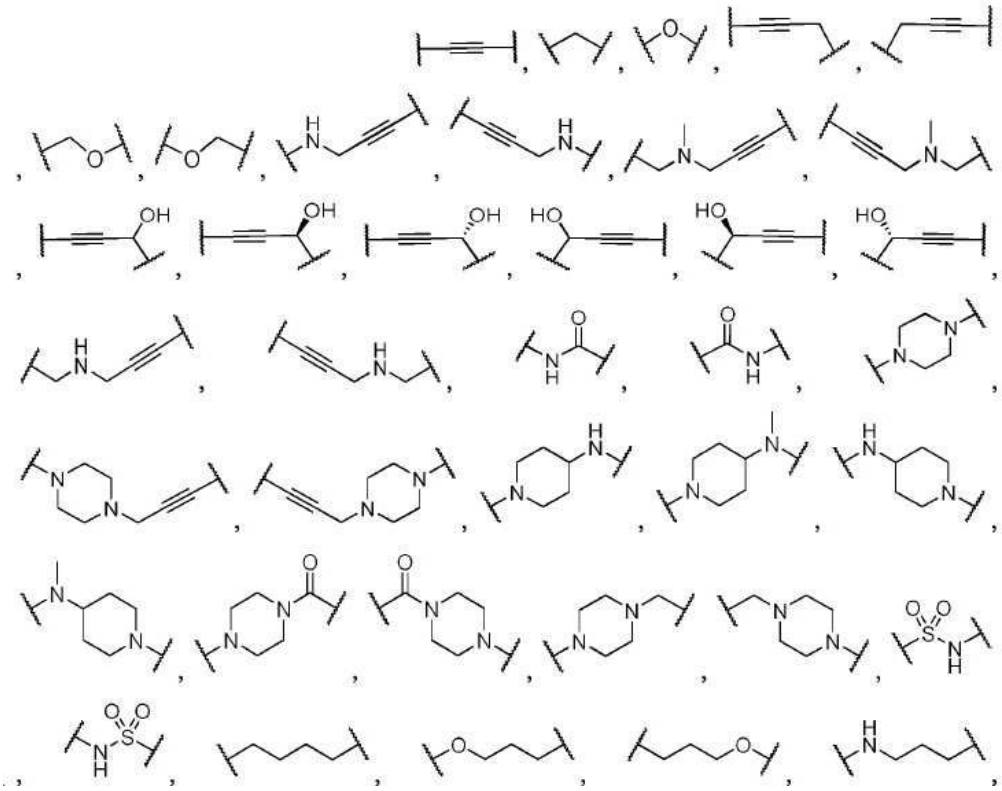
[0384] 일부 실시양태에서, 2개의 R^3 기는 함께 취해져서 =O를 형성한다.

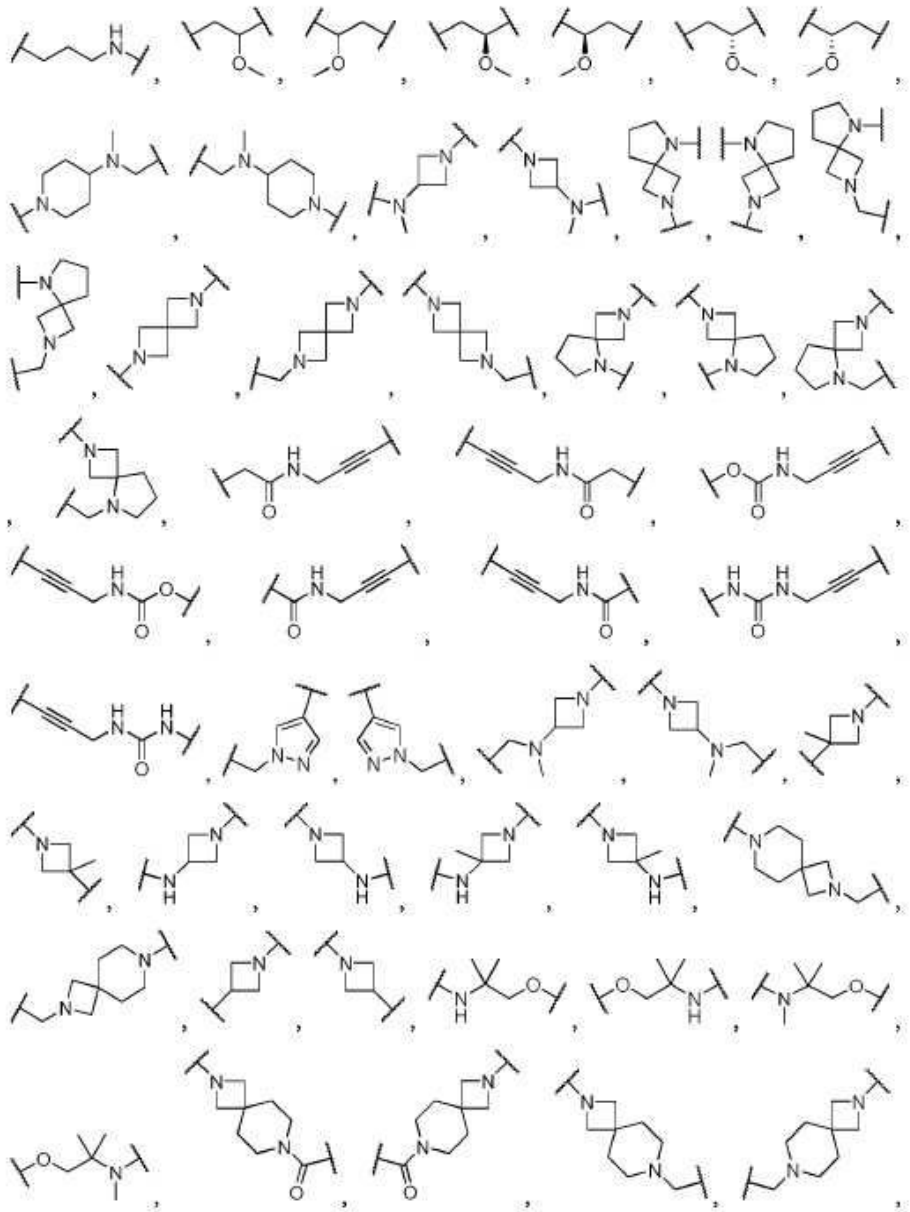
[0385] 일부 실시양태에서, R^2 기 및 R^3 기는 이것들의 개재되는 원자와 함께 취해져서, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원의 포화 또는 부분 불포화 융합 고리를 형성한다.

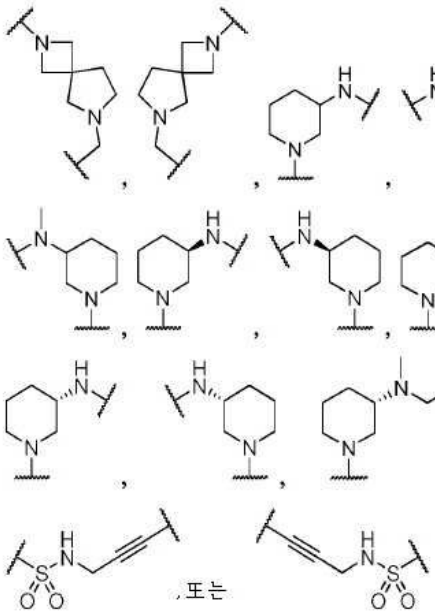
[0386] 일부 실시양태에서, L^1은 (a) 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬; 또는 (b) 공유 결합 중 하나이다. 일부 실시양태에서, L^1은, 사슬의 1-3개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -Cy-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-6}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0387] 일부 실시양태에서, L^1은 공유 결합이다.

[0388] 일부 실시양태에서, L^1은



[0389] 

[0390] 
, 또는

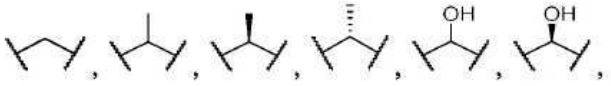
이다.

[0391] 일부 실시양태에서, L^1은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0392] 일부 실시양태에서, -Cy-는 페닐렌; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원의 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴렌; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 7-11원의 포화 또는 부분 불포화 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릴렌; 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 헤테로아릴렌으로부터 선택된 선택적으로 치환된 2가 고리이다. 일부 실시양태에서, -Cy-는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0393] 일부 실시양태에서, L^2는 공유 결합, 또는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다. 일부 실시양태에서, L^2는 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, L^2는 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0394] 일부 실시양태에서, L^2는



또는 

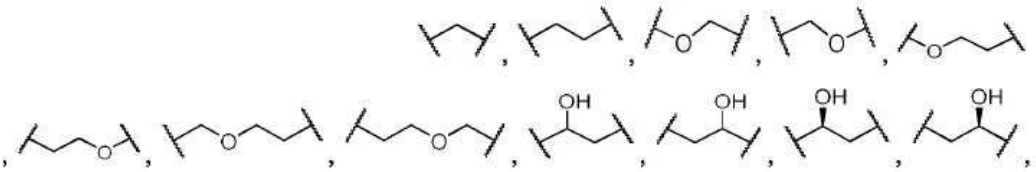
이다.

[0395] 일부 실시양태에서, L^2는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0396] 일부 실시양태에서, L^3은 사슬의 1-2개의 메틸렌 단위가 독립적으로 그리고 선택적으로 -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, -CH(OR)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$로 대체되는 C_{1-4}의 2가 직선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이다.

[0397] 일부 실시양태에서, L^3은 공유 결합이다.

[0398] 일부 실시양태에서, L^3은



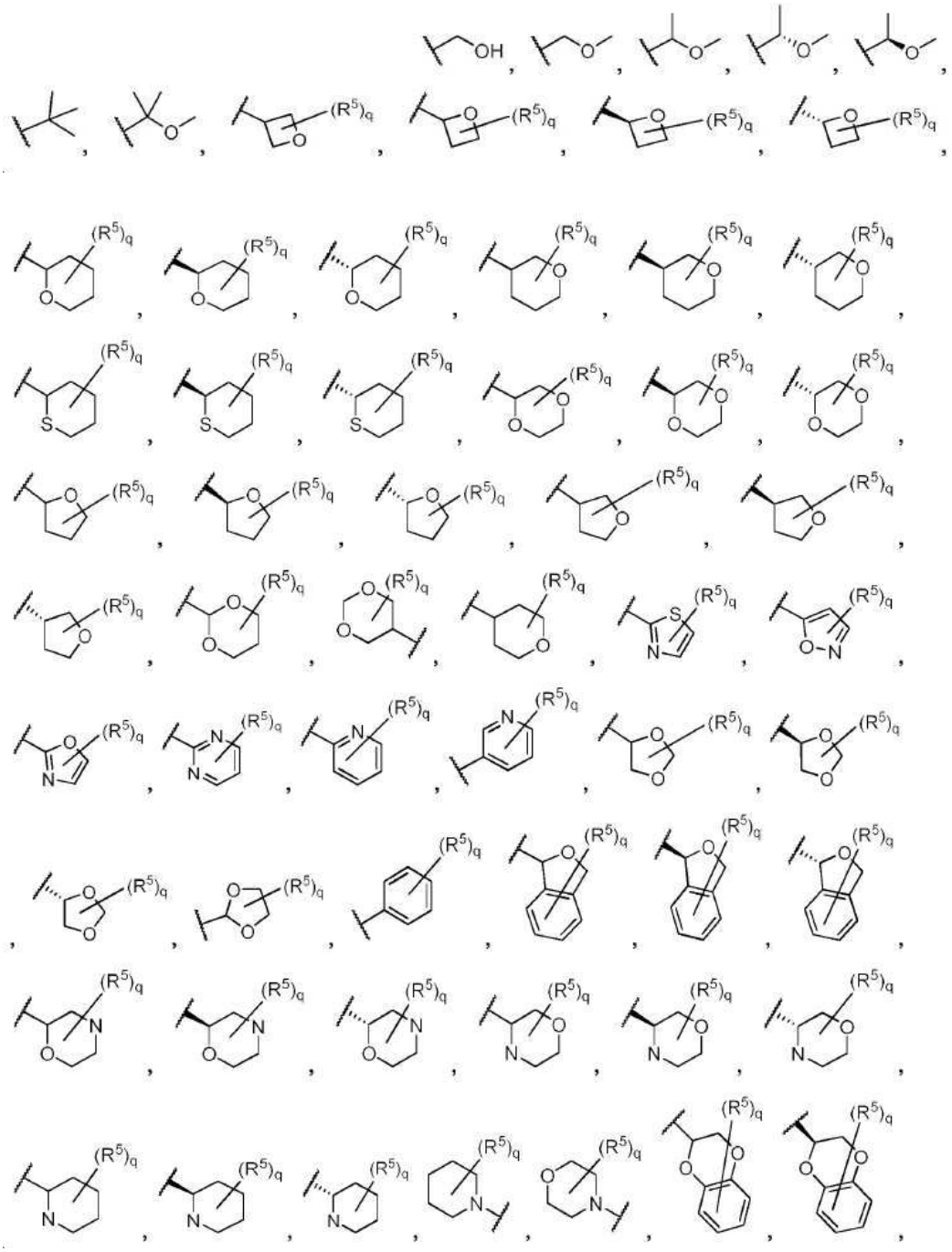
또는 

이다.

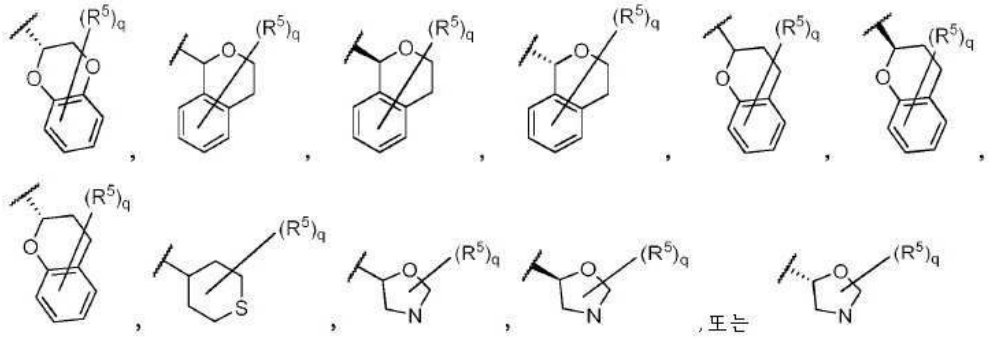
[0399] 일부 실시양태에서, L^3은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0400] 일부 실시양태에서, X는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 부분 방향족 또는 헤테로방향족 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 또는 페닐이고; 이의 각각은 q개의 R^5로 치환된다. 일부 실시양태에서, X는 $-CH_2(OR)$, -CH(R)(OR), 또는 $-C(R)_2(OR)$이다.

[0401] 일부 실시양태에서, X는



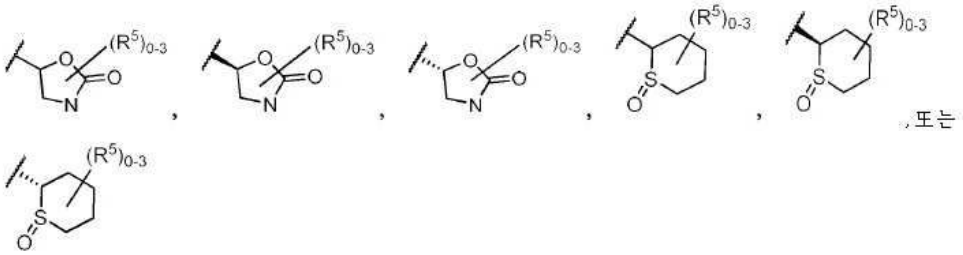
[0402]



[0403]

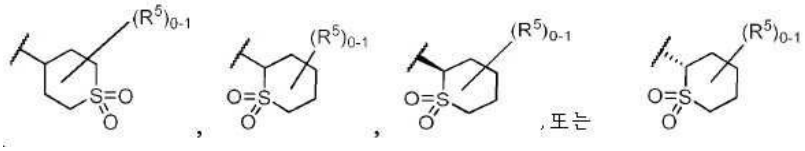
[0404] 이다.

[0405] 일부 실시양태에서, 2개의 R^5 기는 함께 취해져서 =O를 형성하고, X는



이다.

[0406] 일부 실시양태에서, 두 세트의 R^5 기는 함께 취해져서 각각 =O를 형성하고, X는



이다. 일부 실시양태에서, X는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0407] 일부 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 C_{1-6} 지방족; 페닐; 8-10원의 바이사이클릭 아릴 고리, 3-7원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 고리; 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원의 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원의 모노사이클릭 헤테로아릴 고리; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1-5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이다.

[0408] 일부 실시양태에서, 동일한 질소 상의 2개의 R 기는 질소와 함께 취해져서, 질소 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 4-7원의 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0409] 일부 실시양태에서, R은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

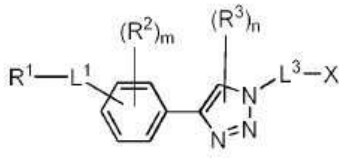
[0410] 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 4이다. 일부 실시양태에서, m은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0411] 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다. 일부 실시양태에서, n은 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0412] 일부 실시양태에서, p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 4이다. 일부 실시양태에서, p는 5이다. 일부 실시양태에서, p는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0413] 일부 실시양태에서, q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, q는 0이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 4이다. 일부 실시양태에서, q는 5이다. 일부 실시양태에서, q는 아래의 **표 1**에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0414] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 **I-a***의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 A가 페닐이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 **I-1***의 화합물을 제공한다:



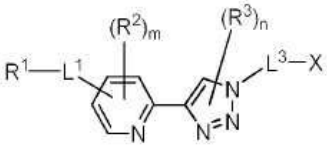
I-a*

[0415]

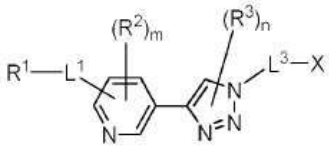
[0416] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원

의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

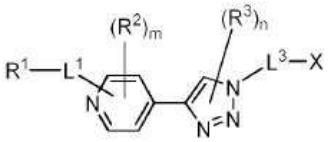
[0417] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-b-1*, I-b-2*, 또는 I-b-3*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 A가 피리딜이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:



I-b-1*



I-b-2*

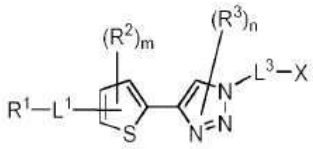


I-b-3*

[0418]

[0419] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0420] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-c*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 A가 티오페닐이고, 고리 B가 트리아졸릴이며, L^2가 공유 결합인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:

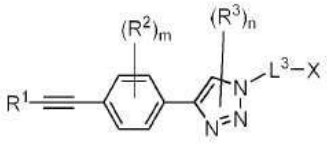


I-c*

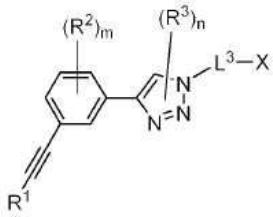
[0421]

[0422] 상기 식에서, L^1, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0423] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-f-1*, I-f-2*, I-f-3*, I-f-4*, I-f-5*, I-f-6*, I-f-7*, I-f-8*, 또는 I-f-9*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 L^1이 아세틸레닐이고, L^2가 공유 결합이며, 고리 A가 페닐, 티오페닐, 또는 피리딜이고, 고리 B가 트리아졸릴인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:

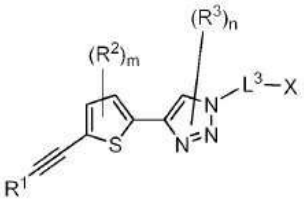


I-f-1*

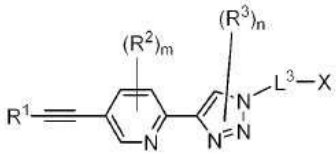


I-f-2*

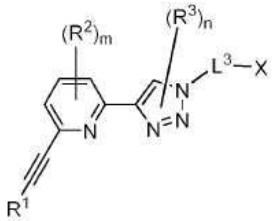
[0424]



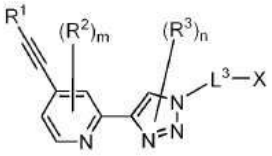
I-f-3*



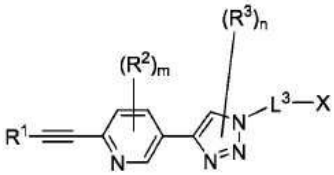
I-f-4*



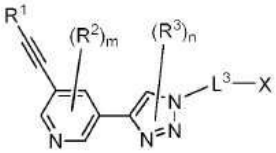
I-f-5*



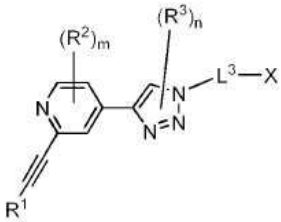
I-f-6*



I-f-7*



I-f-8*

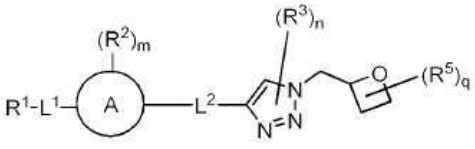


I-f-9*

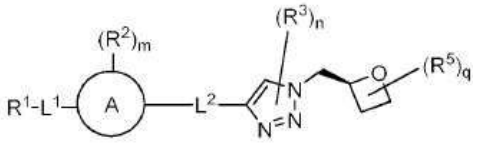
[0425]

[0426] 상기 식에서, L^3, R^1, R^2, R^3, X, m, 및 n의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

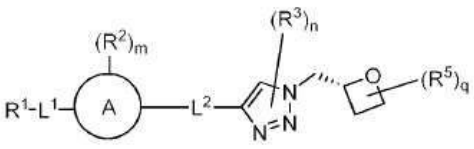
[0427] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-g-1*, I-g-2*, 또는 I-g-3*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 옥세타닐인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:



I-g-1*



I-g-2*

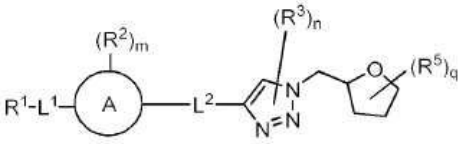


I-g-3*

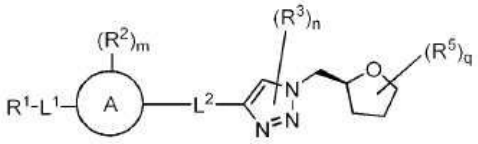
[0428]

[0429] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

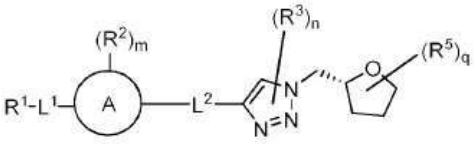
[0430] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-h-1*, I-h-2*, 또는 I-h-3*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 푸라닐인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:



I-h-1*



I-h-2*

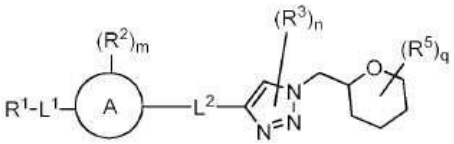


I-h-3*

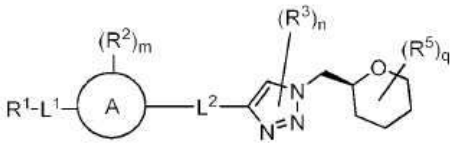
[0431]

[0432] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

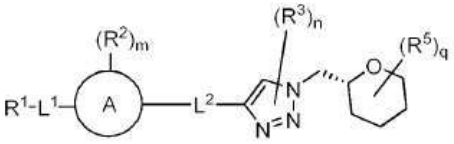
[0433] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-i-1*, I-i-2*, 또는 I-i-3*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 테트라하이드로피라닐인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:



I-i-1*



I-i-2*

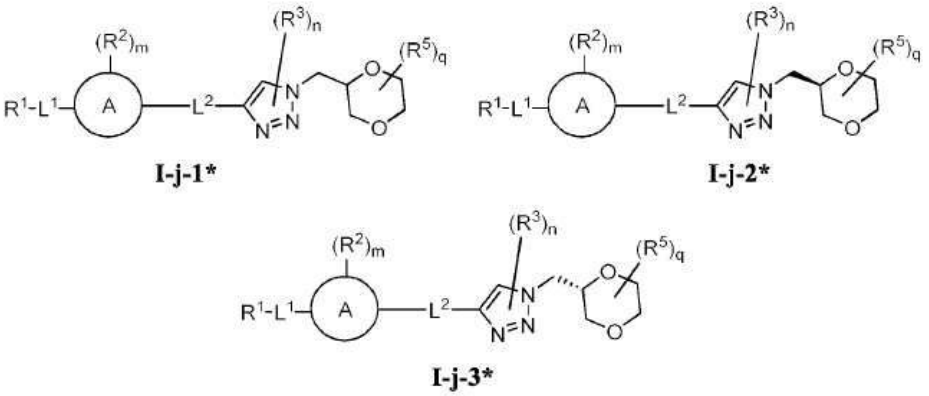


I-i-3*

[0434]

[0435] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0436] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I-j-1*, I-j-2*, 또는 I-j-3*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하도록 고리 B가 트리아졸릴이고, L^3이 메틸렌이며, X가 1,4-디옥사닐인 화학식 I-1*의 화합물을 제공한다:



I-j-1*　　I-j-2*

I-j-3*

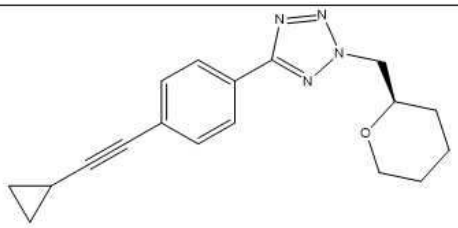
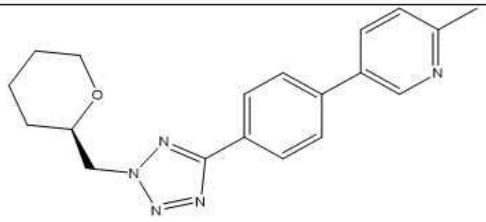
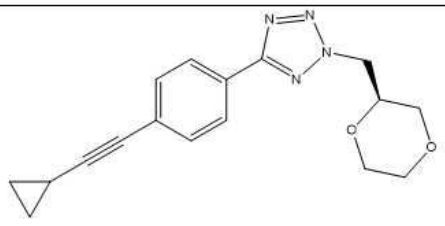
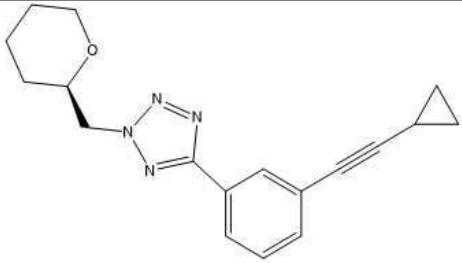
[0437]

[0438] 상기 식에서, L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^5, m, n, 및 q의 각각은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의된 바와 같고 본원의 실시양태에서 설명된 바와 같다.

[0439] 본 발명의 예시적인 화합물은 아래의 **표 1**에 명시되어 있다.

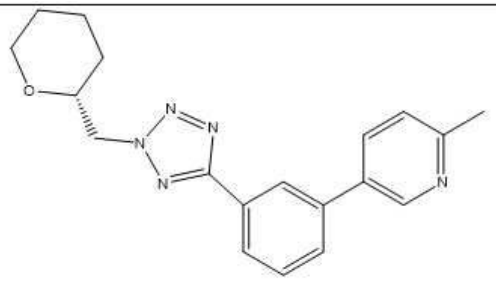
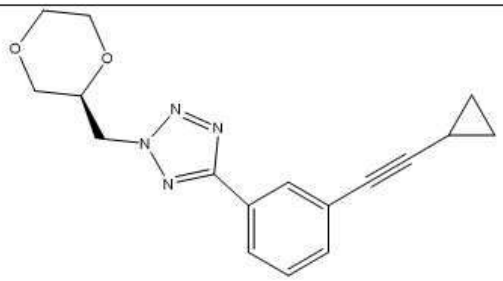
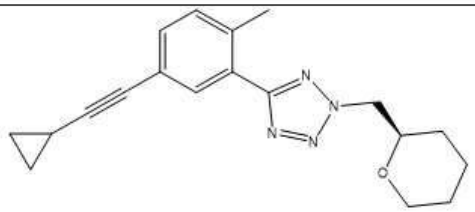
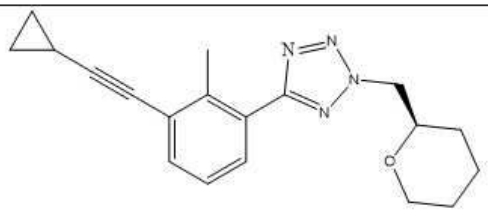
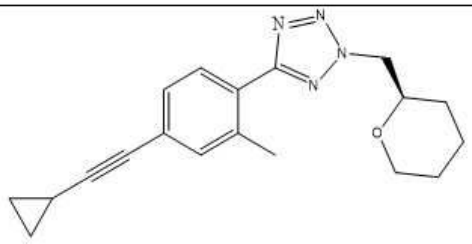
[0440] **선택된 화합물**

표 1

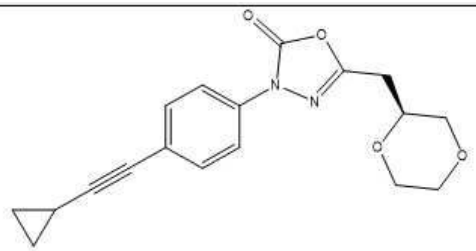
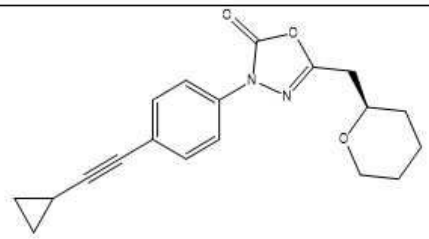
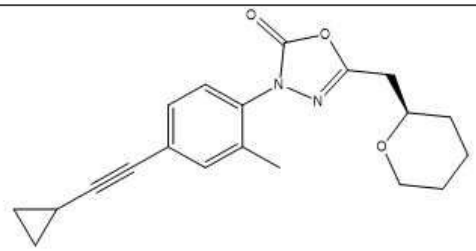
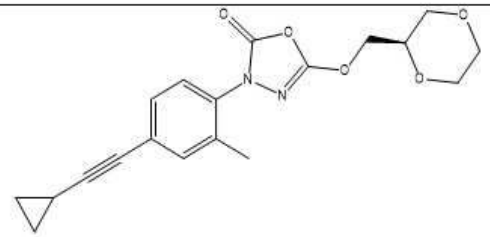
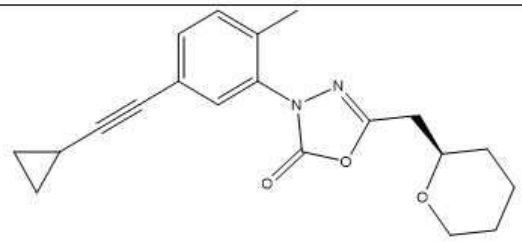
화합물	구조
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

[0441]

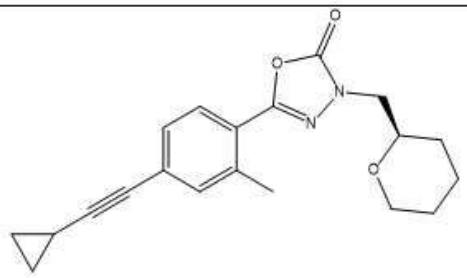
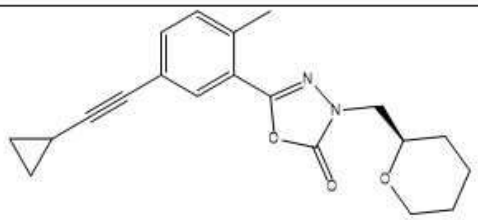
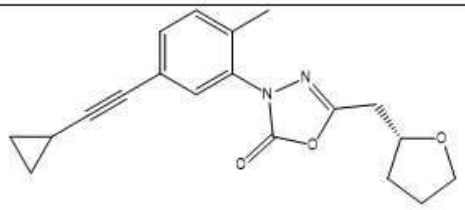
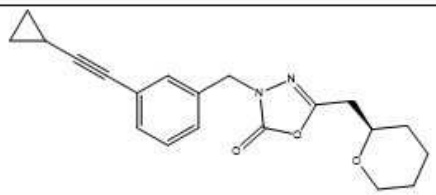
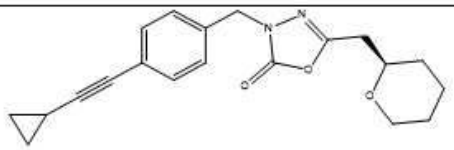
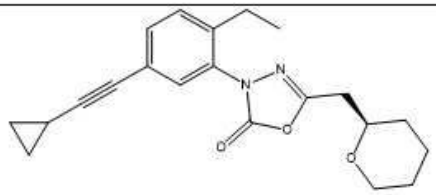
[0442]

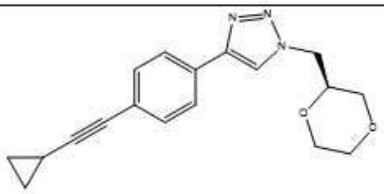
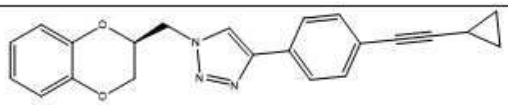
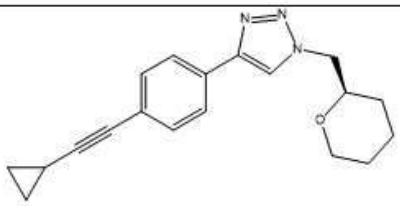
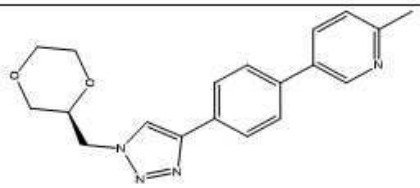
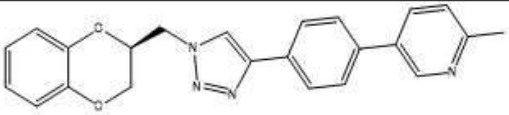
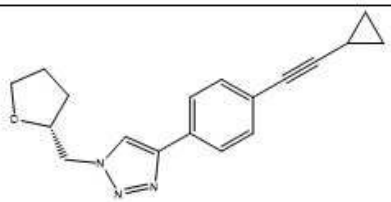
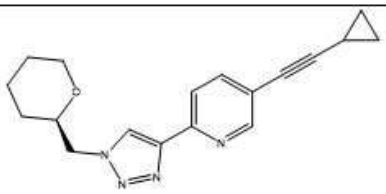
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

[0443]

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

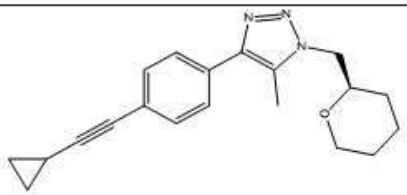
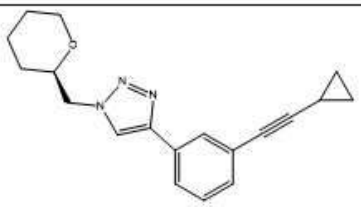
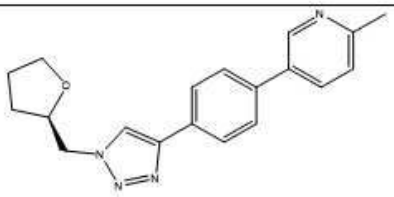
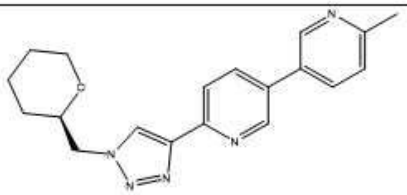
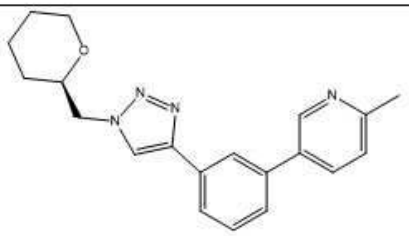
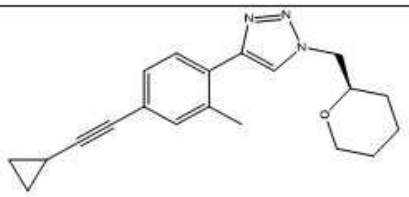
[0444]

I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

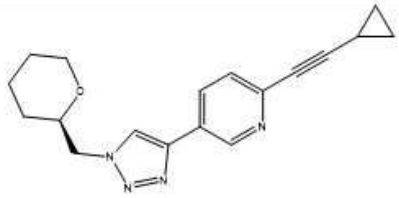
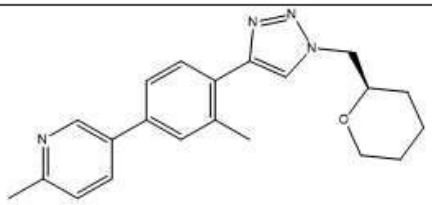
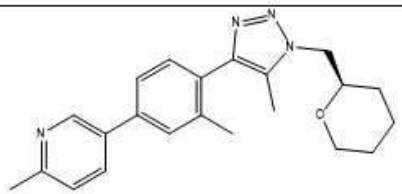
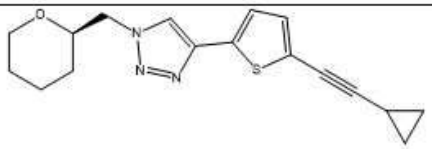
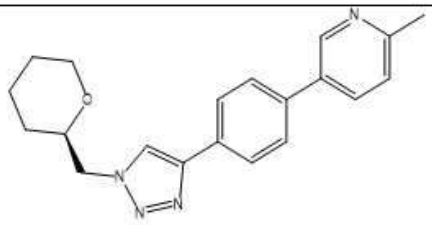
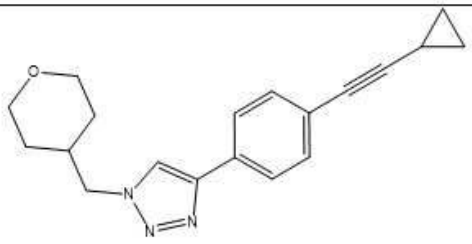
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

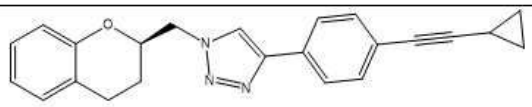
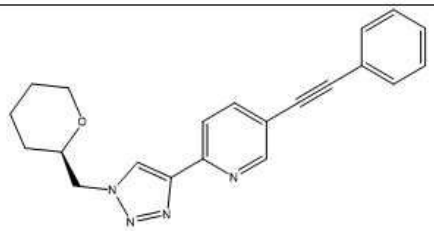
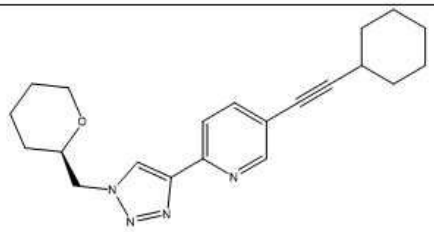
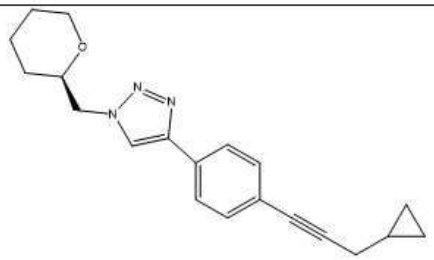
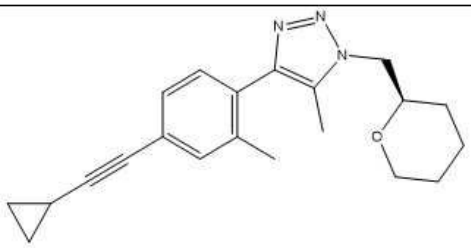
[0445]

[0446]

I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

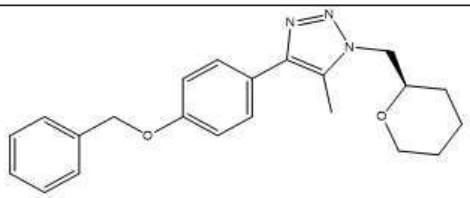
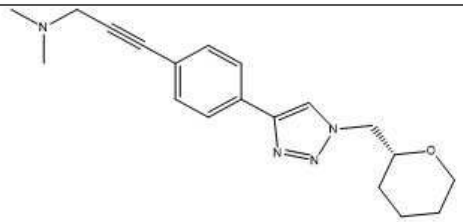
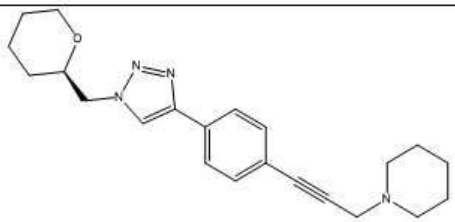
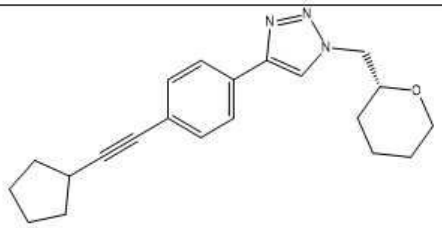
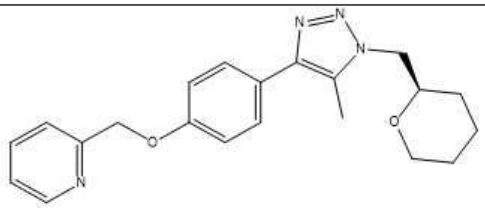
[0447]

I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

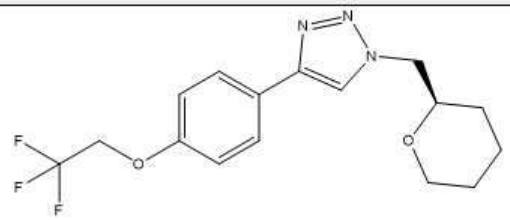
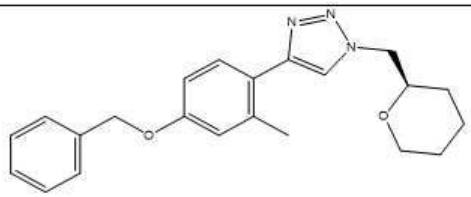
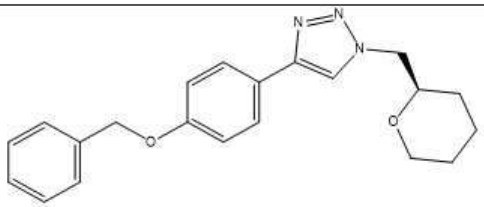
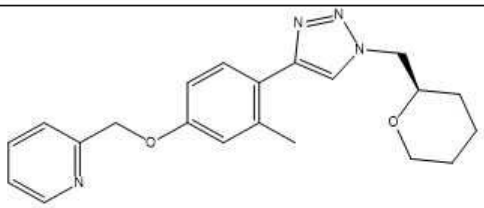
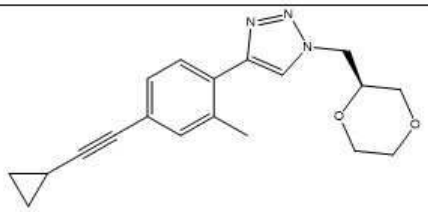
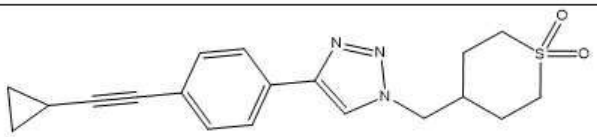
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

[0448]

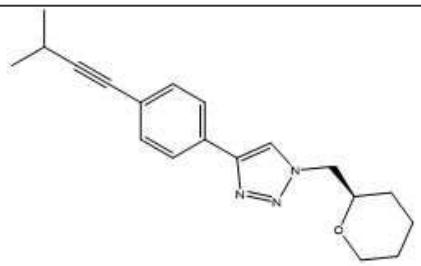
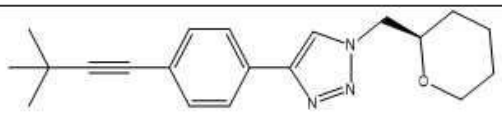
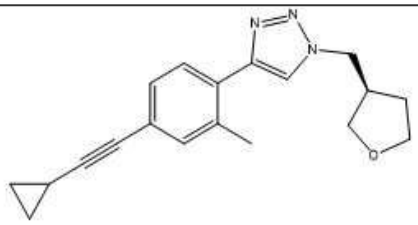
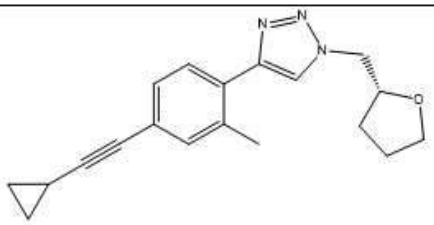
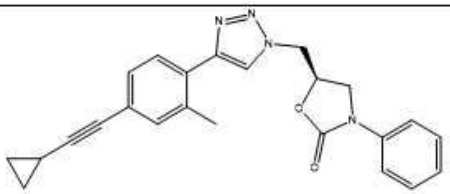
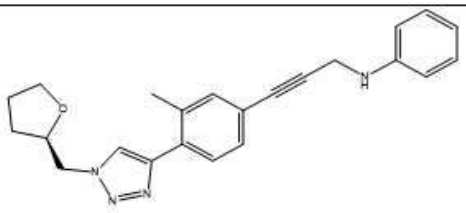
[0449]

I-46	
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

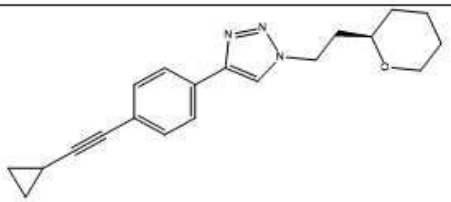
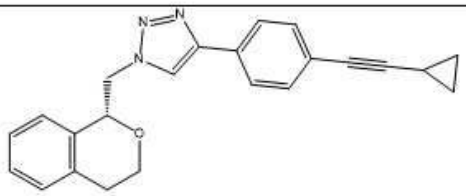
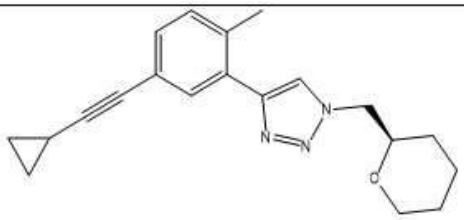
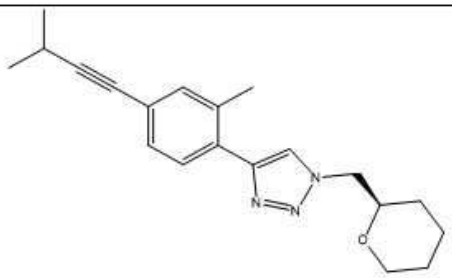
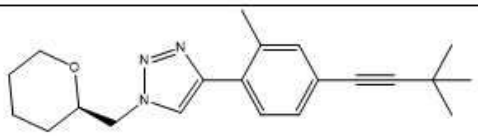
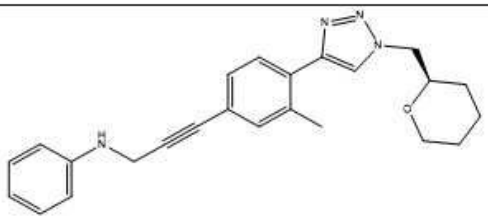
[0450]

I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	

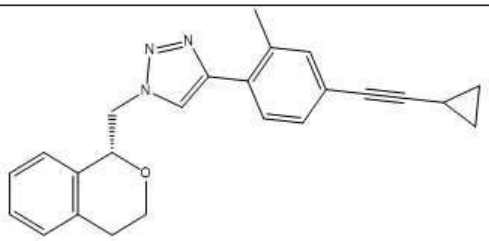
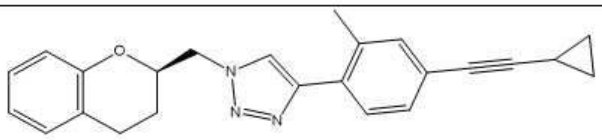
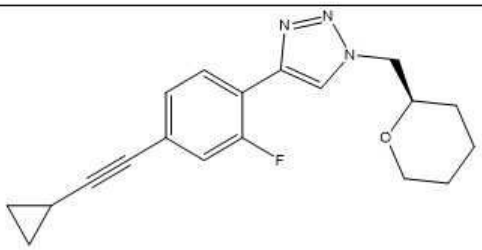
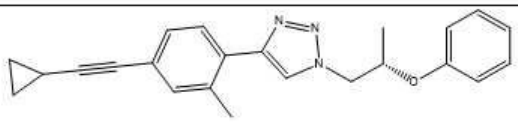
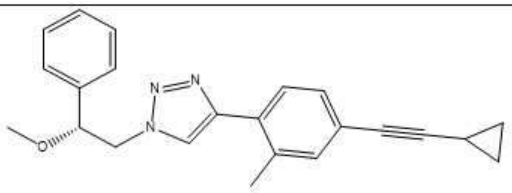
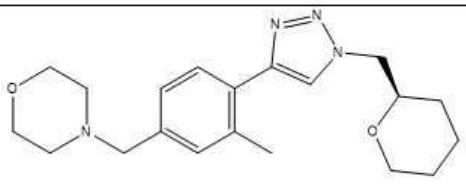
[0451]

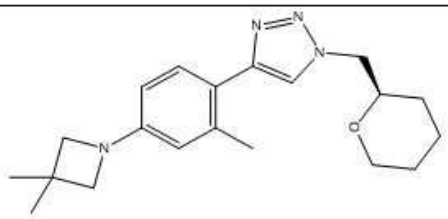
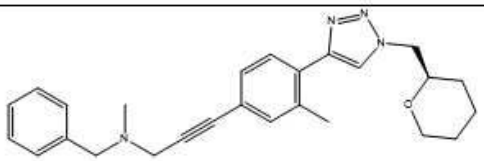
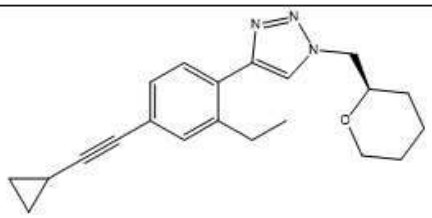
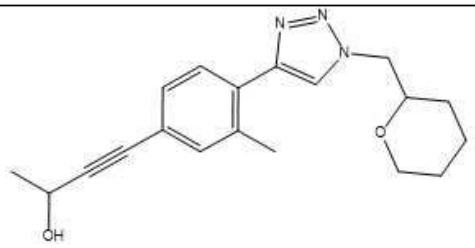
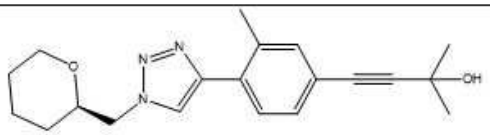
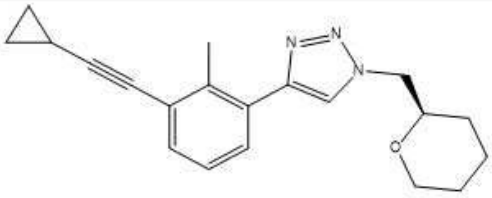
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

[0452]

I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	

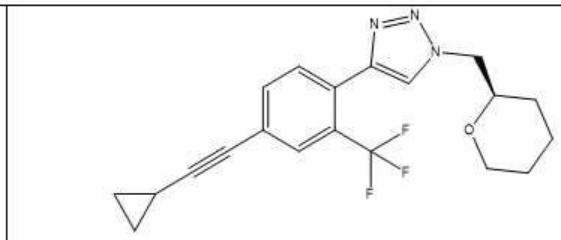
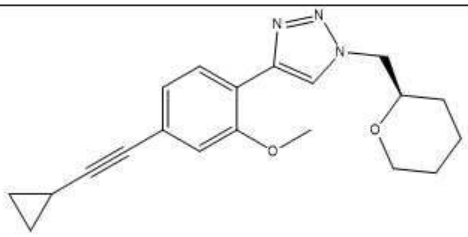
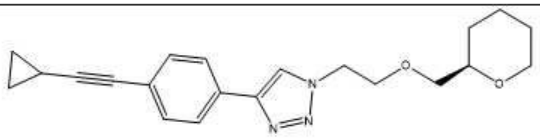
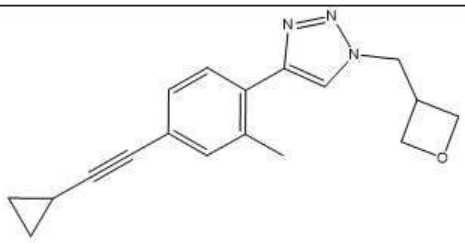
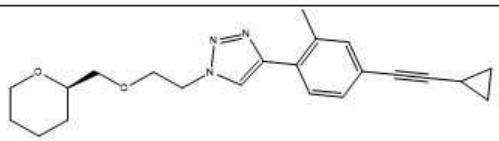
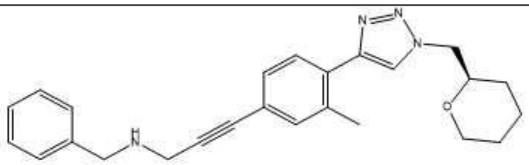
[0453]

I-69	
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

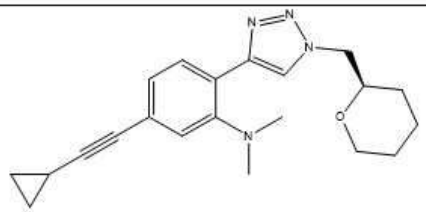
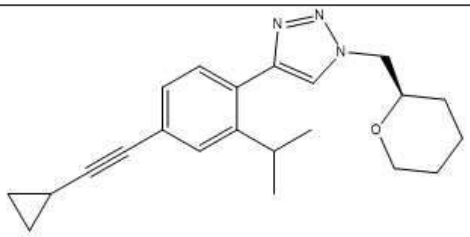
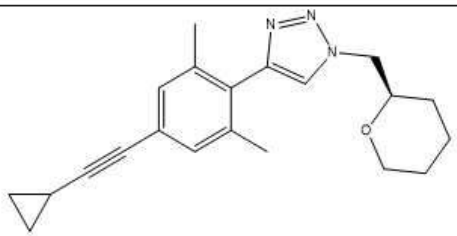
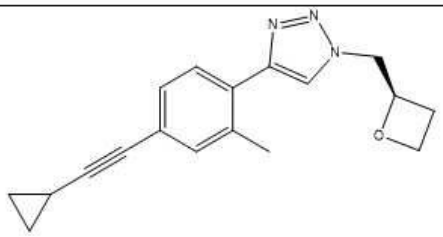
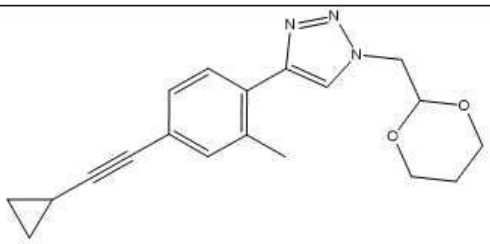
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	

[0454]

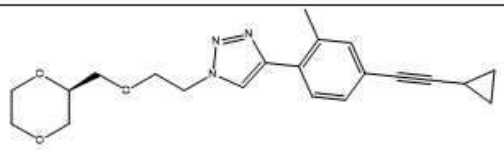
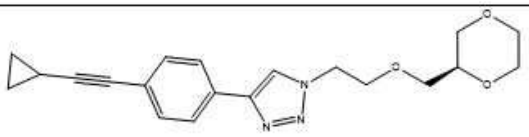
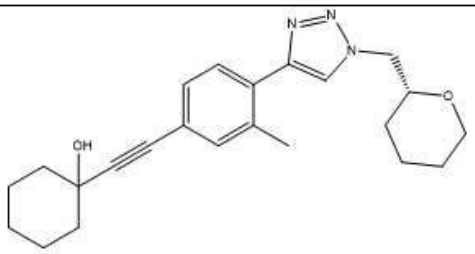
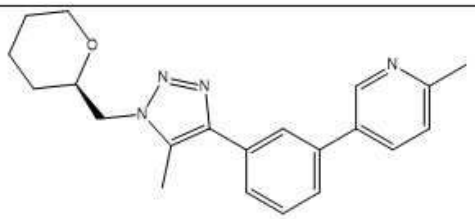
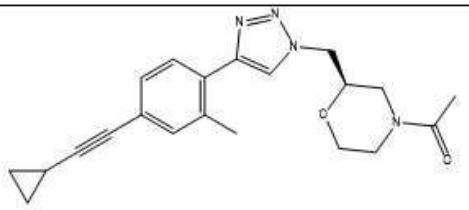
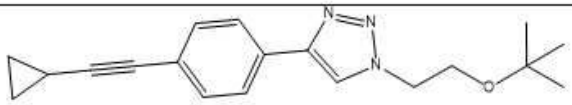
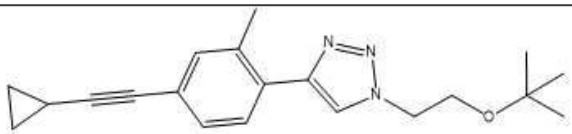
[0455]

I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	

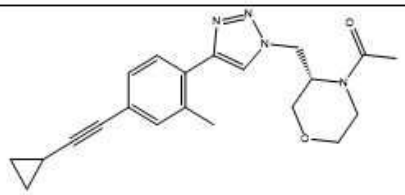
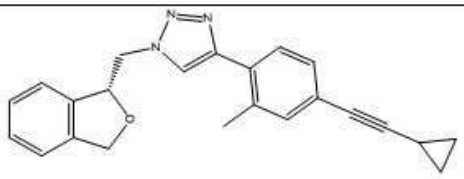
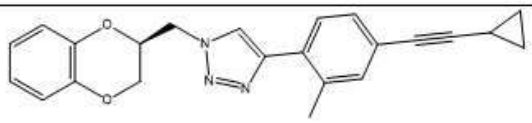
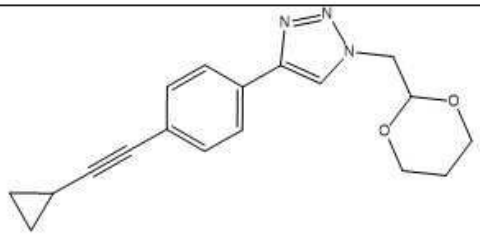
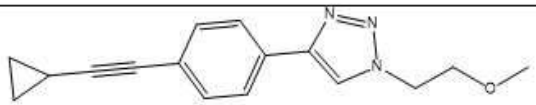
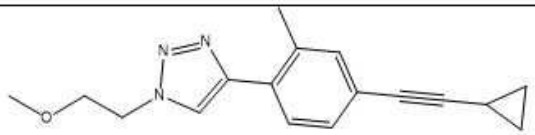
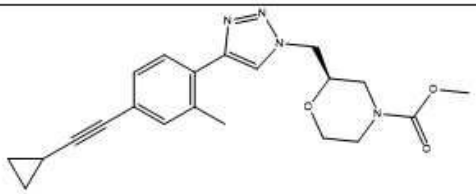
[0456]

I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	

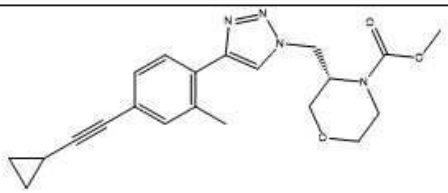
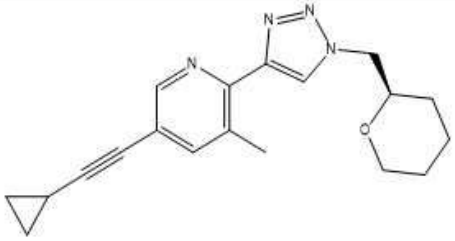
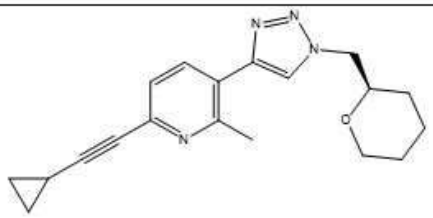
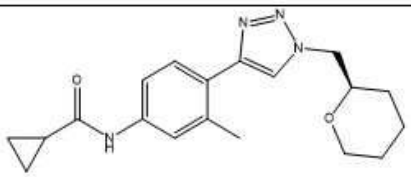
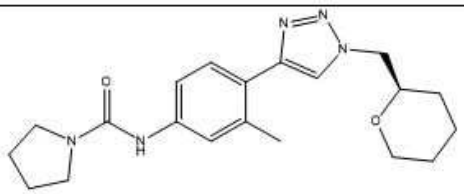
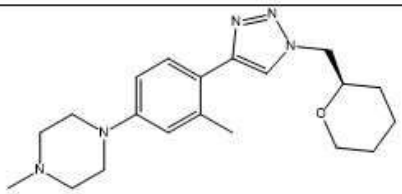
[0457]

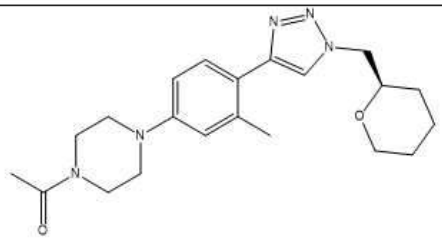
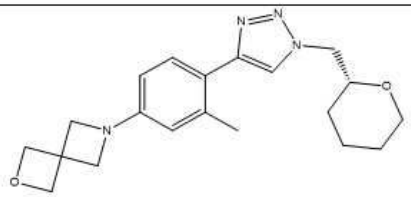
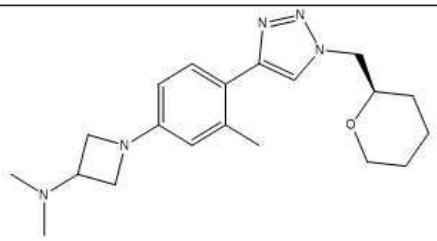
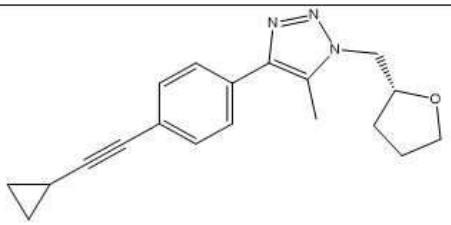
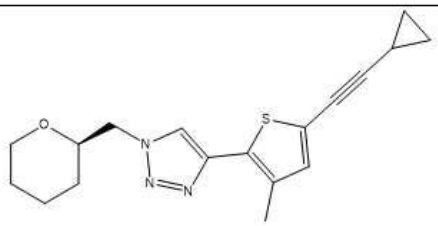
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	

[0458]

I-99	
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	

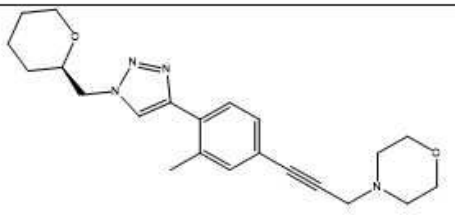
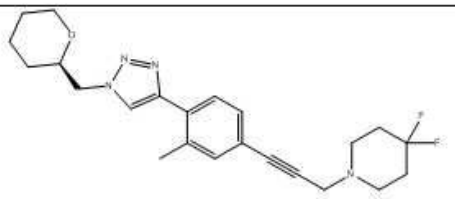
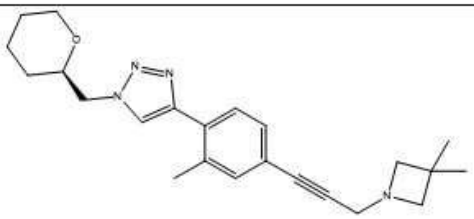
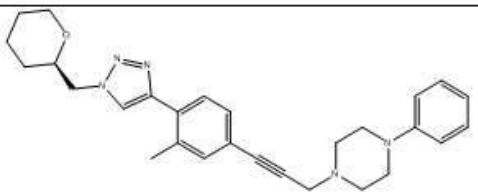
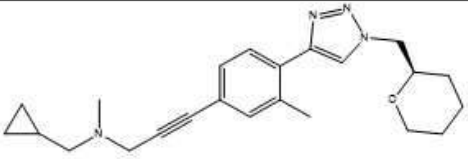
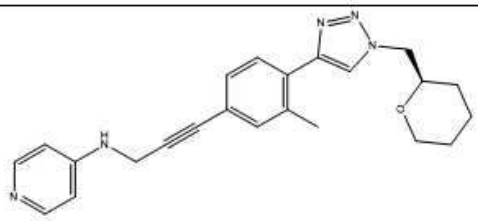
[0459]

I-106	
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

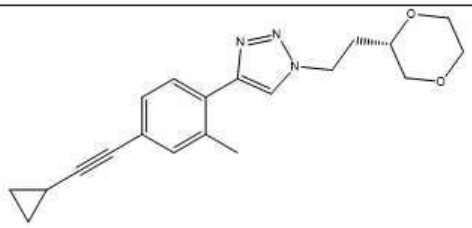
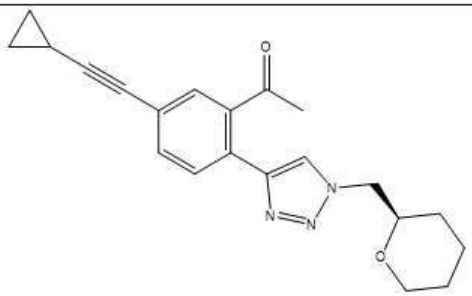
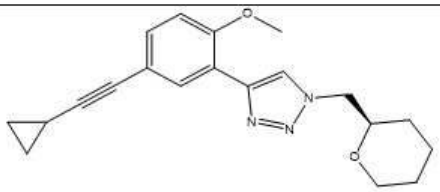
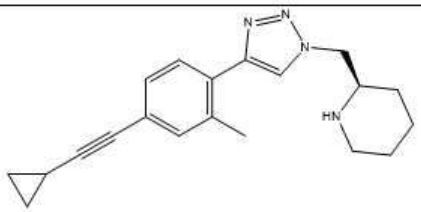
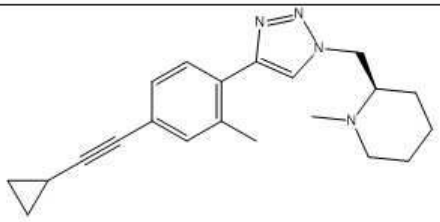
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	

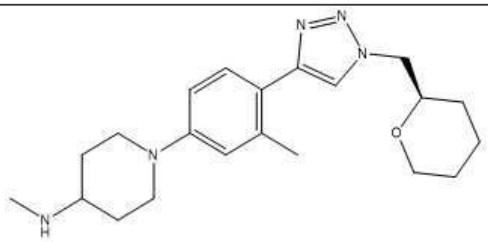
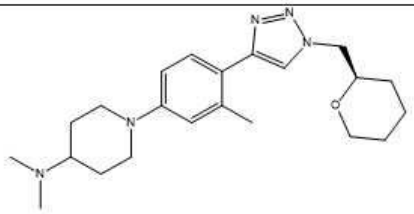
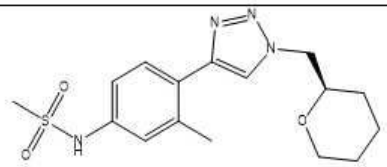
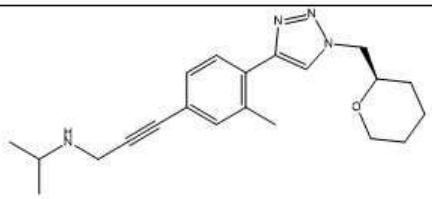
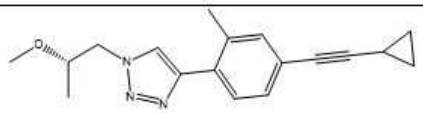
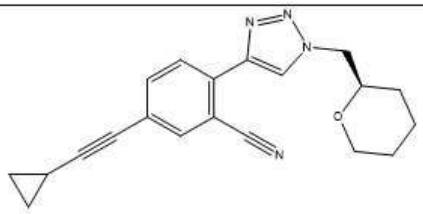
[0460]

[0461]

I-117	
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	

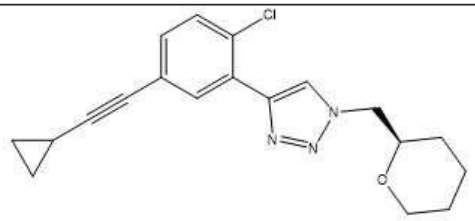
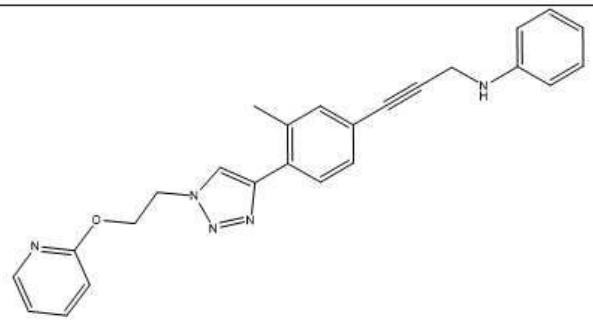
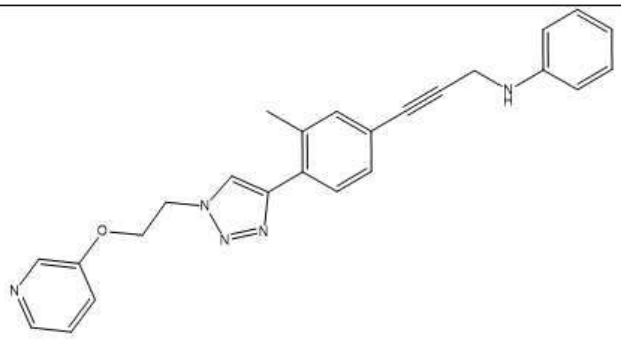
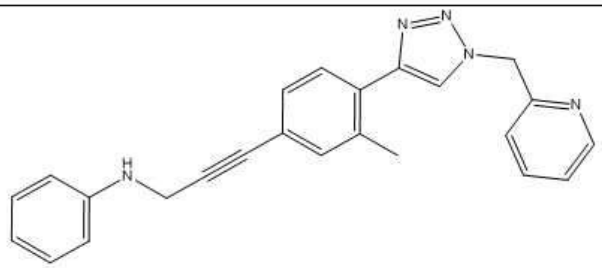
[0462]

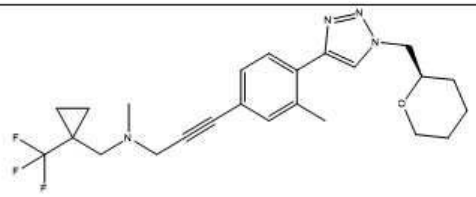
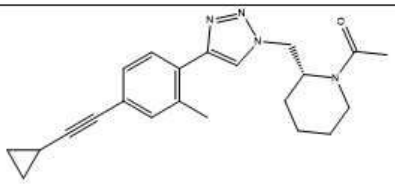
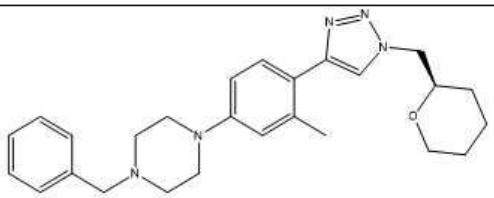
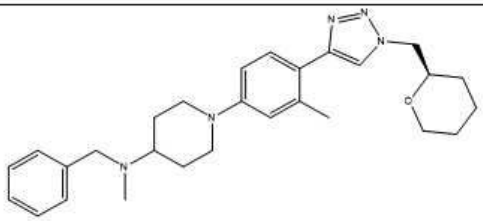
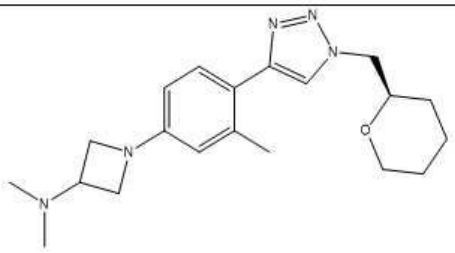
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

I-128	
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	

[0463]

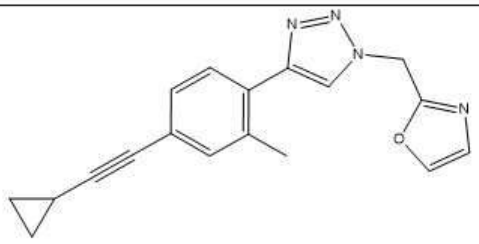
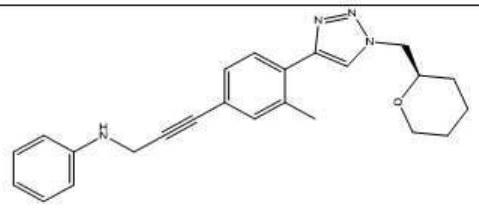
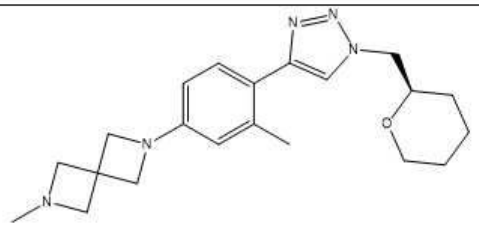
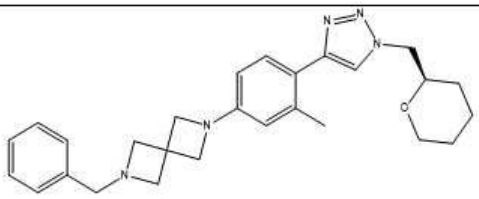
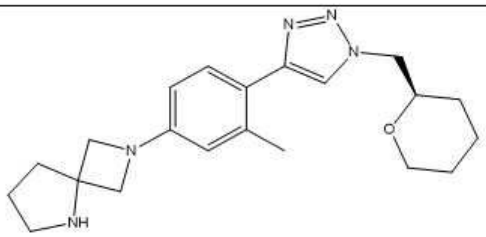
[0464]

I-134	
I-135	
I-136	
I-137	

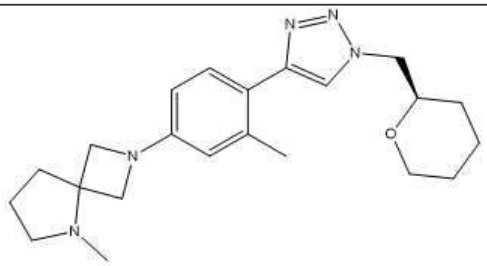
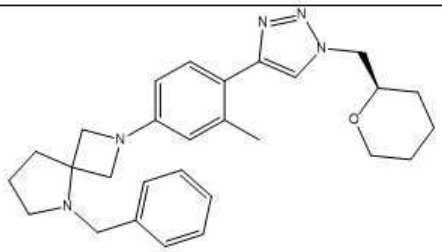
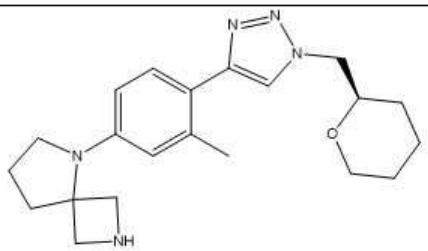
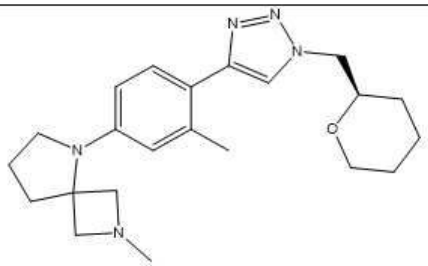
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	
I-142	

[0465]

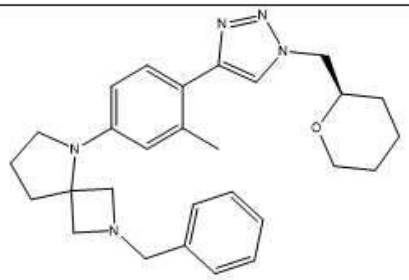
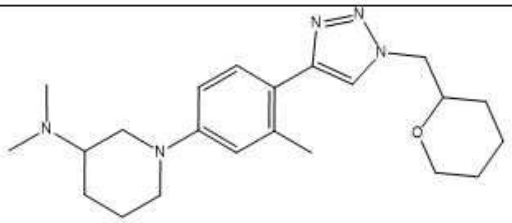
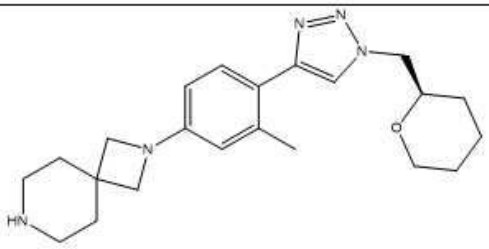
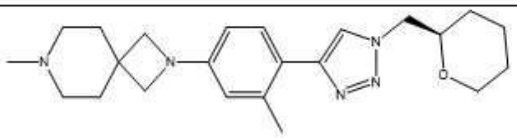
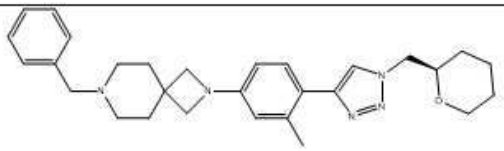
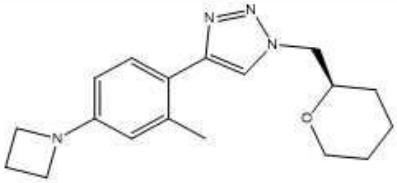
[0466]

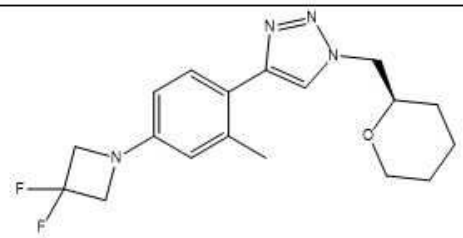
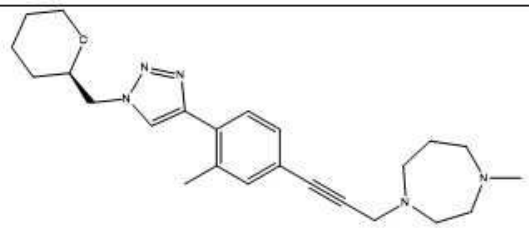
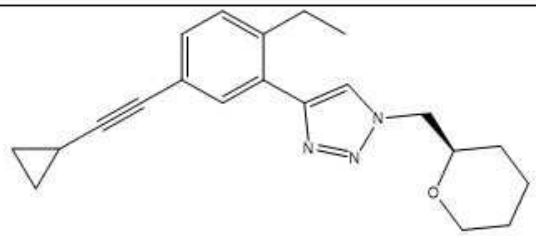
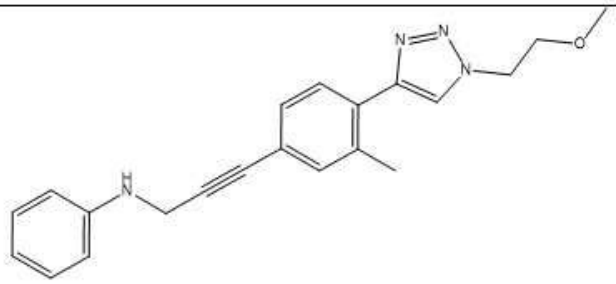
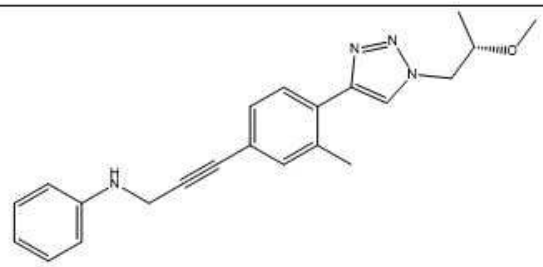
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

[0467]

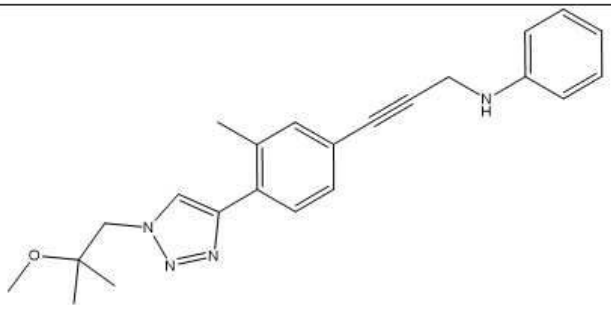
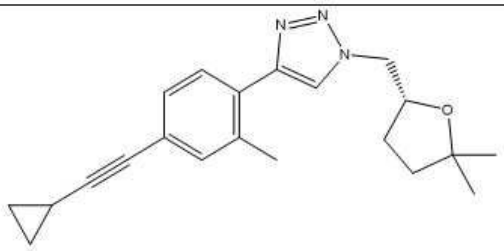
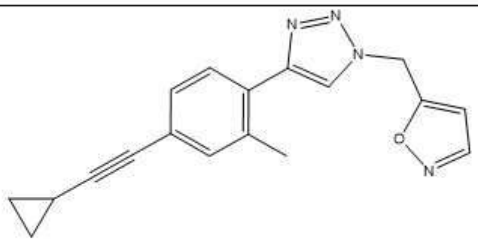
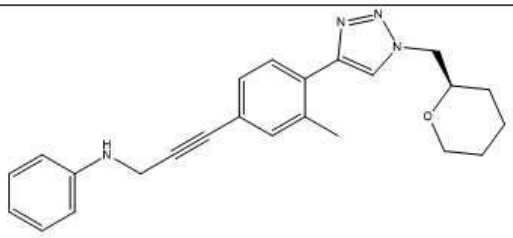
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

[0468]

I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	

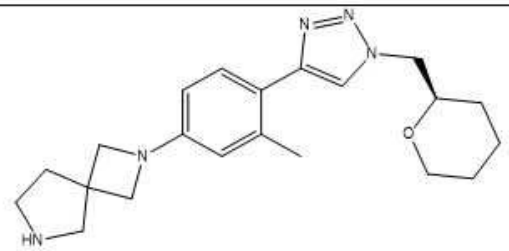
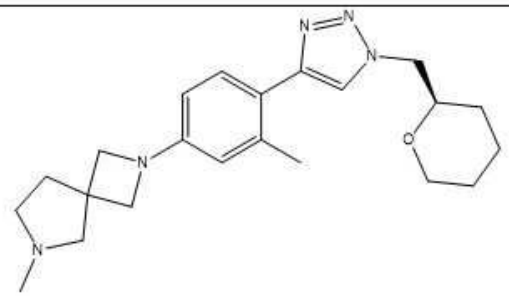
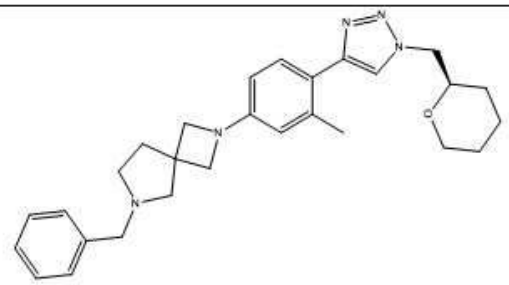
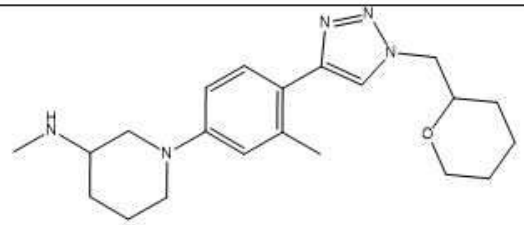
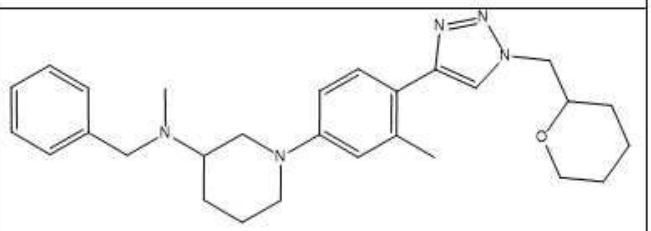
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

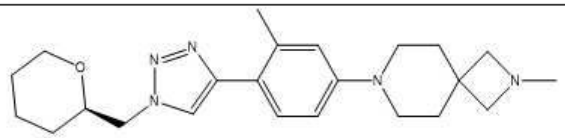
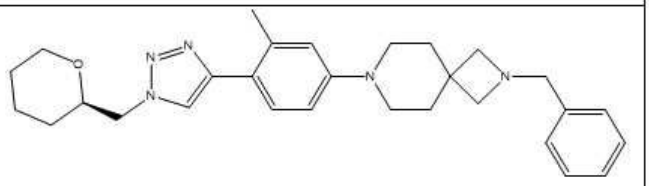
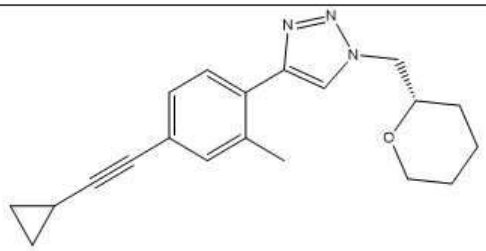
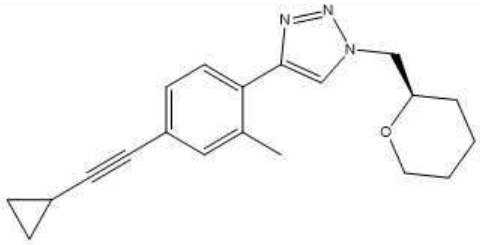
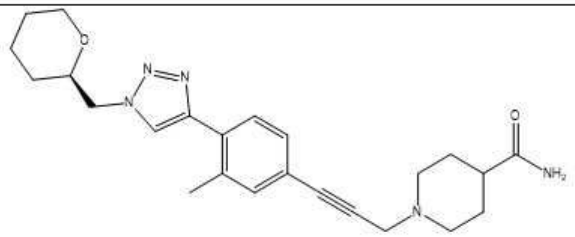
[0469]

I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

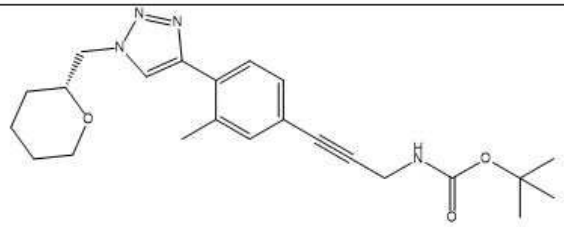
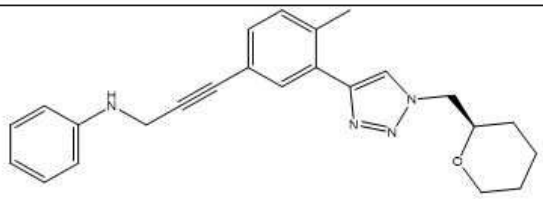
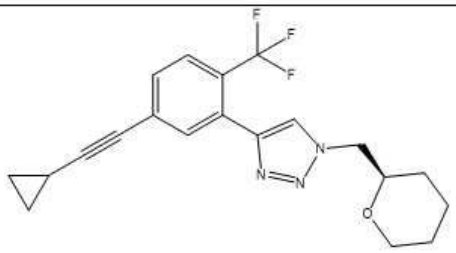
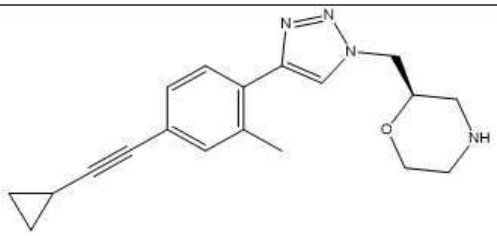
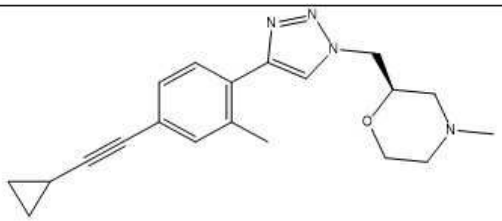
[0470]

[0471]

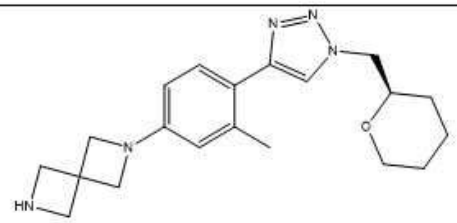
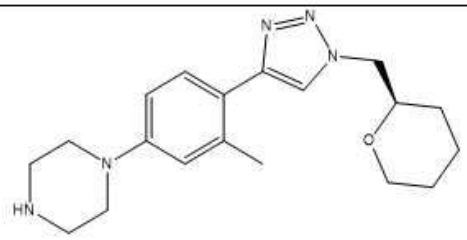
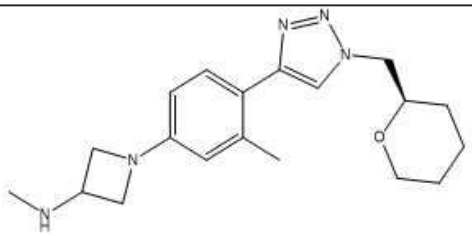
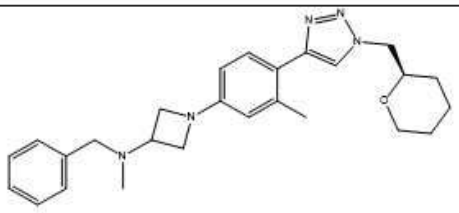
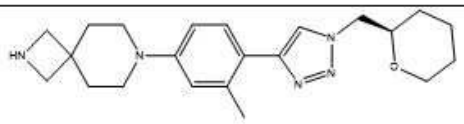
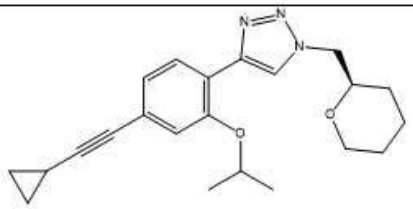
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	

I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

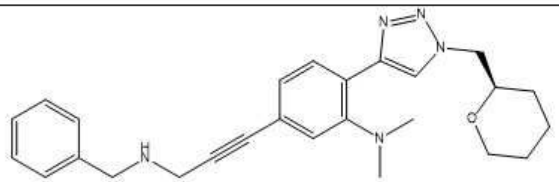
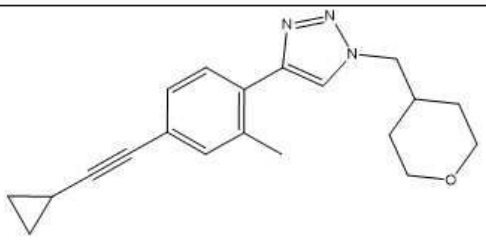
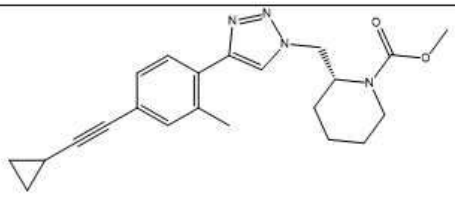
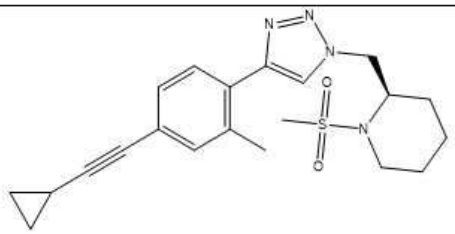
[0472]

I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	

[0473]

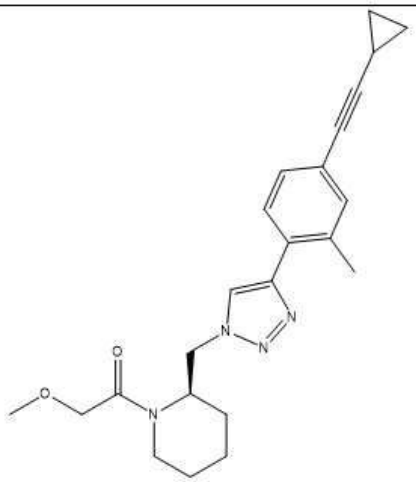
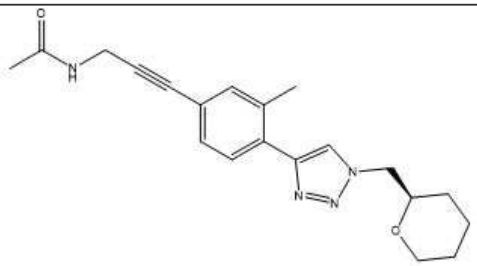
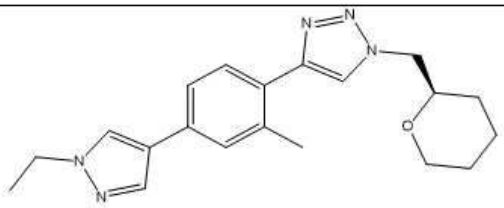
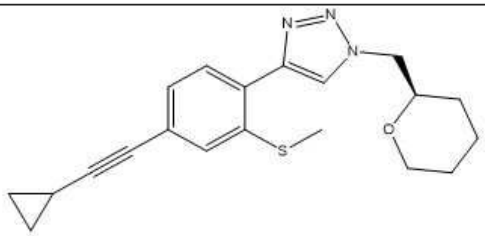
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

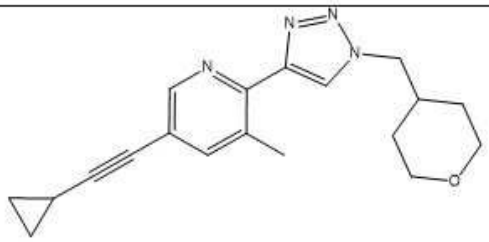
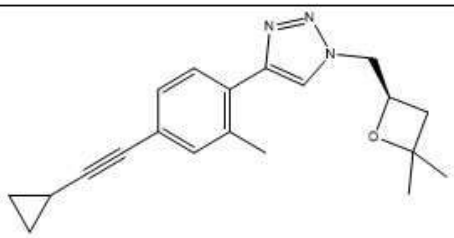
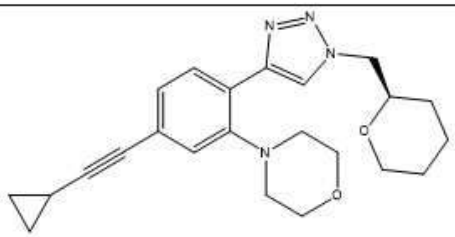
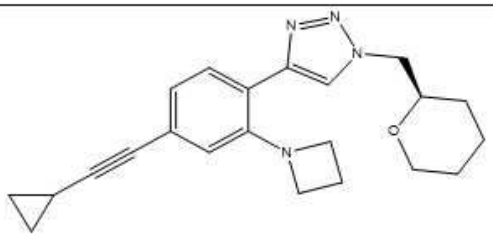
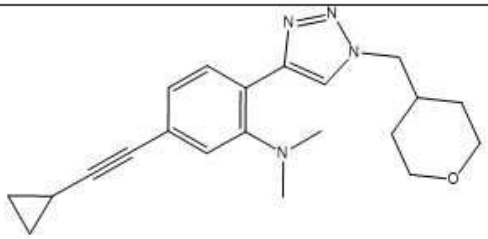
[0474]

I-188	
I-189	
I-190	
I-191	

[0475]

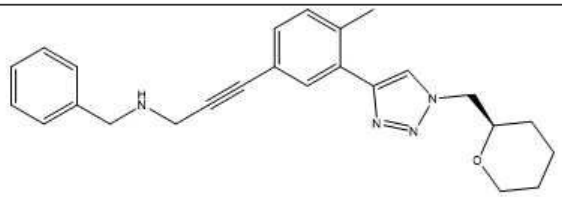
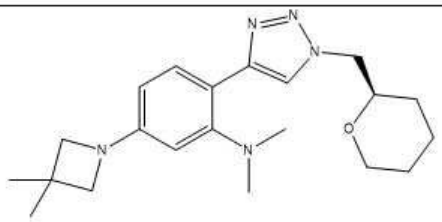
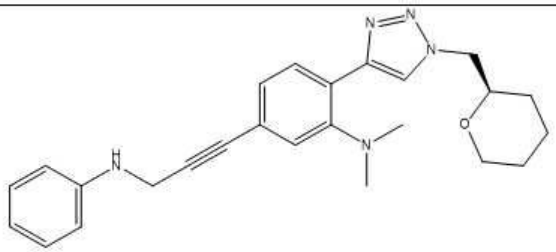
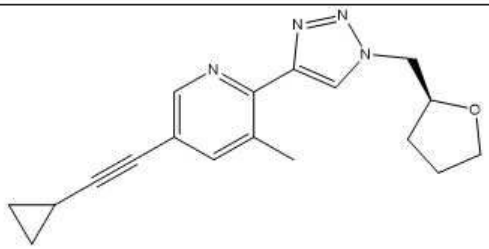
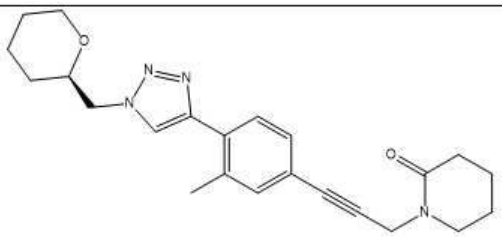
[0476]

I-192	
I-193	
I-194	
I-195	

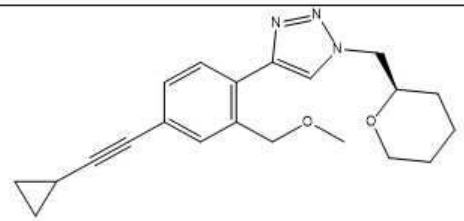
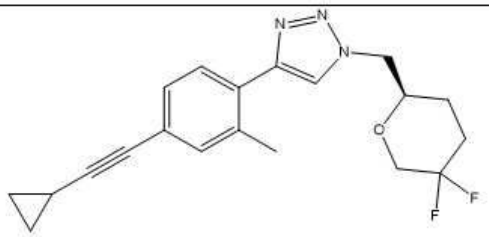
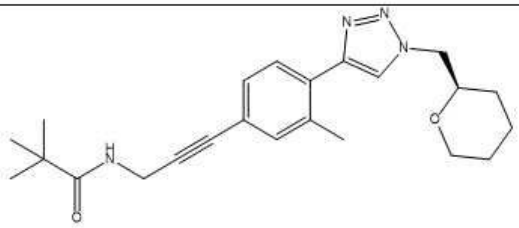
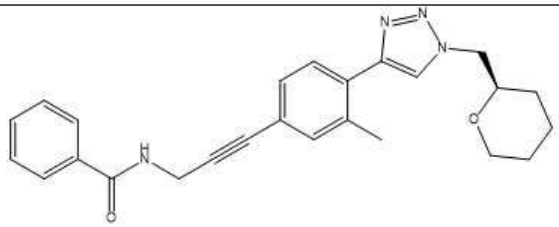
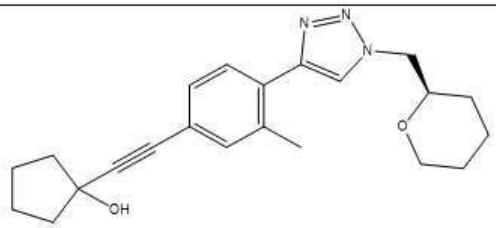
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

[0477]

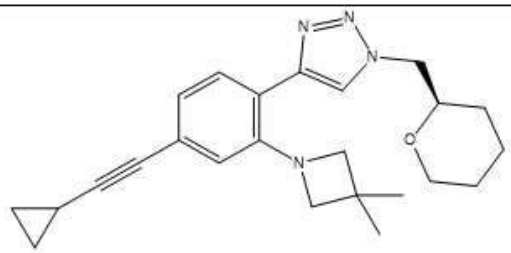
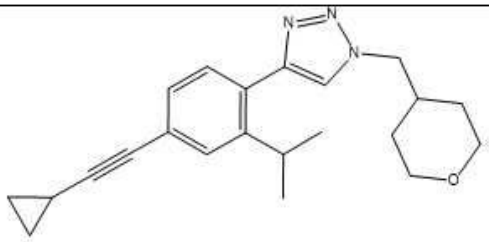
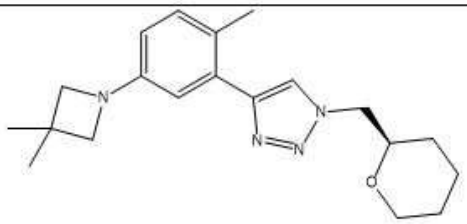
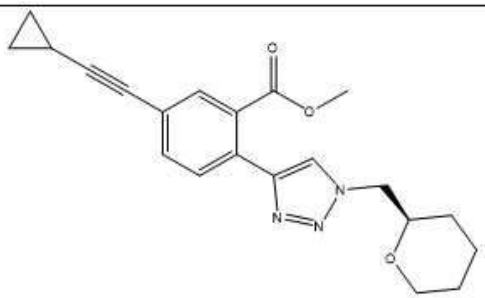
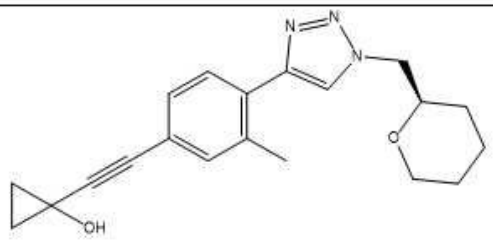
[0478]

I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

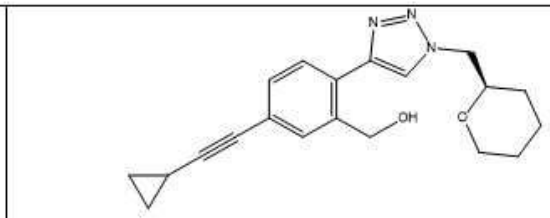
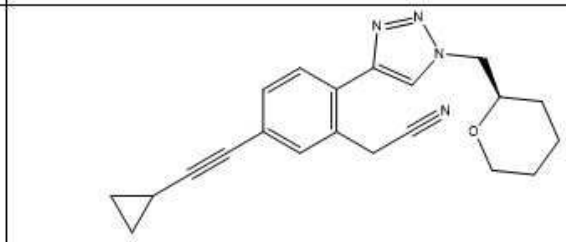
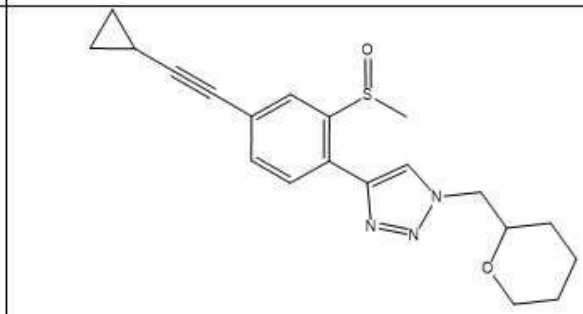
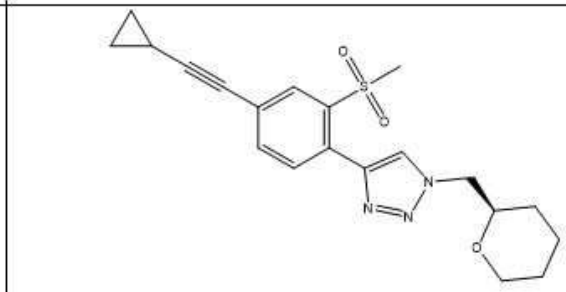
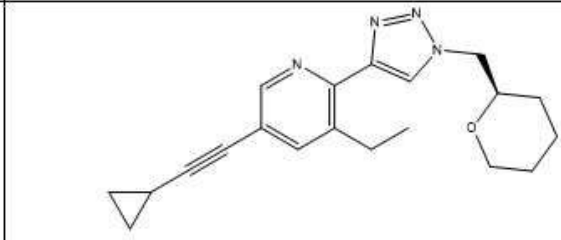
[0479]

I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

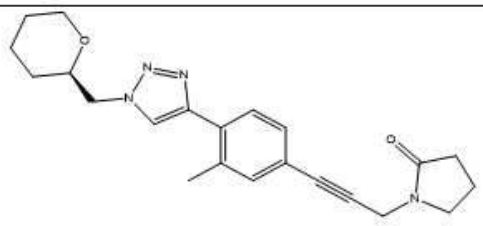
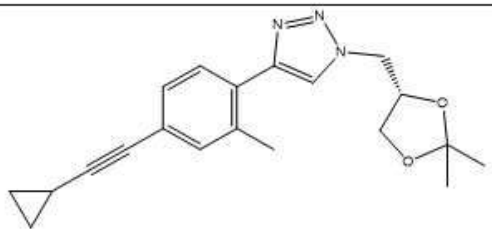
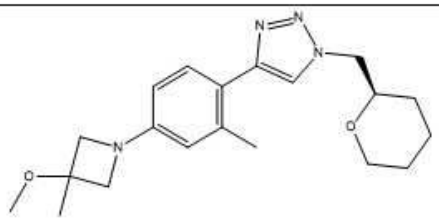
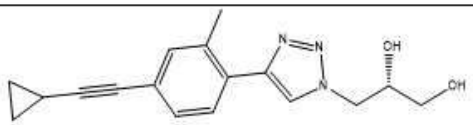
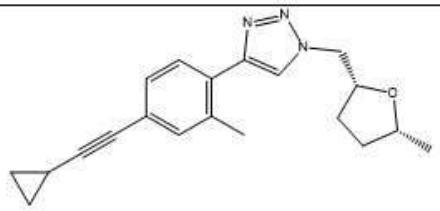
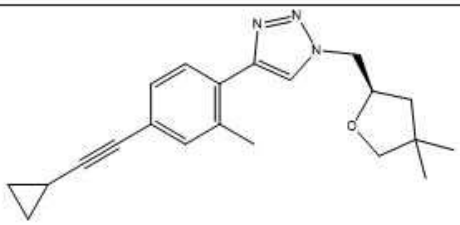
[0480]

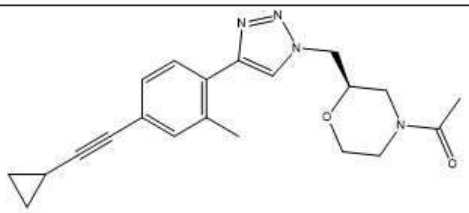
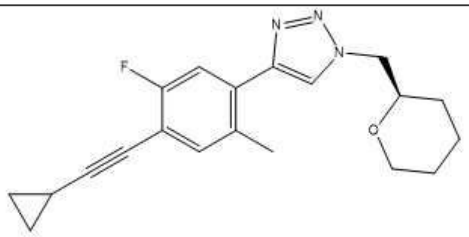
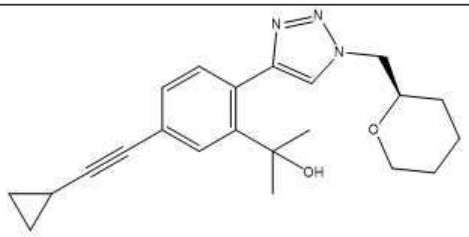
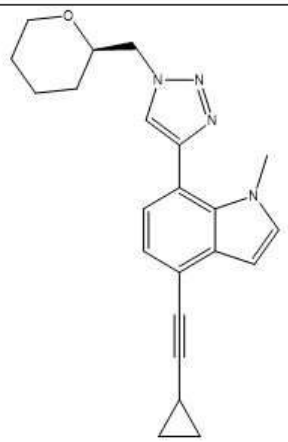
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	

[0481]

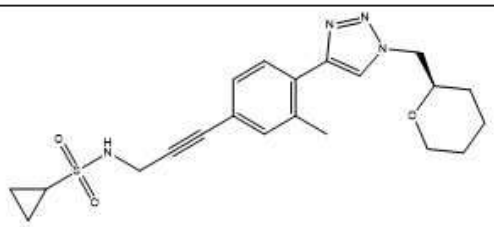
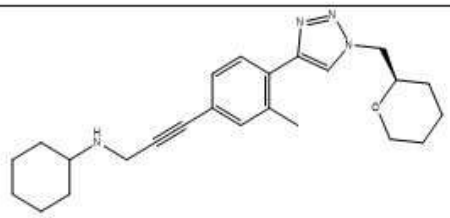
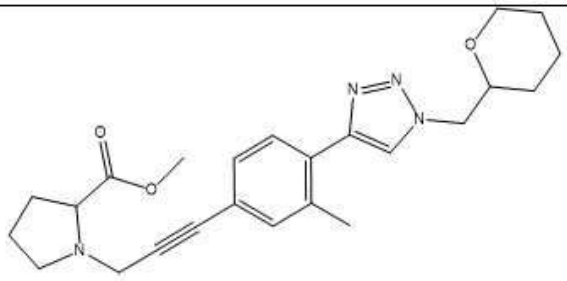
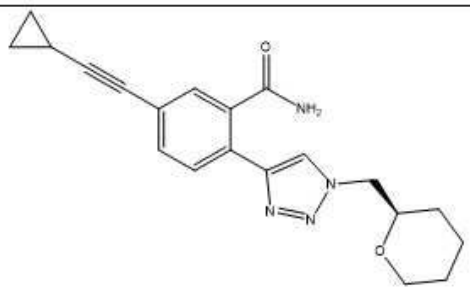
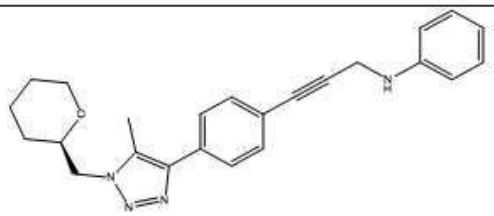
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

[0482]

I-221	
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

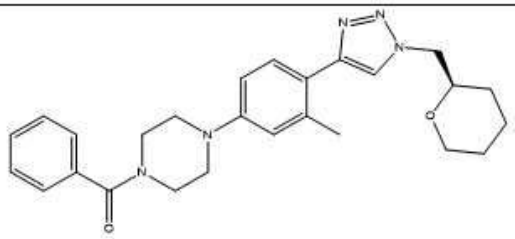
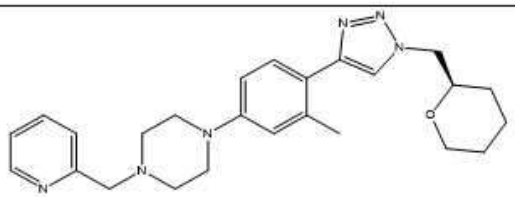
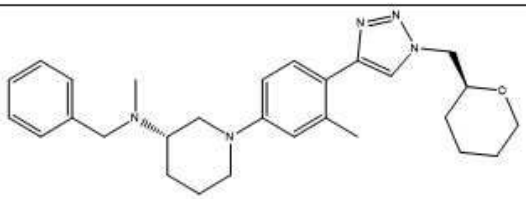
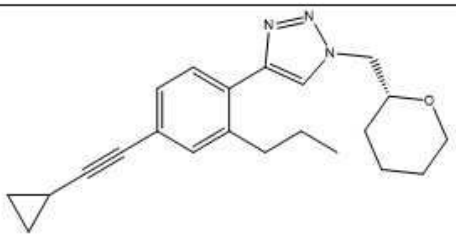
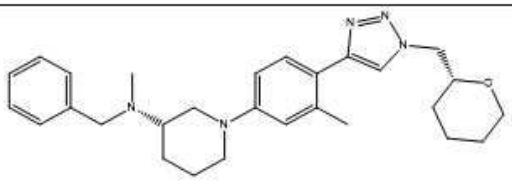
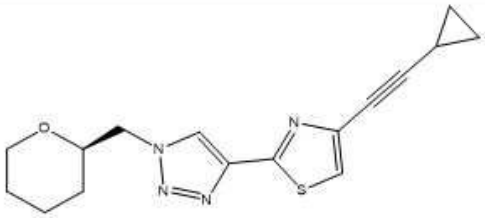
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

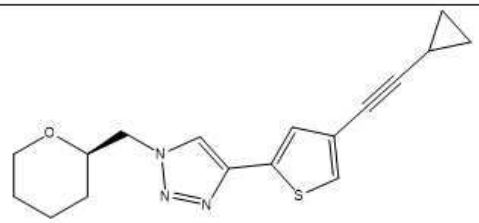
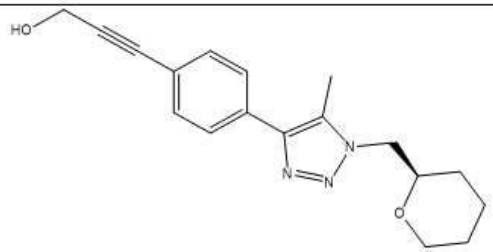
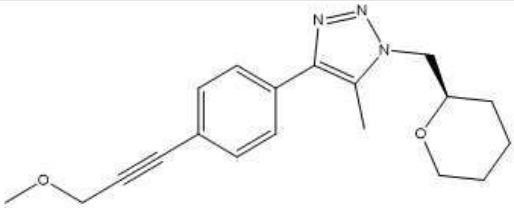
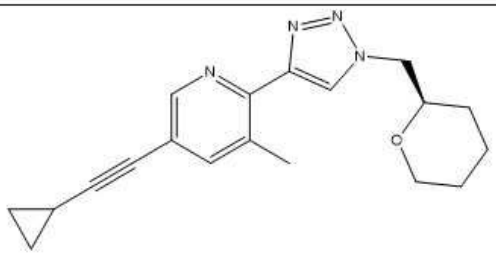
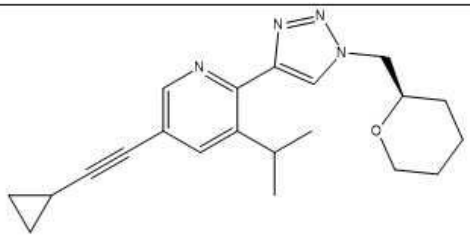
[0483]

I-231	
I-232	
I-233	
I-234	
I-235	

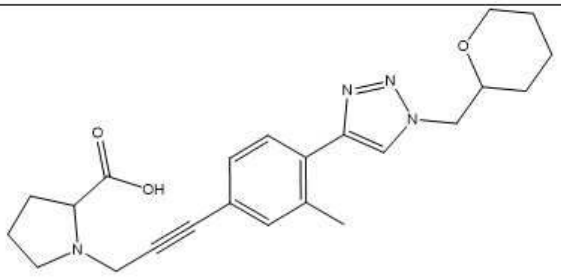
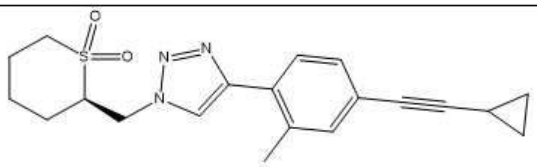
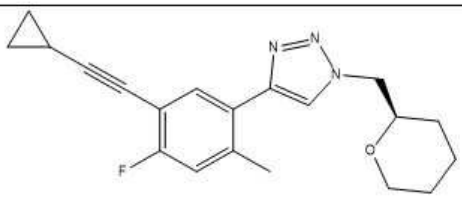
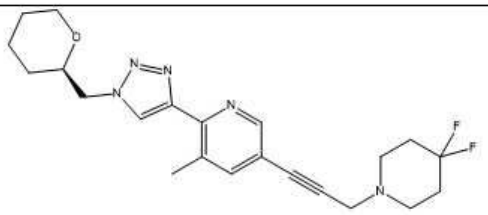
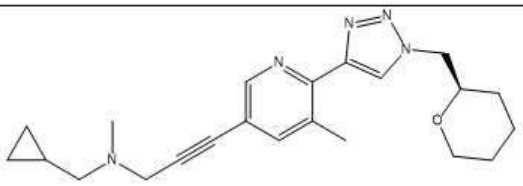
[0484]

[0485]

I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

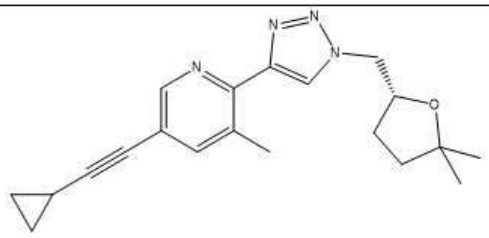
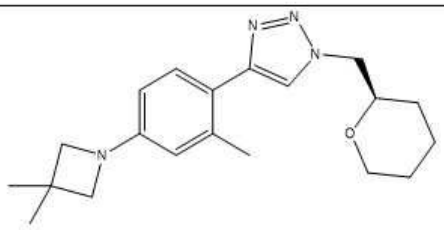
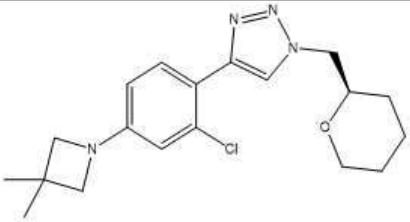
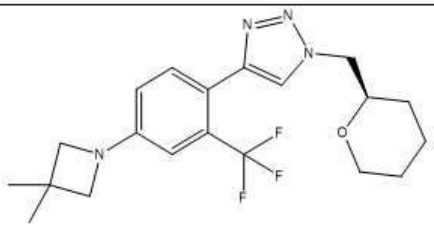
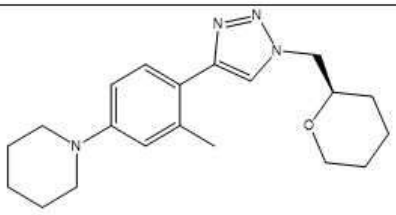
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	

[0486]

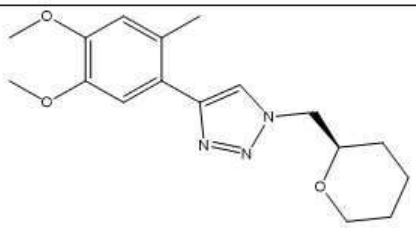
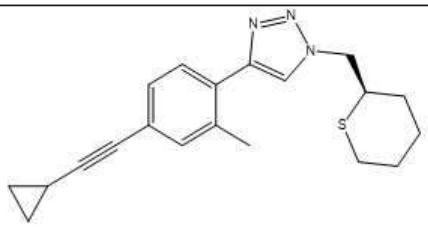
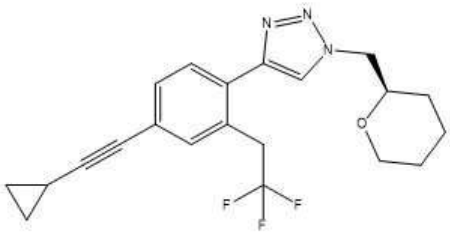
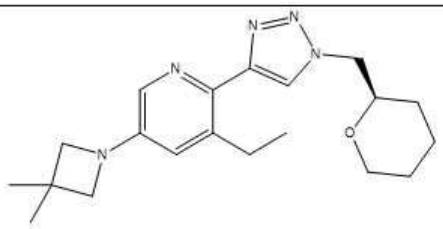
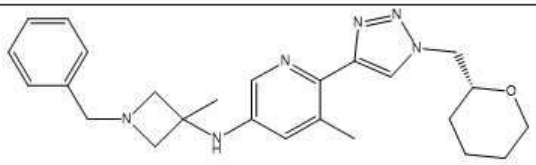
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	

[0487]

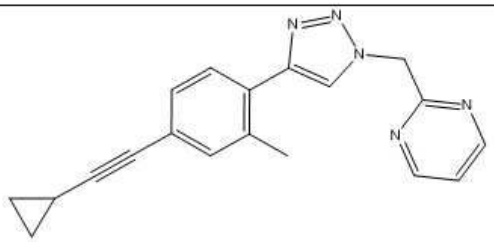
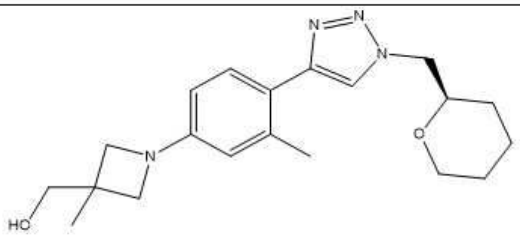
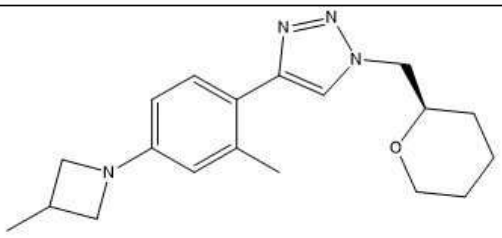
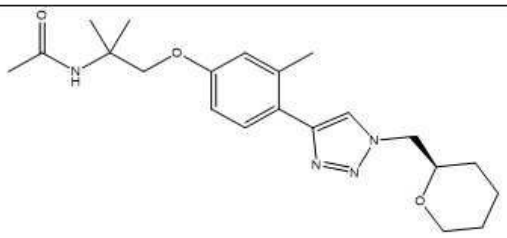
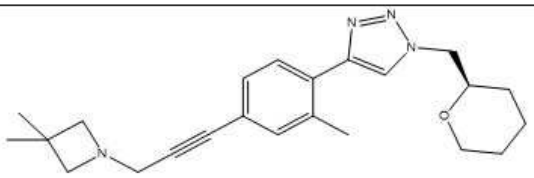
[0488]

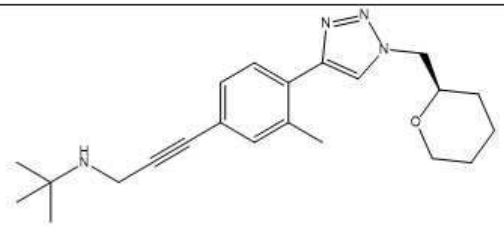
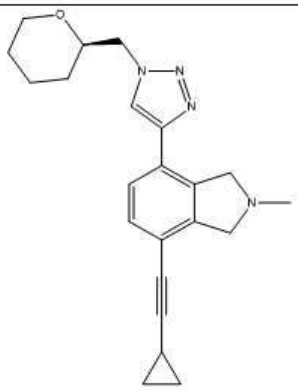
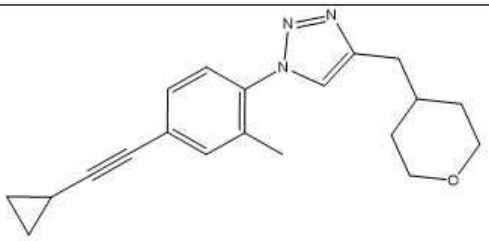
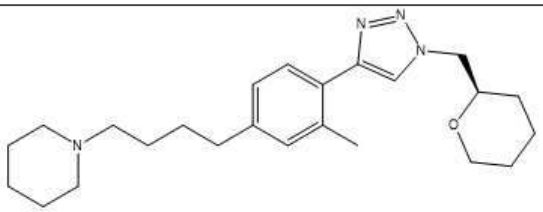
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	
I-256	

[0489]

I-257	
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	

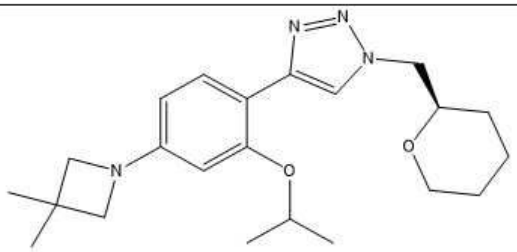
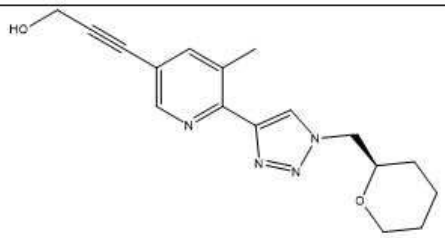
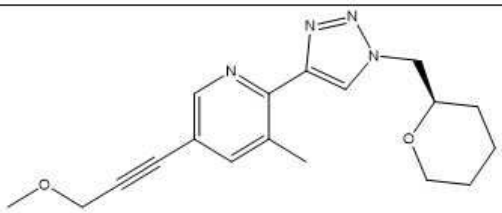
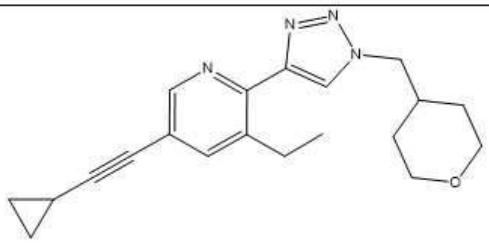
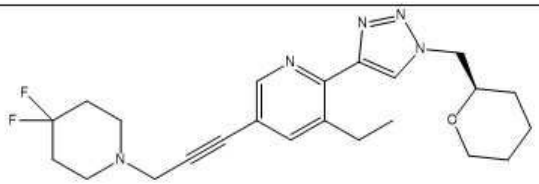
[0490]

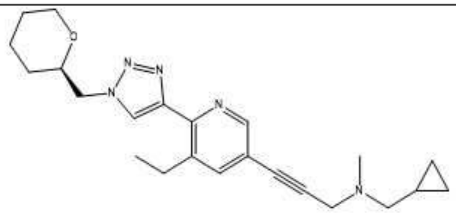
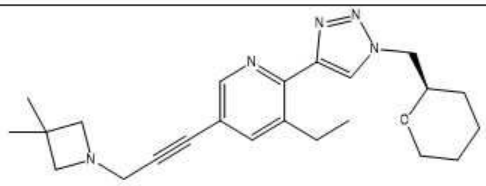
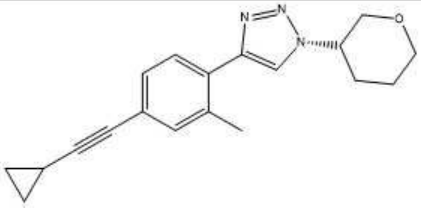
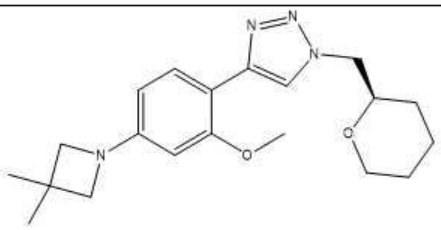
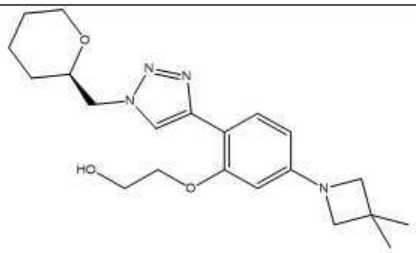
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	
I-266	

I-267	
I-268	
I-269	
I-270	

[0491]

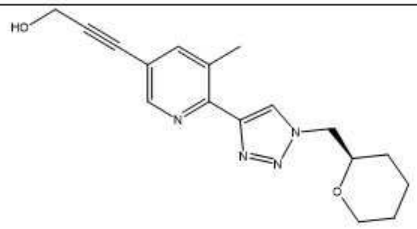
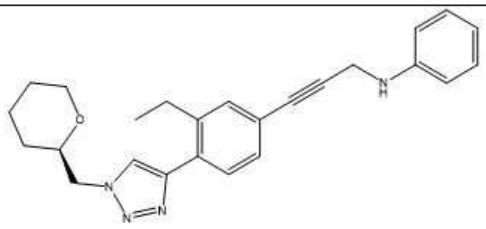
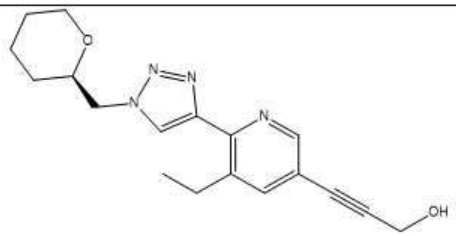
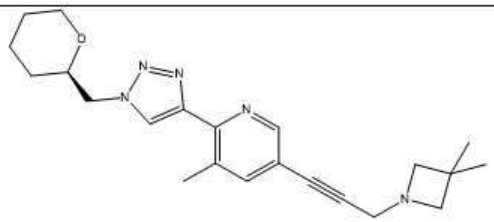
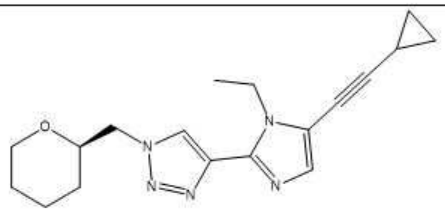
[0492]

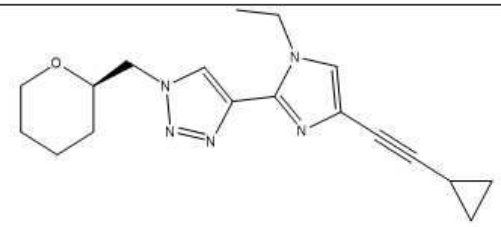
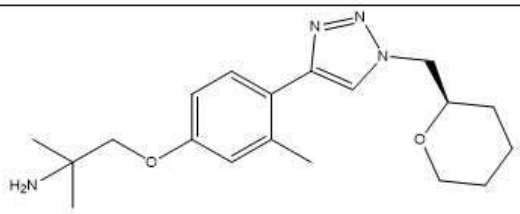
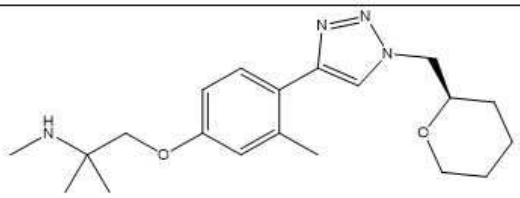
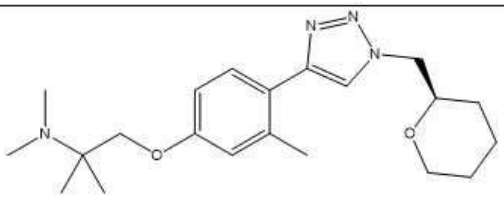
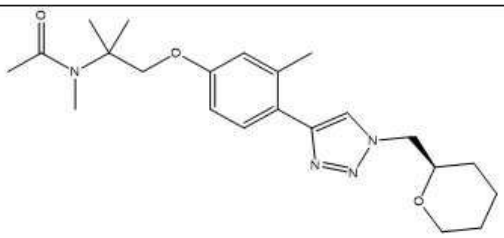
I-271	
I-272	
I-273	
I-274	
I-275	

I-276	
I-277	
I-278	
I-279	
I-280	

[0493]

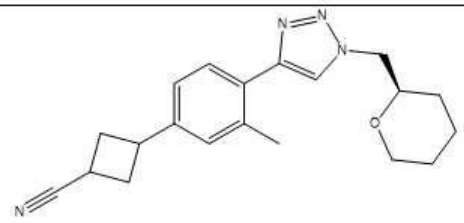
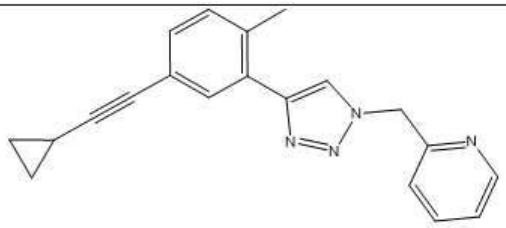
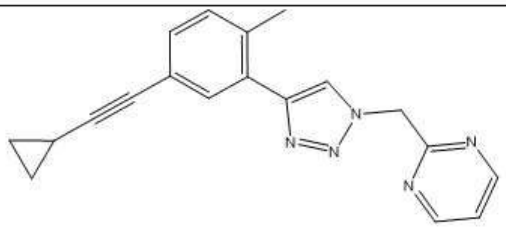
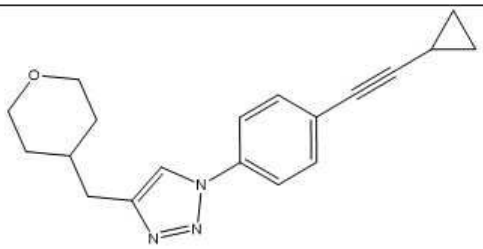
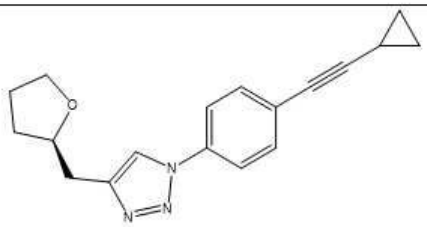
[0494]

I-281	
I-282	
I-283	
I-284	
I-285	

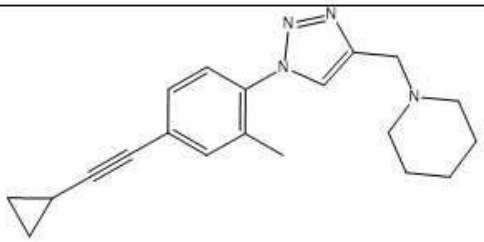
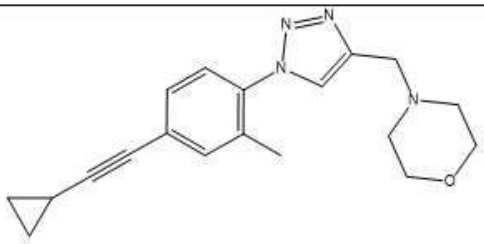
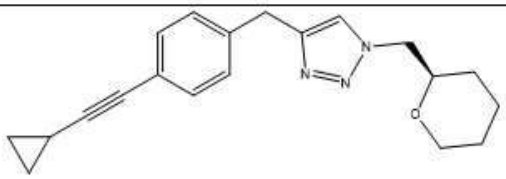
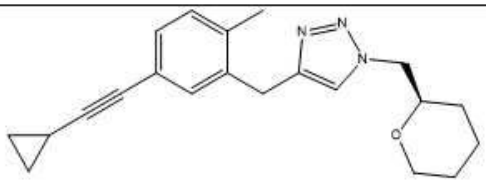
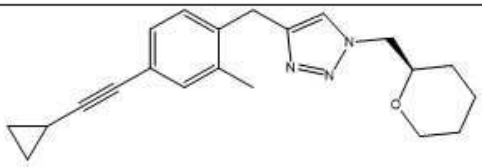
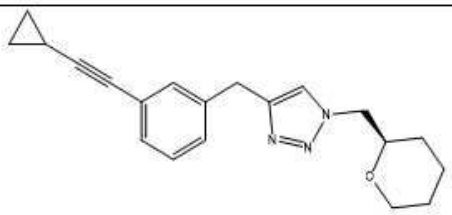
I-286	
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

[0495]

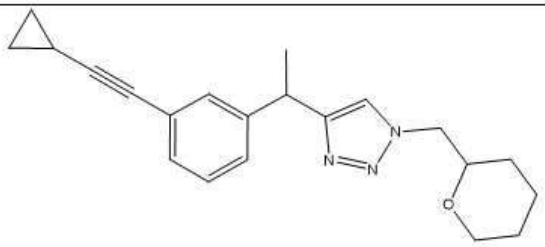
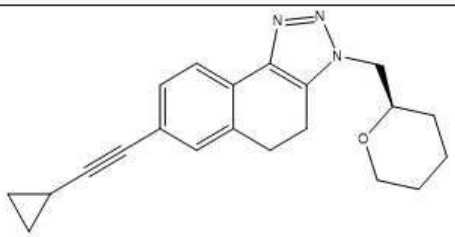
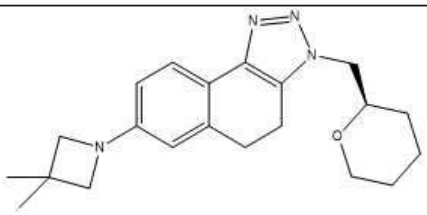
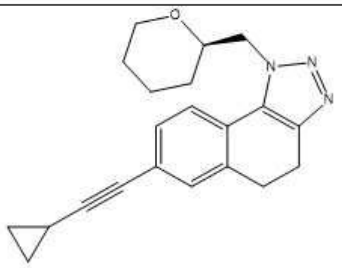
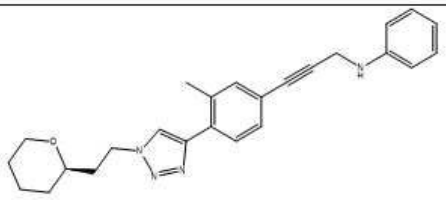
[0496]

I-291	
I-292	
I-293	
I-294	
I-295	

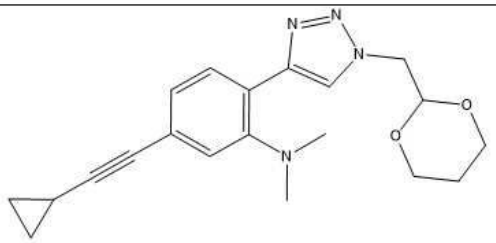
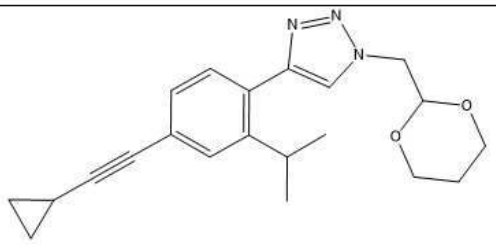
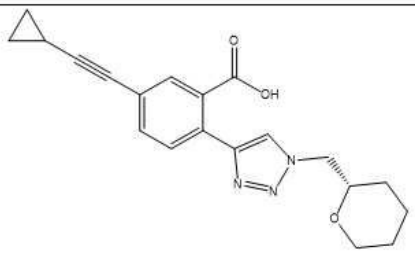
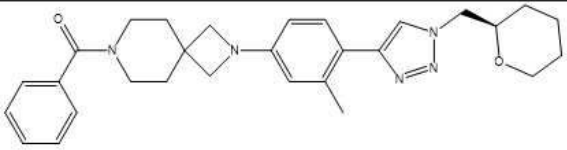
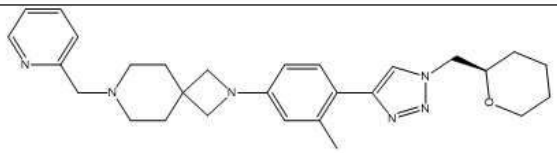
[0497]

I-296	
I-297	
I-298	
I-299	
I-300	
I-301	

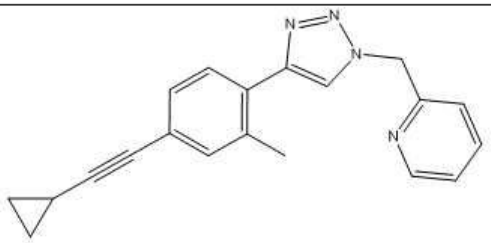
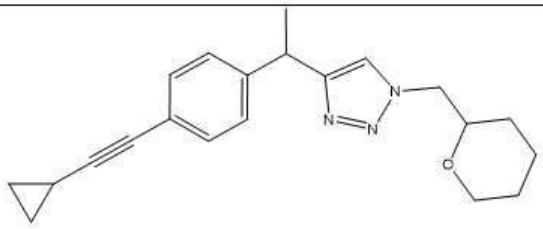
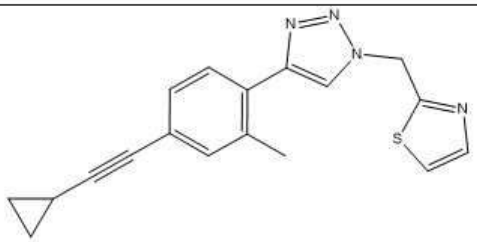
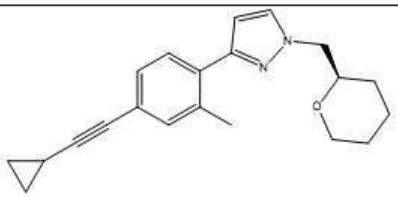
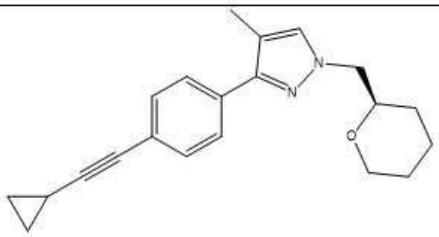
[0498]

I-302	
I-303	
I-304	
I-305	
I-306	

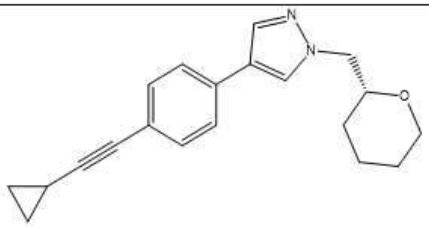
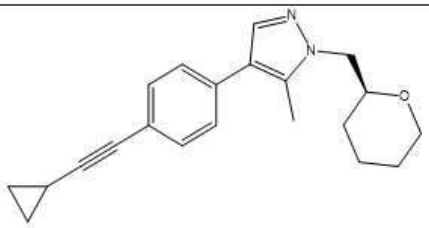
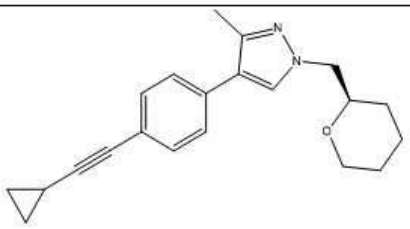
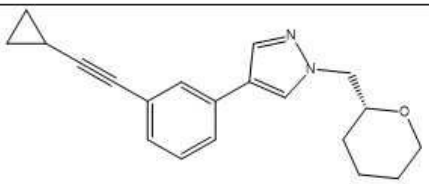
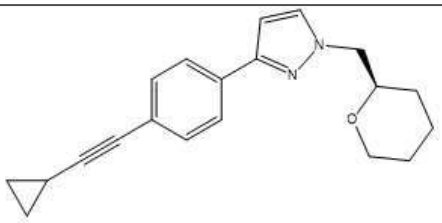
[0499]

I-307	
I-308	
I-309	
I-310	
I-311	

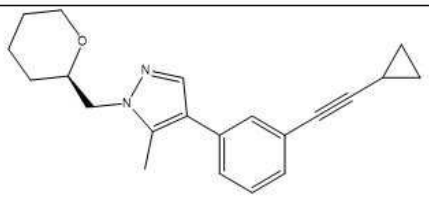
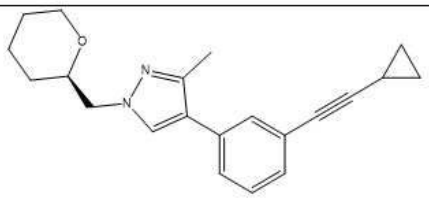
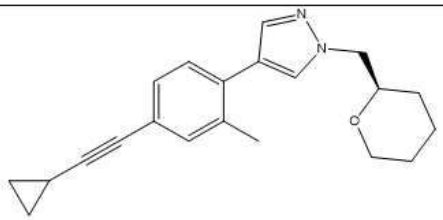
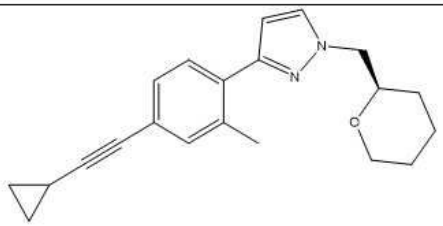
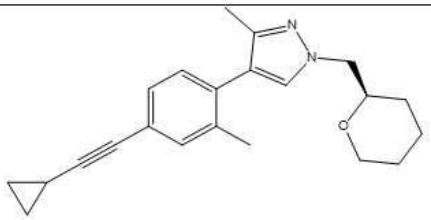
[0500]

I-312	
I-313	
I-314	
I-315	
I-316	

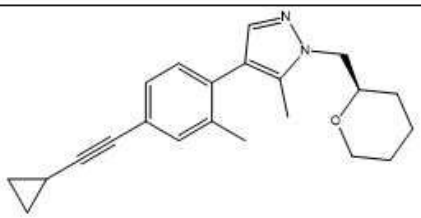
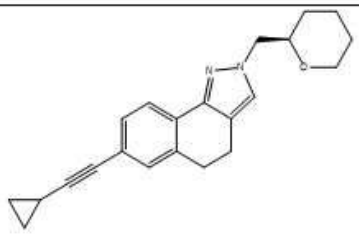
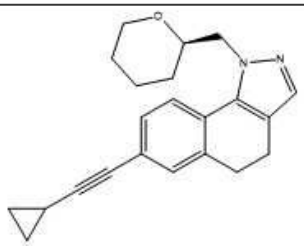
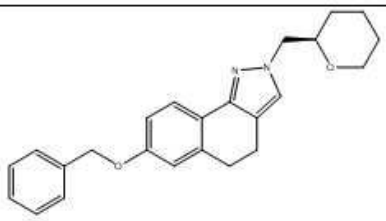
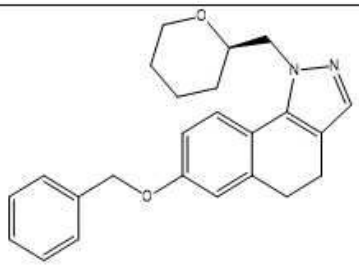
[0501]

I-317	
I-318	
I-319	
I-320	
I-321	

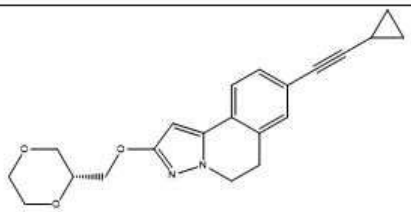
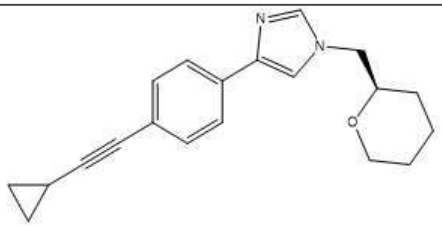
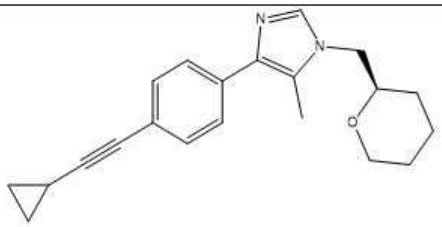
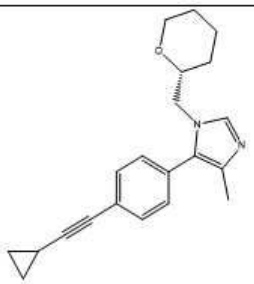
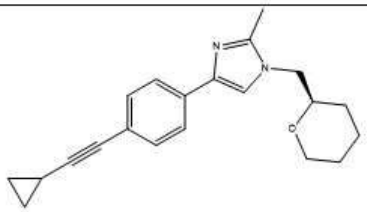
[0502]

I-322	
I-323	
I-324	
I-325	
I-326	

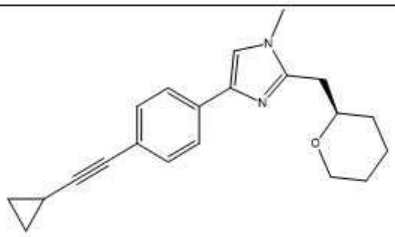
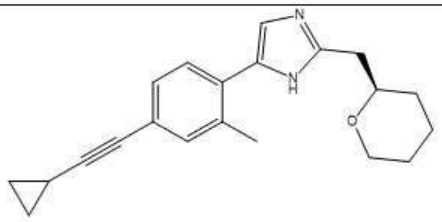
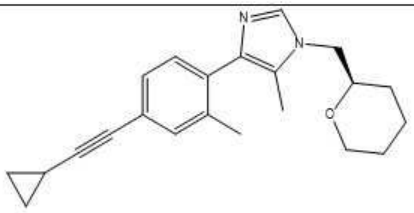
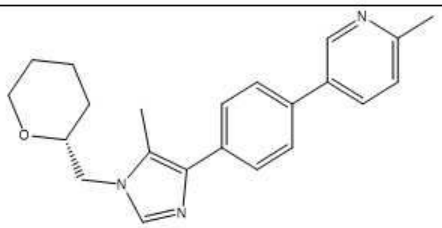
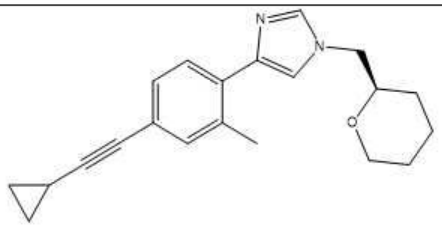
[0503]

I-327	
I-328	
I-329	
I-330	
I-331	

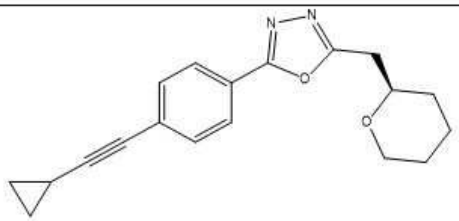
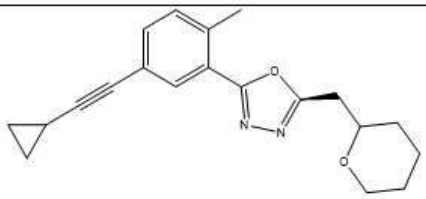
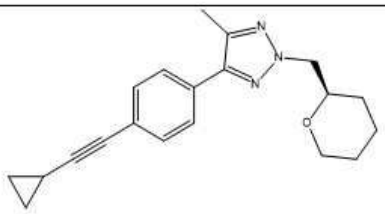
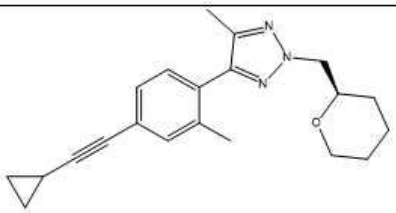
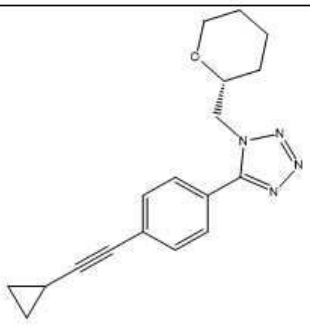
[0504]

I-332	
I-333	
I-334	
I-335	
I-336	

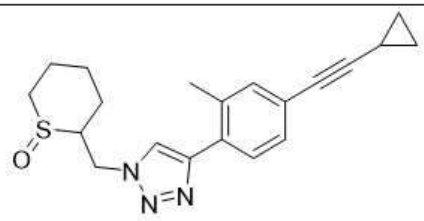
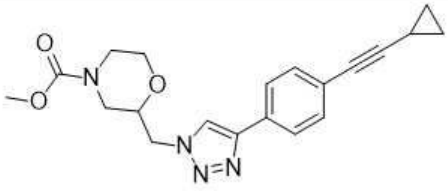
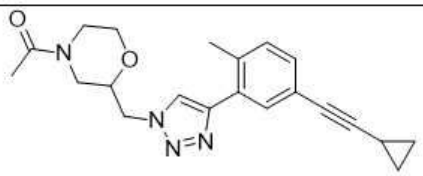
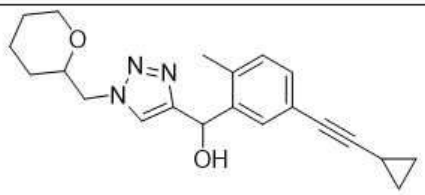
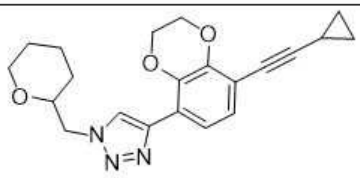
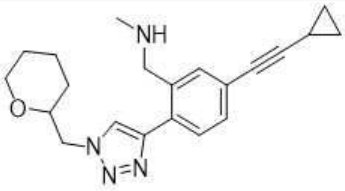
[0505]

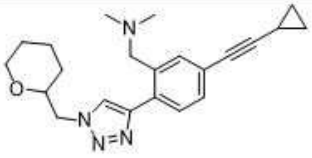
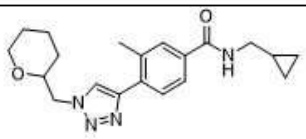
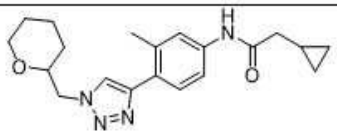
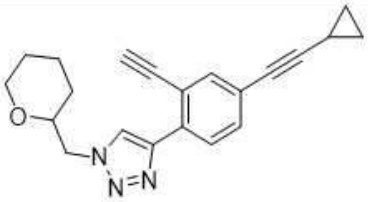
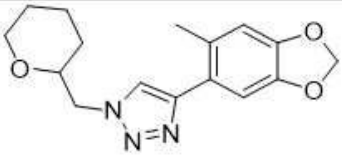
I-337	
I-338	
I-339	
I-340	
I-341	

[0506]

I-342	
I-343	
I-344	
I-345	
I-346	

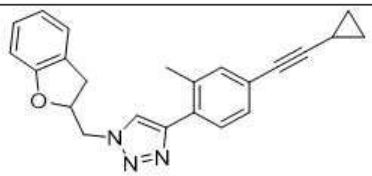
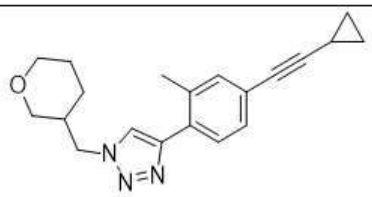
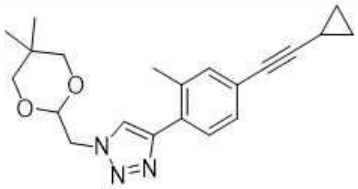
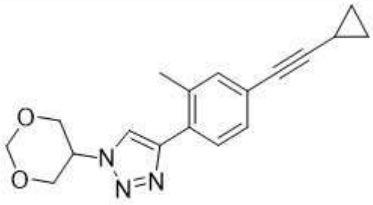
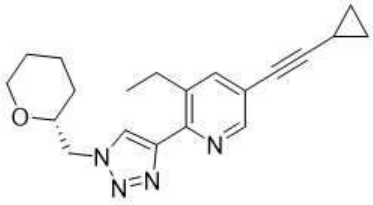
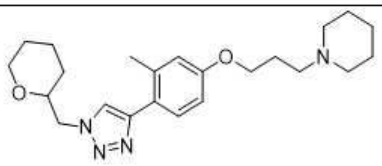
[0507]

I-350	
I-351	
I-352	
I-353	
I-354	
I-355	

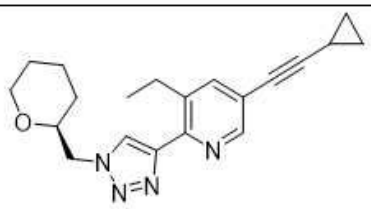
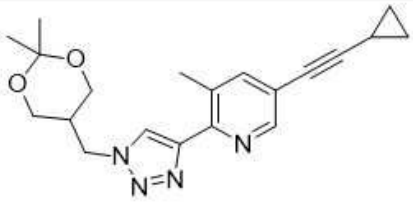
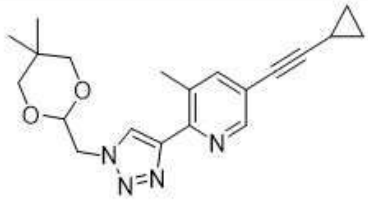
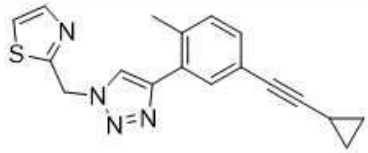
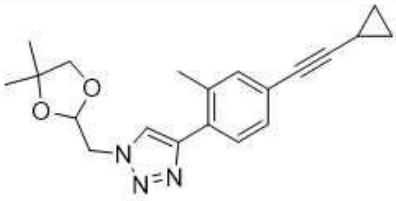
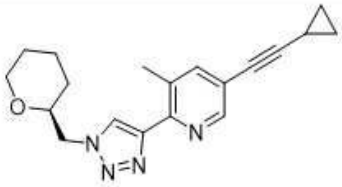
I-356	
I-357	
I-358	
I-359	
I-360	
I-361	
I-362	

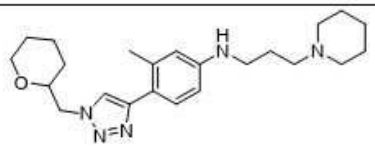
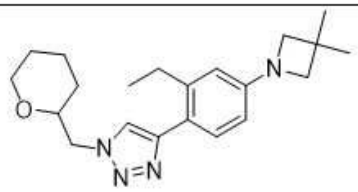
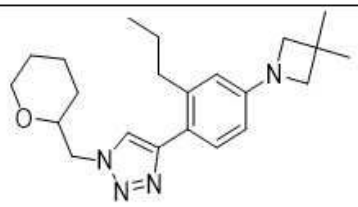
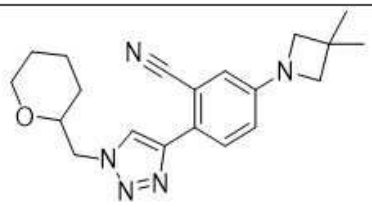
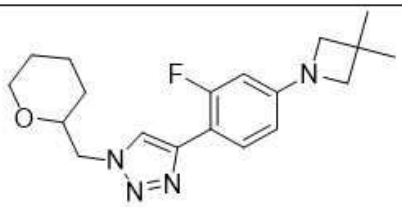
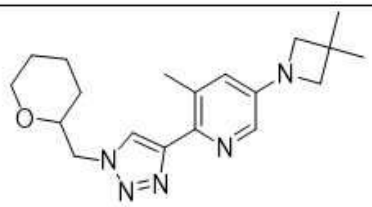
[0508]

[0509]

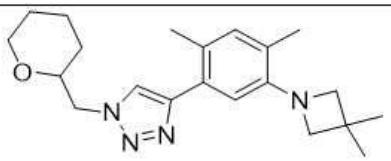
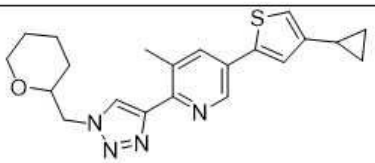
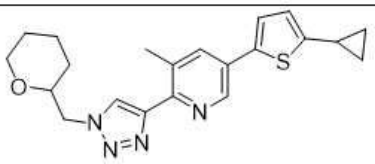
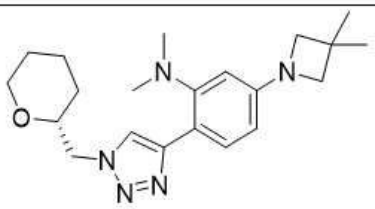
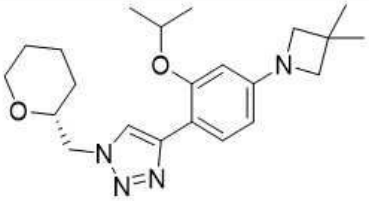
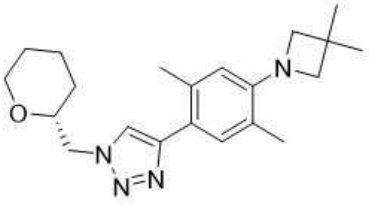
I-363	
I-364	
I-365	
I-366	
I-367	
I-368	

[0510]

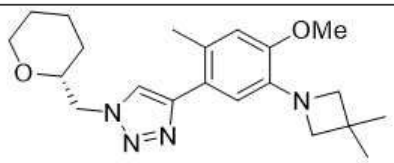
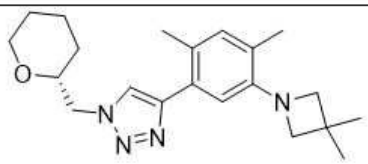
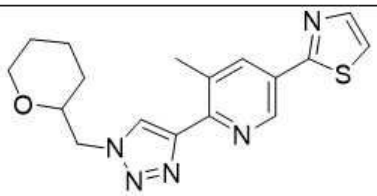
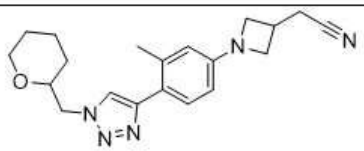
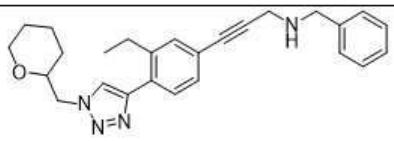
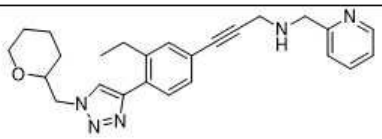
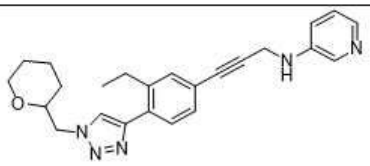
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	
I-373	
I-374	

I-375	
I-376	
I-377	
I-378	
I-379	
I-380	

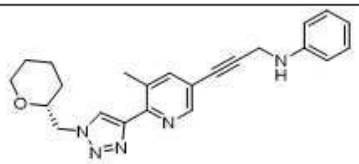
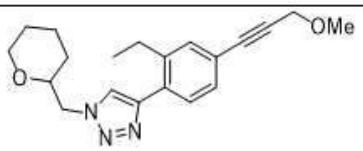
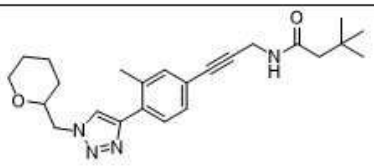
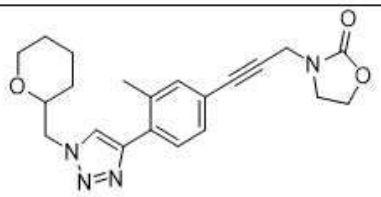
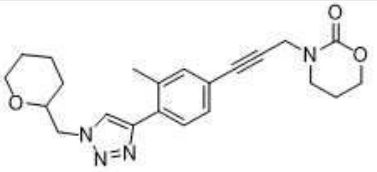
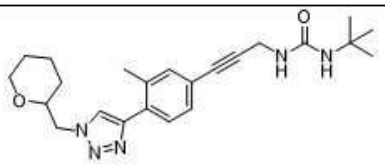
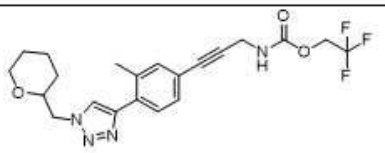
[0511]

I-381	
I-382	
I-383	
I-384	
I-385	
I-386	

[0512]

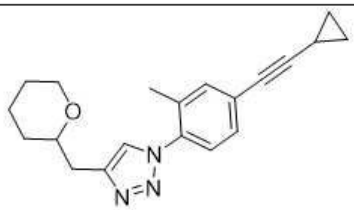
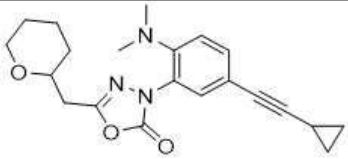
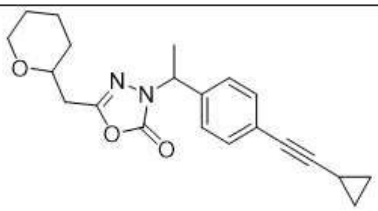
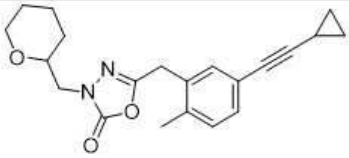
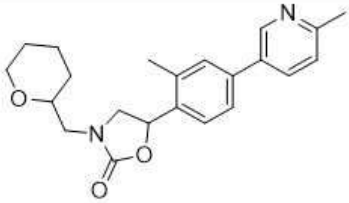
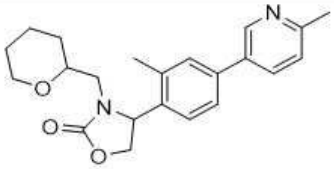
I-387	
I-388	
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	
I-393	

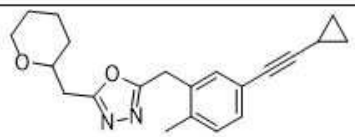
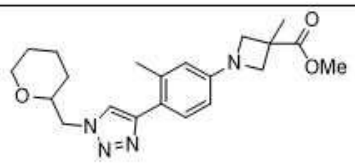
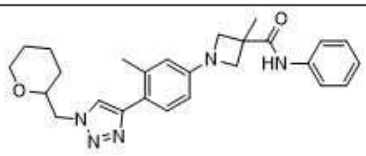
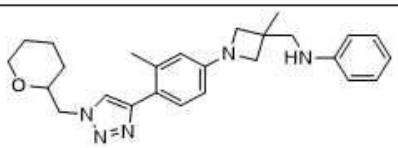
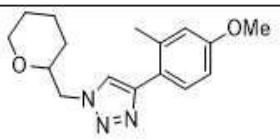
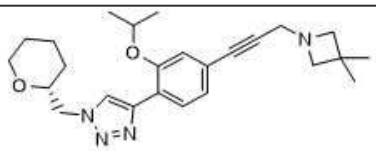
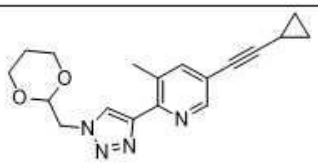
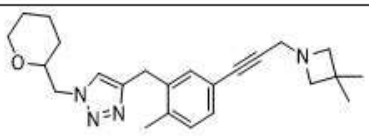
[0513]

I-394	
I-395	
I-396	
I-397	
I-398	
I-400	
I-401	

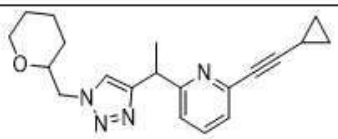
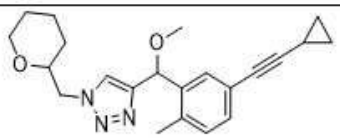
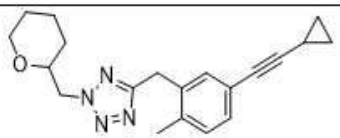
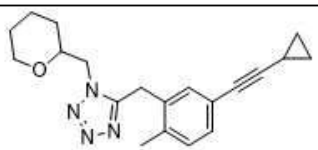
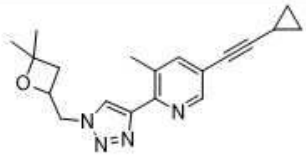
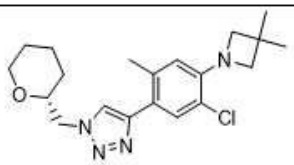
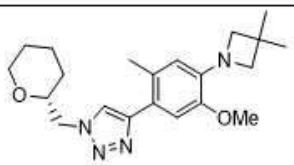
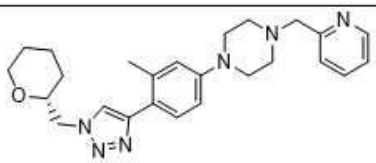
[0514]

[0515]

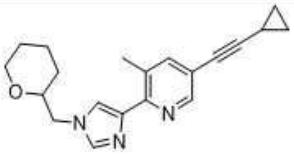
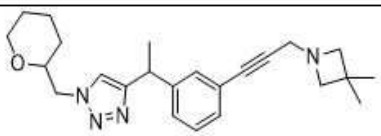
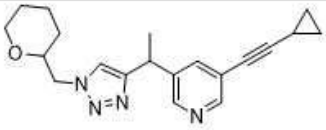
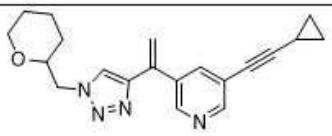
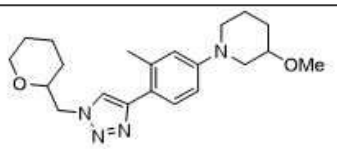
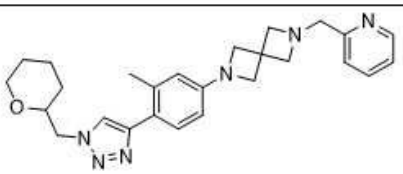
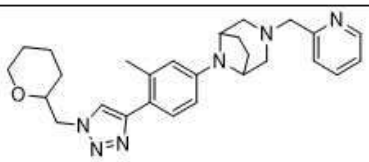
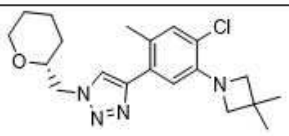
I-402	
I-403	
I-404	
I-405	
I-406	
I-407	

I-408	
I-409	
I-410	
I-411	
I-412	
I-413	
I-414	
I-415	

[0516]

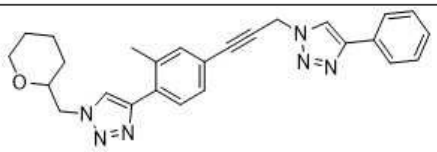
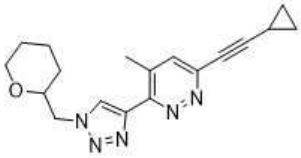
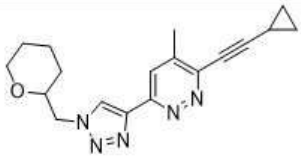
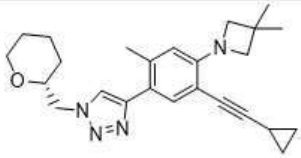
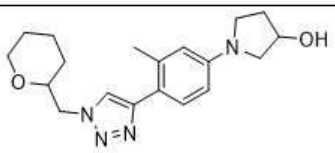
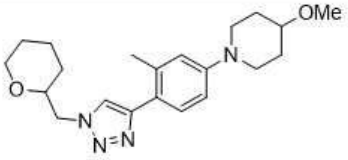
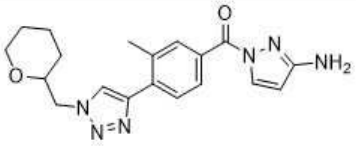
I-416	
I-417	
I-418	
I-419	
I-420	
I-421	
I-422	
I-423	

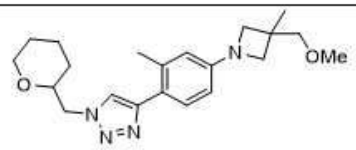
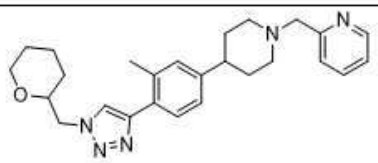
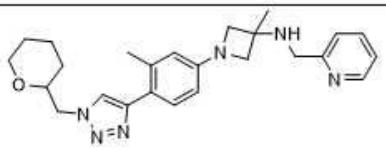
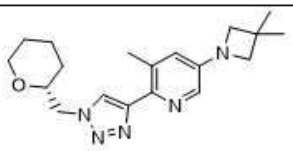
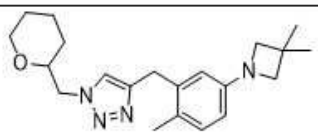
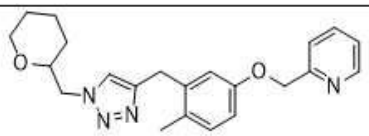
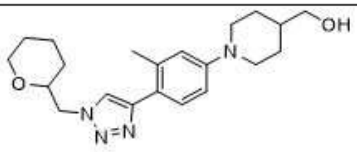
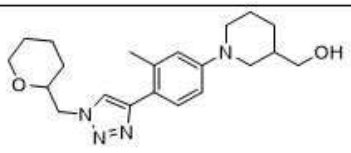
[0517]

I-424	
I-425	
I-426	
I-427	
I-428	
I-429	
I-430	
I-431	

[0518]

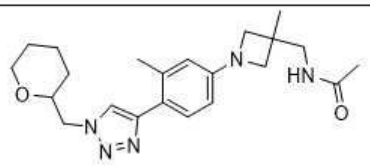
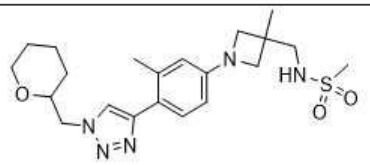
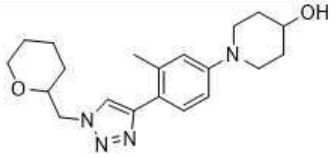
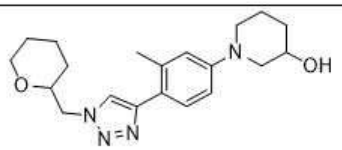
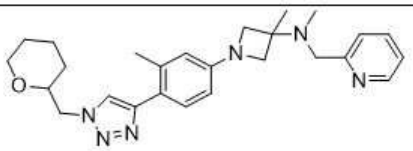
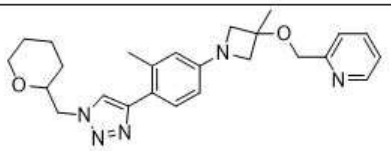
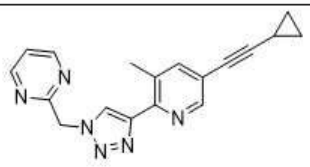
[0519]

I-432	
I-433	
I-434	
I-435	
I-436	
I-437	
I-438	

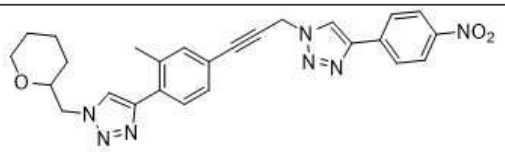
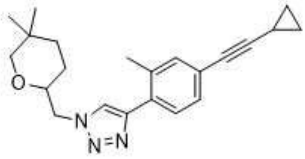
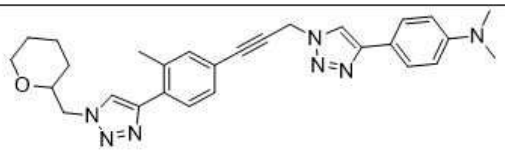
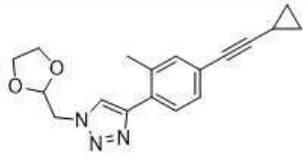
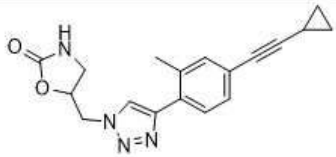
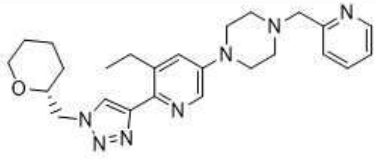
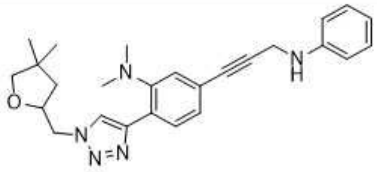
I-439	
I-440	
I-441	
I-442	
I-443	
I-444	
I-445	
I-446	

[0520]

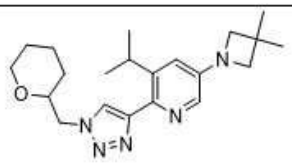
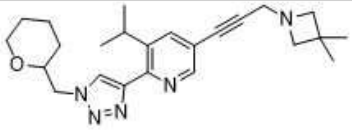
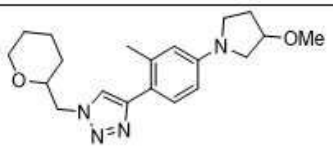
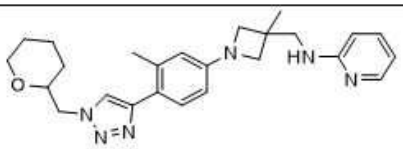
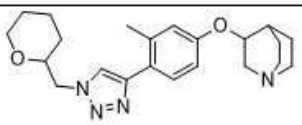
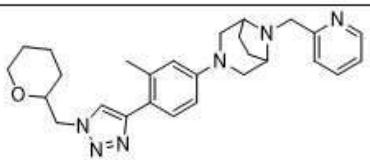
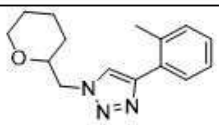
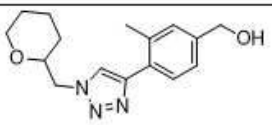
[0521]

I-447	
I-448	
I-449	
I-450	
I-451	
I-452	
I-453	

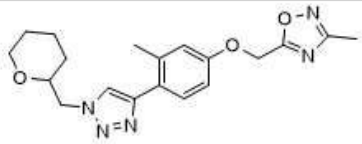
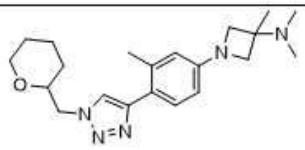
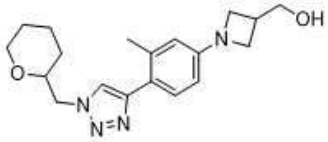
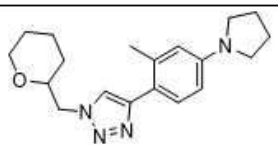
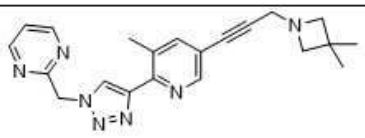
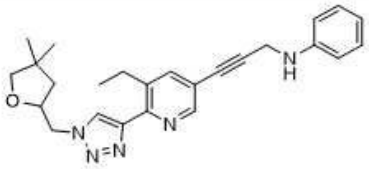
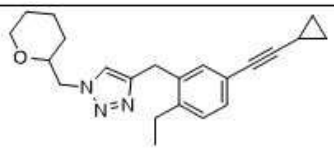
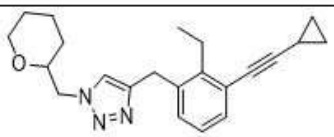
[0522]

I-454	
I-455	
I-456	
I-457	
I-458	
I-459	
I-460	

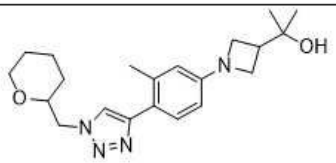
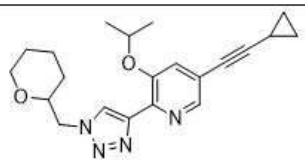
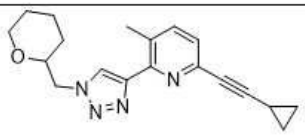
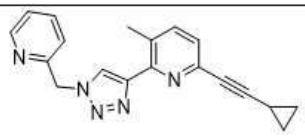
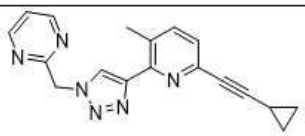
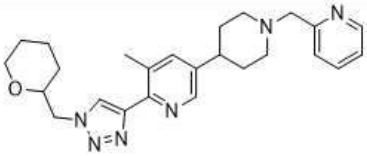
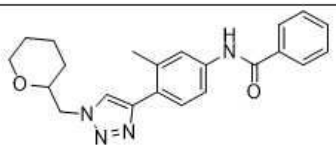
[0523]

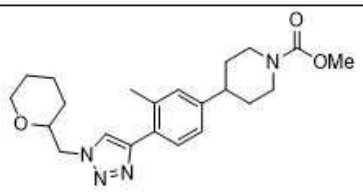
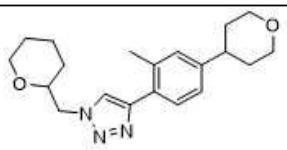
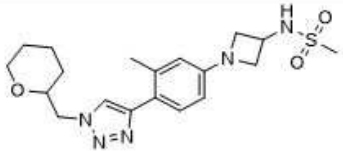
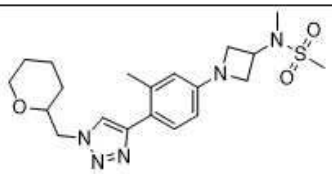
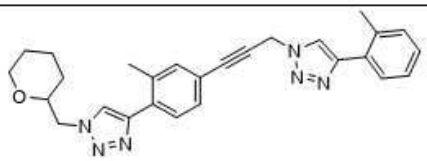
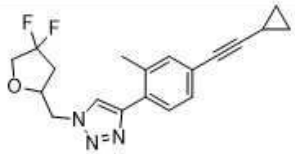
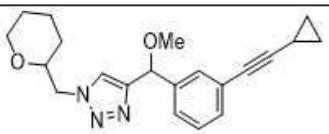
I-461	
I-462	
I-463	
I-464	
I-465	
I-466	
I-467	
I-468	

[0524]

I-469	
I-470	
I-471	
I-472	
I-473	
I-474	
I-475	
I-476	

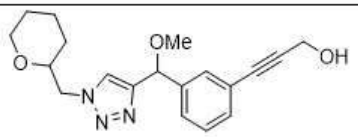
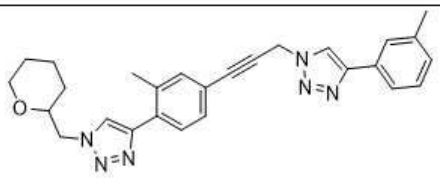
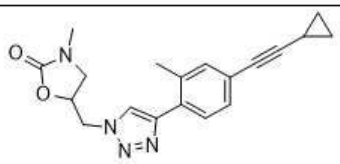
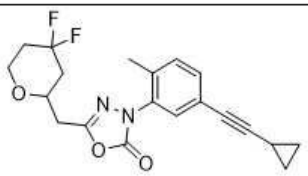
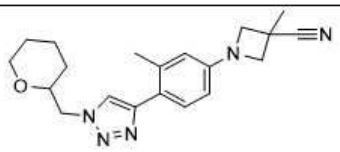
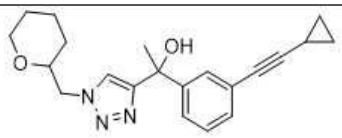
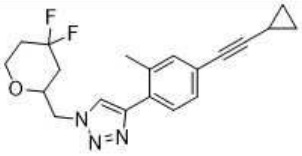
[0525]

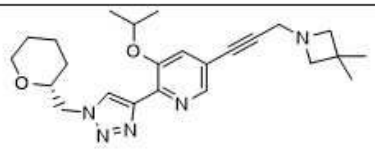
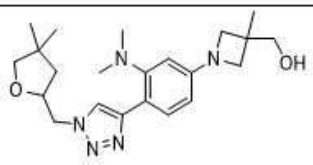
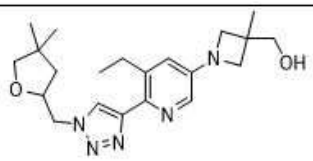
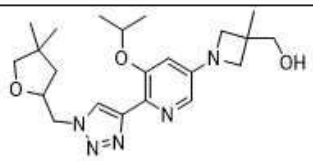
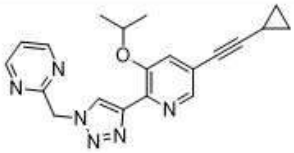
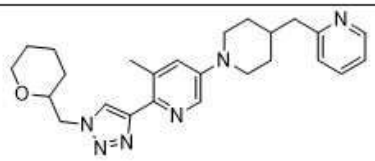
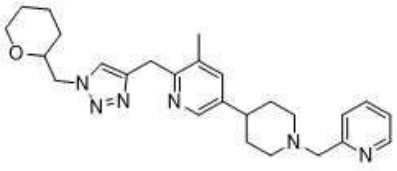
I-477	
I-478	
I-479	
I-480	
I-481	
I-482	
I-483	

I-484	
I-485	
I-486	
I-487	
I-488	
I-489	
I-490	

[0526]

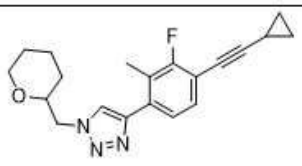
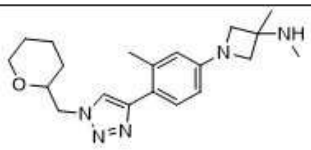
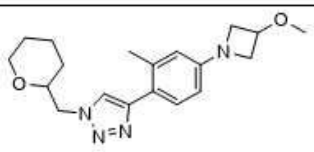
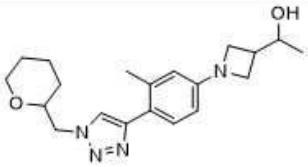
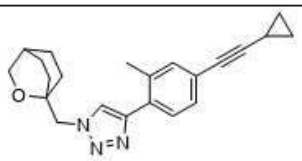
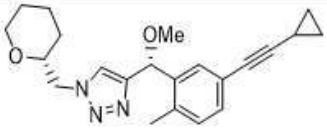
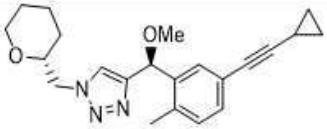
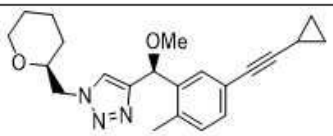
[0527]

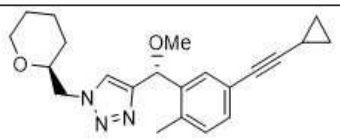
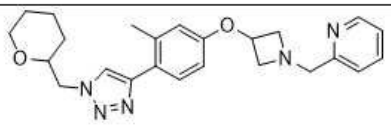
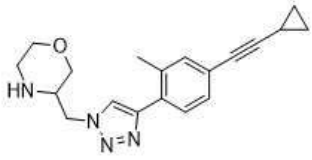
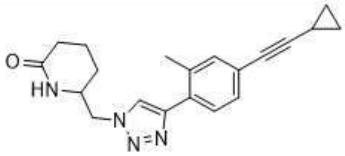
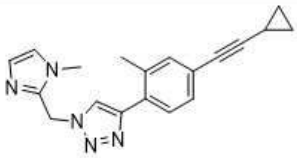
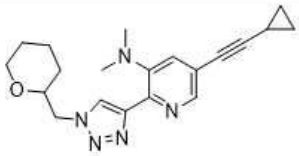
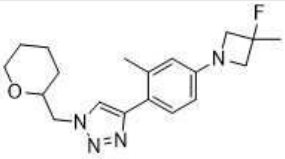
I-491	
I-492	
I-493	
I-494	
I-495	
I-496	
I-497	

I-498	
I-499	
I-500	
I-501	
I-502	
I-503	
I-504	

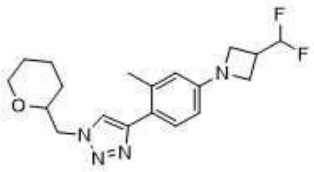
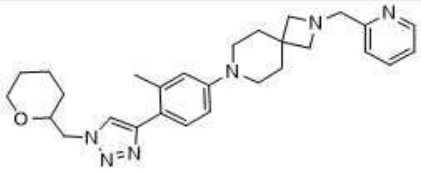
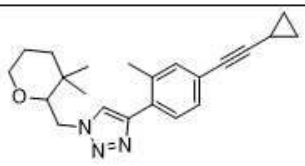
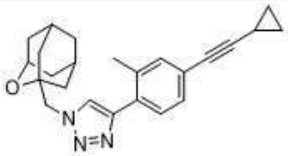
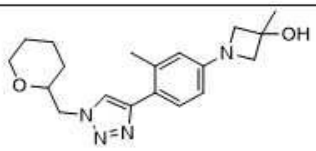
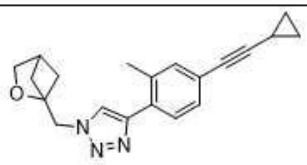
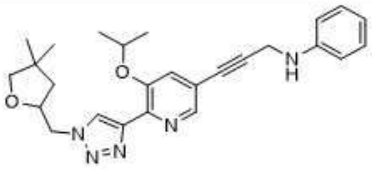
[0528]

[0529]

I-505	
I-506	
I-507	
I-508	
I-509	
I-510	
I-511	
I-512	

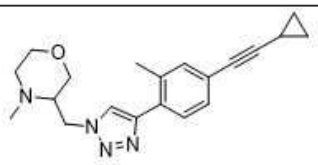
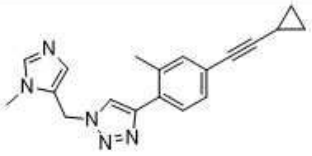
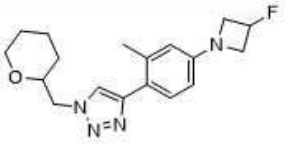
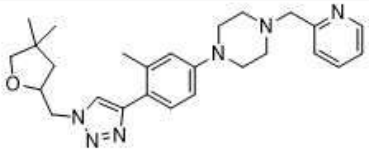
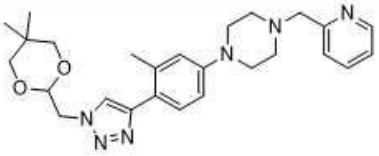
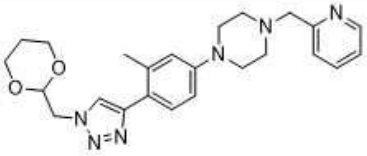
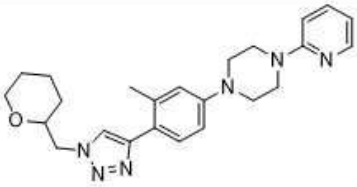
I-513	
I-514	
I-515	
I-516	
I-517	
I-518	
I-519	

[0530]

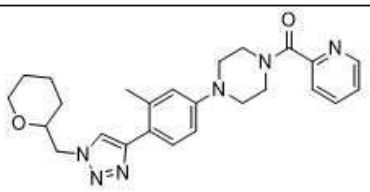
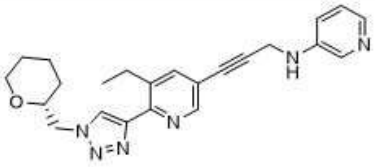
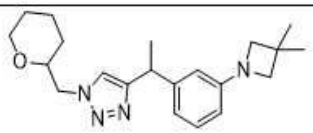
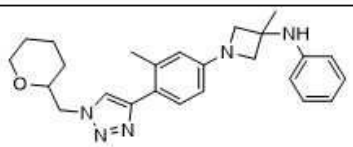
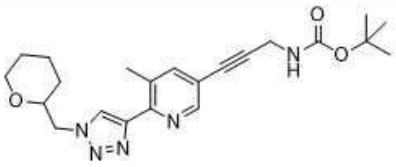
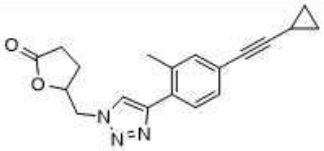
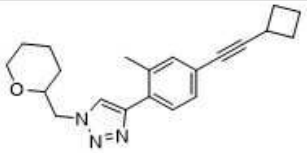
I-520	
I-521	
I-522	
I-523	
I-524	
I-525	
I-526	

[0531]

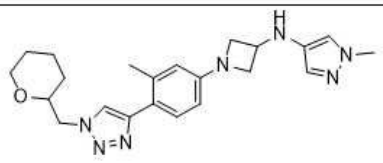
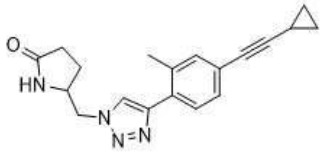
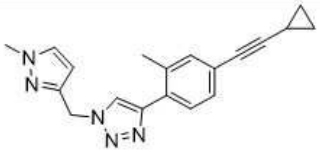
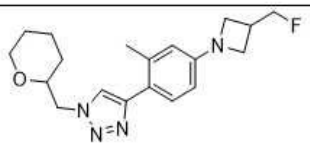
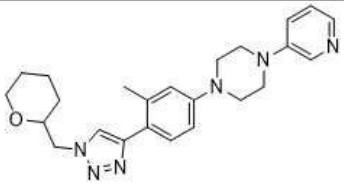
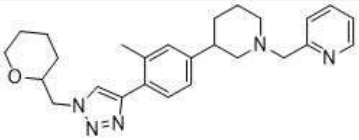
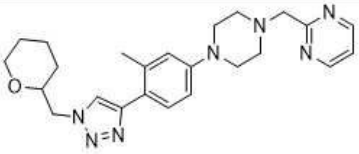
[0532]

I-527	
I-528	
I-529	
I-530	
I-531	
I-532	
I-533	

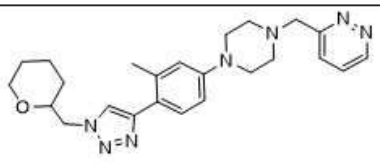
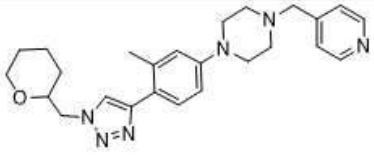
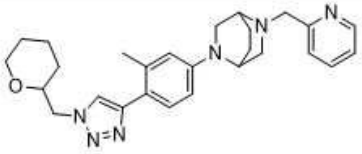
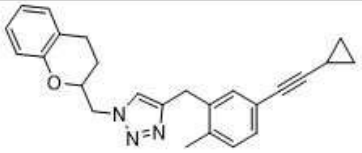
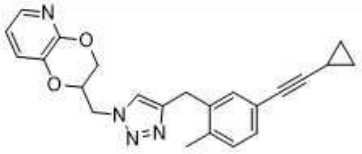
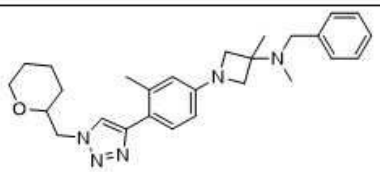
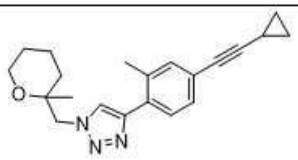
[0533]

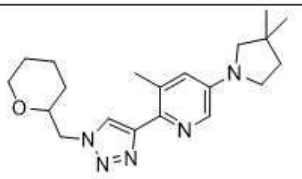
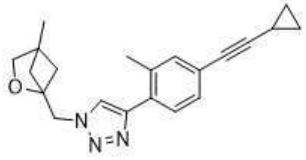
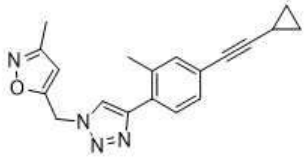
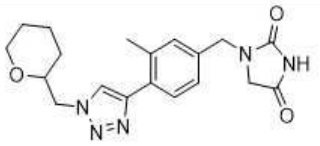
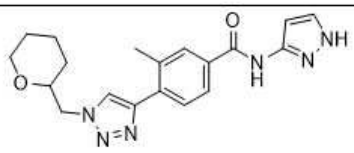
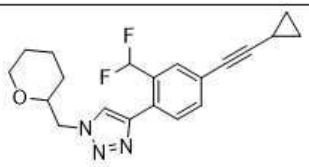
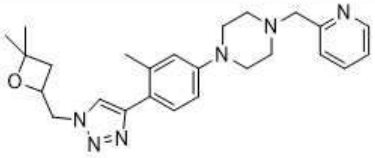
I-534	
I-535	
I-536	
I-537	
I-538	
I-539	
I-540	

[0534]

I-541	
I-542	
I-543	
I-544	
I-545	
I-546	
I-547	

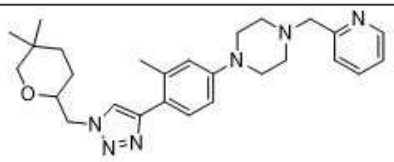
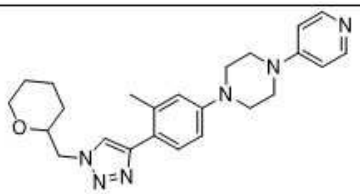
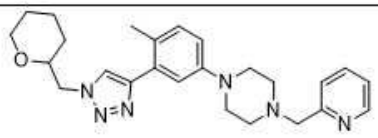
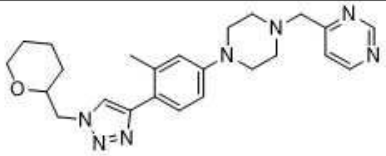
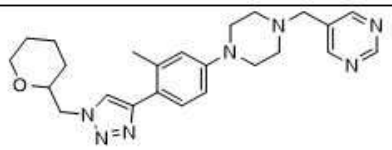
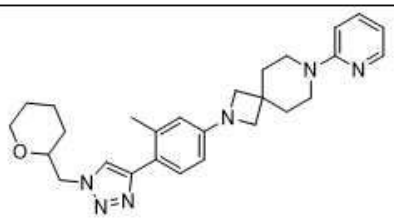
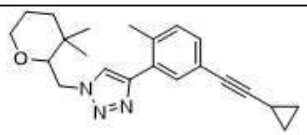
[0535]

I-548	
I-549	
I-550	
I-551	
I-552	
I-553	
I-554	

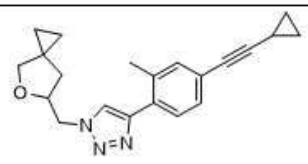
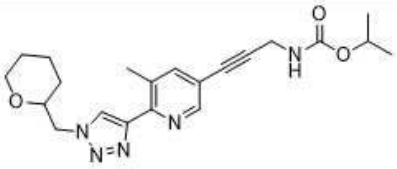
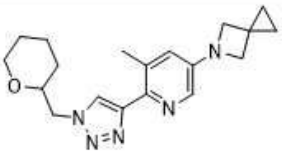
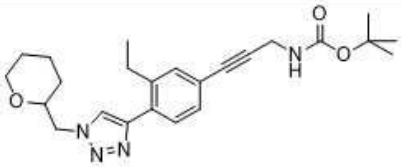
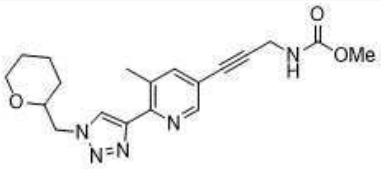
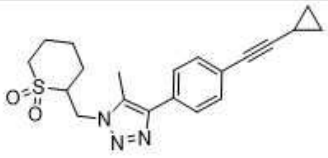
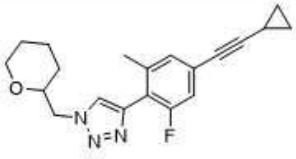
I-555	
I-556	
I-557	
I-558	
I-559	
I-560	
I-561	

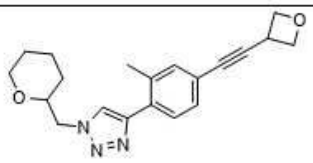
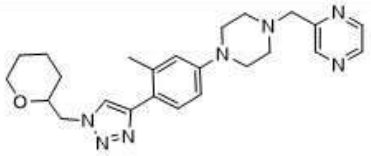
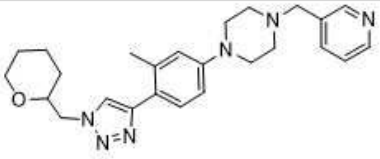
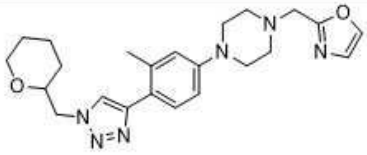
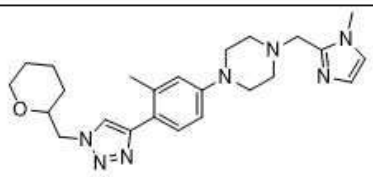
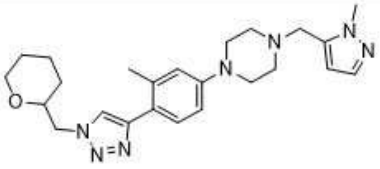
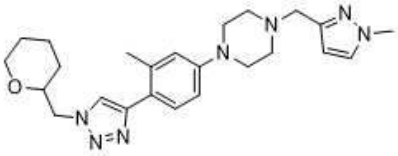
[0536]

[0537]

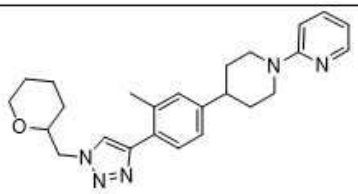
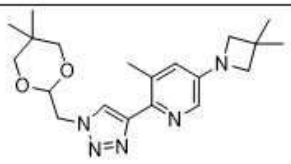
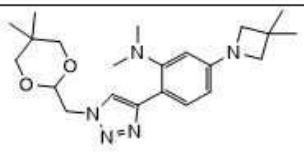
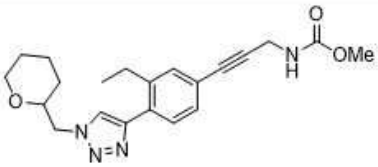
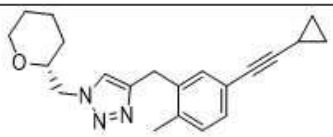
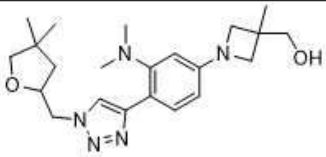
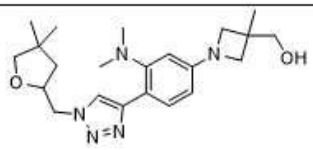
I-562	
I-563	
I-564	
I-565	
I-566	
I-567	
I-568	

[0538]

I-569	
I-570	
I-571	
I-572	
I-573	
I-574	
I-575	

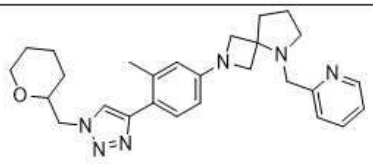
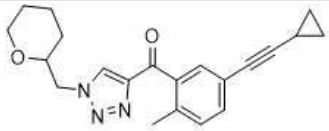
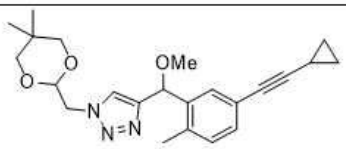
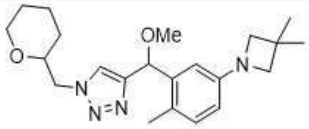
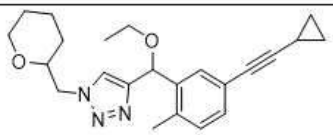
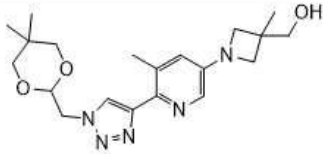
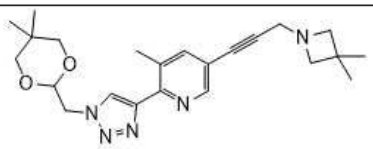
I-576	
I-577	
I-578	
I-579	
I-580	
I-581	
I-582	

[0539]

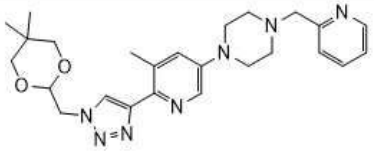
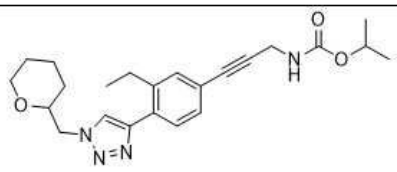
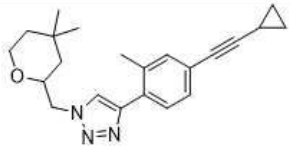
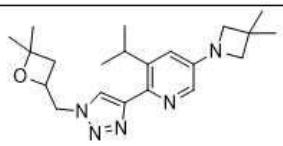
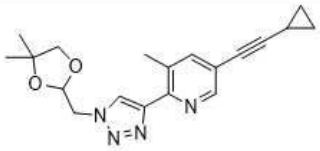
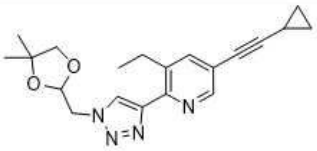
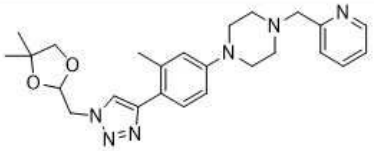
I-583	
I-584	
I-585	
I-586	
I-587	
I-588	 거울상이성질체 I
I-589	

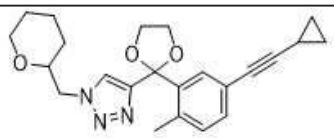
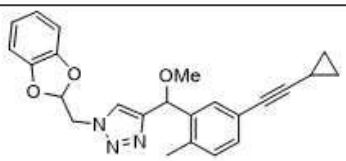
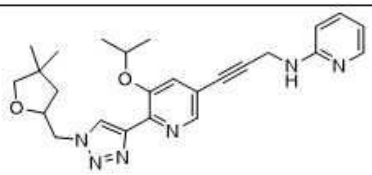
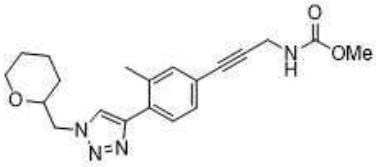
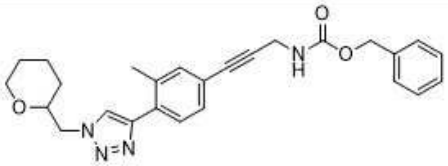
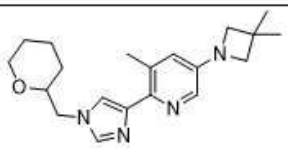
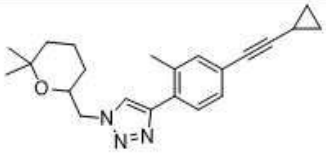
[0540]

[0541]

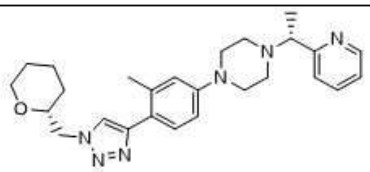
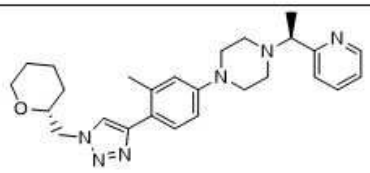
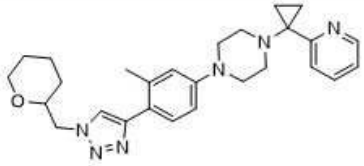
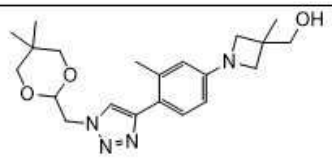
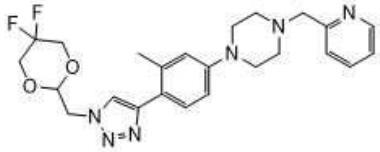
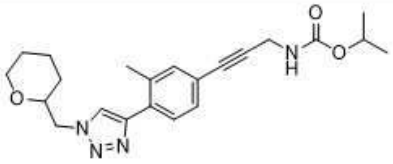
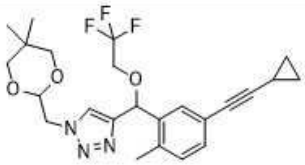
	거울상이성질체 II
I-590	
I-591	
I-592	
I-593	
I-594	
I-595	
I-596	

[0542]

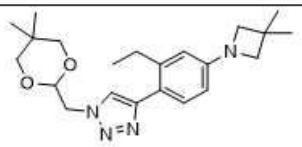
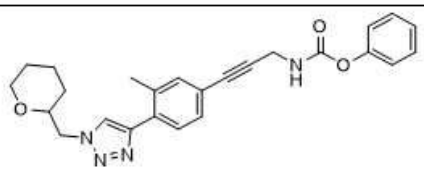
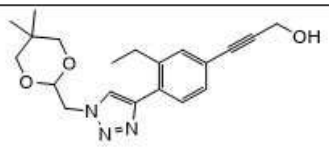
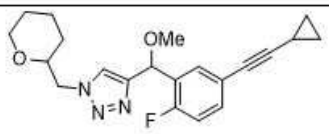
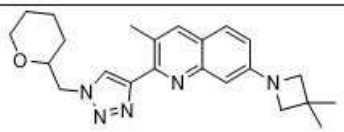
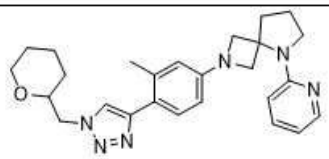
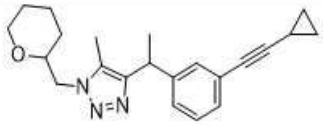
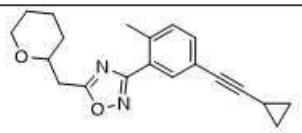
I-597	
I-598	
I-599	
I-600	
I-601	
I-602	
I-603	

I-604	
I-605	
I-606	
I-607	
I-608	
I-609	
I-610	

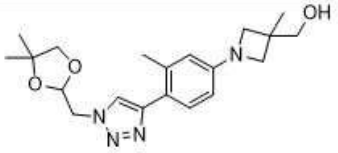
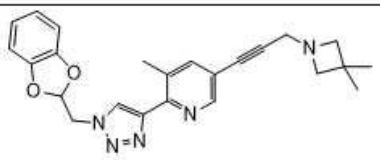
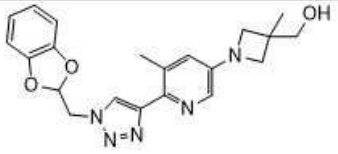
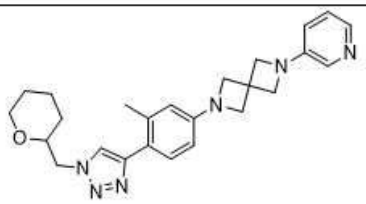
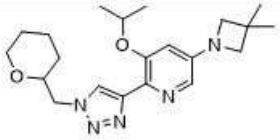
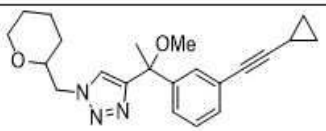
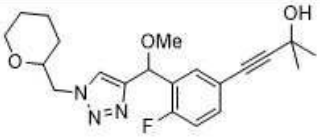
[0543]

I-611	
I-612	
I-613	
I-614	
I-615	
I-616	
I-617	

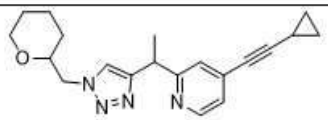
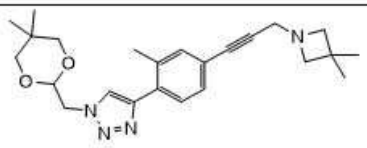
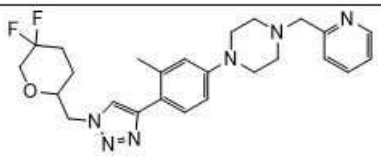
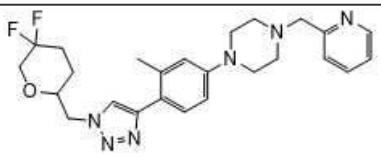
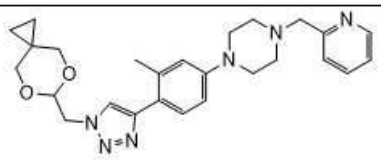
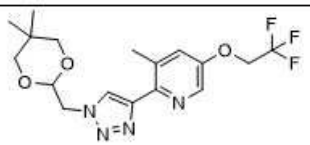
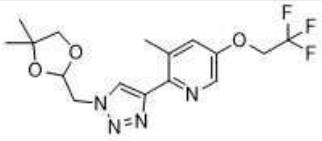
[0544]

I-618	
I-619	
I-620	
I-621	
I-622	
I-623	
I-624	
I-625	

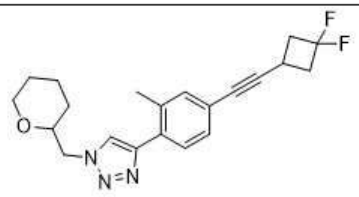
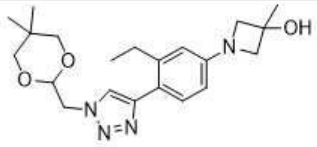
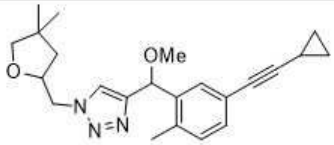
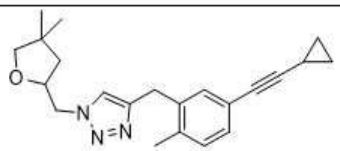
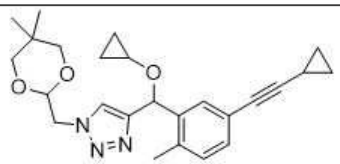
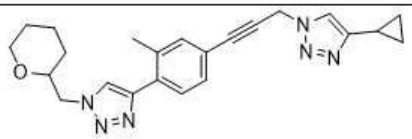
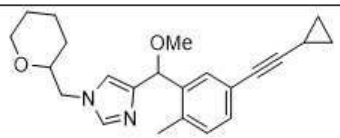
[0545]

I-626	
I-627	
I-628	
I-629	
I-630	
I-631	
I-632	

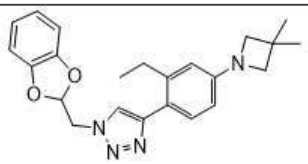
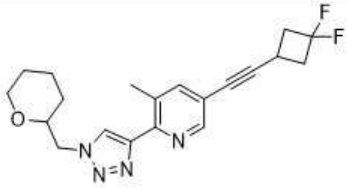
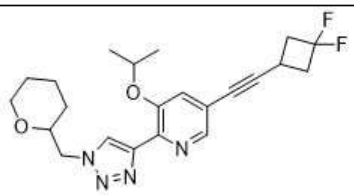
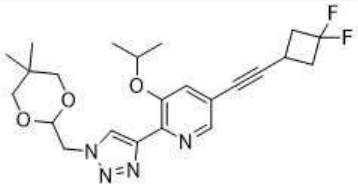
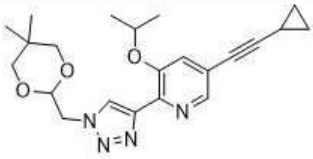
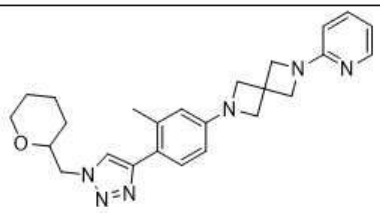
[0546]

I-633	
I-634	
I-635	 거울상이성질체 I
I-636	 거울상이성질체 II
I-637	
I-638	
I-639	

[0547]

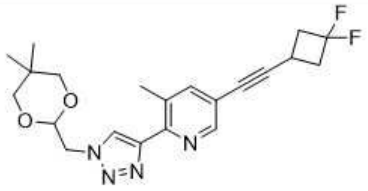
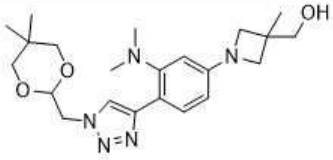
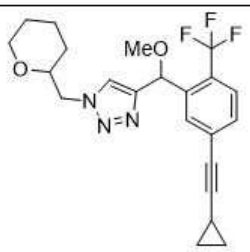
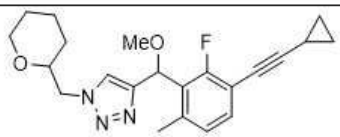
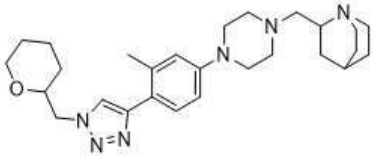
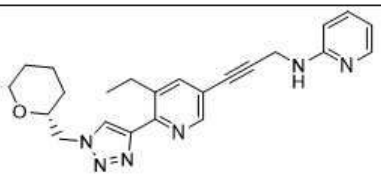
I-640	
I-641	
I-642	
I-643	
I-644	
I-645	
I-646	

[0548]

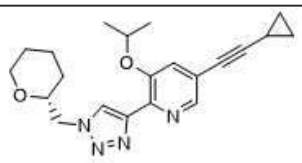
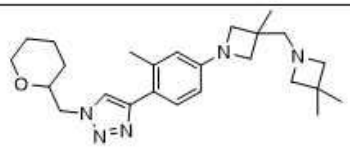
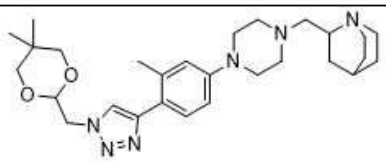
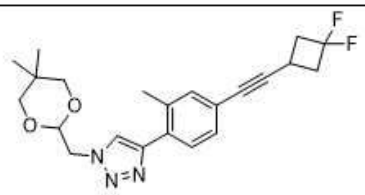
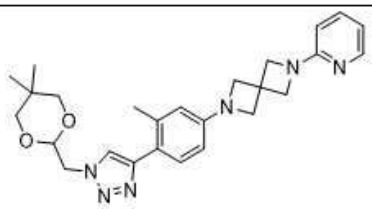
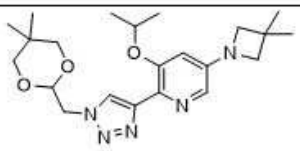
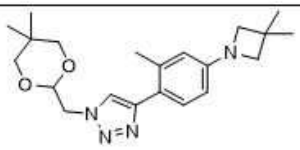
I-647	
I-648	
I-649	
I-650	
I-651	
I-652	

[0549]

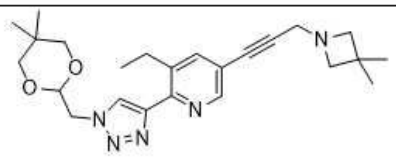
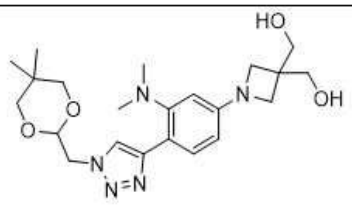
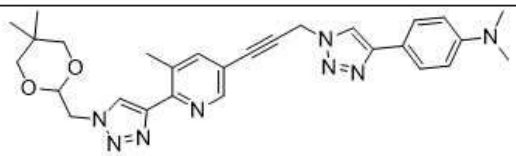
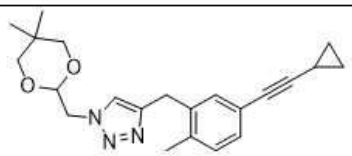
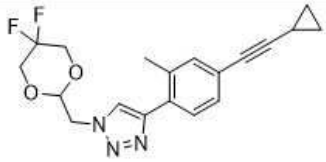
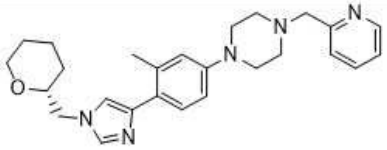
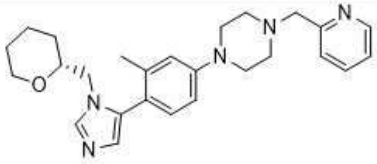
[0550]

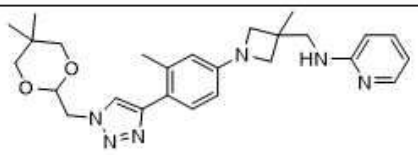
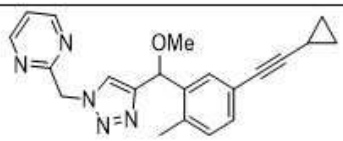
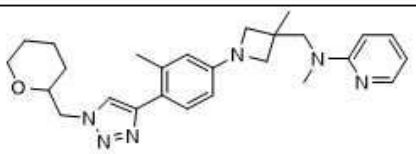
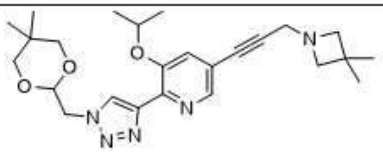
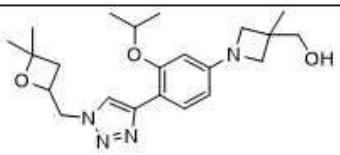
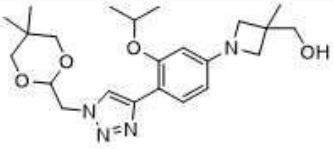
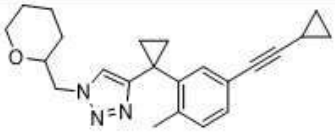
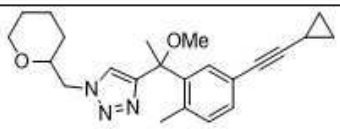
I-653	
I-654	
I-655	
I-656	
I-657	
I-658	

[0551]

I-659	
I-660	
I-661	
I-662	
I-663	
I-664	
I-665	

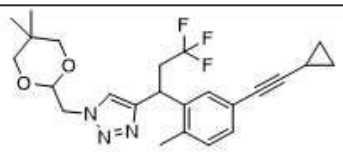
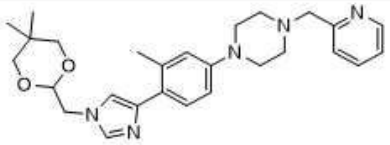
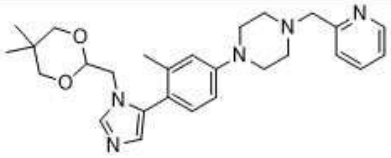
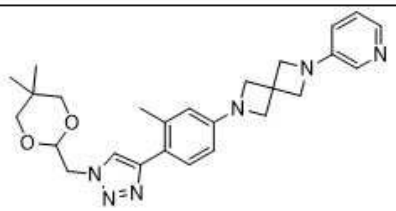
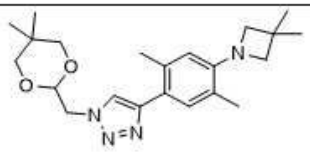
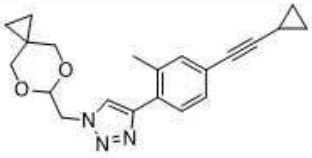
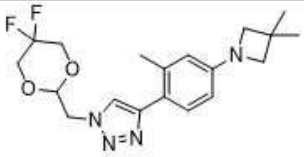
[0552]

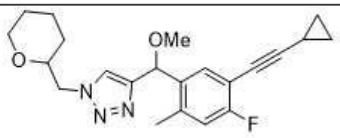
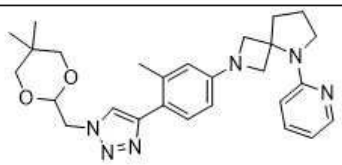
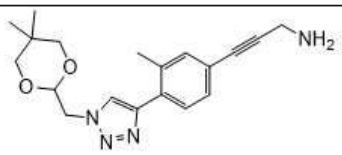
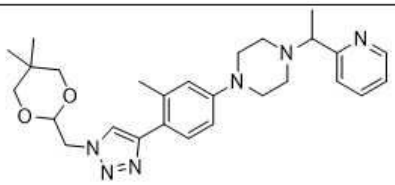
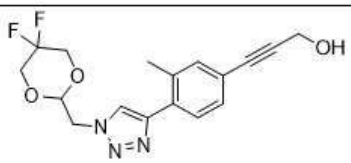
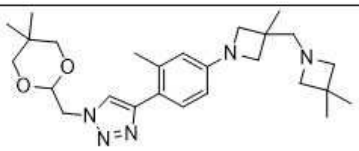
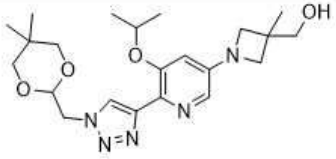
I-666	
I-667	
I-668	
I-669	
I-670	
I-671	
I-672	

I-673	
I-674	
I-675	
I-676	
I-677	
I-678	
I-679	
I-680	

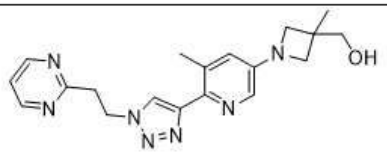
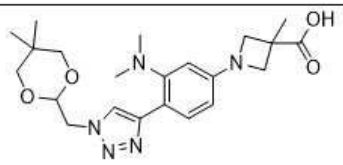
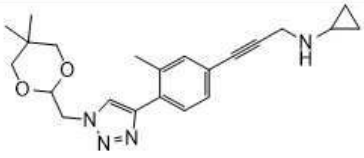
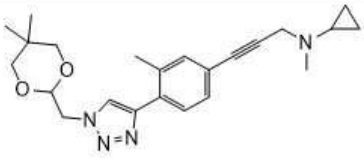
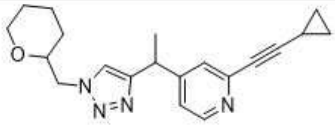
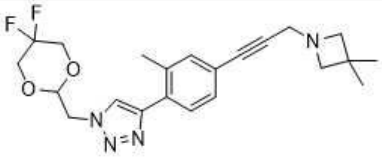
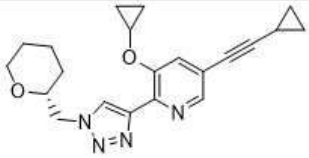
[0553]

[0554]

I-681	
I-682	
I-683	
I-684	
I-685	
I-686	
I-687	

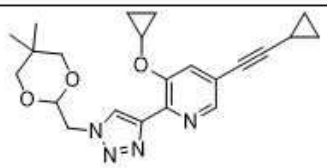
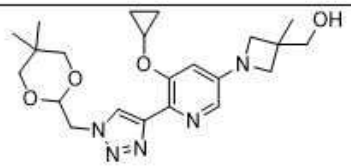
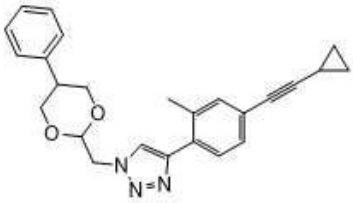
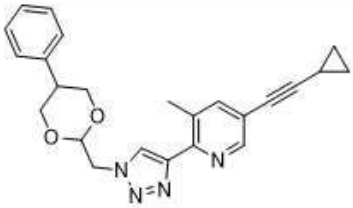
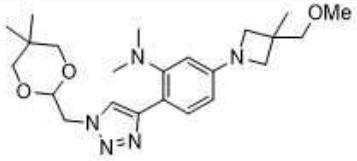
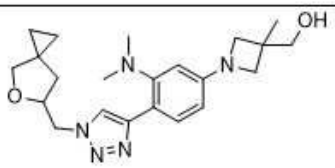
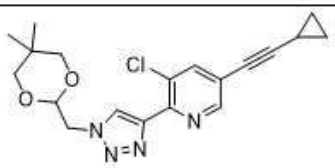
I-688	
I-689	
I-690	
I-691	
I-692	
I-693	
I-694	

[0555]

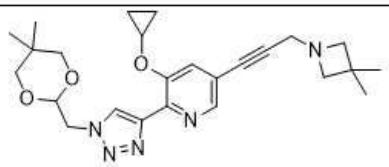
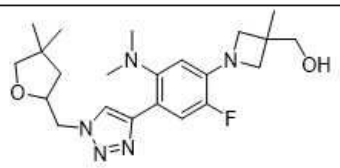
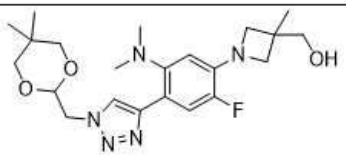
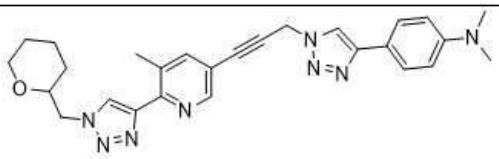
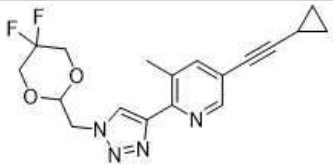
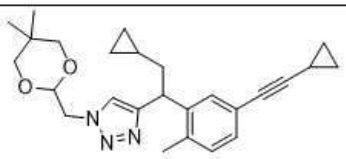
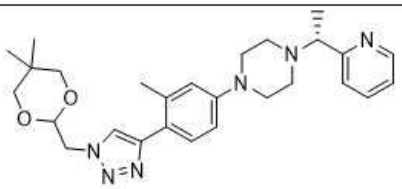
I-695	
I-696	
I-697	
I-698	
I-699	
I-700	
I-701	

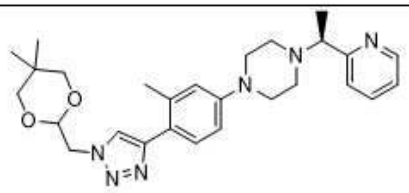
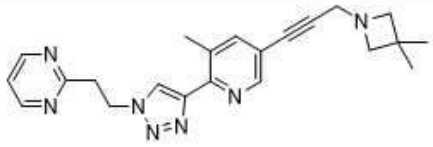
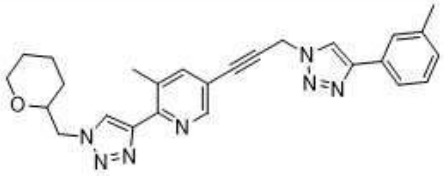
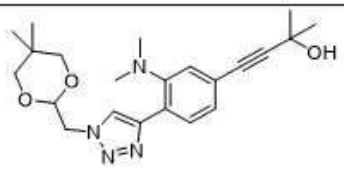
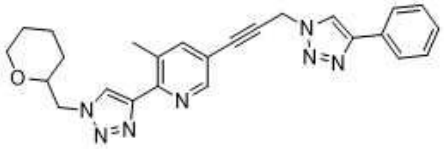
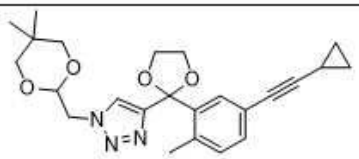
[0556]

[0557]

I-702	
I-703	
I-704	
I-705	
I-706	
I-707	
I-708	

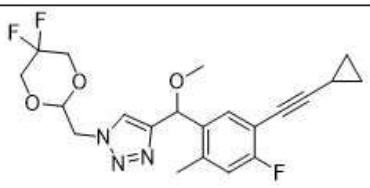
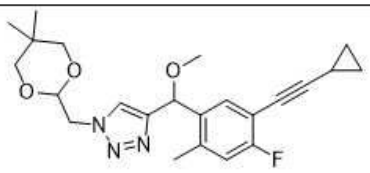
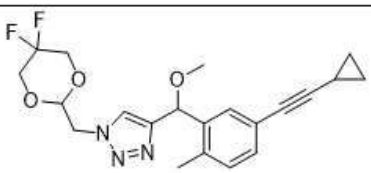
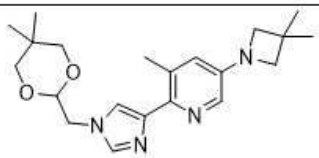
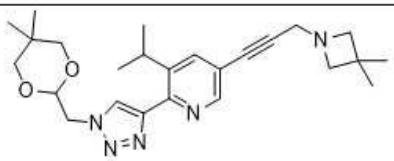
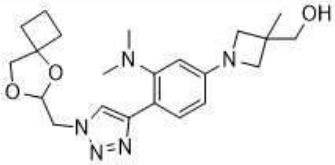
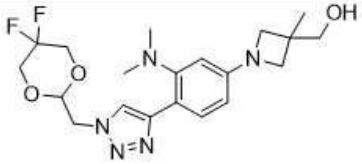
[0558]

I-709	
I-710	
I-711	
I-712	
I-713	
I-714	
I-715	

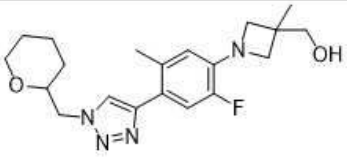
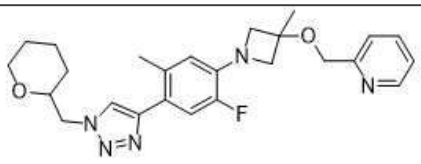
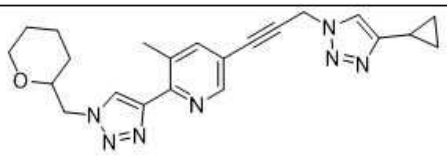
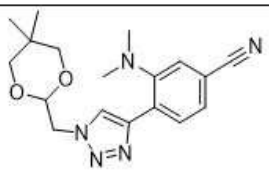
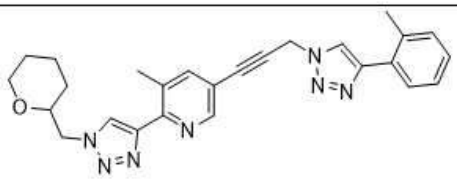
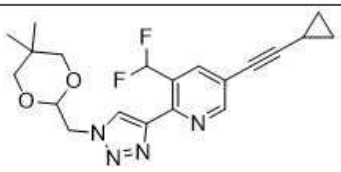
I-716	
I-717	
I-718	
I-719	
I-720	
I-721	
I-722	

[0559]

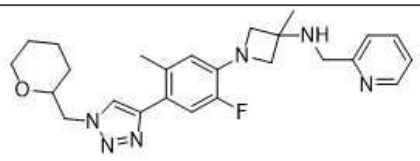
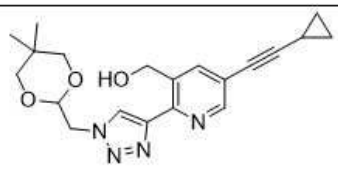
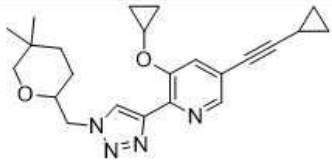
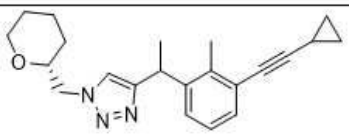
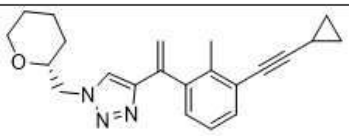
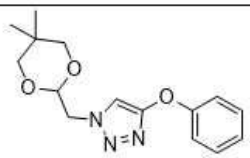
[0560]

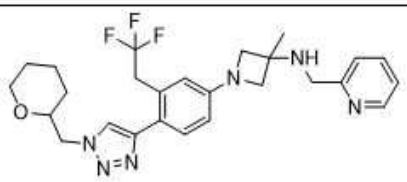
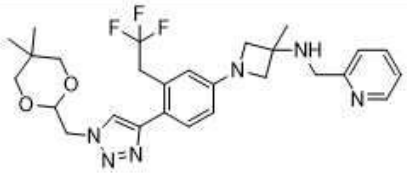
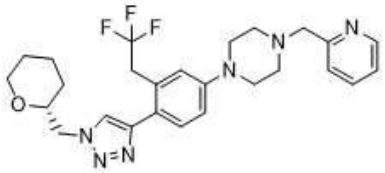
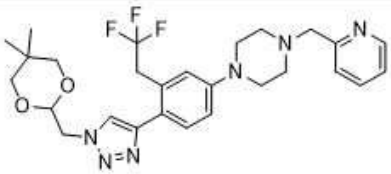
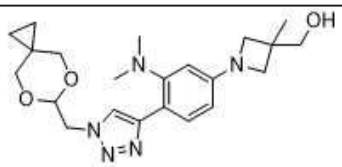
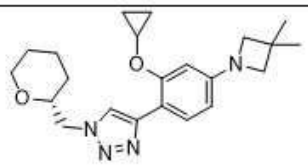
I-723	
I-724	
I-725	
I-726	
I-727	
I-728	
I-729	

[0561]

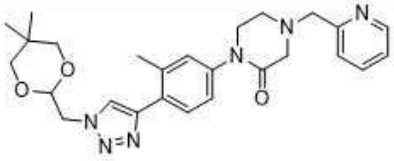
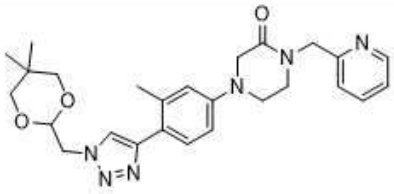
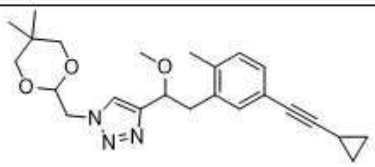
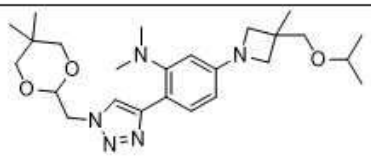
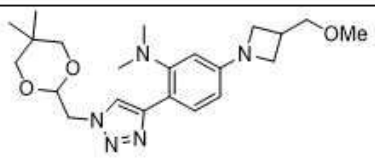
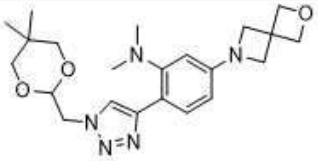
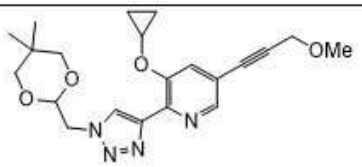
I-730	
I-731	
I-732	
I-733	
I-734	
I-735	
I-736	

[0562]

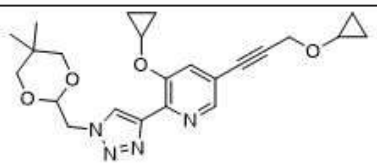
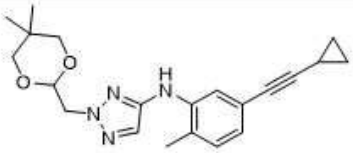
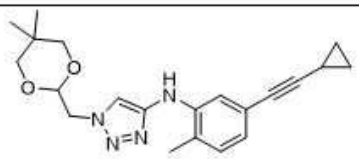
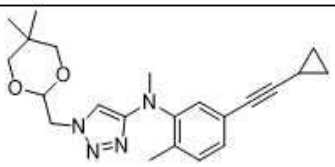
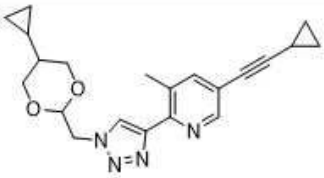
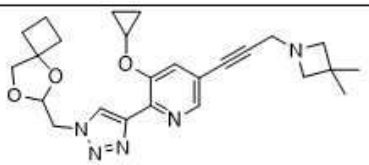
I-737	
I-738	
I-739	
I-740	
I-741	
I-742	
I-743	

I-744	
I-745	
I-746	
I-747	
I-748	
I-749	
I-750	

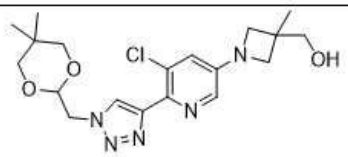
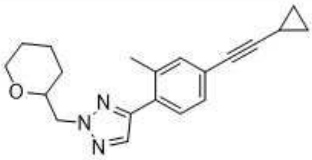
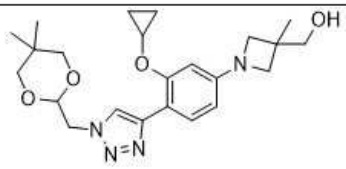
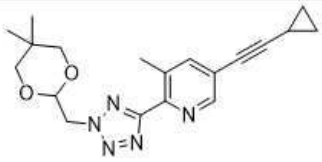
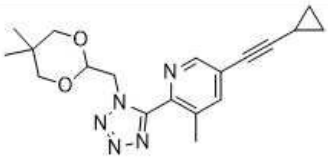
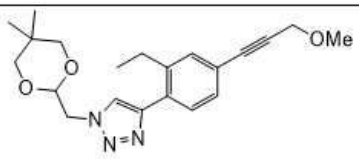
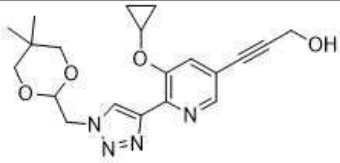
[0563]

I-751	
I-752	
I-753	
I-754	
I-755	
I-756	
I-757	

[0564]

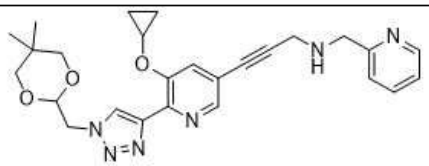
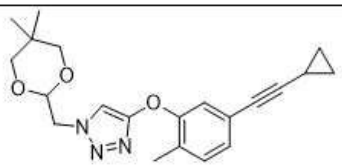
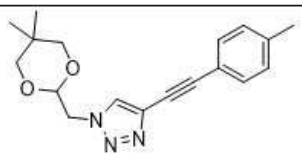
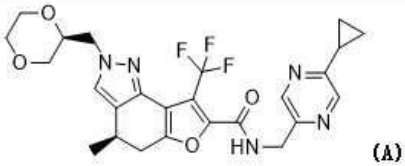
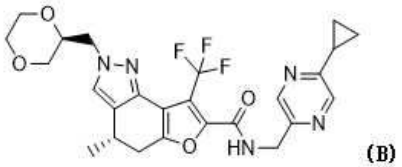
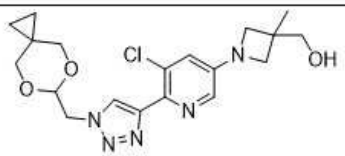
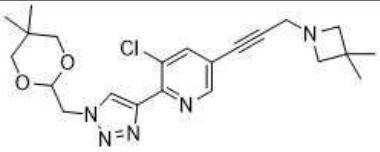
I-758	
I-759	
I-760	
I-761	
I-762	
I-763	
I-764	

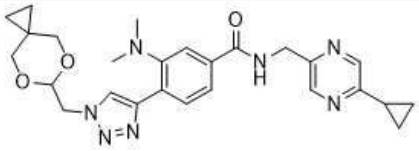
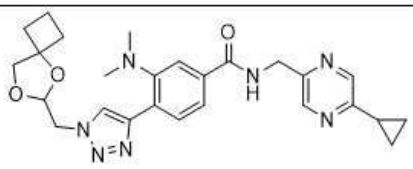
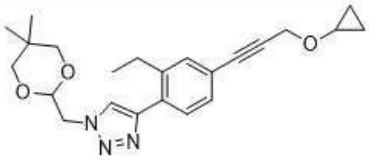
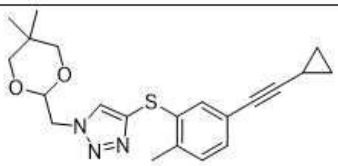
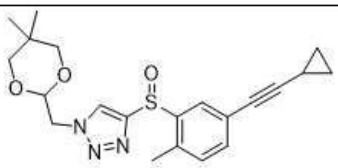
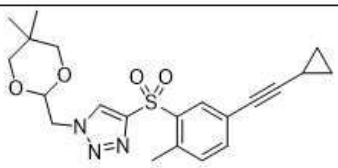
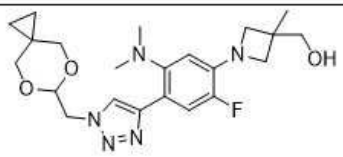
[0565]

I-765	
I-766	
I-767	
I-768	
I-769	
I-770	
I-771	

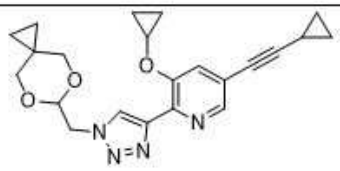
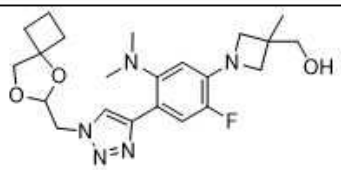
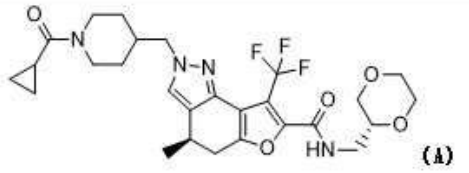
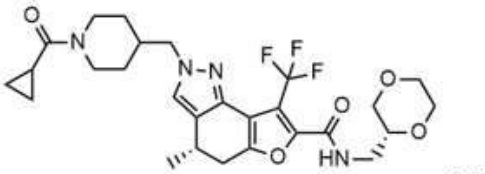
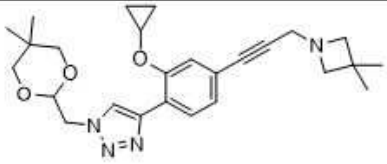
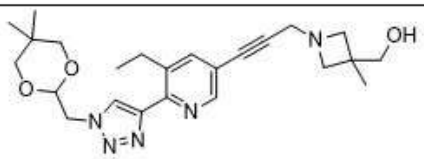
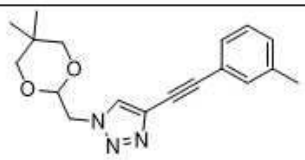
[0566]

[0567]

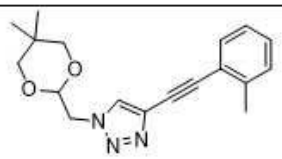
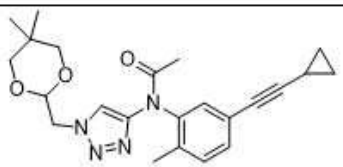
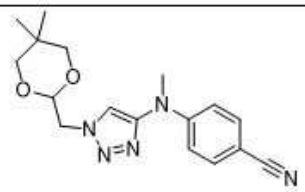
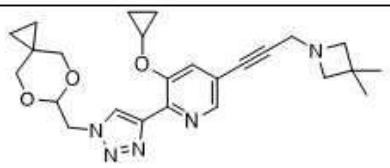
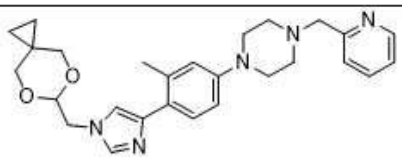
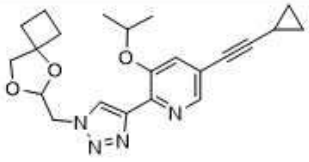
I-772	
I-773	
I-774	
I-775	 (A)  (B)
I-776	
I-777	

I-778	
I-779	
I-780	
I-781	
I-782	
I-783	
I-784	

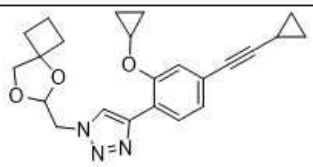
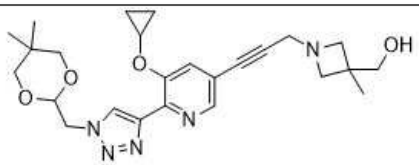
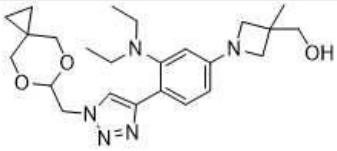
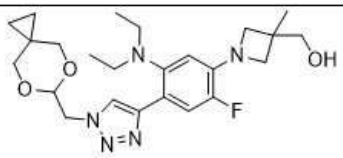
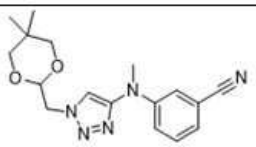
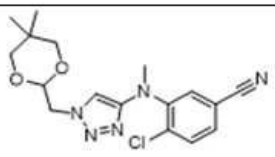
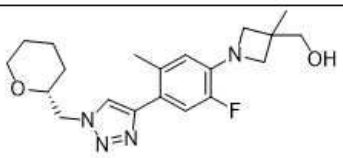
[0568]

I-785	
I-786	
I-787	 (A)  (B)
I-788	
I-789	
I-790	

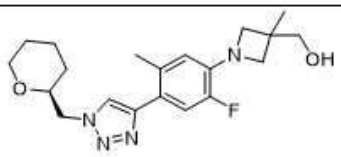
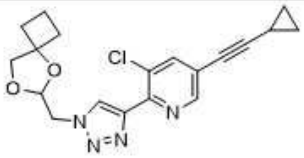
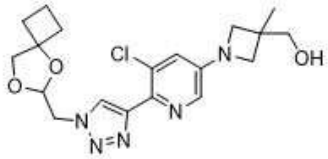
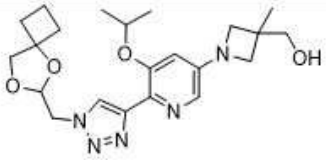
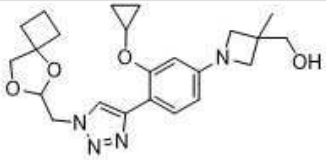
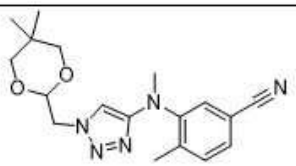
[0569]

I-791	
I-792	
I-793	
I-794	
I-795	
I-796	
I-797	

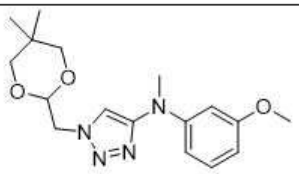
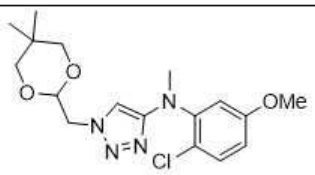
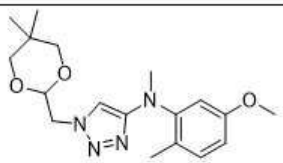
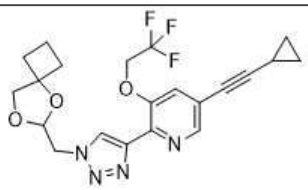
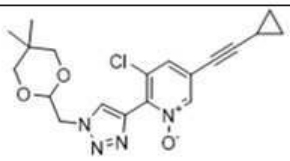
[0570]

I-798	
I-799	
I-800	
I-801	
I-802	
I-803	
I-804	

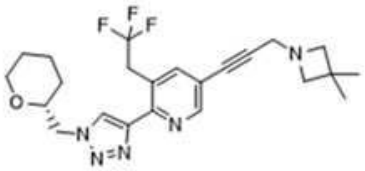
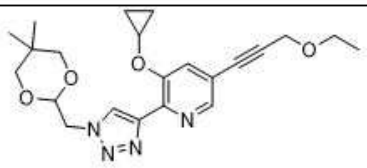
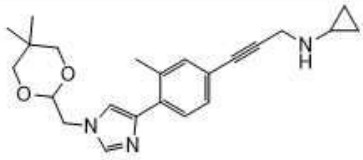
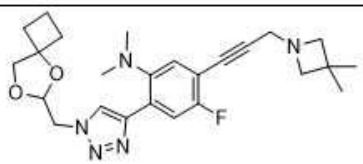
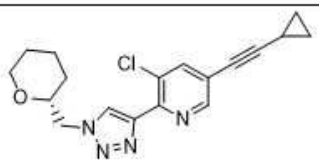
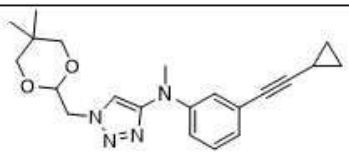
[0571]

I-805	
I-806	
I-807	
I-808	
I-809	
I-810	
I-811	

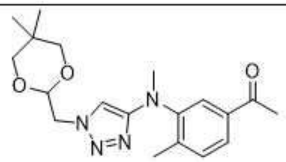
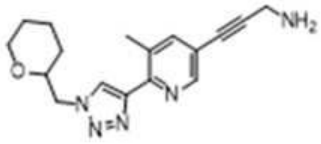
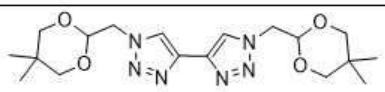
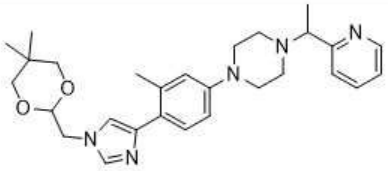
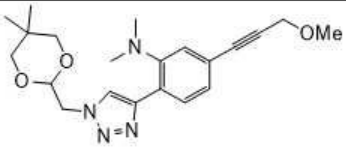
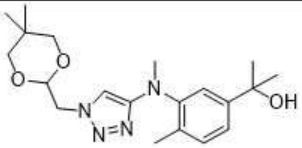
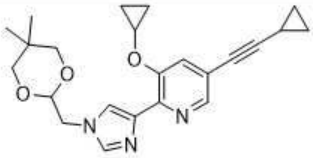
[0572]

I-812	
I-813	
I-814	
I-815	
I-816	
I-817	

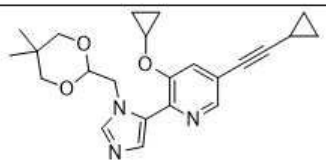
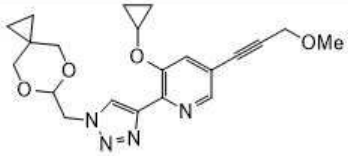
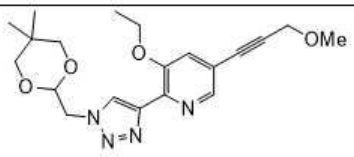
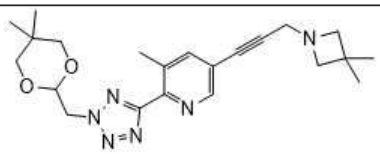
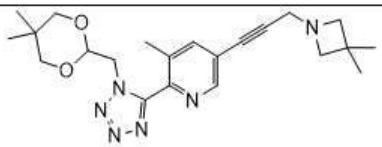
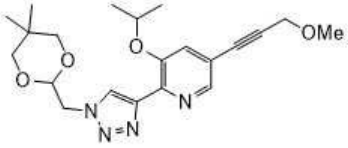
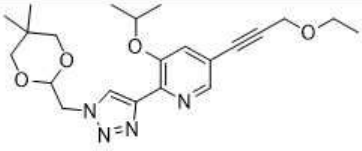
[0573]

I-818	
I-819	
I-820	
I-821	
I-822	
I-823	
I-824	

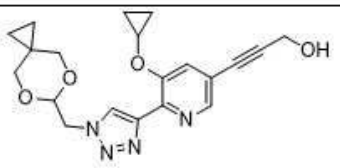
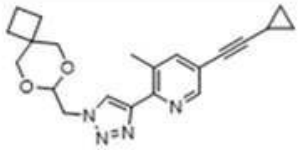
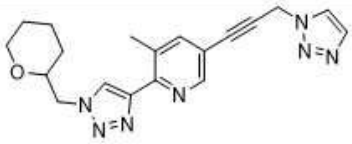
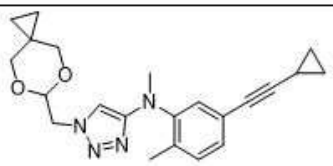
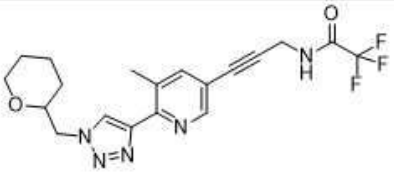
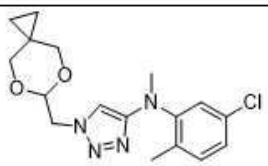
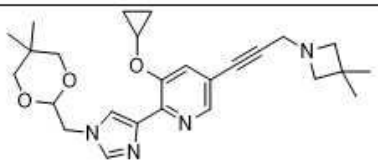
[0574]

I-825	
I-826	
I-827	
I-828	
I-829	
I-830	
I-831	

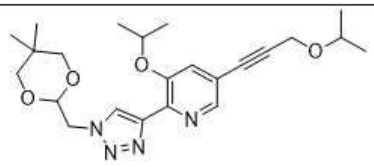
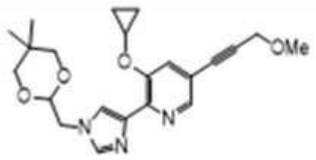
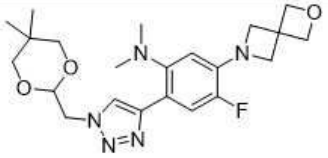
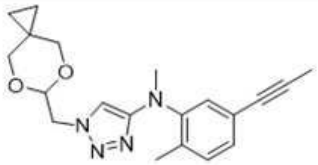
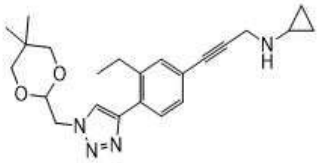
[0575]

I-832	
I-833	
I-834	
I-835	
I-836	
I-837	
I-838	

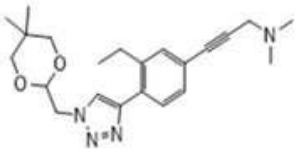
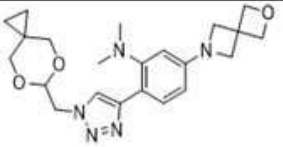
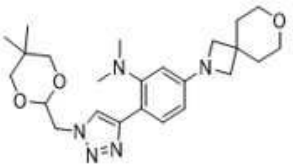
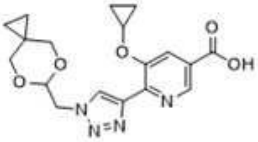
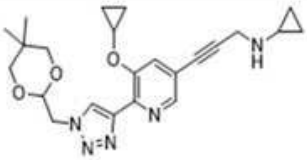
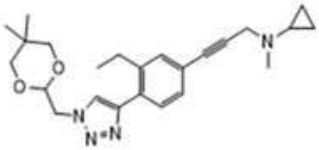
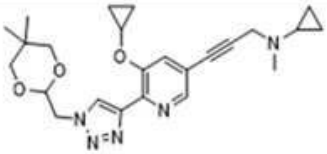
[0576]

I-839	
I-840	
I-841	
I-842	
I-843	
I-844	
I-845	

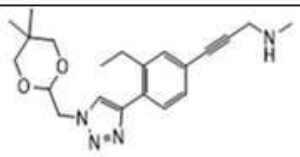
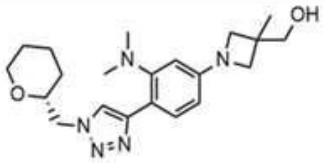
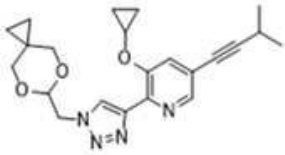
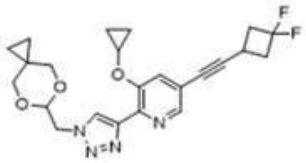
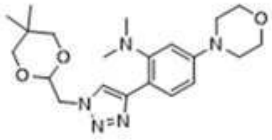
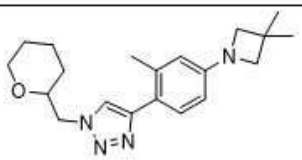
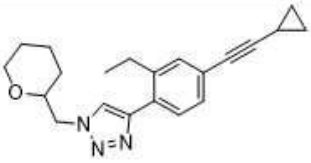
[0577]

I-846	
I-847	
I-848	
I-849	
I-850	
I-851	

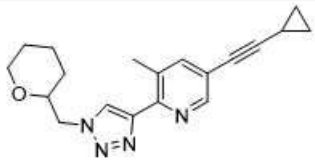
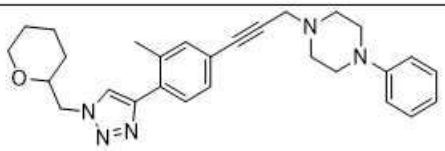
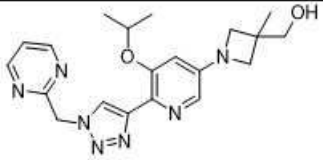
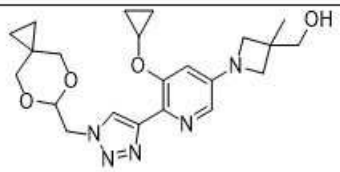
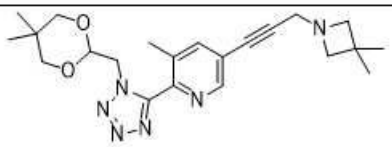
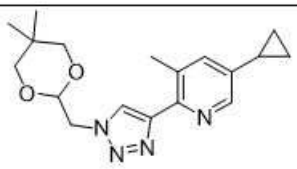
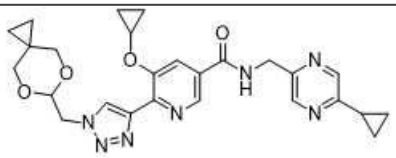
[0578]

I-852	
I-853	
I-854	
I-855	
I-856	
I-857	
I-858	

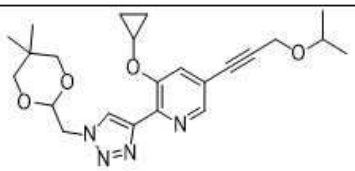
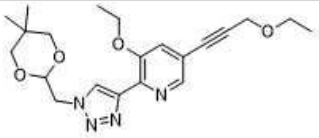
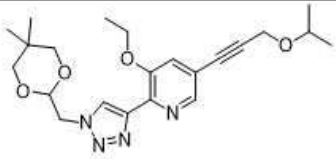
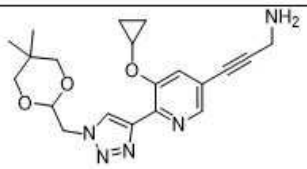
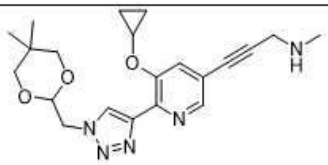
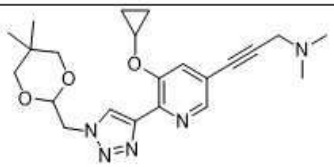
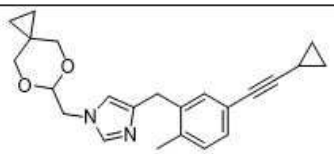
[0579]

I-859	
I-860	
I-861	
I-862	
I-863	
I-864	
I-865	

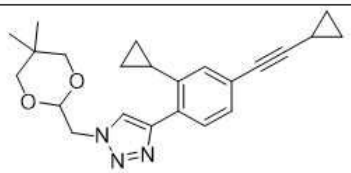
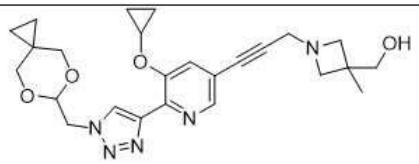
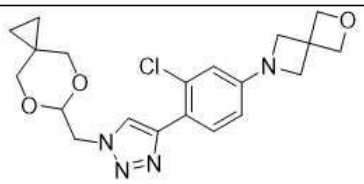
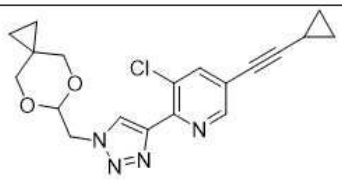
[0580]

I-866	
I-867	
I-868	
I-869	
I-870	
I-871	
I-872	

[0581]

I-873	
I-874	
I-875	
I-876	
I-877	
I-878	
I-879	

[0582]

I-880	
I-881	
I-882	
I-883	

[0583]

[0584] 일부 실시양태에서, 본 발명은 위의 **표 1**에 명시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 위의 **표 1**에 명시된 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은, 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 위의 **표 1**에 명시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0585] 일부 실시양태에서, 본 발명은 위에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제로 사용하기 위한, 위에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0586] 위의 **표 1**, 및 아래의 실시예에서의 화학 구조에서, 입체 중심은 향상된 입체 표현 형식(예를 들어, 표지 "or1", "or2", "abs", "and1"을 사용한 MDL/Biovia)에 따라 설명된다.

[0587] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84를 억제하는 방법에, 본원에 설명된 바와 같은 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에, 및/또는 본원에 설명된 바와 같은 GPR84-의존성 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 제공한다.

[0588] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84를 억제하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 제공한다.

[0589] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 제공한다.

[0590] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84-의존성 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 제공한다.

[0591] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, GPR84를 억제하기 위한 약제, 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하기 위한 약제, 및/또는 GPR84-의존성 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0592] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, GPR84 억제용 약제를 제조하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또

는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0593] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응 조절용 약제를 제조하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0594] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, GPR84-의존성 장애 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0595] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84를 억제하는 방법에서, 본원에 설명된 바와 같은 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에서, 및/또는 본원에 설명된 바와 같은 GPR84-의존성 장애를 치료하는 방법에서, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0596] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84를 억제하는 방법에서, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0597] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에서, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0598] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한, 본원에 설명된 바와 같은 GPR84-의존성 장애를 치료하는 방법에서, 본원에 설명된 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 설명된 약제 조성물의 용도를 제공한다.

[0599] ***4. 본 화합물을 제공하는 일반적인 방법***

[0600] 본 발명의 화합물은 일반적으로, 유사 화합물에 대해 당업자에게 알려진 합성 및/또는 반합성 방법으로 그리고 본원에서 실시예에 상세히 설명된 방법으로 제조되거나 단리될 수 있다.

[0601] ***5. 용도, 제형 및 투여***

[0602] ***약제학적으로 허용되는 조성물***

[0603] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 내 화합물의 양은, 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 GPR84, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는 데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물 내 화합물의 양은, 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 GPR84, 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는 데 유효한 양이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물이 필요한 환자에게 투여하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하도록 제형화된다.

[0604] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0605] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클"은, 이것과 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 보조제 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아린산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0606] "약제학적으로 허용되는 유도체"는, 수용자에게 투여 시 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사물 또는 잔여물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0607] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이의 억제 활성 대사물 또는 잔여물"은, 이의 대사물 또는 잔여물이 또한 GPR84 또는 이의 돌연변이체의 억제제임을 의미한다.

[0608] 본원에 개시된 요지는 본 발명의 화합물의 전구약물, 대사물, 유도체, 및 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 대사물은, 본 발명의 화합물을 이의 대사 산물을 산출하기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키

는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리 염기를 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등으로, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 계피산, 설폰산, 예컨대 p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산 등으로 처리하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물이 산인 경우, 원하는 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리하여 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 고리형 아민, 예컨대 피페리딘, 몰폴린 및 피페라진으로부터 유래한 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래한 무기 염을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0609] 본 발명의 화합물은 생체 내에서 대사될 수 있는 모이어티를 갖는 화합물을 포함하는 "전구약물"의 형태일 수 있다. 일반적으로, 전구약물은 에스테라제에 의해 또는 다른 메커니즘에 의해 생체 내에서 활성 약물로 대사된다. 전구약물 및 이것들의 용도의 예는 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, Berge 등(1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 참고). 전구약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 유리산 형태의 정제된 화합물 또는 하이드록실을 적합한 에스테르화제와 별도로 반응시켜서 제자리에서 제조될 수 있다. 하이드록실 기는 카복실산으로의 처리를 통하여 에스테르로 전환될 수 있다. 전구약물 모이어티의 예는 치환 및 비치환, 분지형 또는 비분지형 저급 알킬 에스테르 모이어티(예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르(예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르), (예를 들어, 메틸, 할로 또는 메톡시 치환기로) 치환된 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아미드, 저급 알킬 아미드, 디-저급 알킬 아미드, 및 하이드록시 아미드를 포함한다. 생체 내에서 다른 메커니즘을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물도 포함된다. 측면에서, 본 발명의 화합물은 본원에서의 임의의 화학식의 전구약물이다.

[0610] 본 발명의 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥 내, 근육 내, 관절 내, 활막 내, 흉골 내, 척추강 내, 간 내, 병변 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강 내 또는 정맥 내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균의 주사용 형태는 수성 또는 유성(oleaginous) 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사용 조제물은 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균의 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매체로 통상적으로 사용된다.

[0611] 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 순한 고정 오일이 사용될 수 있다. 특히 폴리옥시에틸화된 버전의 올리브 오일 또는 피마자 오일과 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 같이, 지방산, 예컨대 올레산 및 이것의 글리세라이드 유도체가 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스, 또는 에멀젼 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 일반적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 일반적으로 사용된 계면활성제, 예컨대 Tween, Span, 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여형의 제조에 일반적으로 사용되는 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제형화 목적으로 사용될 수 있다.

[0612] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용된 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아린산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조시킨 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0613] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적절한 비자극성 부형제

와 상기 제제를 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0614] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한, 특히 치료의 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함한, 국소 적용에 의해 쉽게 접근할 수 있는 영역 또는 기관을 포함할 때, 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 쉽게 제조된다.

[0615] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형으로(상기 참고) 또는 적합한 관장 제형으로 수행될 수 있다. 국소 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0616] 국소 적용의 경우, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유(mineral oil), 유동 파라핀(liquid petrolatum), 백색 바셀린(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0617] 안과적 사용의 경우, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은, 보존제, 예컨대 염화벤질알코늄과 함께 또는 이것 없이, 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액으로, 또는 바람직하게는 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 중의 용액으로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 사용의 경우, 약제학적으로 허용되는 조성물은 연고, 예컨대 바셀린으로 제형화될 수 있다.

[0618] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제 제형 분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로 제조될 수 있다.

[0619] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 이러한 제형은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식물과 함께 투여된다.

[0620] 담체 물질과 조합되어 단일 투여형의 조성물을 생성할 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료된 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 억제제의 투여량이 이러한 조성물을 투여받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0621] 또한 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은, 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 요인에 따라 달라질 것임이 이해되어야 한다. 조성물 내 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 내 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0622] ***화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도***

[0623] 본원에 설명된 화합물 및 조성물은 하나 이상의 GPCR의 신호전달 활성을 억제하는 데 일반적으로 유용하다. 일부 실시양태에서 본 발명의 화합물 및 방법에 의해 억제된 GPCR은 GPR84이다.

[0624] 현재 개시된 화합물은 GPR84의 활성을 억제하는 데 사용된다. GPR84는 면역 세포의 표면 상에서 발현되는 G_i 결합 G-단백질 결합 수용체(GPCR)이다. GPR84는 섬유성 장애와 같은 병태에서 선천적 면역 반응을 조절한다.

[0625] 여러 연구는 GPR84가 비만 및/또는 대사 기능 장애의 치료를 위한 잠재적 표적일 수 있음을 나타냈다.

[0626] 배양된 인간 분화 지방세포에서 GPR84 유전자 발현은 주요 전염증성 사이토카인 TNF-알파 및 IL-1베타에 의해 고도로 상향 조절된다(Muredda 등 2017. *Arch. Physiol. Biochem.* **124(2)**, 97-108.). 이들 데이터는, 2012년에 Nagasaki에 의해 처음 설명된 지방 세포에서의 염증 상황에서 전염증성 GPR84 신호전달의 활성화를 확증한다(Nagasaki *et al*, 2012, FEBS Letters, *586,* 368-372).

[0627] IL-1베타 수퍼패밀리의 구성원인 IL-33은 자가분비 방식으로 인간 분화 지방세포에서 GPR84 mRNA 발현을 강력하게 상향 조절하며, 이는 전염증성 사이토카인 및 케모카인, 예컨대 IL-1베타, CCL2, IL6, CXCL2 및 CSF3의 증강

된 생성과 서로 관련이 있다(Zaibi 등 2018. *Cytokine*, **110**, 189-193). 이것은, 지방 세포에서 전 염증성 자극에 의한 GPR84 활성화가 추가의 전 염증성 사이토카인 방출을 유도하며, 추정되는 자가 분비 양성 피드백 루프의 존재를 확인함을 시사한다.

[0628] 간에서의 GPR84 발현은 NASH 환자에서 상향 조절되며, 질환 중증도와 서로 관련이 있다. GPR84는 활성화된 인간, 및 마우스 대식세포 및 호중구에서 상향 조절된다. GPR84는 지방간염 및 섬유증을 촉진하는 골수 세포 침윤을 매개하였다. GPR84의 약리학적 억제는 셀론서팁(ASK1 억제제)과 유사하게, NASH 모델에서 대식세포 축적, 염증 및 섬유증을 상당히 감소시켰다. 이들 발견은, GPR84가 간 손상에서 골수 세포 침윤을 촉진하고, NAFLD/NASH에서 지방간염 및 섬유증에 대한 유효한 치료 표적임을 시사한다(Puengel 등 2020. *J. Clin. Med.* **9(4)**, 1140).

[0629] 마우스에서 GPR84 결실은 NAFLD 유도된 간 손상 감소와 관련되었다. PBI-4547(추정되는 GPR84 길항제)로의 치료는 간, 지방 조직에서 NAFLD 유도된 손상을 감소시켰고, 지방산 산화를 촉진했다(Simard 등 2020. *Sci. Rep.* **10(1)**, 12778).

[0630] Gpr84가 전반적으로 결실된[Gpr84 녹아웃(KO)] 마우스는 MCFA가 풍부한 식단을 먹였을 때 포도당 내성에서 경증 손상을 나타낸다. 상기 연구는, 혈당 조절에서 중요한 역할을 하는 중간 사슬 지방산 수용체 GPR84에 의한 뮤린 골격근에서의 미토콘드리아 대사 조절을 입증했다(Montgomery MK, 등 2019. *FASEB J.* **33(11)**, 12264-12276).

[0631] 장내분비(EEC) 세포 상에 위치한 영양소 감지 수용체는 내강 내용물의 감지를 통해 식욕을 조절한다. Peiris 등은 영양 감지 G-단백질 결합 수용체(GPCR)의 발현에 대한 비만, 및 위 우회술 유도된 체중 감소의 효과를 평가하였고, 비만 마우스에서 GPR84 발현이 증가하였음을 평가했다. 또한, 비만으로 유도된 GPR84의 과발현은 Roux-en-Y 위 우회술(RYGB) 후에 더욱 증가했다. GPR84를 포함한 여러 영양소 감지 수용체는 결장 EEC의 활성화를 유도했다. RYGB 또는 칼로리 제한에 의해 유도된 식단 및 체중 감소에 대한 반응으로 이러한 수용체의 발현에 대한 충분한(profound) 적응 변화가 일어난다(Peiris M, 등 2018. *Nutrients*. **10(10)**, 1529).

[0632] Du Toit 등은, 긴 사슬 지방산(LCFA) 또는 중간 사슬 지방산이 풍부한(MCFA) 식단을 먹인 마우스에서 비만 및 당뇨병 발병에 대한 GPR84 결실의 효과를 연구했고, 높은 MCFA 또는 LCFA 식단을 먹인 마우스에서는 체중 또는 포도당 내성에 대해서는 효과가 없음을 발견하였다. GPR84 KO 마우스가 LCFA 식단을 먹였을 때 간이 더 작아지고 심근 트리글리세라이드 축적이 증가했으며 식단 MCFA 증가에 대한 반응으로 간 트리글리세라이드 축적이 증가했기 때문에, GPR84는 지질 대사에 영향을 미칠 수 있다(Du Toit 등 2018 *Eur. J. Nutr.* **57(5)**, 1737-1746).

[0633] Hara 등의 리뷰는, 주로 에너지 대사에 관여한 GPR84 및 다른 유리 지방산 수용체(FFAR)가 비만 및 2형 당뇨병의 병리에서 주요 치료 표적으로 간주됨을 나타냈다. (Hara 등 2014. *Biochim. Biophys. Acta*. **1841(9)**, 1292-300)

[0634] Nagasaki 등은, 고지방 식단이 지방 패드에서 GPR84 발현을 상향 조절하였던, 마우스에서의 연구를 수행했다. 이들 결과는, GPR84가 침윤하는 대식세포로부터 TNFα에 반응하여 지방세포에 나타나서 비만과 당뇨병 사이의 악순환을 악화시킴을 시사한다. (Nagasaki H. 등 2012. *FEBS Lett*. **586(4)**, 368-72)

[0635] 섬유증은 독성 물질, 바이러스 감염, 염증, 또는 기계적 스트레스로 인한 만성 조직 손상에 의해 유발될 수 있는 과정이며(Nanthakumar 등, 2015. *Nature Reviews Drug Discovery* **14**, 693-720); 세포외 기질(ECM)의 비정상적이거나 과도한 생성 및 축적으로 정의될 수 있다.

[0636] 특히, 섬유증은 특발성 폐 섬유증(IPF), 진행된 간 질환(예를 들어, 비알코올성 지방간염(NASH)) 및 진행된 신장 질환을 포함한 많은 염증 및 대사성 질환에서 진행성 장기 기능 장애의 핵심 동인이다. 이들 병태는, 질환 메커니즘의 이해에서의 발전, 및 더욱 최근에는 특히 IPF에서 신규 치료법을 확인해야 할 필요성을 반영하는 임상 시험의 수가 증가했음에도 불구하고 제대로 치료되지 않은 상태로 남아 있다(Nanthakumar 등, 2015).

[0637] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 초기에는, 주로 유전적 결함과는 별개로 과도한 에너지 섭취 및 신체적 비활동으로 발생하며 비만, 인슐린 저항성, 및 다른 관련된 대사 합병증과 밀접하게 관련된, 비알코올성 지방간염(NASH)으로 진행되는 순수 지방증을 특징으로 한다. (Neuschwander-Tetri BA and Caldwell SH, 2003, *Hepatology* 37, 1202-1219). 치료하지 않으면, NASH는 치명적인 간 부전으로 이어진다.

[0638] NAFLD에서 NASH 및 말기 간 질환으로의 진행을 촉진하는 메커니즘은 복잡하고, 급성 염증 손상 및 산화 스트레스에 의해 유발될 수 있다. (Day and James 1998, *Hepatology* 27, 1463-1466).

[0639] GPR84(EX33으로도 알려짐)는 인간 B 세포로부터(Wittenberger 등 2001, *J. Mol. Biol.* 307, 799-813) 그리고

또한 퇴화 프라이머 역 전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 접근법을 사용하여(Yousefi 등, 2001) 단리되고 특성화되었다. 이 수용체에 대한 리간드로서 탄소 사슬 길이가 9-14인 중간 사슬 유리 지방산(FFA)이 확인될 때까지, 이것은 고아 GPCR로 남아 있었다(Wang 등, 2006).

[0640] GPR84는 전염증성 사이토카인/케모카인(TNFα, IL-6, IL-8, CCL2 및 다른 것들)의 지질다당류 자극된 생성을 증폭시키는 중간 사슬 FFA, 예컨대 카프르산(C1 0:0), 운데칸산(C1 1:0) 및 라우르산(12:0)에 의해 활성화되며, 호중구 및 단핵구(대식세포)에서 고도로 발현된다(Miyamoto 등 2016, *Int. J. Mol. Sci.* 17(4) 450).

[0641] 대조적으로, 호중구 및 단핵구/대식세포의 GPR84-리간드 매개 화학주성은 GPR84 길항제에 의해 억제된다(Suzuki M 등 2013. *J. Biol. Chem.* **288**, 10684-10691).

[0642] 간으로의 단핵구/대식세포의 동원은 만성 간 질환을 갖는 환자에서 섬유화와 동시에 발생하는 것으로 보일 수 있지만(Marra et al 1998. *Am. J. Pathol.* 152, 423-430; Zimmermann 등 2010. *PLOS ONE* 5, e1 1049), 이것은 신규 치료법으로 이어지지 않았다.

[0643] 현재의 NASH 치료를 위해 승인된 약물은 없고, 결과적으로 간 이식은 말기 질환 상태에 대한 마지막 옵션으로 남아 있다. 예를 들어, IPF의 경우, 이것들의 바람직하지 않은 부작용에도 불구하고 두 가지 약물만 승인되었고(Brunnemer 등 2018. *Respiration* 95, 301-309; Lancaster 등, 2017, *Eur. Respir. Rev.* 26, 170057; Richeldi 등, 2014, *N. Engl. J. Med.* 370, 2071-2082), 따라서 개선된 치료법이 명백히 필요하다(Raghu, 2015, *Am J Respir Crit Care Med* 191(3) 252-4).

[0644] 3 및 10 mg/kg의 1일 1회 용량에서의 효능있고 선택적인 GPR84 억제제 GLPG1205는 양성 대조군 화합물 설파살라진과 유사한 효능으로, 마우스 덱스트란 황산나트륨 유도된 만성 염증성 장 질환 모델에서 질환 활동 지수 점수 및 호중구 침윤을 감소시켰다.(Labeguere F, 등 2020. *J Med Chem.* **63(22)**, 13526-13545)

[0645] Nguyen 등에 의한 연구는, PBI-4050(GPR84 길항제/GPR40 작용제)이 폐 고혈압, 폐 섬유증, 및 심부전에서 우심실 기능 장애를 감소시킴을 보여주었다. 이는 GPR84 길항제가 그룹 II 폐 고혈압에서 폐 리모델링을 표적으로 하는 유망한 신규 치료법임을 가리킨다(Nguyen 등 2020. *Cardiovasc Res.* **116(1)**, 171-182).

[0646] Gagnon 등에 의한 연구는, GPR40 및 GPR84가 섬유증 경로에서 유망한 분자 표적을 나타낼 수 있음을 보여주었다. GPR84의 길항제이자 GPR40의 작용제인 PBI-4050을 투여하였더니 신장, 간, 심장, 폐, 췌장, 및 피부 섬유증 모델에서 관찰된 항섬유화 활성에 의해 입증된 바와 같이, 많은 손상 상황에서 섬유증이 상당히 약화되었다(Gagnon 등 2018. *Am J Pathol.* **188(5)**, 1132-1148).

[0647] 연구들은 또한 GPR84를 급성 폐 손상 및/또는 염증과 연관시켰다.

[0648] Alavi 등에 의한 리뷰는, 전임상 연구에서 다발성 경화증(MS)의 예방 및/또는 치료에서의 상당한 효과를 보고했던 GPR17, GPR30, GPR37, GPR40, GPR50, GPR54, GPR56, GPR65, GPR68, GPR75, GPR84, GPR97, GPR109, GPR124, 및 GPR126에 대한 연구를 요약했다.(Alavi 등 2019. *Life Sci.* **224**, 33-40).

[0649] 여러 뮤린 조직에서 GPR84 발현은 내독소혈증, 고혈당증 및 고콜레스테롤혈증에서와 같은 염증 자극 하에서 증강된다. 이들 자극은 또한 대식세포에서 GPR84 발현을 증가시키는 반면, 선택적인 GPR84 수용체 작용제(6-OAU)는 대식세포에서 전 염증성 사이토카인 및 식균작용의 증강된 분비를 유발했다(Recio 등 2018. *Front. Immunol.* **9**, 1419). 결과는, GPR84가 일단 염증이 확립되면 대식세포에서 염증 신호전달의 증강인자로서 기능하며, GPR84 수용체를 길항시키는 분자가 염증 및 대사성 질환에서 잠재적인 치료 도구일 수 있음을 보여준다.

[0650] 효능있고 선택적인, 구조적으로 신규 분자인 DL-175의 발견은 다른 GPR84 리간드와 비교하여 대식세포에서 뚜렷한 기능적 효과로 이어진다(Lucy 등 2019. *ACS Chem. Biol.* **14(9)**, 2055-2064). 이 연구는 GPR84 작용(agonism)이 대식세포에서 증강된 화학주성 및/또는 식균작용(일명 대식세포 활성화)으로 이어짐을 확증한다.

[0651] GPR84는 COVID-19 환자로부터의 BALF 세포에서 얻은 RNA-seq 데이터 세트 분석에서 매우 풍부한 몇 가지 전 염증성 호중구 관련 유전자 중 하나였다(Didangelos, A. 2020. *mSphere.* **5(3)**, e00367-20).

[0652] 급성 폐 염증 모델에서, LPS는 폐 손상 과정을 악화시키는 $CD11^{낮은}$ 상태에서 염증이 더 심한 $CD11^{높은}$ 상태로 폐포 대식세포의 전환을 유도했다(Yin 등 2020. *Mucosal Immunol.* **13(6)**, 892-907). GPR84는 병든 폐 조직에서 높게 발현되었고, 사이토카인 방출, 식균작용 및 폐포 대식세포의 상태 전환에 관여했다. GPR84는 급성 호흡 곤란 증후군에 대한 잠재적인 치료 표적을 나타낼 수 있다.

[0653] Köse 등은, 수용체 리간드의 결합 친화도를 연구하기 위해 최초의 GPR84 작용제 방사성리간드(삼중수소화)를 제조하였다. 그들은 GPR84가 위식도 역류 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 신경병성 통증, 및 알츠하이머병과 관련된 염증 과정에 관여하는 것으로 밝혀졌음에 주목한다. 또한 GPR84는 비만 및 당뇨병과 관련되었다. 예비 증거는, GPR84가 많은 염증성 및 대사성 질환의 병리학적 결과인 장기 섬유증뿐만 아니라 백혈병 발생, 파골 세포 형성과 관련될 수 있음을 나타낸다. (Köse M, 등 2020. *J. Med. Chem.* **63(5)**, 2391-2410).

[0654] Mueller 등에 의한 당단백질의 전반적인 분석은 TNFα 발현의 조절인자로서 내독소 내성 단핵구 및 GPR84의 마커를 확인하였다. (Mueller MM, 등 2017 *Sci Rep.* **7(1)**, 838).

[0655] Venkataraman 등에 의한 연구는, GPR84가 CD3 가교결합에 반응하여 T 림프구에 의한 IL-4 생성을 조절하며, 이는 활성화된 T 세포에서 초기 IL-4 유전자 발현을 조절하는 데 있어서 GPR84의 신규 역할을 밝힘을 입증했다 (Venkataraman C, 등 2005. *Immunol Lett.* **101(2)**, 144-53).

[0656] 또한, GPR84는 신경병성 통증 및/또는 신경병증과 연관되었다.

[0657] Gao 등은, DOK3이 GPR84와 상호작용함으로써 신경병성 통증에서 미세아교세포 활성화에 관여하며, 이는 염증 반응의 유도에서 DOK3와 GPR84 사이의 물리적 연관성을 밝혀냄을 보여주었다. 그들은 어댑터 단백질 DOK3을 표적으로 하는 것이 척수에서의 신경병성 통증의 완화에 대한 약제학적 접근을 위한 새로운 길을 열 수 있음을 가정한다(Gao WS, 등 2020. *Aging* (Albany NY). 12.).

[0658] 반복적인 케타민(KET) 투여에 의해 유도된 정신분열증 유사 인지 결핍의 약리학적 모델에서 CBD의 행동 효과에 대한 Kozela 등에 의한 연구는, CBD가 Gpr84 유전자를 포함한 KET에 의해 유도된 전사 변화를 역전시킴을 입증했다(Kozela E, 등 2020. *Mol Neurobiol.* **57(3)**, 1733-1747).

[0659] Wei 등에 의한 연구는, G-단백질 결합 수용체 84(GPR84)에 대한 작용제가 세포 형태 및 운동성을 변경시키지만, 미세아교세포에서 전 염증 반응을 유도하지 않음을 입증했다. 상기 연구는 미세아교세포 GPR84가 다발성 경화증 및 알츠하이머병과 같은 미세아교세포 관련 질환에서 치료 표적이 될 수 있음을 시사한다(Wei L, 등 2017. *J Neuroinflammation.* **14(1)**, 198).

[0660] 실험적 신경병성 통증에서 GPR84의 역할을 연구했던 Nicol 등은, GPR84가 대식세포의 조절을 통해 통각수용성 신호전달에 기여하는 전염증 수용체인 반면, GPR84가 없으면 염증 손상에 대한 이들 세포의 반응이 손상됨을 입증했다(Nicol LS, 등 2015. *J Neurosci.* **35(23)**, 8959-69).

[0661] Mededdu 등은, Gpr84의 발현이 미세아교세포 및 성상세포 둘 다에서 유도되었고 바이러스 감염 후 CNS에서 상향조절되었으며, 이는 Gpr 84 발현이 CNS에 대한 손상(insult or injury) 동안 신경교 활성화의 유용한 측정일 수 있음을 발견하였다(Madeddu S, 등 2015. *PLoS One.* **10(7)**, e0127336).

[0662] Bouchard 등은, 내독소혈증을 앓고 있는 마우스가 미세아교세포에서 강력하고 지속적인 방식으로 GPR84를 발현하며, 이는 GPR84를, 전염증성 매개체의 효과에 대하여 하향으로 작용하기 때문에 신경면역학적 과정에서 중요한 조절 역할을 할 수 있는 미세아교세포 활성화의 민감한 마커로 만듦을 발견했다(Bouchard C, 등 2007. *Glia.* **55(8)**, 790-800).

[0663] GPR84는 또한 잠재적인 질환 표적인 염증성 장 질환과 관련되었다.

[0664] Planell 등은, GPR84를, 궤양성 대장염에서 점막 치유 및 내시경적 반응의 비침습적 대리 마커로 유용한 전사 혈액 바이오마커로 확인했다. 치료 14주 차에, 항TNF 요법에 대한 반응은 내시경 활동에서의 변화와 서로 관련이 있었던 혈액 *HP*, *CD177*, *GPR84*, 및 *S100A12* 전사체에서의 변화를 유도하였다(Planell N, 등 2017. *J Crohns Colitis*. **11(11)**, 1335-1346).

[0665] Abdel-Aziz 등에 의한 연구는, GPR84 및 TREM-1 신호전달이 역류성 식도염의 발병에 기여하며, 이는 GPR84가 위식도 역류 질환(GERD)의 발병에 중요한 역할을 함을 나타냄을 발견하였다(Abdel-Aziz, 등 2016 *Mol Med.* **21(1)**, 1011-1024).

[0666] Dietrich 등은, GPR84가 줄기 세포 유래 혼합 계통 백혈병(MLL) 백혈병유발의 유지를 위해 백혈병 줄기 세포(LSC)에서 비정상적인 β-카테닌 신호전달을 유지하며, 이는 백혈병 줄기 세포(LSC)에서 비정상적인 β-카테닌 신호전달을 유지함으로써 완전 발달 급성 골수성 백혈병(AML)을 유지하는 데 있어서, GPR84의 이전에는 인식하지 못했던 역할이며, 발암성 GPR84/β-카테닌 신호 전달 축을 표적으로 하는 것은 AML에 대한 신규 치료 전략을

나타낼 수 있음을 시사함을 입증하였다(Dietrich PA, 등 2014. *Blood*. **124(22)**, 3284-94).

[0667] 간세포 암종(HCC)에서 예후 가치가 있는 종양 미세 환경 관련 유전자에 대한 The Cancer Genome Atlas(TCGA) 데이터베이스를 마이닝으로써, Deng 등은 HCC 예후에 대한 후보 바이오마커로 유용한 차별적으로 발현된 유전자(DEG) 세트 중에서 GPR84를 확인했다(Deng Z, 등 2019. *Biomed Res Int.* **2019**, 2408348).

[0668] Wang 등에 의한 GeneChip 발현 프로파일링은, 큰 구배의 높은 자기장 하에서 골 세포 내 GPR84를 포함한 에너지 대사 관련 유전자의 변화를 밝혔다. 특수 환경에 대한, GPR84와 같은 민감한 유전자의 확인은 골 손실 또는 골 다공증을 예방하고 치료하기 위한 몇 가지 잠재적인 표적을 제공할 수 있다(Wang Y, 등 2015. *PLoS One*. **10(1)**, e0116359).

[0669] Park 등에 의한 연구는, GPR84가 NF-κB 및 MAPK 신호전달 경로의 억제를 통해 파골세포 생성을 제어하고, 이는 GPR84가 파골세포 생성의 음성 조절인자로서 기능함을 나타내며, 이는 파골세포 매개 골파괴 질환의 잠재적인 치료 표적일 수 있음을 시사함을 입증했다(Park JW, 등 2018. *J Cell Physiol.* **233(2)**, 1481-1489).

[0670] Zhu 등에 의한 말초 혈액 단핵 세포의 전체 게놈 전사 및 DNA 메틸화 분석으로 전신성 홍반성 루푸스에서 비정상적인 유전자 조절 경로를 확인하였다. MX1, GPR84, 및 E2F2에 대한 유전자 발현은 SLE LN- 환자와 비교하여 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 루푸스 신염(LN)+에서 증가하였다(Zhu H, 등 2016. *Arthritis Res Ther.* **18**, 162).

[0671] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 요지는, GPR84를 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여, GPR84를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0672] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 요지는, 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 면역 반응 조절이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0673] 현재 개시된 화합물은 GPR84에 직접 결합하여 이것의 신호전달 활성을 억제한다. 일부 실시양태에서, 현재 개시된 화합물은 GPR84-매개 염증 반응을 감소, 억제 또는 그렇지 않으면 줄어들게 한다.

[0674] 현재 개시된 화합물은 특이적 GPR84 길항제일 수도 있거나 아닐 수도 있다. 특이적 GPR84 길항제는 다른 단백질(예를 들어, 다른 GPCR)에 대한 길항제의 억제 효과보다 통계적으로 더 큰 양만큼 GPR84의 생물학적 활성을 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 현재 개시된 화합물은 GPR84의 신호전달 활성을 특이적으로 억제한다. 이들 실시양태의 일부에서, GPR84에 대한 GPR84 길항제의 IC_{50}은 유리 지방산(FFA)에 의해 활성화된 또 다른 GPCR 또는 다른 유형의 GPCR(예를 들어, 부류 A GPCR)에 대한 GPR84 길항제의 IC_{50}의 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0.1%, 0.01%, 0.001%, 또는 그 미만이다.

[0675] 현재 개시된 화합물은 GPR84를 억제하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 GPR84를 유효량의 현재 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. "접촉"은 상기 화합물이 단리된 GPR84 GPCR 또는 GPR84를 발현하는 세포(예를 들어, T 세포 또는 B 세포)에 충분히 근접하게 하여, 이 화합물이 GPR84에 결합하여 이것의 활성을 억제할 수 있게 하는 것으로 의도된다. 상기 화합물은, 대상체에게 이 화합물을 투여함으로써 시험관 내에서 또는 생체 내에서 GPR84와 접촉될 수 있다.

[0676] GPR84 신호전달 활성의 하류에서의 생물학적 효과의 측정 또는 시험관 내에서의 검정을 포함한, GPR84의 신호전달 활성을 측정하기 위한 당업계에 알려진 임의의 방법은 GPR84가 억제되었는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0677] 현재 개시된 화합물은 GPR84-의존성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "GPR84-의존성 장애"는 GPR84 활성이 병리학적 상태의 발생 또는 유지에 필요한 병리학적 상태이다. 일부 실시양태에서, GPR84-의존성 장애는 염증성 병태이다.

[0678] 현재 개시된 화합물은 또한 면역 반응 조절이 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는 데 사용된다. 이러한 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0679] 본원에 사용된 바와 같이, "면역 반응을 조절하는"은 항원에 대한 임의의 면역원성 반응의 조절을 지칭한다.

[0680] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료에 사용하기 위한 본 발명의 신규 화합물을 제공한다.

[0681] 본 발명의 추가 측면에서, 본 발명은, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 본원에 열거된 병태로부터의 병태, 및 특히 GPR84의 비정상적인 활성 및/

또는 비정상적인 GPR84 발현 및/또는 비정상적인 GPR84 분포와 관련될 수 있는 이러한 병태, 예를 들어, 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환에 걸리기 쉽거나 이로 고통받는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.

[0682] 추가 측면에서, 본 발명은, 본원에 열거된 병태로부터 선택된 병태, 특히 GPR84의 비정상적인 활성 및/또는 비정상적인 GPR84 발현 및/또는 비정상적인 GPR84 분포와 관련될 수 있는 이러한 병태, 예컨대 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0683] 추가 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 대표적인 합성 프로토콜 및 경로를 사용하여 본 발명의 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

[0684] 따라서, 본 발명의 주된 목적은, GPR84의 활성을 변형시킬 수 있고 따라서 이와 인과적으로 관련될 수 있는 임의의 병태를 예방하거나 치료할 수 있는 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.

[0685] 본 발명의 추가 목적은, GPR84의 활성 및/또는 발현 및/또는 분포와 인과적으로 관련될 수 있는 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환과 같은 병태 또는 질환, 또는 이의 증상을 치료하거나 완화시킬 수 있는 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.

[0686] 본 발명의 더욱 추가의 목적은, GPR84의 비정상적인 활성 및/또는 비정상적인 GPR84 발현 및/또는 비정상적인 GPR84 분포와 관련된 질환, 예컨대 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상과 관련된 질환을 포함한 다양한 질환 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 약제 조성물을 제공하는 것이다.

[0687] 다른 목적 및 이점은, 이어지는 상세한 설명을 고려하여 당업자에게 명백해질 것이다.

[0688] 본 개시내용은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, GPR84 활성을 조절하는(예를 들어, 억제하는) 방법을 제공한다.

[0689] 한 측면에서, 암 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사물, 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하여, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0690] 본원에 설명된 방법에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제 조성물이 암을 앓는 대상체에게 투여된다.

[0691] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 요지는 GPR84-의존성 장애의 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, GPR84-의존성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 실시양태의 특정 측면에서, 상기 GPR84-의존성 장애는 암이다.

[0692] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 요지는 만성 바이러스 감염의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 요지는 백신접종의 효능을 증가시키기 위한 보조 치료로서의 GPR84 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0693] 일부 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0694] 특정 측면에서, 본 발명은 암을 포함한 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0695] 한 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 대상체에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0696] 특정 실시양태에서, 상기 세포 증식 장애는 암이다.

[0697] 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 암의 예는 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 소아 고형 종양, 림프구성 림프종, 및 상기 암의 조합을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0698] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 암은 혈액암(예를 들어, 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 및 상기 암의 조합을 포함지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0699] 일부 실시양태에서, 상기 암은 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0700] 특정 실시양태에서, 상기 암은 백혈병 및 혈액암으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 성인 환자에서 존재하고; 추가 실시양태에서, 상기 암은 소아 환자에서 존재한다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 AIDS-관련된다.

[0701] 특정 실시양태에서, 상기 암은 백혈병 및 혈액암으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 골수증식성 신생물, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수성 백혈병(CML), 골수증식성 신생물(MPN), MPN 후 AML, MDS 후 AML, del(5q) 관련 고위험 MDS 또는 AML, 모세포 만성 골수성 백혈병, 혈관면역모세포성 림프종, 급성 림프모구성 백혈병, 랑게란스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 및 형질세포종 및 다발성 골수종을 포함한 형질 세포 신생물로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본원에 언급된 백혈병은 급성 또는 만성일 수 있다.

[0702] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 질환 및 적응증은 혈액암을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0703] 혈액암의 예는 림프종 및 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종, 비호지킨 림프종(재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성을 포함함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환(예를 들어, 원발성 골수섬유화증(PMF), 진성적혈구증가증(PV), 본태 혈소판증가증(ET)), 골수이형성 증후군(MDS), T 세포 급성 림프모구성 림프종(T-ALL), 다발성 골수종, 피부 T 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 털 세포 림프종, 만성 골수성 림프종 및 버킷 림프종을 포함한다.

[0704] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "염증성 병태(들)"는 염증성 장 질환(IBD)(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 류마티스 관절염, 혈관염, 폐 질환(예를 들어, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 폐 간질 질환(예를 들어, 특발성 폐 섬유증(IPF)), 건선, 통풍, 알레르기성 기도 질환(예를 들어, 천식, 비염), 및 내독소 유발 질환 상태(예를 들어, 우회술 후 합병증, 또는 예를 들어, 만성 심부전의 원인이 되는 만성 내독소 상태)를 포함한 병태 군을 지칭한다. 특히 상기 용어는 류마티스 관절염, 알레르기성 기도 질환(예를 들어, 천식) 및 염증성 장 질환을 지칭한다. 추가의 특정 측면에서, 상기 용어는 포도막염, 치주염, 식도염, 호중구성 피부병(예를 들어, 괴저성 농피증, 스위트 증후군), 중증 천식, 및 면역 반응 활성화를 목표로 한 종양 치료에 의해 유발된 피부 및/또는 결장 염증을 지칭한다.

[0705] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "통증"은 종종 강렬하거나 손상적인 자극에 의해 유발된 불쾌한 느낌을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 지칭하며, 통각수용성 통증, 염증성 통증(조직 손상 및 염증 세포 침윤과 관련됨) 및 신경병성 또는 기능 장애 통증(신경계의 손상 또는 비정상적인 기능에 의해 유발됨), 및/또는 본원에 언급된 병태와 관련되거나 이에 의해 유발된 통증을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 통증은 급성 또는 만성일 수 있다.

[0706] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "신경염증성 병태"는 염증, 탈수초, 및 축삭 손상과 관련된 급격한 신경학적 결손을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 지칭하며, 길랭-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭 변성, 및 자가면역 뇌척수염과 같은 병태를 포함하지만 이것들로 제한되지 않는다.

[0707] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "신경퇴행성 병태"는 뉴런의 사멸을 포함한 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적인 상실을 특징으로 하는 질환 또는 장애를 지칭하며, 치매, 퇴행성 치매, 노인성 치매, 혈관성 치매, 두개내 공간 점유 병변과 관련된 치매, 노화와 관련된 경도 인지 장애, 연령 관련 기억 장애, 및/또는 말초 신경병증과 같은 병태를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 특히, 상기 용어는 망막병증, 녹내장, 황반변성, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 외상성 뇌손상, 알츠하이머병, 픽병, 헌팅던 무도병, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야콥병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 운동 신경 질환(MND), 척수소뇌성 운동실조증(SCA), 및/또는 척추성 근위축증(SMA)을 지칭한다. 보다 구체적으로, 상기 용어는 망막병증, 녹내장, 황반 변성, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 픽병, 헌팅던 무도병, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야콥병, 및/또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)을 지칭한다.

[0708] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "감염성 질환"은 세균성 감염성 질환을 지칭하며, 패혈증(sepsis), 패혈증(septicemia), 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염(enteritis), 소장결장염(enterocolitis), 결핵, 및 예를 들어, 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라 또는 장내세균 종을 수반한 다른 감염과 같은 병태를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0709] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "자가면역 질환(들)"은 폐쇄성 기도 질환(COPD(만성 폐쇄성 폐질환)와 같은 병태 포함)), 건선, 천식(예를 들어, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 영아 천식) 특히 만성 또는 난치성 천식(예를 들어, 후기 천식 및 기도 과민성), 기관지 천식을 포함한 기관지염, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 다발성 경화증, I형 진성 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 아토피성 습진(아토피성 피부염), 접촉성 피부염 및 추가로 습진성 피부염, 맥관염, 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 포함한 질환 군을 지칭한다. 특히 상기 용어는 COPD, 천식, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, I형 진성 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환을 지칭한다.

[0710] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "내분비 및/또는 대사성 질환(들)"은 신체의 특정 호르몬의 과다 또는 과소 생성을 수반하는 병태 군을 지칭하며, 대사 장애는 특정 영양소 및 비타민을 처리하는 신체의 능력에 영향을 미친다. 내분비 장애는 무엇보다도 갑상선 기능 저하증, 선천성 부신 과형성증, 부갑상선 질환, 진성 당뇨병, 부신 질환(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 및 난소 기능 장애(다낭성 난소 증후군 포함)를 포함한다. 대사 장애의 몇몇 예는 낭포성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지혈증, 통풍, 및 구루병을 포함한다. 대사 장애의 특정 예는 비만이다.

[0711] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "심혈관 질환"은 심장 또는 혈관 또는 이 둘 다에 영향을 미치는 질환을 지칭한다. 특히, 심혈관 질환은 부정맥(심방 또는 심실 또는 이 둘 다); 죽상 동맥 경화증 및 이것의 후유증; 협심증; 심장 리듬 장애; 심근 허혈; 심근 경색증; 심장 또는 혈관 동맥류; 혈관염, 뇌졸중; 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 뇌, 심장, 신장 또는 다른 기관이나 조직의 허혈 후 재관류 손상; 내독성, 외과적 또는 외상성 쇼크; 고혈압, 심장 판막 질환, 심부전, 비정상적인 혈압; 충격; 혈관 수축(편두통과 관련된 것 포함); 혈관 이상, 염증, 단일 기관 또는 조직에 국한된 부전을 포함한다. 특히, 상기 용어는 죽상 동맥 경화증을 지칭한다.

[0712] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "백혈병"은 혈액 및 조혈 기관의 신생물성 질환을 지칭한다. 이러한 질환은 골수 및 면역 체계 기능 장애를 유발할 수 있고, 이는 숙주를 감염 및 출혈에 매우 취약하게 만든다. 특히, 용어 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 지칭한다.

[0713] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 "질환"은 재발 및 지연된(drawn out) 바이러스 및 세균 감염, 및 느린 회복과 같은 증상을 나타내는 병태를 포함한다. 다른 눈에 보이지 않는 증상은, 장내 또는 신체 전체에 있는 기생충, 효모 및 세균성 병원균을 죽이지 못하는 것일 수 있다.

[0714] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "섬유성 질환"은 세포외 기질의 과도한 생성, 침착, 및 수축으로 인한 과도한 반흔을 특징으로 하고, 세포 및/또는 피브로넥틴 및/또는 콜라겐 및/또는 증가된 섬유아세포 동원과 관련되는 질환이며, 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 흉막 조직, 복막 조직, 피부, 각막, 망막, 근골격 및 소화관과 같은 개별 기관 또는 조직의 섬유증을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 특히, 용어 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증(IPF); 낭포성 섬유증, 의원성 약물 유도된 섬유증, 직업 및/또는 환경 유도된 섬유증을 포함한 상이한 병인의 다른 미만성 실질 폐 질환, 육아종성 질환(사르코이드증, 과민성 폐렴), 콜라겐 혈관 질환, 폐포 단백증, 랑게르한스 세포 육아종증, 림프관평활근종증, 유전병(헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군, 결절성 경화증, 신경섬유종증, 대사성 축적 질환, 가족성 간질성 폐 질환); 방사선 유도된 섬유증; 만성 폐쇄성 폐질환; 경피증; 블레오마이신 유도된 폐 섬유증; 만성 천식; 규폐증; 석면 유도된 폐 섬유증; 급성호흡곤란증후군(ARDS); 신장 섬유증; 요세관간질 섬유증; 사구체 신염; 당뇨병성 신증, 국소 분절 사구체 경화증; IgA 신병증; 고혈압; 알포트(Alport); 장 섬유증; 간 섬유증; 경화증; 알코올 유도된 간 섬유증; 독성/약물 유도된 간 섬유증; 혈색소증; 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD); 담즙정체, 담관 손상; 원발성 경화성 담관염(PSC), 원발성 담즙성 간경변증(PBC); 감염 유도된 간 섬유증; 바이러스 유도된 간 섬유증; 및 자가면역 간염; 각막 반흔; 비대성 반흔; 듀피트렌병, 켈로이드, 피부 섬유증; 피부 경피증; 전신 경화증, 척수 손상/섬유증; 골수 섬유증; 듀시엔형 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy: DMD) 관련 근골격 섬유증, 혈관 재협착증; 죽상 동맥 경화증; 동맥 경화증; 베게너 육아종증; 페이로니(Peyronie)병, 또는 만성 림프구성을 지칭한다. 보다 구체적으로, 용어 "섬유성 질환"은 특발성 폐 섬유증(IPF), 듀피트렌병, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 문

맥 고혈압, 전신 경화증, 신장 섬유증, 및 피부 섬유증을 지칭한다. 가장 구체적으로, 용어 "섬유성 질환"은 비알코올성 지방간염(NASH) , 및/또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 지칭한다. 대안적으로, 가장 구체적으로 용어 "섬유성 질환"은 IPF를 지칭한다.

[0715] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 언급된 임의의 질환이 발병할 위험을 예방하거나 감소시키는 데; 예를 들어, 상기 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 상기 질환의 병리 또는 증상을 경험하지 않거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애가 발병할 위험을 예방하거나 감소시키는 데 유용하다.

[0716] 현재 개시된 화합물은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사물, 또는 유도체는 정맥 내, 근육 내, 피하, 국소, 경구, 경피, 복강 내, 안와 내, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척수강 내, 심실 내, 종양 내 또는 비강 내로 투여된다.

[0717] 일부 실시양태에서, GPR84 길항제는 연속적으로 투여된다. 다른 실시양태에서, GPR84 길항제는 간헐적으로 투여된다. 더욱이, 유효량의 GPR84 길항제로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함할 수 있거나 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0718] 활성 화합물의 적절한 용량은 통상적으로 숙련된 의사 또는 수의사의 지식 범위 내에서 다수의 요인에 의존하는 것으로 이해된다. 활성 화합물의 용량(들)은 예를 들어, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 및 임의의 약물 조합에 따라 달라질 것이다.

[0719] 또한, 치료에 사용된 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 전구약물, 대사물, 또는 유도체의 유효 투여량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음이 인식될 것이다. 투여량에서의 변화가 발생할 수 있으며, 이는 진단 분석의 결과로부터 명백해질 수 있다.

[0720] 일부 실시양태에서, GPR84 길항제는 약 0.001 μg/kg, 0.01 μg/kg, 0.05 μg/kg, 0.1 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1 μg/kg, 10 μg/kg, 25 μg/kg, 50 μg/kg, 100 μg/kg, 250 μg/kg, 500 μg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 및 200 mg/kg을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 약 0.001 μg/kg 내지 약 1000 mg/kg의 용량에서 대상체에게 투여된다.

[0721] 본원에 설명된 방법에서, 상기 방법은 대상체에게 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이 실시양태의 특정 측면에서, 상기 화학요법제는 상기 화합물 또는 상기 조성물과 동시에 대상체에게 투여된다. 이 실시양태의 특정 측면에서, 상기 화학요법제는 상기 화합물 또는 상기 조성물의 투여 전에 대상체에게 투여된다. 이 실시양태의 특정 측면에서, 상기 화학요법제는 상기 화합물 또는 상기 조성물의 투여 후에 대상체에게 투여된다.

[0722] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다," 및 "치료하는"은 본원에 설명된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 개시를 역전, 경감, 지연시키거나 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 시행될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상이 나타나기 전에 시행될 수 있다. 예를 들어, (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 요인에 비추어) 증상이 개시되기 전에 감수성이 있는 개체에게 치료가 시행될 수 있다. 예를 들어, 재발을 방지하거나 지연시키기 위해 증상이 해소된 후에도 치료는 또한 계속될 수 있다.

[0723] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은, 의도된 기능을 수행하기 위해 대상체에게 화합물(들)을 도입하는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 주사(피하, 정맥 내, 비경구, 복강 내, 경막 내), 국소, 경구, 흡입, 직장 및 경피를 포함한다.

[0724] 용어 "유효량"은, 원하는 결과를 성취하기 위해 필요한 기간 동안 및 투여량에서 효과적인 양을 포함한다. 화합물의 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령 및 체중, 및 대상체에서 원하는 반응을 유발하는 화합물의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0725] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "전신 투여", "전신적으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초적으로 투여된"은 화합물(들), 약물 또는 다른 물질이 투여되어, 이것이 환자의 계에 들어가서 대사 및 다른 유사 과정에 놓이게 됨을 의미한다.

[0726] 어구 "치료적 유효량"은, (i) 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하고, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거하거나, (iii) 본원에 설명된 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하

나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우, 치료적 유효량의 약물은 암세포의 수를 줄이고; 종양 크기를 줄이고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 어느 정도 늦추며 바람직하게는 중단); 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 늦추며 바람직하게는 중단); 종양 성장을 어느 정도 억제하고/하거나; 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 기존 암 세포의 성장을 막고/막거나 죽이는 정도에 따라, 이것은 세포 증식 억제성 및/또는 세포 독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 예를 들어, 질환 진행까지의 시간(TTP)을 평가하고/하거나 반응률(RR)을 결정함으로써, 효능이 측정될 수 있다.

[0727] 용어 "대상체"는, 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0728] 한 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 섬유성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 NASH 및/또는 NAFLD이다. 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유증 질환은 NASH이다. 또 다른 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다.

[0729] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 섬유성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 NASH 및/또는 NAFLD이다. 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유증 질환은 NASH이다. 또 다른 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다.

[0730] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 상기 병태의 치료 또는 예방을 위해 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 섬유성 질환으로 고통받는 포유동물을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 NASH 및/또는 NAFLD이다. 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유증 질환은 NASH이다. 또 다른 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다.

[0731] 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 및 또 다른 치료제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 다른 치료제는 섬유증 질환 치료제이다. 특정 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 NASH 및/또는 NAFLD이다. 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유증 질환은 NASH이다. 또 다른 가장 구체적인 실시양태에서, 상기 섬유성 질환은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다.

[0732] 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6 또는 적어도 7의 NAS 점수를 나타내는 대상체의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0733] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 NAS 점수 > 5를 나타내는 대상체의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0734] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 상기 섬유성 질환, 특히 NASH, 및/또는 NAFLD, 보다 구체적으로 NASH의 치료 또는 예방을 위해 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, NAS 점수 > 5를 나타내는 포유동물을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0735] 추가 치료 방법 실시양태에서, 상기 포유동물을 예방 및/또는 치료하는 방법은 대상체에서 강제 폐활량(FVC)을 측정하는 것을 포함하며, 여기서 상기 FVC는 치료 후에 감소되지 않는다. 특정 실시양태에서, FVC는 12, 16, 20 또는 26주의 치료 기간에 걸쳐 감소되지 않는다. [0158] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 FVC를 측정하는 것을 포함하며, 여기서 상기 FVC는 적어도 1 mL, 적어도 2 mL, 적어도 3 mL, 적어도 4 mL, 적어도 5 mL, 적어도 6 mL, 적어도 7 mL 또는 적어도 8 mL만큼 증가한다. 특정 실시양태에서, 상기 FVC는 12, 16, 20 또는 26주의 치료 기간에 걸쳐 적어도 1 mL, 적어도 2 mL, 적어도 3 mL, 적어도 4 mL, 적어도 5 mL, 적어도 6 mL, 적어도 7 mL 또는 적어도 8 mL만큼 증가한다.

[0736] 한 실시양태에서, 상기 방법은 기도 용적을 측정하는 것을 포함하며, 여기서 상기 기도 용적 감소는 5 mL/L 이하, 4 mL/l 이하, 또는 3 mL/L 이하이다. 특정 실시양태에서 상기 기도 용적 감소는 12, 16, 20 또는 26주의 치료 후 5 mL/L 이하, 4 mL/l 이하, 또는 3 mL/L 이하이다.

[0737] ***병용 요법***

[0738] 치료할 특정 병태, 또는 질환에 따라, 그 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제가 본 발명의 화합물 및 조성물과 병용하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환, 또는 병태를 치료하기 위

해 일반적으로 투여되는 추가 치료제는 "치료되는 질환, 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다.

[0739] 특정 실시양태에서, 제공된 조합물, 또는 이의 조성물은 또 다른 치료제와 병용하여 투여된다.

[0740] 본 발명의 화합물은 GPR84의 비정상적인 활성 및/또는 비정상적인 GPR84 발현 및/또는 비정상적인 GPR84 분포에 인과적으로 관련되거나 이의 원인이 될 수 있는, 포유동물에서의 병태를 치료하기 위한 치료제로 사용될 수 있다.

[0741] 따라서, 본 발명의 화합물 및 약제 조성물은 인간을 포함한 포유동물에서 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 치료제로 사용된다.

[0742] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은, 약제로 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0743] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 약제의 제조에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0744] 더욱 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 염증성 병태, 통증, 신경염증성 병태, 신경퇴행성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 심혈관 질환, 백혈병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.

[0745] 한 측면에서, 본 발명은 염증성 병태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF)으로부터 선택된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 포도막염, 치주염, 식도염, 호중구성 피부병(예를 들어, 괴저성 농피증, 스위트 증후군), 중증 천식, 및 면역 반응 활성화를 목표로 한 종양 치료에 의해 유발된 피부 및/또는 결장 염증으로부터 선택된다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 병태의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF)으로부터 선택된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 포도막염, 치주염, 식도염, 호중구성 피부병(예를 들어, 괴저성 농피증, 스위트 증후군), 중증 천식, 및 면역 반응 활성화를 목표로 한 종양 치료에 의해 유발된 피부 및/또는 결장 염증으로부터 선택된다.

[0746] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 염증성 병태(예를 들어, 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 혈관염), 폐 질환(예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 폐 간질 질환(예를 들어, 특발성 폐 섬유증(IPF))), 신경염증성 병태, 감염성 질환, 자가면역 질환, 내분비 및/또는 대사성 질환, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반한 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다.

[0747] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 염증성 병태에 걸리기 쉽거나 염증성 병태로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF)으로부터 선택된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 상기 염증성 병태는 포도막염, 치주염, 식도염, 호중구성 피부병(예를 들어, 괴저성 농피증, 스위트 증후군), 중증 천식, 및 면역 반응 활성화를 목표로 한 종양 치료에 의해 유발된 피부 및/또는 결장 염증으로부터 선택된다.

[0748] 한 측면에서, 본 발명은 통증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 통증은 급성 또는 만성이며, 통각수용성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 또는 기능 장애 통증으로부터 선택된다.

[0749] 또 다른 측면에서, 본 발명은 통증의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 통증은 급성 또는 만성이며, 통각수용성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 또는 기능 장애 통증으로부터 선택된다.

[0750] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 통증에 걸리기 쉽거나 통증으로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 통증은 급성 또는 만성이며, 통각수용성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 또는 기능 장애 통증으로부터 선택된다.

[0751] 한 측면에서, 본 발명은 신경염증성 병태, 길랭-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭 변성, 자가면역 뇌척수염의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0752] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경염증성 병태, 길랭-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭 변성, 자가면역 뇌척수염의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0753] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 신경염증성 병태, 길랭-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭 변성, 자가면역 뇌척수염에 걸리기 쉽거나 이로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0754] 한 측면에서, 본 발명은 감염성 질환(들)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 감염성 질환(들)은 패혈증, 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 장염, 결핵, 및 예를 들어, 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 장내세균 종을 수반하는 다른 감염으로부터 선택된다.

[0755] 또 다른 측면에서, 본 발명은 감염성 질환(들)의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 감염성 질환(들)은 패혈증, 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 장염, 결핵, 및 예를 들어, 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 장내세균 종을 수반하는 다른 감염으로부터 선택된다.

[0756] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 감염성 질환(들)에 걸리기 쉽거나 이로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 감염성 질환은 패혈증, 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 장염, 결핵, 및 예를 들어, 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 장내세균 종을 수반하는 다른 감염으로부터 선택된다.

[0757] 한 측면에서, 본 발명은 자가면역 질환, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 자가면역 질환 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환은 COPD, 천식, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, I형 진성 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

[0758] 또 다른 양태에서, 본 발명은 자가면역 질환 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 자가면역 질환, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환은 COPD, 천식, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, I형 진성 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

[0759] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 자가면역 질환 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환에 걸리기 쉽거나 이로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 자가면역 질환 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질환은 COPD, 천식, 건선, 전신성 홍반성 루푸스, I형 진성 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

[0760] 한 측면에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 내분비 및/또는 대사성 질환은 갑상선 기능 저하증, 선천성 부신 비대증, 부갑상선 질환, 진성 당뇨병, 부신 질환(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함), 낭포성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지혈증, 통풍, 및 구루병으로부터 선택된다.

[0761] 또 다른 측면에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사성 질환의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 내분

비 및/또는 대사성 질환은 갑상선 기능 저하증, 선천성 부신 비대증, 부갑상선 질환, 진성 당뇨병, 부신 질환(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함) , 낭포성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지혈증, 통풍, 및 구루병으로부터 선택된다.

[0762] 추가의 치료 방법 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본원에 설명된 하나 이상의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 내분비 및/또는 대사성 질환에 걸리기 쉽거나 이로 고통받는 포유동물을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 내분비 및/또는 대사성 질환은 갑상선 기능 저하증, 선천성 부신 비대증, 부갑상선 질환, 진성 당뇨병, 부신 질환(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함), 낭포성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지혈증, 통풍, 및 구루병으로부터 선택된다.

[0763] 본 발명의 추가 측면으로, 특히 전술한 병태 및 질환의 치료 또는 예방에서 약제로 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 전술한 병태 및 질환 중 하나의 치료 또는 예방용 약제의 제조에서 상기 화합물의 용도도 본원에 제공된다.

[0764] 본 방법의 특정 치료법(regimen)은 대상체에서 염증 수준을 감소시키고 바람직하게는 종료시키기에 충분한 기간 동안 염증성 병태를 앓고 있는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 과정은 상기 염증을 담당한다. 상기 방법의 특별한 실시양태는, 각각 상기 환자의 염증을 감소시키거나 예방하고 바람직하게는 종료시키기에 충분한 기간 동안 유효량의 본 발명의 화합물을 염증성 병태를 앓거나 이것이 발병되기 쉬운 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 과정은 상기 염증을 담당한다.

[0765] 주사 용량 수준은, 모두 약 1 내지 약 120시간, 및 특히 24 내지 96시간 동안 약 0.1 mg/kg/h 내지 적어도 10 mg/kg/h 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과의 사전로딩 볼루스(preloading bolus)가 또한 적절한 정상 상태 수준을 성취하도록 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg의 인간 환자에 대해 약 2 g/일을 초과하는 것으로 예상되지 않는다.

[0766] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 성취되는 것과 유사하거나 이보다 더 낮은 혈중 수준을 제공하도록 선택된다.

[0767] 병태의 개시를 예방하기 위해 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 전형적으로 의사의 조언 및 감독 하에 상기 병태가 발병할 위험이 있는 환자에게 위에서 설명된 투여량 수준으로 투여될 것이다. 특정 병태가 발병할 위험이 있는 환자는 일반적으로 상기 병태의 가족력이 있거나, 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 상기 병태가 특히 발병하기 쉬운 것으로 확인된 환자를 포함한다.

[0768] 본 발명의 화합물은 단독 활성제로 투여될 수 있거나, 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타내며 이러한 병용 투여에 대해 안전하고 효과적인 것으로 결정되는 다른 화합물을 포함한 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 2개(또는 그 초과) 제제의 병용 투여는 사용될 각각의 상당히 더 낮은 용량을 가능하게 하여, 보여진 부작용을 감소시킨다.

[0769] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염증성 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 면역조절제, 예를 들어, 아자티오프린, 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론 또는 덱사메타손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 타크롤리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 무로모납-CD3(OKT3, 예를 들어, Orthocolone®), ATG, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 및 피록시캄을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0770] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 관절염(예를 들어, 류마티스 관절염)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 진통제, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDS), 스테로이드, 합성 DMARDS(예를 들어, 그러나 제한없이 메토트렉세이트, 레플루노마이드, 설파살라진, 아우라노핀, 나트륨 우로티오말레이트, 페니실라민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 및 사이클로스포린), 및 생물학적 DMARDS(예를 들어, 그러나 제한없이 인플릭시맙, 에타너셉트, 아달리무맙, 리툭시맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골, 토실리주맙, 인터류킨 1 차단제 및 아바타셉트)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0771] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 글루코코르티코이드, 세포 증식 억제제(예를 들어, 퓨린 유사체), 알킬화제(예를 들어, 질소 머스타드(사이클로포스파미드), 니트로소우레아, 백금 화합물 등), 항대사물(예를 들어, 예를 들어, 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 메르캅토푸린), 세포독성 항생제(예를 들어, 예를 들어, 닥티노마이신 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 및 미트라마이신), 항체(예를 들어, 항-CD20, 항-CD25 또는 항-CD3(OTK3)

단클론 항체, Atgam® 및 Thymoglobuline®), 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신(시롤리무스), 인터페론(예를 들어, IFN-β), TNF 결합 단백질(예를 들어, 인플릭시맙(Remicade®), 에타너셉트(Enbrel®), 또는 아달리무맙(Humira®)), 마이코페놀레이트, 핀골리모드, 및 미리오신을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0772] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 감염성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 항생제를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 인간 신체의 임의 기관의 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 아미노글리코사이드, 안사마이신, 카바세펨, 카바페넴, 세팔로스포린, 글리코펩타이드, 린코사미드, 마크로라이드, 모노박탐, 니트로푸란, 페니실린, 폴리펩타이드, 퀴놀론, 설폰아미드, 테트라사이클린, 항균제 뿐만 아니라 클로람페니콜, 포스포마이신, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 리파마이신, 티암페니콜 및 티니다졸을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0773] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 혈관염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여되며, 구체적인 제제는 스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론), 사이클로포스파미드, 및 종국적으로는 피부 감염의 경우 항생제(예를 들어, 세팔렉신)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0774] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 식도염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 제산제(예를 들어, 수산화알루미늄, 수산화마그네슘, 및/또는 시메티콘 함유 제형), H2-길항제(예를 들어, 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘), 양성자 펌프 억제제(예를 들어, 오메프라졸, 에소메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸), 및 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소나이드)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0775] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 IPF의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여되며, 구체적인 제제는 피르페니돈 및 보센탄을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0776] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 천식 및/또는 비염 및/또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 베타2-아드레날린수용체 작용제(예를 들어, 살부타몰, 레발부테롤, 테르부탈린 및 비톨테롤), 에피네프린(흡입 또는 정제), 항콜린제(예를 들어, 이프라트로피움 브로마이드), 글루코코르티코이드(경구 또는 흡입) 지속성 β2 -작용제(예를 들어, 살메테롤, 포르모테롤, 밤부테롤, 및 서방형 경구 알부테롤), 흡입 스테로이드와 지속성 기관지확장제의 조합(예를 들어, 플루티카손/살메테롤, 부데소나이드/포르모테롤), 류코트리엔 길항제 및 합성 억제제(예를 들어, 몬테루카스트, 자피르루카스트 및 질류톤), 매개체 방출 억제제(예를 들어, 크로모글리케이트 및 케토티펜), 포스포디에스테라아제-4 억제제(예를 들어, 로플루밀라스트), IgE 반응의 생물학적 조절제(예를 들어, 오말리주맙), 항히스타민제(예를 들어, 세테리진, 신나리진, 펙소페나딘), 및 혈관수축제(예를 들어, 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 나파졸린 및 트라마졸린)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0777] 추가로, 본 발명의 화합물은 천식 및/또는 COPD에 대한 응급 요법과 병용하여 투여될 수 있으며, 이러한 요법은 산소 또는 헬리옥스 투여, 분무화된 살부타몰 또는 테르부탈린(선택적으로 항콜린제(예를 들어, 이프라트로피움), 전신 스테로이드(경구 또는 정맥 내, 예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손 또는 하이드로코르티손), 정맥 내 살부타몰, 비특이적 베타 작용제, 주사 또는 흡입(예를 들어, 에피네프린, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀), 항콜린제(IV 또는 분무, 예를 들어, 글리코피롤레이트, 아트로핀, 이프라트로피움), 메틸크산틴(테오필린, 아미노필린, 바미필린), 기관지 확장 효과가 있는 흡입 마취제(예를 들어, 이소플루란, 할로탄, 엔플루란), 케타민, 및 정맥 내 황산마그네슘을 포함한다.

[0778] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염증성 장 질환(IBD)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 부데소나이드) 합성 질환 조절용, 면역조절제(예를 들어, 메토트렉세이트, 레플루노마이드, 설파살라진, 메살라진, 아자티오프린, 6-머캅토퓨린 및 사이클로스포린) 및 생물학적 질환 조절용, 면역조절제(인플릭시맙, 아달리무맙, 리툭시맙, 및 아바타셉트)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0779] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 통증의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제, 예컨대 비마약성 및 마약성 진통제와 병용 투여된다; 구체적인 제제는 파라세타몰, 아세틸살리실산, NSAID, 코데인, 디하이드로코데인, 트라마돌, 펜타조신, 페티딘, 틸리딘, 부프레노르핀, 펜타닐, 하이드로모르폰, 메타돈, 모르핀(morfine), 옥시코돈, 피리트라미드, 타펜타돌 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0780] 백혈병 치료 과정은 화학요법, 생물학적 요법, 표적 요법, 방사선 요법, 골수 이식 및/또는 이의 조합을 포함한

다.

[0781] 급성 림프모구성 백혈병(ALL)에 대한 추가 치료제의 예는 메토트렉세이트, 넬라라빈, 국화모양 간균(Erwinia chrysanthemi) 아스파라기나제, 블리나투모맙, 다우노루비신, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다사티닙, 독소루비신, 이마티닙, 포나티닙 빈크리스틴, 머캅토퓨린, 페가스파가제, 및/또는 프레드니손을 포함한다.

[0782] 급성 골수성 백혈병(AML)에 대한 추가 치료제의 예는 삼산화비소, 다우노루비신, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 독소루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 및/또는 빈크리스틴을 포함한다.

[0783] 만성 림프구성 백혈병(CLL)에 대한 추가 치료제의 예는 알렘투주맙, 클로람부실, 오파투무맙, 벤다무스틴, 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 오비누투주맙, 이브루티닙, 이델라리십, 메클로레타민, 프레드니손, 및/또는 리툭시맙을 포함한다.

[0784] 만성 골수성 백혈병(CML)에 대한 추가 치료제의 예는 부스티닙, 부설판, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다사티닙, 이마티닙, 포나티닙, 메클로레타민, 닐로티닙, 및/또는 오마세탁신을 포함한다.

[0785] 털 세포 백혈병에 대한 추가 치료제의 예는 클라디리빈, 펜토스타틴, 및/또는 인터페론 알파-2b를 포함한다.

[0786] 당업자에게 명백할 것이듯이, 병용 투여에는 동일한 치료 요법의 일부로 환자에게 2개 이상의 치료제를 전달하는 임의의 수단이 포함된다. 상기 2개 이상의 제제가 단일 제형으로 동시에 투여될 수 있지만, 이것은 필수적인 것이 아니다. 상기 제제는 상이한 제형으로 그리고 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0787] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 섬유성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 하나 이상의 추가 치료제와 병용 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 섬유성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 하나 또는 2개의 추가 치료제와 병용 투여된다. 보다 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 섬유성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 하나의 추가 치료제와 병용 투여된다.

[0788] 한 실시양태에서, 섬유성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 추가 치료제는 5-메틸-1-페닐-2-(1H)-피리돈(피르페니돈); 닌테다닙(Ofev® 또는 Vargatef®); STX-100(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT01371305), FG-3019(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT01890265), 레브리키주맙(CAS n# 953400-68-5); 트랄로키누맙(CAS n# 1044515-88-9), CC-90001(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT03142191), 티페루카스트(MN-001; ClinicalTrials.gov 식별자 NCT02503657), ND-L02-s0201(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT03538301), KD025(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT02688647), TD139(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT02257177), VAY736(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT03287414), PRM-151(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT02550873) 및 PBI-4050(ClinicalTrials.gov 식별자 NCT02538536)을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 섬유성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 추가 치료제는 오토탁신(또는 엑토뉴클레오타이드 피로포스파타제/포스포디에스테라제 2 또는 NPP2 또는 ENPP2) 억제제이며, 이의 예, 예컨대 GLPG1690은 WO 2014/139882에 설명되어 있다.

[0789] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 NASH의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 병용 투여되며, 구체적인 제제는 체중 감소 치료제(예를 들어, 시부트라민 또는 오를리스타트), 인슐린- 감작제(예를 들어, 메트포르민, 티아졸리딘디온, 로지글리타존 또는 피오글리타존), 지질 저하제(예를 들어, 젬피브로질), 항산화제(예를 들어, 비타민 E, N-아세틸시스테인, 베타인 또는 펜톡시필린), 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신- 수용체 차단제, 단일 불포화 지방산, 또는 다중 불포화 지방산, FXR 작용제(예를 들어, 오베티콜산), LOXL2 길항제(예를 들어, 심투주맙), ASK1 길항제(예를 들어, 셀론서팁), PPAR 작용제(예를 들어, 클로피브레이트, 젬피브로질, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 페노피브레이트, 티아졸리딘디온, 이부프로펜, GW-9662, 알레글리타자르, 무라글리타자르 또는 테사글리타자르), 아세틸 CoA-카복실라제(ACC) 길항제(예를 들어, NDI-010976, PF-05221304), CCR2/CCR5(예를 들어, 세니크리비록), VAP1 길항제를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0790] 본 발명의 조합물과 또한 병용될 수 있는 제제의 예는 제한없이 하기를 포함한다: 알츠하이머병 치료제, 예컨대 Aricept® 및 Excelon®; HIV 치료제, 예컨대 리토나비어; 파킨슨병 치료제, 예컨대 L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페골라이드, 트리헥세펜딜 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS) 치료제, 예컨대 베타 인터페론(예를 들어, Avonex® 및 Rebif®), Copaxone®, 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예컨대 알부테롤 및 Singulair®; 정신분열증 치료제, 예컨대 자이프렉사, 리스페달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절

제 및 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경영양 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 약동학을 연장시키거나 개선하는 제제, 예컨대 사이토크롬 P450 억제제(즉, 대사 분해 억제제) 및 CYP3A4 억제제(예를 들어, 케토케노졸 및 리토나비어), 및 면역결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린.

[0791] 특정 실시양태에서, 본 발명의 병용 요법, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 단클론 항체 또는 siRNA 치료제와 병용 투여된다.

[0792] 그러한 추가 제제는 다중 투여 요법의 일부로서, 제공된 병용 요법과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 그러한 제제는 단일 조성물로 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로로부터 일정 시간 이내에, 일반적으로는 서로로부터 5시간 이내에 투여될 수 있다.

[0793] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "병용", "병용된," 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 조합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 투여형으로 또는 함께 단일 단위 투여형으로 투여될 수 있다.

[0794] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은, 유일한 활성제로서 그 치료제를 포함하는 조성물로 일반적으로 투여될 양 이하일 것이다. 바람직하게는 현재 개시된 조성물 내 추가 치료제의 양은, 유일한 치료적 활성제로서 그 제제를 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

[0795] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 상기 치료제는 하기 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 화학식의 화합물 I의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료제는 아래에서 더 상세히 설명된다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간 앞에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간 뒤에 투여될 수 있다.

[0796] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환, 장애 또는 병태의 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여함으로써, 염증성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 추가 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 제제일 수 있으며, 예를 들어, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜히친(Colcrys®), 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로퓨리놀, 페북소스타트(Uloric®), 설파살라진(Azulfidine®), 항말라리아제, 예컨대 하이드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 메토트렉세이트(Rheumatrex®), 금 염(gold salt), 예컨대 금 티오글루코스(Solganal®), 금 티오말레이트(Myochrysine®) 및 아우라노핀(Ridaura®), D-페니실라민(Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린(Imuran®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 클로람부실(Leukeran®), 사이클로스포린(Sandimmune®), 레플루노마이드(Arava®) 및 "항-TNF" 제제, 예컨대 에타너셉트(Enbrel®), 인플릭시맙(Remicade®), 골리무맙(Simponi®), 세르톨리주맙 페골(Cimzia®) 및 아달리무맙(Humira®), "항-IL-1" 제제, 예컨대 아나킨라(Kineret®) 및 릴로나셉트(Arcalyst®), 카나키누맙(Ilaris®), 항-Jak 억제제, 예컨대 토파시티닙, 항체, 예컨대 리툭시맙(Rituxan®), "항-T-세포" 제제, 예컨대 아바타셉트(Orencia®), "항-IL-6" 제제, 예컨대 토실리주맙(Actemra®), 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산(Synvisc® 또는 Hyalgan®), 단클론 항체, 예컨대 타네주맙, 항응고제, 예컨대 헤파린(Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린(Coumadin®), 지사제, 예컨대 디페녹실레이트(Lomotil®) 및 로페라미드(Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex®), 루비프로스톤(Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 유(Milk of Magnesia), 폴리에틸렌 글리콜(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 항콜린제 또는 항경련제, 예컨대 디사이클로민(Bentyl®), Singulair®, 베타-2 작용제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 피르부테롤 아세테이트(Maxair®), 테르부탈린 설페

이트(Brethaire®), 살메테롤 크시나포에이트(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드(Atrovent®) 및 티오트로피움(Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손 디프로피오네이트(Beclovent®, Qvar® 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토나이드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소나이드(Pulmocort®) 및 플루니솔라이드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, 크로몰린 나트륨(Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예컨대 오말리주맙(Xolair®) 뉴클레오사이드, 역 전사효소 억제제, 예컨대 지도부딘(Retrovir®), 아바카비르(Ziagen®), 아바카비르/라미부딘(Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘(Trizivir®), 디다노신(Videx®), 엠트리시타빈(Emtriva®), 라미부딘(Epivir®), 라미부딘/지도부딘(Combivir®), 스타부딘(Zerit®), 및 잘시타빈(Hivid®), 비뉴클레오사이드 역 전사효소 억제제, 예컨대 델라비르딘(Rescriptor®), 에파비렌즈(Sustiva®), 네바이라핀(Viramune®) 및 에트라비린(Intelence®), 뉴클레오타이드 역 전사효소 억제제, 예컨대 테노포비르(Viread®), 프로테아제 억제제, 예컨대 암프레나비르(Agenerase®), 아타자나비르(Reyataz®), 다루나비르(Prezista®), 포삼프레나비르(Lexiva®), 인디나비르(Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르(Kaletra®), 넬피나비르(Viracept®), 리토나비르(Norvir®), 사퀴나비르(Fortovase® 또는 Invirase®), 및 티프라나비르(Aptivus®), 유입 억제제, 예컨대 엔푸비르타이드(Fuzeon®) 및 마라비록(Selzentry®), 인테그라제 억제제, 예컨대 랄테그라비르(Isentress®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 보르테조밉(Velcade®), 및 레날리도마이드(Revlimid®)와 병용된 덱사메타손(Decadron®), 또는 이의 임의의 조합(들)을 포함한다.

[0797] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 설파살라진(Azulfidine®), 항말라리아제, 예컨대 하이드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 메토트렉세이트(Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코스(Solganal®), 금 티오말레이트(Myochrysine®) 및 아우라노핀(Ridaura®), D-페니실라민(Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린(Imuran®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 클로람부실(Leukeran®), 사이클로스포린(Sandimmune®), 레플루노마이드(Arava®) 및 "항-TNF" 제제, 예컨대 에타너셉트(Enbrel®), 인플릭시맙(Remicade®), 골리무맙(Simponi®), 세르톨리주맙 페골(Cimzia®) 및 아달리무맙(Humira®), "항-IL-1" 제제, 예컨대 아나킨라(Kineret®) 및 릴로나셉트(Arcalyst®), 항체, 예컨대 리툭시맙(Rituxan®), "항-T-세포" 제제, 예컨대 아바타셉트(Orencia®) 및 "항-IL-6" 제제", 예컨대 토실리주맙(Actemra®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 류마티스 관절염의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0798] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕시브, 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산(Synvisc® 또는 Hyalgan®) 및 단클론 항체, 예컨대 타네주맙으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 골관절염 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 골관절염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0799] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 및 항말라리아제, 예컨대 하이드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 메토트렉세이트(Rheumatrex®), 아자티오프린(Imuran®), 및 항응고제, 예컨대 헤파린(Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린(Coumadin®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 피부 홍반성 루푸스 또는 전신성 홍반성 루푸스 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 피부 홍반성 루푸스 또는 전신성 홍반성 루푸스를 치료하는 방법을 제공한다.

[0800] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 메살라민(Asacol®) 설파살라진(Azulfidine®), 지사제, 예컨대 디페녹실레이트(Lomotil®) 및 로페라미드(Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex®), 루비프로스톤(Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 유, 폴리에틸렌 글리콜(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 및 항콜린제 또는 항경련제, 예컨대 디사이클로민(Bentyl®), 항TNF 요법, 스테로이드, 및 항생제, 예컨대 플라길 또는 시프로플록사신으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 크론병, 궤양성 대장염, 또는 염증성 장 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 크론병, 궤양성 대장염 또는 염증성 장 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0801] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 Singulair®, 베타-2 작용제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 피르부테롤 아세테이트

(Maxair®), 테르부탈린 설페이트(Brethaire®), 살메테롤 크시나포에이트(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드(Atrovent®) 및 티오트로피움(Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트(Beclovent®, Qvar® 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토나이드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소나이드(Pulmocort®), 플루니솔라이드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®, 크로몰린 나트륨(Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) 및 아미노필린, 및 IgE 항체, 예컨대 오말리주맙(Xolair®)으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 천식 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 천식을 치료하는 방법을 제공한다.

[0802] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 베타-2 작용제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 피르부테롤 아세테이트(Maxair®), 테르부탈린 설페이트(Brethaire®), 살메테롤 크시나포에이트(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드(Atrovent®) 및 티오트로피움(Spiriva®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) 및 아미노필린, 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트(Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토나이드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소나이드(Pulmocort®), 플루니솔라이드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 COPD 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, COPD를 치료하는 방법을 제공한다.

[0803] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 리툭시맙(Rituxan®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제제(hedgehog signaling inhibitor), BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제, 및 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를, 혈액 악성종양의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 혈액 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다.

[0804] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 리툭시맙(Rituxan®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제, 및 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 고형 종양 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다.

[0805] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 혈액 악성종양의 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물 및 헤지호그(Hh) 신호전달 억제제를 투여하는 것을 포함하여, 혈액 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 혈액 악성 종양은 DLBCL이다(7월 17일 자로 온라인으로 간행되고 전체가 본원에 참고로 편입된 Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012)).

[0806] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)의 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물, 및 리툭시맙(Rituxan®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 억제제, 및 이의 조합을 투여하는 것을 포함하여, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0807] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 보르테조밉(Velcade®), 및 덱사메타손(Decadron®), 헤지호그 신호전달 억제제, BTK 억제제, JAK/pan-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, 레날리도마이드(Revlimid®)와 병용된 SYK 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 다발성 골수종의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 다발성 골수종을 치료 방법을 제공한다.

[0808] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환의 중증도 경감 또는 치료가 필요한 환자에게 화학식 I의 화합물 및 BTK 억제제를 투여하는 것을 포함하여, 질환의 중증도를 경감시키거나 치료하는 방법으로서, 상기 질환이 염증성 장 질환, 관절염, 피부 홍반성 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 혈관염, 특발성 혈소판 감소성 자반병(ITP), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염 , 그레이브스병, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 전신 경화증, 라임 신경보렐리아증, 길랭-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 애디슨병, 간대성 근간대성 증후군, 강직성 척추증, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역성 위염, 악성 빈혈, 체강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온성 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성피로,

자율신경실조증, 막성 사구체신병증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 심상성 천포창, 수포성 유천포창, 신경근긴장증, 피부경화증, 외음부 동통, 과증식성 질환, 이식 장기 또는 조직 거부, 후천성 면역결핍 증후군(AIDS, HIV로도 알려짐), 1형 당뇨병, 이식편 대 숙주 병, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알레르기(예를 들어, 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 음식물, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 꽃받침(cockroach calyx)에 대한 알레르기), I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염, 천식, 맹장염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 크론병, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 헤노호-쉰라인(Henoch-Schonlein) 자반병, 간염, 화농한선염, 면역글로불린 A 신증, 간질성 폐질환, 후두염, 유방염, 수막염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴(pneumonitis), 폐렴(pneumonia), 다발근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도선염, 궤양성 대장염, 포도막염, 질염, 맥관염, 또는 외음부염, B 세포 증식 장애, 예를 들어, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종(형질 세포 골수종으로도 알려짐), 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질세포종, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증, 유방암, 전립선암 또는 비만 세포 암(예를 들어, 비만 세포종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포 육종, 전신 비만 세포증), 골암, 결장직장암, 췌장암, 류마티스 관절염을 제한없이 포함하는 뼈 및 관절 질환, 혈청 음성 척추관절병증(강직성 척추염, 건선성 관절염 및 라이터병 포함), 베체트병, 쇼그렌 증후군, 전신 경화증, 골다공증, 골암, 골전이, 혈전색전성 장애(예를 들어, 심근경색, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 대동맥관상동맥 우회술 후 재폐색, 대동맥관상동맥 우회술 후 재협착, 뇌졸중, 일시적 허혈, 말초 동맥 폐쇄 장애, 폐색전증, 심부 정맥 혈전증), 염증성 골반 질환, 요도염, 피부 일광 화상, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 맹장염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증 , 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 대장 증후군, 궤양성 대장염, 쇼그렌병, 조직 이식 거부, 이식 장기의 초급성 거부, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 자가면역 다선성 질환(자가면역 다선성 증후군으로도 알려짐), 자가면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 피부경화증, 혈관염, 자가면역 용혈 및 혈소판 감소 상태, 굿파스쳐 증후군, 죽상 동맥 경화증, 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 피부 홍반 루푸스, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피성 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체기능 저하증, 길랭-바레 증후군, 베체트병, 피부경화증, 균상 식육종, 급성 염증 반응(예컨대 급성 호흡곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브스병으로부터 선택되는 방법을 제공한다.

[0809] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 PI3K 억제제를 질환의 중증도 경감 또는 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 질환의 중증도를 경감시키거나 치료하는 방법으로서, 여기서 상기 질환이 암, 신경퇴행성 장애, 혈관신생 장애, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 염증성 장애, 호르몬 관련 질환, 장기 이식과 관련된 병태, 면역결핍 장애, 파괴성 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포 사멸과 관련된 병태, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 간 질환, T 세포 활성화를 수반한 병리학적 면역 병태, 심혈관 장애, 및 CNS 장애로부터 선택되는 방법을 제공한다.

[0810] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 PI3K 억제제를 질환의 중증도 경감 또는 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 질환의 중증도를 경감시키거나 치료하는 방법으로서, 여기서 상기 질환이 양성 또는 악성 종양, 뇌, 신장(예를 들어, 신세포 암종(RCC)), 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁내막, 자궁경부, 고환, 비뇨생식기, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선의 암종 또는 고형 종양, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종 또는 위장관 암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종 또는 두경부의 종양, 표피 과증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 선암종, 각화극세포종, 표피양 암종, 대세포 암종, 비소세포 폐 암종, 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종(NHL) 및 호지킨 림프종(호지킨 또는 호지킨병이라고도 함)을 포함), 유방 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, 또는 백혈병, 카우덴 증후군, 레미트-두크로스(Lhermitte-Dudos)병 및 바나얀-조나나(Bannayan-Zonana) 증후군을 포함하는 질환, 또는 PI3K/PKB 경로가 비정상적으로 활성화되는 질환, 내인성(비알레르기성) 천식 및 외인성(알레르기성) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동 유발성 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발된 천식을 포함한 모든 유형 또는 기원의 천식, 만성 기관지염 또

는 이와 관련된 호흡곤란, 폐기종 뿐만 아니라, 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민성의 악화를 포함한 급성 폐 손상(ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성 폐쇄성 폐, 기도 또는 폐 질환(COPD, COAD 또는 COLD), 급성, 아라키드성(arachidic), 카타르성(catarrhal), 크루푸스(croupus), 만성 또는 프티노이드(phthinoid) 기관지염을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 모든 유형 또는 기원의 기관지염, 예를 들어, 알루미나증, 탄저병, 석면폐증, 석폐증, 안검하수증, 철침착증, 규폐증, 연초증 및 면충증을 포함한 모든 유형 또는 기원의 진폐증(자주 만성 또는 급성 기도 폐쇄를 동반하고 반복적인 먼지 흡입으로 인해 발생된 폐의 염증성, 일반적으로 직업성 질환), 로플러 증후군, 호산구성, 폐렴, 기생충(특히 후생동물) 감염(열대성 호산구증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(처그-스트라우스 증후군 포함), 약물 반응에 의해 나타난 기도에 영향을 미치는 호산구성 육아종 및 호산구 관련 장애, 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 수포성 표피박리증, 결막염, 각결막 건성염, 및 봄철 결막염, 알레르기성 비염을 포함한 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 혈액학적 장애(예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생 불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증)를 포함한 자가면역 반응이 관련되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 피부 홍반성 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 다발 연골염, 경화종, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루(sprue), 자가면역 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비성 안질환, 그레이브스병, 유육종증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 포도막염(전방 및 후방), 건성 각결막염 및 봄철 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 사구체신염(신증후군을 동반하거나 동반하지 않는, 예를 들어, 특발성 신증후군 또는 신경 변화 신병증 포함), 재협착증, 심비대, 죽상 동맥 경화증, 심근경색, 허혈성 뇌졸중 및 울혈성 심부전, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증, 헌팅턴병, 및 뇌허혈, 및 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성 및 저산소증으로 유발된 신경퇴행성 질환으로부터 선택되는 방법을 제공한다.

[0811] 일부 실시양태에서 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 Bcl-2 억제제를 질환의 중증도 경감 또는 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 질환 중증도를 경감시키거나 치료하는 방법으로서, 상기 질환이 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경계 장애, 또는 이식 관련 장애로부터 선택되는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 장애는 증식성 장애, 루푸스, 또는 루푸스 신염이다. 일부 실시양태에서, 상기 증식성 장애는 만성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 호지킨병, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 골수이형성 증후군, 림프종, 혈액 종양, 또는 고형 종양이다.

[0812] 일부 실시양태에서, 상기 질환은 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경계 장애, 또는 이식과 관련된 장애이다. 일부 실시양태에서, JH2 결합 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 다른 적합한 JH2 도메인 결합 화합물은, 각각의 전체가 본원에 참고로 편입되는 WO2014074660A1, WO2014074661A1, WO2015089143A1에 설명된 것들을 포함한다. 적합한 JH1 도메인 결합 화합물은 전체가 본원에 참고로 편입되는 WO2015131080A1에 설명된 것들을 포함한다.

[0813] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경계 장애, 또는 이식 관련 장애의 중증도를 경감시키거나 치료하는 데 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령, 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위형으로 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같이, 표현 "투여 단위형"은 치료할 환자에 적합한 제제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정의 유효 용량 수준은, 치료할 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 함께 또는 동시에 사용된 약물; 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 요인들을 포함한 다양한 요인에 의존할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0814] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 치료 중인 감염의 중증도에 따라, 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조 내로, 질 내로, 복강 내로, 국소적으로(분말, 연고 또는 점적제에 의해서와 같이), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 하루에 한 번 이상, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/대상체 체중 kg/일의 투여량 수준으로 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0815] 경구 투여를 위한 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 상기 액체 투여형은 활성 화합물 외에, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 목화 오일, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물과 같은 당업계에 일반적으로 사용된 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 상기 경구 조성물은 불활성 희석제 외에, 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0816] 주사용 조제물, 예를 들어, 멸균의 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균의 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균의 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들어, 1,3-부탄 디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매체로 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 순한 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0817] 주사용 제형은 예를 들어, 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균의 주사용 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0818] 본 발명의 화합물의 효과를 연장하기 위해, 대개 피하 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수 용해도가 낮은 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 성취될 수 있다. 그런 다음, 화합물의 흡수 속도는 이것의 용해 속도에 따라 달라지며, 이는 차례로 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 성취된다. 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사용 데포 제형은 또한 신체 조직과 호환되는 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 화합물을 포획시켜서 제조된다.

[0819] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 본 발명의 화합물을, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있는 좌약이다.

[0820] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스, 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 습윤제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 활석, 스테아린산칼륨, 스테아린산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0821] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 투여형은 장용 코팅, 및 약제 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이것들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용될 수 있다.

[0822] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 투여형은 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제 제형화 분야에 잘 알려

진 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상적인 관행과 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질 예를 들어, 타정 윤활제, 및 스테아린산마그네슘 및 미정질 셀룰로스와 같은 다른 타정 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이것들은 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로는, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0823] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 필요할 수 있는 완충제와 멸균 조건 하에서 혼합된다. 안과용 제형, 점이제, 및 점안제도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 추가로, 본 발명은 신체에 대한 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적절한 매체에 용해시키거나 분배함으로써 만들어질 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유량(flux)을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도(rate) 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시켜서 속도가 제어될 수 있다.

[0824] 한 실시양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하여, 생물학적 샘플에서 GPR84 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0825] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하여, 생물학적 샘플에서 GPR84 또는 이의 돌연변이체 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0826] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물 또는 이의 추출물로부터 얻은 생검 물질; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 제한없이 포함한다.

[0827] 생물학적 샘플에서 GPR84(또는 이의 돌연변이체) 활성의 억제는 당업자에게 알려져 있는 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 장기 이식, 생물학적 시료 보관, 및 생물학적 검정을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0828] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 환자에게 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 GPR84 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0829] 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 GPR84 또는 이의 돌연변이체의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에 따르면, 본 발명은 환자에게 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 하나 이상의 GPR84 또는 이의 돌연변이체의 활성을 가역적으로 또는 비가역적으로 억제하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 GPR84 또는 이의 돌연변이체에 의해 매개된 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, GPR84 또는 이의 돌연변이체에 의해 매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 장애는 본원에 상세히 설명되어 있다.

[0830] 치료할 특정 병태 또는 질환에 따라, 그 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제가 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다.

[0831] 본 발명의 화합물은 또한 다른 치료 화합물과 함께 유리하게 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 다른 치료 화합물은 항증식 화합물이다. 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 탈아세틸화효소 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 사이클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항종양 항대사물; 백금 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적으로 하고/감소시키는 화합물 및 추가의 항-혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 발암성 이소형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액암 치료에 사용된 화합물; Flt-3의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합

물; Hsp90 억제제, 예컨대 Conforma Therapeutics의 17-AAG(17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG(17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010; 테모졸로마이드(Temodal®); 키네신 스핀들 단백질 억제제, 예컨대 GlaxoSmithKline의 SB715992 또는 SB743921, 또는 CombinatoRx의 펜타미딘/클로르프로마진; MEK 억제제, 예컨대 Array BioPharma의 ARRY142886, AstraZeneca의 AZD6244, Pfizer의 PD181461 및 류코보린을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성, 예를 들어, 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론이 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환되는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 엑세메스탄은 상품명 Aromasin™으로 시판된다. 포르메스탄은 상품명 Lentaron™으로 시판된다. 파드로졸은 상품명 Afema™로 시판된다. 아나스트로졸은 상품명 Arimidex™로 시판된다. 레트로졸은 상품명 Femara™ 또는 Femar™로 시판된다. 아미노글루테티미드는 상품명 Orimeten™으로 시판된다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은, 유방 종양과 같은 호르몬 수용체 양성 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0832] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 염산염을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 타목시펜은 상품명 Nolvadex™로 시판된다. 랄록시펜 염산염은 상품명 Evista™로 시판된다. 풀베스트란트는 상품명 Faslodex™로 공급될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은, 유방 종양과 같은 에스트로겐 수용체 양성 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0833] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 비칼루타미드(Casodex™)를 포함하지만 이것으로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고나도렐린 작용제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 고세렐린은 상품명 Zoladex™로 공급될 수 있다.

[0834] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테시안 및 이것의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 이리노테칸은 예를 들어, 시판되는 형태로, 예를 들어, 상품명 Camptosar™로 공급될 수 있다. 토포테칸은 상품명 Hycamptin™으로 시판된다.

[0835] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신(리포솜 제형 포함, 예컨대 Caelyx™), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포사이드 및 테니포사이드를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 에토포사이드는 상품명 Etopophos™로 시판된다. 테니포사이드는 상품명 VM 26-Bristol로 시판되고, 독소루비신은 상품명 Acriblastin™ 또는 Adriamycin™으로 시판된다 에피루비신은 상품명 Farmorubicin™으로 시판된다. 이다루비신은 상품명 Zavedos™로 시판된다. 미톡산트론은 상품명 Novantron으로 시판된다.

[0836] 용어 "미세소관 활성제"는, 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 탁산; 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 설페이트, 및 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드; 디스코더몰라이드; 콜히친 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 미세소관 안정화, 미세소관 불안정화 화합물 및 미세소관 중합 억제제에 관한 것이다. 파클리탁셀은 상품명 Taxol™로 시판된다. 도세탁셀은 상품명 Taxotere™로 시판된다. 빈블라스틴 설페이트는 상품명 Vinblastin R.P™로 시판된다. 빈크리스틴 설페이트는 상품명 Farmistin™으로 시판된다.

[0837] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬화제"는 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아(BCNU 또는 글리아델)를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 사이클로포스파미드는 상품명 Cyclostin™으로 시판된다. 이포스파미드는 상품명 Holoxan™으로 시판된다.

[0838] 용어 "히스톤 탈아세틸화효소 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하고 항증식 활성을 보유하는 화합물에 관한 것이다. 이것은 수베로일아닐라이드 하이드록삼산(SAHA)을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0839] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 젬시타빈, 5-아자시티딘 및 데시타빈과 같은 DNA 탈메틸화 화합물, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 페메트렉시드와 같은 엽산 길항제를 포함하

지만, 이것들로 제한되지 않는다. 카페시타빈은 상품명 Xeloda™로 시판된다. 젬시타빈은 상품명 Gemzar™로 시판된다.

[0840] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "백금 화합물"은 카보플라틴, 시스-플라틴, 시스플래티늄 및 옥살리플라틴을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 카보플라틴은 예를 들어, 시판되는 형태로, 예를 들어, 상품명 Carboplat™로 공급될 수 있다. 옥살리플라틴은 예를 들어, 시판되는 형태로, 예를 들어, 상품명 Eloxatin™으로 공급될 수 있다.

[0841] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적으로 하고/감소시키는 화합물; 또는 추가의 항-혈관신생 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예컨대 a) 혈소판 유래 성장 인자-수용체(PDGFR)의 활성을 표적으로 하고 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자-수용체(FGFR)의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; c) 인슐린 유사 성장 인자 수용체 I(IGF-IR)의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 이의 성장 인자의 세포외 도메인을 표적으로 하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리 또는 에프린 B4 억제제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; e) AxI 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; h) PDGFR 패밀리의 일부인 C-kit 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; i) c-Abl 패밀리 구성원, 이것들의 유전자 융합 산물(예를 들어, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적으로 하고 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Abl 패밀리 구성원 및 이것들의 유전자 융합 산물의 활성을 표적으로 하고 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; ParkeDavis의 PD173955; 또는 다사티닙(BMS-354825); j) 세린/트레오닌 키나제의 단백질 키나제 C(PKC) 및 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, BTK 및 TEC 패밀리의 구성원, 및/또는 미도스타우린과 같은 스타우로스포린 유도체를 포함한 사이클린 의존성 키나제 패밀리(CDK)의 구성원의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핑골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697(P13K 억제제) 또는 AT7519(CDK 억제제)를 포함하고; k) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트(Gleevec™) 또는 티르포스틴, 예컨대 티르포스틴 A23/RG-50810; AG99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44(+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-{[(2,5-디하이드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제(동종이량체 또는 이종이량체로서 $EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이것들의 돌연변이체의 표피 성장 인자 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 패밀리의 구성원, 예컨대 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙(Herceptin™), 세툭시맙(Erbitux™), 이레사, 타세바, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; m) c-Met 수용체의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적으로 하거나 HGF에 결합하는 항체, n) PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모멜로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 토파시티닙, 및 룩솔리티닙을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는, 하나 이상의 JAK 패밀리 구성원(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 pan-JAK)의 키나제 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; o) ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리십, 픽트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥토리십, XL-147, XL-765, 및 이델라리십을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는, PI3 키나제(PI3K)의 키나제 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; 및 q) 사

이클로파민, 비스모데깁, 이트라코나졸, 에리스모데깁, 및 IPI-926(사리데깁)을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 헤지호그 단백질(Hh) 또는 평활 수용체(SMO) 경로의 신호전달 효과를 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0842] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "PI3K 억제제"는 PI3Kα, PI3Kɣ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2ɣ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-ɣ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-ɣ, p150, p101, 및 p87을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는, 포스파티딜이노시톨-3-키나제 패밀리에서의 하나 이상의 효소에 대해 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는다. 본 발명에 유용한 PI3K 억제제의 예는 ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리십, 픽트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥토리십, XL-147, XL-765, 및 이델라리십을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0843] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "BTK 억제제"는 AVL-292 및 이브루티닙을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는, 브루톤 티로신 키나제(BTK)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0844] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "SYK 억제제"는 PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는, 비장 티로신 키나제(SYK)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0845] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "Bcl-2 억제제"는 비제한적으로 ABT-199, ABT-731, ABT-737, 아포고시폴, Ascenta의 pan-Bcl-2 억제제, 커큐민(및 이의 유사체), 이중 Bcl-2/Bcl-xL 억제제(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense(G3139), HA14-1(및 이의 유사체; WO2008118802 참고), 나비토클락스(및 이의 유사체, US7390799 참고), NH-1(Shenayng Pharmaceutical University), 오바토클락스(및 이의 유사체, WO2004106328 참고), S-001(Gloria Pharmaceuticals), TW 시리즈 화합물(Univ. of Michigan), 및 베네토클락스를 포함하는 B 세포 림프종 2 단백질(Bcl-2)에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서 Bcl-2 억제제는 소분자 치료제이다. 일부 실시양태에서 Bcl-2 억제제는 펩티도미메틱(peptidomimetic)이다.

[0846] BTK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 함께 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예는 WO2008039218 및 WO2011090760에서 찾을 수 있으며, 상기 특허 문서들 전체는 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0847] SYK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 함께 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예는 WO2003063794, WO2005007623, 및 WO2006078846에서 찾을 수 있으며, 상기 특허 문서들 전체는 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0848] PI3K 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 함께 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예는 WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO 2005113554, 및 WO2007044729에서 찾을 수 있으며, 상기 특허 문서들 전체는 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0849] JAK 억제 화합물, 및 본 발명의 화합물과 함께 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태의 추가 예는 WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, 및 WO2007070514에서 찾아볼 수 있으며, 상기 특허 문서들 전체는 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0850] 추가의 항-혈관신생 화합물은 이것들의 활성에 대한 또 다른 메카니즘을 갖는, 예를 들어, 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련되지 않은 화합물, 예를 들어, 탈리도마이드(Thalomid™) 및 TNP-470을 포함한다.

[0851] 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 유용한 프로테아좀 억제제의 예는 보르테조밉, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트(EGCG), 살리노스포라미드 A, 카르필조밉, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0852] 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 예를 들어, 포스파타제 1, 포스파타제 2A, 또는 CDC25의 억제제, 예컨대 오카다산 또는 이의 유도체이다.

[0853] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은 레티노산, α-ɣ- 또는 δ-토코페롤 또는 α-ɣ- 또는 δ-토코트리에놀을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0854] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 사이클로옥시게나제 억제제는 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브(Celebrex™), 로페콕시브(Vioxx™), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알

킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예컨대 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0855] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비스포스포네이트"는, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 에트리돈산은 상품명 Didronel™로 시판된다. 클로드론산은 상품명 Bonefos™로 시판된다. 틸루드론산은 상품명 Skelid™로 시판된다. 파미드론산은 상품명 Aredia™로 시판된다. 알렌드론산은 상품명 Fosamax™로 시판된다. 이반드론산은 상품명 Bondranat™로 시판된다. 리세드론산은 상품명 Actonel™로 시판된다. 졸레드론산은 상품명 Zometa™로 시판된다. 용어 "mTOR 억제제"는 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR)을 억제하고, 시롤리무스(Rapamune®), 에베롤리무스(Certican™), CCI-779 및 ABT578과 같은 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0856] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 설페이트 분해를 표적으로 하거나, 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 반응 조절제"는, 림포카인 또는 인터페론을 지칭한다.

[0857] 본원에 사용된 바와 같이, H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras와 같은 용어 "Ras 발암성 이소형의 억제제"는 Ras의 발암성 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; 예를 들어, "파네실 트랜스퍼라제 억제제", 예컨대 L-744832, DK8G557 또는 R115777(Zarnestra™)을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 텔로메스타틴과 같은 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물이다.

[0858] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "메티오닌 아미노펩티다아제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 벤가미드 또는 이의 유도체를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0859] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "텔로머라제 억제제"는 프로테아좀의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아좀의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 보르테조밉(Velcade™) 및 MLN 341을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0860] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티도미메틱 및 비펩티도미메틱 억제제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들어, 하이드록사메이트 펩티도미메틱 억제제 바티마스타트 및 이것의 경구적으로 생체 이용가능한 유사체 마리마스타트(BB-2516), 프리노마스타트(AG3340), 메타스타트(NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0861] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "혈액암의 치료에 사용된 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적으로 하고 감소시키거나 억제하는 화합물인 FMS-유사 티로신 키나제 억제제; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실사이토신(ara-c) 및 비설판; 및 역형성 림프종 키나제를 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물인 ALK 억제제, 및 Bcl-2 억제제를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0862] FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518과 같은 Flt-3R 수용체 키나제 패밀리의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체이다.

[0863] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 고유 ATPase 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. HSP90의 고유 ATPase 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예컨대 17-알릴아미노,17-데메톡시겔다나마이신(17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.

[0864] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙(Herceptin™), 트라스투주맙-DM1, 에르비툭스, 베바시주맙(Avastin™), 리툭시맙(Rituxan®), PRO64553(항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 항체는 온전한 단클론 항체, 다클론 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이성 항체, 및 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항체 단편을 의미한다.

[0865] 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 표준 백혈병 요법과 함께, 특히 AML 치료에 사용된 요법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 파네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포사이드, 미톡산트론, 이다루비신, 카보플래티늄 및 PKC412와 병용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 FLT3 억제제와 함께 투여하는 것을 포함하여, ITD 및/또는 D835Y 돌연변이와 관련된 AML을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 FLT3 억제제는 스타우로스포린 유도체(예를 들어, 미도스타우린 또는 레스타우르티닙)인 퀴자티닙(AC220), 소라페닙, 탄두티닙, LY-2401401, LS-104, EB-10, 파미티닙, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, 페드라티닙, 토자서팁, 및 수니티닙으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 FLT3 억제제는 퀴자티닙, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 소라페닙, 및 수니티닙으로부터 선택된다.

[0866] 다른 항백혈병 화합물은 예를 들어, 데옥시시티딘의 2'-알파-하이드록시 리보스(아라비노사이드) 유도체인, 피리미딘 유사체 Ara-C를 포함한다. 또한 하이포크산틴의 퓨린 유사체, 6-메르캅토퓨린(6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트도 포함된다. 히스톤 탈아세틸화제(HDAC) 억제제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 부티르산 나트륨 및 수베로일아닐라이드 하이드록삼산(SAHA)은 히스톤 탈아세틸화제로 알려진 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228(구 FR901228), 트리코스타틴 A, 및 N-하이드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 N-하이드록시-3-[4-[(2-하이드록시에틸){2-(1H -인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함하지만 이것들로 제한되지 않은, US 6,552,065에 개시된 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 소마토스타틴 수용체 길항제는 옥트레오타이드, 및 SOM230과 같은 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하고, 치료하거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 종양 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 위에서 그리고 아래에서 언급된 용어 "이온화 방사선"은, 전자파(예컨대 X선 및 감마선) 또는 입자(예컨대 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화 방사선을 지칭한다. 이온화 방사선은 방사선 요법에서 제공되지만 이것으로 제한되지 않으며, 당업계에 알려져 있다. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita 등, Eds., 4th Edition, Vol. 1 , pp. 248-275 (1993)을 참고한다.

[0867] EDG 결합제 및 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제가 또한 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "EDG 결합제"는 FTY720과 같은 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제 부류를 지칭한다. 용어 "리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제"는 플루다라빈 및/또는 사이토신 아라비노사이드(ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토퓨린(특히 ALL에 대항하여 ara-C와 함께) 및/또는 펜토스타틴을 포함하지만 이것들로 제한되지 않는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오사이드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제는 특히 하이드록시우레아 또는 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.

[0868] 특히 VEGF의 그러한 화합물, 단백질 또는 단클론 항체, 예컨대 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 석시네이트; Angiostatin™; Endostatin™; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예컨대 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 앱타머, 예컨대 마쿠곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgGI 항체, 안지오자임(RPI 4610) 및 베바시주맙(Avastin™)이 포함된다.

[0869] 본원에 사용된 바와 같이, 광역학 요법은 암을 치료하거나 예방하기 위해 감광성 화합물로 알려진 특정 화학물질을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는 Visudyne™ 및 포피머 나트륨과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.

[0870] 본원에 사용된 바와 같이, 혈관신생억제 스테로이드는 예를 들어, 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11-α-에피하이드로코티솔, 코르텍솔론, 17α-하이드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 덱사메타손과 같은 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물을 지칭한다.

[0871] 이식물(implant) 함유 코르티코스테로이드는 플루오시놀론 및 덱사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.

[0872] 다른 화학요법 화합물은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 여러 잡다한 화합물, 또는 다른 또는 알려지지 않은 작용 메커니즘을 가진 화합물을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0873] 본 발명의 화합물은 또한, 특히 상기 언급된 바와 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료에서 항염증제, 기관지확장제 또는 항히스타민제 약물 물질과 같은 다른 약물 물질과 함께 사용하기 위한 공동-치료 화합물로, 예를 들어, 이러한 약물의 치료 활성 강화제로 또는 이러한 약물의 필요한 투여량 또는 잠재적 부작용을 줄이는 수단으로 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 약제 조성물에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나, 다른 약물 물질과 별도로, 이에 앞서, 이와 동시에 또는 이 다음에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물과, 항염증제, 기관지확장제, 항히스타민제 또는 진해제 약물 물질의 조합을 포함하며, 상기 본 발명의 화합물 및 상기 약물 물질은 동일하거나 상이한 약제 조성물 내에 있다.

[0874] 적합한 항염증성 약물은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소나이드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소나이드 또는 모메타손 푸로에이트; 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 작용제; LTB4 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트(Ariflo® GlaxoSmithKline), 로플루밀라스트(Byk Gulden), V-11294A(Napp), BAY19-8004(Bayer), SCH-351591(Schering-Plough), 아로필린(Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787(Parke-Davis), AWD-12-281(Asta Medica), CDC-801(Celgene), SeICID(TM) CC-10004(Celgene), VM554/UM565(Vernalis), T-440(Tanabe), KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo); A2a 작용제; A2b 길항제; 및 베타-2 아드레날린수용체 작용제, 예컨대 알부테롤(살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 적합한 기관지확장성 약물은 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오트로피움 염, 및 CHF 4226(Chiesi) 및 글리코피롤레이트를 포함한다.

[0875] 적합한 항히스타민성 약물 물질은 세티리진 염산염, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜하이드라민 및 펙소페나딘 염산염, 액티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘을 포함한다.

[0876] 본 발명의 화합물과 항염증성 약물의 다른 유용한 조합은 케모카인 수용체의 길항제, 예를 들어, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 Schering-Plough 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 및 Takeda 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디하이드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-사이클로헵텐-8-일]카보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라하이드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드(TAK-770)와의 조합이다.

[0877] 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 확인된 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 "The Merck Index"의 실제 버전 또는 데이터베이스, 예를 들어, 국제 특허(예를 들어, IMS World Publication)에서 가져올 수 있다.

[0878] ***예시적인 면역-종양제***

[0879] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 면역 종양제이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역 종양제"는 대상체에서 면역 반응을 증강, 자극, 및/또는 상향 조절하는 데 유효한 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 면역 종양제를 투여하면 암 치료에서 상승작용적인 효과가 있다.

[0880] 면역 종양제는 예를 들어, 소분자 약물, 항체, 또는 생물학적 또는 소분자일 수 있다. 생물학적 면역 종양제의 예는 암 백신, 항체, 및 사이토카인을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 단클론 항체는 인간화된 것이거나 인간이다.

[0881] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 (i) 자극(공동 자극 포함) 수용체의 작용제 또는 (ii) T 세포 상의 억제(공동 억제 포함) 신호의 길항제이며, (i) 및 (ii) 둘 다는 항원 특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다.

[0882] 특정의 자극 및 억제 분자는 면역글로불린 슈퍼패밀리(IgSF)의 구성원이다. 공동 자극 또는 공동 억제 수용체에 결합하는 막 결합 리간드의 하나의 중요한 패밀리는 B7-1, B7-2, B7-H1(PD-L1), B7-DC(PD-L2), B7-H2(ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5(VISTA), 및 B7-H6을 포함하는 B7 패밀리이다. 공동 자극 또는 공동 억제 수용체에 결합하는 막 결합 리간드의 또 다른 패밀리는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137(4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프톡신 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림프톡신 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함하는 인지체(cognate) TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리이다.

[0883] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 T 세포 활성화를 억제하는 사이토카인(예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, 및 다른 면역억제성 사이토카인), 또는 면역 반응을 자극하기 위해 T 세포 활성화를 자극하는 사이토카인이다.

[0884] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 면역 종양제의 조합은 T 세포 반응을 자극할 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 하기와 같다: (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제(예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB(CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H.

[0885] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 작용제이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 KIR의 길항제, 예컨대 리릴루맙이다.

[0886] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155(WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008(WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하지만 이것으로 제한되지 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제하거나 고갈시키는 제제이다.

[0887] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 양성의 공동 자극 수용체를 결찰하는 작용제, 억제 수용체를 통한 신호전달을 약화시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 하나 이상의 제제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 정복하는(예를 들어, 억제 수용체 결합(예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하고, Treg를 고갈시키거나 억제하는(예를 들어, 항-CD25 단클론 항체(예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체 외에서의 항-CD25 비드 고갈에 의해), IDO와 같은 대사 효소를 억제하거나, T 세포 에너지 또는 소진을 역전/방지하는) 제제, 및 종양 부위에서 선천적 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 제제로부터 선택된다.

[0888] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CTLA-4 길항제이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 길항제는 길항성 CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 길항성 CTLA-4 항체는 YERVOY(이필리무맙) 또는 트레멜리무맙이다.

[0889] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 PD-1 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 프로그램화된 사멸-1(PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하고 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 이것의 항원 결합 부분이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 길항성 PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, 길항성 PD-1 항체는 OPDIVO(니볼루맙), KEYTRUDA(펨브롤리주맙), 또는 MEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493)이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 피딜리주맙(CT-011)이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 AMP-224로 불리는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2의 세포외 도메인(B7-DC)으로 구성된 재조합 단백질이다.

[0890] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 PD-L1 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 길항제는 길항성 PD-L1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체는 MPDL3280A(RG7446; WO2010/077634), 더발루맙(MEDI4736), BMS-936559(WO2007/005874), 및 MSB0010718C(WO2013/79174)이다.

[0891] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 LAG-3 길항제이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 길항제는 길항성 LAG-3 항체이다. 일부 실시양태에서, LAG3 항체는 BMS-986016(WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321(WO08/132601, WO09/44273)이다.

[0892] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CD137(4-1BB) 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD137(4-1BB) 작용제는 작용성 CD137 항체이다. 일부 실시양태에서, CD137 항체는 우렐루맙 또는 PF-05082566(WO12/32433)이다.

[0893] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 GITR 작용제이다. 일부 실시양태에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체이다. 일부 실시양태에서, GITR 항체는 BMS-986153(BMS-986156, TRX-518(WO06/105021, WO09/009116), 또는 MK-4166(WO11/028683)이다.

[0894] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 인돌아민 (2,3)-디옥시게나제(IDO) 길항제이다. 일부 실시양태에서, IDO 길항제는 에파카도스타트(INCB024360, Incyte); 인독시모드(NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); 캅마니팁(INC280, Novartis); GDC-0919(Genentech/Roche); PF-06840003(Pfizer); BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108(Phytoceutica); 키누레닌을 분해하는 효소(Kynase, Ikena Oncology, 구 Kyn Therapeutics로 알려

짐); 및 NLG-919(WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237)로부터 선택된다.

[0895] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 OX40 작용제이다. 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체이다. 일부 실시양태에서, OX40 항체는 MEDI-6383 또는 MEDI-6469이다.

[0896] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 OX40L 길항제이다. 일부 실시양태에서, OX40L 길항제는 길항성 OX40 항체이다. 일부 실시양태에서, OX40L 길항제는 RG-7888(WO06/029879)이다.

[0897] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CD40 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CD40 길항제이다. 일부 실시양태에서, CD40 길항제는 길항성 CD40 항체이다. 일부 실시양태에서, CD40 항체는 루카투무맙 또는 다세투주맙이다.

[0898] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 CD27 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체이다. 일부 실시양태에서, CD27 항체는 바릴루맙이다.

[0899] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 (B7H3에 대한) MGA271(WO11/109400)이다.

[0900] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 아테졸리맙, 아벨루맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 더발루맙, 에파카도스타트, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙 오조가마이신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 리툭시맙, 티실리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙이다.

[0901] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 면역자극제이다. 예를 들어, PD-1 및 PD-L1 억제성 축을 차단하는 항체는 활성화된 종양 반응성 T 세포를 방출할 수 있고, 임상 시험에서 통상적으로 면역요법에 민감한 것으로 간주되지 않았던 일부 종양 유형을 포함한 점점 더 많은 종양 조직학에서 지속적인 항종양 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 예를 들어, Okazaki, T. 등 (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou 등 (2016) Sci. Transl. Med. 8을 참고한다. 항 PD-1 항체 니볼루맙(OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb, ONO-4538, MDX1106 및 BMS-936558로도 알려짐)은 이전의 항혈관신생 요법 중에 또는 후에 질환 진행을 경험했던 RCC를 앓는 환자에서 전체 생존을 개선할 가능성을 보여주었다.

[0902] 일부 실시양태에서, 면역조절 치료제는 종양 세포의 아폽토시스를 특이적으로 유도한다. 본 발명에 사용될 수 있는 승인된 면역조절 치료제는 포말리도마이드(POMALYST®, Celgene); 레날리도마이드(REVLIMID®, Celgene); 인게놀 메부테이트(PICATO®, LEO Pharma)를 포함한다.

[0903] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 무증상 또는 최소 증상 전이성 거세 저항성(호르몬 불응성) 전립선암의 치료용으로 승인되었던 시푸류셀-T(PROVENGE®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals); 및 흑색종에서 절제 불가능한 피부, 피하 및 림프절 병변의 치료를 위해 승인된 유전적으로 변형된 종양 용해 바이러스 요법인 탈리모진 라헤르파렙벡(talimogene laherparepvec)(IMLYGIC®, BioVex/Amgen, 구 T-VEC로 알려짐)으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 종양 용해 바이러스 요법, 예컨대 간세포 암종(NCT02562755) 및 흑색종(NCT00429312)에 대해 GM-CSF를 발현하도록 조작된 티미딘 키나제-(TK-) 결핍 백시니아 바이러스인 펙사스티모겐 데바시렙벡(pexastimogene devacirepvec)(PexaVec/JX-594, SillaJen/구 Jennerex Biotherapeutics); 결장직장암(NCT01622543), 전립선암(NCT01619813); 두경부 편평세포암(NCT01166542); 췌장 선암종(NCT00998322); 및 비소세포 폐암(NSCLC)(NCT 00861627)을 포함한 수많은 암에서 RAS-활성화되지 않은 세포에서 복제하지 않는 호흡기 장 고아 바이러스(reovirus)의 변종인 펠라레오렙(REOLYSIN®, Oncolytics Biotech); 난소암(NCT02028117), 결장직장암, 방광암, 두경부 편평 세포 암종 및 침샘암에서와 같은 전이성 또는 진행성 상피 종양(NCT02636036)에서, 전장 CD80, 및 T 세포 수용체 CD3 단백질에 특이적인 항체 단편을 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 에나데노투시레브(NG-348, PsiOxus, 구 ColoAd1로 알려짐); 흑색종(NCT03003676); 및 복막 질환, 결장직장암 또는 난소암(NCT02963831)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 ONCOS-102(Targovax/구 Oncos); 복막 암종증(NCT01443260); 난관암, 난소암(NCT02759588)에서 연구되었던, 각각 베타-갈락토시다제(베타-갈)/베타-글루코로니다제 또는 베타-갈/인간 아이오딘 화나트륨 심포터(symporter)(hNIS)를 발현하도록 조작된 백시니아 바이러스인 GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH); 또는 방광암(NCT02365818)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 CG0070(Cold Genesys)으로부터 선택된다.

[0904] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 전구약물 5-플루오르사이토신을 세포독성 약물인 5-플루오로우라실로 전환시

킬 수 있는, 사이토신 탈아미노효소를 발현하도록 조작된 TK- 및 백시니아 성장 인자-결핍 백시니아 바이러스인 JX-929(SillaJen/구 Jennerex Biotherapeutics); 난치성 RAS 돌연변이를 표적으로 하는 펩타이드 기반 면역요법제인 TG01 및 TG02(Targovax/구 Oncos); 및 Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20으로 명명된 조작된 아데노바이러스인 TILT-123(TILT Biotherapeutics); 및 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV)의 당단백질(GP)을 발현하도록 조작되고, 항원 특이적 $CD8^+$ T 세포 반응을 일으키도록 설계된 항원을 발현하도록 추가로 조작될 수 있는 수포성 구내염 바이러스(VSV)인 VSV-GP(ViraTherapeutics)로부터 선택된다.

[0905] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 키메라 항원 수용체 또는 CAR을 발현하도록 조작된 T-세포이다. 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 T 세포는 CAR-T 세포로 지칭된다.

[0906] 천연 리간드에서 유래할 수 있는 결합 도메인, T 세포 수용체(TCR)의 기능적 말단인 엔도도메인, 예컨대 T 림프구에서 활성화 신호를 생성할 수 있는, TCR로부터의 CD3-제타 신호전달 도메인에 융합된, 세포 표면 항원에 특이적인 단클론 항체에서 유래한 단일 사슬 가변 단편(scFv)으로 구성되는 CAR이 작제되었다. 항원 결합 시, 이러한 CAR은 이펙터 세포 내 내인성 신호전달 경로에 연결되고, TCR 복합체에 의해 개시된 신호와 유사한 활성화 신호를 생성한다.

[0907] 예를 들어, 일부 실시양태에서 CAR-T 세포는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 사슬(예컨대 CD3 제타)의 세포내 신호전달 도메인에 융합된, 항원 결합 도메인(예컨대 CD19에 결합하는 도메인)을 갖는 세포외 도메인을 포함하도록 조작된 CAR-T 세포를 개시하는 미국 특허 8,906,682(June 등; 전체가 본원에 참고로 편입됨)에 설명된 것들 중 하나이다. T 세포에서 발현될 때, CAR은 항원 결합 특이성에 기반한 항원 인식을 재지정할 수 있다. CD19의 경우, 항원은 악성 B 세포 상에서 발현된다. 200회 이상의 임상 시험이 현재 다양한 적응증에서 CAR-T를 사용하여 진행 중이다. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen +receptors&pg=1].

[0908] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 레티노산 수용체-관련 고아 수용체 γ(RORγt)의 활성화제이다. RORγt는 CD4+(Th17) 및 CD8+(Tc17) T 세포의 유형 17 이펙터 하위 집합의 분화 및 유지 뿐만 아니라, NK 세포와 같은 선천 면역 세포 하위 집단을 발현하는 IL-17의 분화에서 중요한 역할을 하는 전사 인자이다. 일부 실시양태에서, RORγt의 활성화제는 LYC-55716(Lycera)이고, 이는 현재 고형 종양(NCT02929862)의 치료를 위해 임상 시험에서 평가되고 있다.

[0909] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 톨-유사 수용체(TLR)의 작용제 또는 활성화제이다. TLR의 적합한 활성화제는 TLR9의 작용제 또는 활성화제, 예컨대 SD-101(Dynavax)을 포함한다. SD-101은 B 세포, 여포성 및 다른 림프종(NCT02254772)에 대해 연구되고 있는 면역자극성 CpG이다. 본 발명에 사용될 수 있는 TLR8의 작용제 또는 활성화제는 두경부 편평세포암(NCT02124850) 및 난소암(NCT02431559)에 대해 연구되고 있는 모토리모드(VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)를 포함한다.

[0910] 본 발명에 사용될 수 있는 다른 면역 종양제는 항-CD137 단클론 항체인 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb); 항-CD27 단클론 항체인 바릴루맙(CDX-1127, Celldex Therapeutics); 항-OX40 단클론 항체인 BMS-986178(Bristol-Myers Squibb); 항-KIR 단클론 항체인 리릴루맙(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb); 항-NKG2A 단클론 항체인 모날리주맙(IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca); 항-MMP9 항체인 안데칼릭시맙(GS-5745, Gilead Sciences); 항-GITR 단클론 항체인 MK-4166(Merck & Co.)을 포함한다.

[0911] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 엘로투주맙, 미파무르타이드, 톨-유사 수용체의 작용제 또는 활성화제, 및 RORγt의 활성화제로부터 선택된다.

[0912] 일부 실시양태에서, 면역자극 치료제는 재조합 인간 인터류킨 15(rhIL-15)이다. rhIL-15는 임상에서 흑색종 및 신장 세포 암종(NCT01021059 및 NCT01369888) 및 백혈병(NCT02689453)에 대한 치료제로 시험되었다. 일부 실시양태에서, 면역자극제는 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)이다. 일부 실시양태에서, IL-15 기반 면역치료제는 흑색종, 신장 세포 암종, 비소세포 폐암 및 두경부 편평 세포 암종(NCT02452268)에 대해 1상 임상 시험에서 시험된, 가용성 IL-15 결합 단백질 IL-15 수용체 알파 사슬(IL15:sIL-15RA)에 복합체 형성된 합성 형태의 내인성 IL-15로 구성된 융합 복합체인, 이종이량체 IL-15(hetIL-15, Novartis/Admune)이다. 일부 실시양태에서, 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)는 NM-IL-12(Neumedicines, Inc.), NCT02544724, 또는 NCT02542124이다.

[0913] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는, 내용 전체가 본원에 참고로 편입되는 Jerry L. Adams 등, "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy **2015**, Vol. 14, 페이지 603-622에 설명된 것들로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 Jerry L. Adams 등의 표 1에 설명된 예로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 Jerry L. Adams 등의 표 2에 나열된 것들로부터 선택된 면역 종양

제 표적을 표적으로 하는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 Jerry L. Adams 등의 표 2에 나열된 것들로부터 선택된 소분자 제제이다.

[0914] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는, 내용 전체가 본원에 참고로 편입되는 Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329에 설명된 소분자 면역 종양제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 Peter L. Toogood에 설명된 바와 같은 경로를 표적으로 하는 제제이다.

[0915] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는, 내용 전체가 본원에 참고로 편입되는 Sandra L. Ross 등, "Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390에 설명된 것들로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 이중특이성 T 세포 연결체(engager)(BITE®) 항체 작제물이다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 T 세포 연결체(BITE®) 항체 작제물은 CD19/CD3 이중특이성 항체 작제물이다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 T 세포 연결체(BITE®) 항체 작제물은 EGFR/CD3 이중특이성 항체 작제물이다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 T 세포 연결체(BITE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화한다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 T 세포 연결체(BITE®) 항체 작제물은 T 세포를 활성화하고, 이는 방관자 세포 상에서 FAS 및 세포간 접착 분자 1(ICAM-1)의 상향 조절을 유도하는 사이토카인을 방출한다. 일부 실시양태에서, 이중특이성 T 세포 연결체(BITE®) 항체 작제물은 방관자 세포 용해를 유도하는 T 세포를 활성화한다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 고형 종양에 있다. 일부 실시양태에서, 용해되는 방관자 세포는 BITE® 활성화된 T 세포 근처에 있다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 종양 관련 항원(TAA) 음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 EGFR-음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 PD-L1/PD1 축 및/또는 CTLA4를 차단하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 생체 외에서 확장된 종양 침윤 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 T 세포를 종양 관련 표면 항원(TAA)과 직접 연결하는 이중특이성 항체 작제물 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.

[0916] ***예시적인 면역 체크포인트 억제제***

[0917] 일부 실시양태에서, 면역 종양제는 본원에 설명된 바와 같은 면역 체크포인트 억제제이다.

[0918] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "체크포인트 억제제"는 암 세포가 환자의 면역 체계를 회피하는 것을 방지하는 데 유용한 제제에 관한 것이다. 항종양 면역 전복(subversion)의 주요 메커니즘 중 하나는 "T 세포 고갈"로 알려져 있으며, 이는 억제 수용체의 상향 조절로 이어진 항원으로의 만성적인 노출로 인해 발생한다. 이들 억제 수용체는 제어되지 않는 면역 반응을 방지하기 위해 면역 체크포인트 역할을 한다.

[0919] PD-1 및 공동 억제 수용체, 예컨대 세포독성 T-림프구 항원 4(CTLA-4, B 및 T 림프구 감쇠제(Attenuator)(BTLA; CD272), T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3(Tim-3), 림프구 활성화 유전자-3(Lag-3; CD223), 및 다른 것들은 대개 체크포인트 조절인자로 지칭된다. 이것들은, 세포 외 정보가 세포 주기 진행 및 다른 세포 내 신호전달 과정이 진행되어야 하는지 여부를 지시할 수 있게 하는 분자 "문지기(gatekeeper)" 역할을 한다.

[0920] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1에 대한 항체이다. PD-1은 프로그램화된 세포 사멸 1 수용체(PD-1)에 결합하여 상기 수용체가 억제 리간드 PDL-1에 결합하는 것을 방지하여, 숙주 항종양 면역 반응을 억제하는 종양의 능력을 무효화한다.

[0921] 일부 실시양태에서, 상기 체크포인트 억제제는 생물학적 치료제 또는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 상기 체크포인트 억제제는 단클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 이의 조합으로부터 선택된 체크포인트 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 상기 체크포인트의 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 이의 조합으로부터 선택된 체크포인트 단백질의 리간드와 상호작용한다. 일부 실시양태에서, 상기 체크포인트 억제제는 면역자극제, T 세포 성장 인자, 인터류킨, 항체, 백신 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 인터류킨은 IL-7 또는 IL-15 이다. 일부 실시양태에서, 상기 인터류킨은 글리코실화 IL-7이다. 추가의 측면에서, 상기 백신은 수지상 세포(DC) 백신이다.

[0922] 체크포인트 억제제는 통계적으로 유의미한 방식으로 면역 체계의 억제 경로를 차단하거나 억제하는 임의의 제제를 포함한다. 이러한 억제제는 소분자 억제제를 포함할 수 있거나, 면역 체크포인트 수용체에 결합하여 이것을

차단하거나 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 면역 체크포인트 수용체 리간드에 결합하여 이것을 차단하거나 억제하는 항체를 포함할 수 있다. 차단 또는 억제를 위해 표적이 될 수 있는 예시적인 체크포인트 분자는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4(CD2 패밀리의 분자에 속하며, 모든 NK, γδ 및 메모리 $CD8^+$ (αβ) T 세포 상에서 발현됨), CD160(BY55로도 지칭됨), CGEN-15049, CHK 1 및 CHK2 키나제, A2aR, 및 다양한 B-7 패밀리 리간드를 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. B7 패밀리 리간드는 B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 및 CGEN-15049 중 하나 이상에 결합하고 이의 활성을 차단 또는 억제하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 다른 결합 단백질, 생물학적 치료제, 또는 소분자를 포함한다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 트레멜리무맙(CTLA-4 차단 항체), 항-OX40, PD-L1 단클론 항체(항-B7-H1; MEDI4736), MK-3475(PD-1 차단제), 니볼루맙(항-PD1 항체), CT-011(항-PD1 항체), BY55 단클론 항체, AMP224(항-PDL1 항체), BMS-936559(항-PDL1 항체), MPLDL3280A(항-PDL1 항체), MSB0010718C(항-PDL1 항체), 및 이필리무맙(항-CTLA-4 체크포인트 억제제)을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다. 체크포인트 단백질 리간드는 PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 및 TIM-3을 포함하지만, 이것들로 제한되지 않는다.

[0923] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, 및 CTLA-4 길항제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙(OPDIVO®), 이필리무맙(YERVOY®), 및 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®)으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙(항-PD-1 항체, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb); 펨브롤리주맙(항-PD-1 항체, KEYTRUDA®, Merck); 이필리무맙(항-CTLA-4 항체, YERVOY®, Bristol-Myers Squibb); 더발루맙(항-PD-L1 항체, IMFINZI®, AstraZeneca); 및 아테졸리주맙(항-PD-L1 항체, TECENTRIQ®, Genentech)으로부터 선택된다.

[0924] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 람브롤리주맙(MK-3475), 니볼루맙(BMS-936558), 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, 이필리무맙, 리르루맙, IPH2101, 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®), 트레멜리무맙으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0925] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 기저 세포 암종(NCT03132636) NSCLC(NCT03088540); 피부 편평 세포 암종(NCT02760498); 림프종(NCT02651662); 및 흑색종(NCT03002376) 환자에서 시험된 항-PD-1 항체인 REGN2810(Regeneron); 미만성 거대 B 세포 림프종 및 다발성 골수종에 대해 임상 시험에 있는, PD-1에 결합하는 항체인 CT-011로도 알려진 피딜리주맙(CureTech); 비소세포 폐암, 메르켈 세포 암종, 중피종, 고형 종양, 신장암, 난소암, 방광암, 두경부암, 및 위암에 대해 임상 시험에 있는, 완전 인간 IgG1 항-PD-L1 항체인 아벨루맙(BAVENCIO®, Pfizer/Merck KGaA), MSB0010718C로도 알려짐); 또는 비소세포 폐암, 흑색종, 삼중 음성 유방암 및 진행성 또는 전이성 고형 종양에 대해 임상 시험에 있는, PD-1에 결합하는 억제 항체인 PDR001(Novartis)이다. 트레밀리무맙(CP-675,206; Astrazeneca)은 중피종, 결장직장암, 신장암, 유방암, 폐암 및 비소세포 폐암, 췌관 선암종, 췌장암, 생식세포암, 두경부의 편평세포암, 간세포 암종, 전립선암, 자궁내막암, 간 전이암, 간암, 거대 B세포 림프종, 난소암, 자궁경부암, 전이성 역형성 갑상선암, 요로상피암, 난관암, 다발성 골수종, 방광암, 연조직 육종, 및 흑색종을 포함한 여러 적응증에 대해 임상 시험에서 연구되었던, CTLA-4에 대한 완전 인간 단클론 항체이다. AGEN-1884(Agenus)는 진행성 고형 종양(NCT02694822)에 대해 1상 임상 시험에서 연구 중인 항-CTLA4 항체이다.

[0926] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 T-세포 면역글로불린 뮤신 함유 단백질-3(TIM-3)의 억제제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 TIM-3 억제제는 TSR-022, LY3321367 및 MBG453을 포함한다. TSR-022(Tesaro)는 고형 종양(NCT02817633)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. LY3321367(Eli Lilly)은 고형 종양(NCT03099109)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다. MBG453(Novartis)은 진행성 악성종양(NCT02608268)에서 연구 중인 항-TIM-3 항체이다.

[0927] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체, 또는 특정 T 세포 및 NK 세포 상의 면역 수용체인 TIGIT의 억제제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 TIGIT 억제제는 BMS-986207(Bristol-Myers Squibb), 항-TIGIT 단클론 항체(NCT02913313); OMP-313M32(Oncomed); 및 항-TIGIT 단클론 항체(NCT03119428)를 포함한다.

[0928] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3)의 억제제이다. 본 발명에 사용될 수 있는 LAG-3 억제제는 BMS-986016 및 REGN3767 및 IMP321을 포함한다. 항-LAG-3 항체인 BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)은 교모세포종 및 교육종(NCT02658981)에서 연구되고 있다. REGN3767(Regeneron)은 또한 항-LAG-

3 항체이며, 악성 종양(NCT03005782)에서 연구되고 있다. IMP321(Immutep S.A.)은 흑색종(NCT02676869); 선암종(NCT02614833); 및 전이성 유방암(NCT00349934)에서 연구 중인 LAG-3-Ig 융합 단백질이다.

[0929] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 OX40 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 OX40 작용제는 전이성 신장암(NCT03092856) 및 진행성 암 및 신생물(NCT02554812; NCT05082566)에서 작용성 항-OX40 항체인 PF-04518600/PF-8600(Pfizer); 1상 암 시험(NCT02528357)에서의 작용성 항-OX40 항체인 GSK3174998(Merck); 진행성 고형 종양(NCT02318394 및 NCT02705482)에서 작용성 항-OX40 항체인 MEDI0562(Medimmune/AstraZeneca); 결장직장암(NCT02559024), 유방암(NCT01862900), 두경부암(NCT02274155) 및 전이성 전립선암(NCT01303705) 환자에서 작용성 항-OX40 항체인 MEDI6469(Medimmune/AstraZeneca); 및 진행성 암(NCT02737475)에서 작용성 항-OX40 항체인 BMS-986178(Bristol-Myers Squibb)을 포함한다.

[0930] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD137(4-1BB라고도 함) 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 CD137 작용제는 미만성 거대 B세포 림프종(NCT02951156)에서 그리고 진행성 암 및 신생물(NCT02554812 및 NCT05082566)에서 작용성 항-CD137 항체인 우토밀루맙(PF-05082566, Pfizer); 흑색종 및 피부암(NCT02652455), 및 교모세포종 및 교육종(NCT02658981)에서 작용성 항-CD137 항체인 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb); 및 전이성 또는 국소 진행성 악성 종양(NCT03881488)에서 작용성 항-CD137 항체인 CTX-471(Compass Therapeutics)을 포함한다.

[0931] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD27 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 CD27 작용제는 편평 세포 두경부암, 난소 암종, 결장직장암, 신세포암, 및 교모세포종(NCT02335918); 림프종(NCT01460134); 및 신경아교종 및 성상세포종(NCT02924038)에서 작용성 항-CD27 항체인 바릴루맙(CDX-1127, Celldex Therapeutics)을 포함한다.

[0932] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 글루코코르티코이드 유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR) 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 GITR 작용제는 악성 흑색종 및 다른 악성 고형 종양(NCT01239134 및 NCT02628574)에서 작용성 항-GITR 항체인 TRX518(Leap Therapeutics); 고형 종양 및 림프종(NCT 02740270)에서 작용성 항-GITR 항체인 GWN323(노바티스); 진행성 암(NCT02697591 및 NCT03126110)에서 작용성 항-GITR 항체인 INCAGN01876(Incyte/Agenus); 고형 종양(NCT02132754)에서 작용성 항-GITR 항체인 MK-4166(Merck), 및 진행성 고형 종양(NCT02583165)에서 인간 IgG1 Fc 도메인을 갖는 작용성 6량체 GITR-리간드 분자인 MEDI1873(Medimmune/AstraZeneca)을 포함한다.

[0933] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 유도성 T 세포 공동 자극제(ICOS, CD278로도 알려짐) 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 ICOS 작용제는 림프종(NCT02520791)에서 작용성 항-ICOS 항체인 MEDI-570(Medimmune); 1상(NCT02723955)에서 작용성 항-ICOS 항체인 GSK3359609(Merck); 1상(NCT02904226)에서 작용성 항-ICOS 항체인 JTX-2011(Jounce Therapeutics)을 포함한다.

[0934] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 킬러 IgG-유사 수용체(KIR) 억제제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 KIR 억제제는 백혈병(NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), 다발성 골수종(NCT02252263), 및 림프종(NCT01592370)에서 항-KIR 항체인 리릴루맙(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb); 골수종(NCT01222286 및 NCT01217203)에서 IPH2101(1-7F9, Innate Pharma); 및 림프종(NCT02593045)에서 긴 세포질 꼬리(KIR3DL2)의 3개 도메인에 결합하는 항-KIR 항체인 IPH4102(Innate Pharma)를 포함한다.

[0935] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD47과 신호 조절 단백질 알파(SIRPa) 사이의 상호작용의 CD47 억제제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 CD47/SIRPa 억제제는 1상(NCT03013218)에서 CD47에 결합하여 CD47/SIRPa 매개 신호 전달을 방지하는 (SIRPa)의 길항성 변종인 ALX-148(Alexo Therapeutics); SIRPa의 N-말단 CD47 결합 도메인과 인간 IgG1의 Fc 도메인을 연결하여 생성된 가용성 재조합 융합 단백질로서, 인간 CD47에 결합하여 이것의 "먹지 말라"는 신호를 대식세포에 전달하는 것을 방지하는 역할을 하며 1상(NCT02890368 및 NCT02663518)에서 임상 시험 중인 TTI-621(SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics); 백혈병(NCT02641002)에서 항-CD47 항체인 CC-90002(Celgene); 및 결장직장 신생물 및 고형 종양(NCT02953782), 급성 골수성 백혈병(NCT02678338) 및 림프종(NCT02953509)에서의 Hu5F9-G4(Forty Seven, Inc.)를 포함한다.

[0936] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CD73 억제제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 CD73 억제제는 고형 종양(NCT02503774)에서 항-CD73 항체인 MEDI9447(Medimmune); 및 고형 종양(NCT02754141)에서 항-CD73 항체인 BMS-986179(Bristol-Myers Squibb)를 포함한다.

[0937] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 인터페론 유전자 단백질 자극제(막관통 단백질 173, 또는 TMEM173으로도 알려진 STING)의 작용제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 STING의 작용제는 림프종(NCT03010176)에서 작용성 합성 고리형 디뉴클레오타이드인 MK-1454(Merck); 및 1상(NCT02675439 및 NCT03172936)에서의 작용성 합성 고리형 디뉴클레오타이드인 ADU-S100(MIW815, Aduro Biotech/Novartis)을 포함한다.

[0938] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 CSF1R 억제제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 CSF1R 억제제는 결장직장암, 췌장암, 전이성 및 진행성 암(NCT02777710) 및 흑색종, 비소세포 폐암, 편평 세포 두경부암, 위장관 기질 종양(GIST) 및 난소암(NCT02452424)에서 CSF1R 소분자 억제제인 펙시다르티닙(PLX3397, Plexxikon); 췌장암(NCT03153410), 흑색종(NCT03101254), 및 고형 종양(NCT02718911)에서 항-CSF-1R 항체인 IMC-CS4(LY3022855, Lilly); 및 진행성 고형 종양(NCT02829723)에서 경구적으로 이용가능한 CSF1R 억제제인 BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-하이드록시사이클로헥실아미노)-벤조티아졸-6-일옥실]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드, Novartis)를 포함한다.

[0939] 본 발명에 사용될 수 있는 체크포인트 억제제는 NKG2A 수용체 억제제를 포함한다. 임상 시험에서 연구 중인 NKG2A 수용체 억제제는 두경부 신생물(NCT02643550) 및 만성 림프구성 백혈병(NCT02557516)에서 항-NKG2A 항체인 모날리주맙(IPH2201, Innate Pharma)을 포함한다.

[0940] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 이필리무맙, 아벨루맙, 더발루맙, 아테졸리주맙, 또는 피딜리주맙으로부터 선택된다.

[0941] 본 발명의 화합물은 또한 알려진 치료 과정, 예를 들어, 호르몬 또는 방사선의 투여와 함께 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 특히 방사선 요법에 대해 불량한 민감성을 나타내는 종양의 치료를 위해 방사선감작제로 사용된다.

[0942] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료 화합물과 함께 투여될 수 있으며, 가능한 병용 요법은 고정된 조합, 또는 고정된 조합과 하나 이상의 다른 치료 화합물의 병용 투여의 형태를 취하거나, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료 화합물의 투여는 시차를 두거나 서로 독립적으로 제공된다. 본 발명의 화합물은 특히 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 외과적 개입, 또는 이들의 조합과 함께 종양 치료를 위해 따로 또는 추가로 투여될 수 있다. 위에서 설명된 바와 같이 다른 치료 전략의 맥락에서 보조 요법과 마찬가지로 장기 요법도 똑같이 가능하다. 다른 가능한 치료는 종양 퇴행 후 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어는 예를 들어, 위험에 처한 환자에서의 화학예방 요법이다.

[0943] 이러한 추가 제제는 다중 투여 요법의 일부로 본 발명의 화합물 함유 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 그러한 제제는 단일 조성물로 본 발명의 화합물과 함께 혼합된, 단일 투여형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로로부터 일정 시간 이내에, 일반적으로 서로로부터 5시간 이내에 투여될 수 있다.

[0944] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "병용", "병용된" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 투여형으로 또는 함께 단일 단위 투여형으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여형을 제공한다.

[0945] 담체 물질과 조합되어 단일 투여형을 생성할 수 있는 (위에서 설명된 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 그러한 조성물 내) 본 발명의 화합물 및 추가 치료제 둘 다의 양은 치료된 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 - 100 ㎎/㎏ 체중/일의 투여량의 본 발명의 화합물이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0946] 추가 치료제를 포함하는 그러한 조성물에서, 상기 추가 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물 내 추가 치료제의 양은 그 치료제만을 사용하는 단일요법에서 요구된 양보다 적을 것이다. 그러한 조성물에서, 0.01 - 1,000 ㎍/㎏ 체중/일의 투여량의 추가 치료제가 투여될 수 있다.

[0947] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은, 유일한 활성제로 그 치료제를 포함하는 조성물로 일반적으로 투여될 양 이하일 것이다. 바람직하게는 현재 개시된 조성물 내 추가 치료제의 양은, 유일한 치료적 활성제로 그 제제를 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

[0948] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제 조성물은 또한 보철물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터와 같은

이식 가능한 의료 장치를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 혈관 스텐트는 재협착증(손상 후 혈관벽이 다시 좁아짐)을 극복하는 데 사용되었다. 그러나, 스텐트 또는 다른 이식 가능한 장치를 사용하는 환자는 혈전 형성 또는 혈소판 활성화 위험이 있다. 이들 원치 않는 효과는, 상기 장치를, GPR84 억제제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 미리 코팅하여 예방되거나 완화될 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식가능한 장치가 본 발명의 또 다른 실시양태이다.

[0949] **예시**

[0950] 아래의 실시예에 묘사된 바와 같이, 특정한 예시적인 실시양태에서, 화합물을 하기 일반적인 절차에 따라 제조한다. 일반적인 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 묘사하지만, 하기 일반적인 방법 및 당업자에게 알려진 다른 방법이 본원에 설명된 바와 같은 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위 부류 및 종에 적용될 수 있음이 인식될 것이다. 실시예에서 본원에 설명된 것들과 실질적으로 유사한 방법 및 당업자에게 알려진 방법으로 본 발명의 추가 화합물을 제조하였다.

[0951] **일반적인 정보:** 모든 증발은 회전식 증발기를 사용하여 진공에서 수행하였다. 분석용 샘플은 실온에서 진공(1-5 mmHg)에서 건조시켰다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 플레이트에서 수행하였고, 스폿은 UV 광(214 및 254 nm)에 의해 가시화되었다. 컬럼 및 플래시 크로마토그래피에 의한 정제는 실리카 겔(200-300 mesh)을 사용하여 수행하였다. 용매 시스템은 부피별 혼합물로 기록한다. 모든 NMR 스펙트럼은 Bruker 400 (400 MHz) 분광계에서 기록하였다. 1H 화학적 이동은 중수소화된 용매를 내부 표준으로 사용하여 ppm 단위의 δ 값으로 기록한다. 데이터는 하기와 같이 기록한다: 화학적 이동, 다중도(s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, br = 넓음, m = 다중선), 결합 상수(Hz), 적분. LCMS 스펙트럼은 전자분무 이온화 기능이 있는 Agilent 1200 시리즈 6110 또는 6120 질량 분석기에서 얻었고, 달리 명시된 경우를 제외하고 *일반적인 LCMS 조건은 하기와 같았다: Waters × Bridge C18 컬럼(50 mm*4.6 mm*3.5 um); 유속: 2.0 mL/min, 컬럼 온도: 40℃.

[0952] * 다른 방법:

[0953] "A" = Acquity BEH C18 1.7 μm 컬럼 (2.1 nn x 50 mm); 유속: 0.8 mL/min, 상기 컬럼 온도: 50℃. 0.1% TFA을 함유하는 수 중의, 0.1% TFA를 함유하는 MeCN을 사용하여 용리함; 5분에 걸쳐 1 내지 100%.

[0954] "B" = "A"에서와 같은 컬럼 및 유속. 10 nM 수성 아세트산암모늄 중의 MeCN을 사용하여 용리함; 5분에 걸쳐 0 내지 100%.

[0955] "C" = CSH C18, 3.5 μm 컬럼(4.6 mm x 30 mm); 유속: 0.8 mL/min, 상기 컬럼 온도: 40℃. 10 mM 수성 포름산암모늄 중의 MeCN을 사용하여 용리함; 0.5분 동안 5% MeCN, 5분에 걸쳐 5% 내지 100% MeCN; 1.5분 동안 100% MeCN 유지함.

[0956] **일반적인 절차 A** (하이드라지드 및 1차 아민으로부터 트리아졸 유도체의 형성): 톨루엔 중의 4-메틸-N'-(1-페닐에틸리덴)벤젠설포노하이드라지드(1.0 eq.), $Cu(OAc)_2$(2.0 eq.), NaOAc(2.0 eq.)과 N-아세틸글리신(2.0 eq.)의 혼합물에 아민 염산염(1.0 eq.)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취(prep)-HPLC로 정제하여 원하는 트리아졸 중간체를 얻었다.

[0957] **일반적인 절차 B** (클릭 반응에 의해 트리아졸 유도체를 얻는 고리화 반응): 수 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(0.05 ~ 0.1 eq.)의 용액에 아스코르빈산나트륨(0.2 eq.)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF 중의 말단 알킨(1.0 eq.) 및 알킬 아지드(1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC로 정제하여 원하는 트리아졸 중간체를 얻었다.

[0958] **일반적인 절차 C** (1차/2차 알코올로부터 알킬 아지드 유도체 형성): 아지드화나트륨(1.2 eq.)을 DMSO 중의 1차/2차 알코올(1.0 eq.)의 용액에 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 24시간 동안 50-90℃로 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜서 원하는 알킬 아지드를 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0959] **일반적인 절차 D** (1차 아민으로부터 알킬 아지드 유도체 형성): MeOH 중의 1차 아민(1.0 eq.)의 용액에 K_2CO_3(2.0 eq.), $CuSO_4.5H_2O$(0.2 eq.) 및 이미다졸-1-설포닐 아지드 염산염(1.0 eq.)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하고, 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 알킬 아지드 중간체를 얻었다.

[0960] **일반적인 절차 E** (세이퍼스-길버트 동족체화 반응(Seyferth-Gilbert Homologation)에 의한 말단 알킨 형성): 메탄올 중의 알데하이드(1.0 eq.), 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(1.1 eq.)와 탄산칼륨(2.0 eq.)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축 건조시키고, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 말단 알킨 중간체를 얻었다.

[0961] **일반적인 절차 F** (소노가시라 커플링, 방법 1): 아세토니트릴 중의 방향족 브롬화물/아이오딘화물(1.0 eq.), 에티닐사이클로프로판(2.0~6.0 eq.), X-phos(0.1 eq.)와 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II)(0.1 eq.)의 혼합물에 K_2CO_3(2.0 eq.)을 첨가하고, (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 밤새 90℃로 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 및 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0962] **일반적인 절차 G** (소노가시라 커플링, 방법 2): DMF 중의 방향족 브롬화물/아이오딘화물(1.0 eq.), 에티닐사이클로프로판(2.0~6.0 eq.) 및 TEA(5.0 eq.)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1 eq.) 및 CuI(0.05-0.10 eq.)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 및 분취-HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0963] **일반적인 절차 H** (스즈키 커플링): 디옥산 중의 방향족 브롬화물(1.0 eq.), 보론산/보론산 에스테르(1.2~1.5 eq.) 및 K_2CO_3(2.0 eq.)의 교반 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(0.1 eq)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

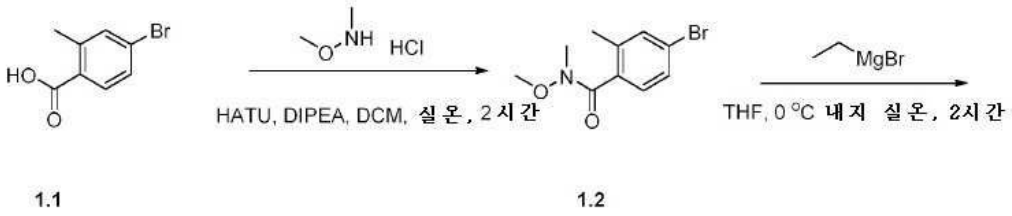
[0964] **일반적인 절차 I**: (부흐발트 커플링): DMF 중의 방향족 브롬화물/아이오딘화물(1.0 eq.), 3,3-디메틸아제티딘 염산염(1.5 eq.), BINAP(0.1 eq.) 및 X-Phos(0.1 eq.)의 교반 용액에 $Pd_2(dba)_3$(0.1 eq.) 및 Cs_2CO_3(3.0 eq.)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0965] **일반적인 절차 J**: (Ms_2O을 사용한 알코올 유도체의 메실레이트 에스테르로의 에스테르화): DCM 중의 알코올 유도체(1.0 eq.) 및 Et_3N(3.0 eq.)의 용액에 0℃에서 Ms_2O(1.5 eq.)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30~90분 동안 교반한 다음, 물로 켄칭시키고 DCM을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 미정제 메실레이트 에스테르를 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

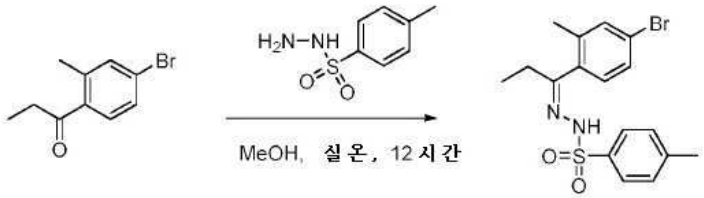
[0966] **일반적인 절차 K**: (1차/2차 아민 상에서 메실레이트로 치환): DMF 중의 메실레이트 에스테르(1.0 eq.), 1차/2차 아민(1.0 eq.)의 교반 용액에 K_2CO_3(3.0 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. H_2O 및 EA를 첨가하고, 유기 상을 수집하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0967] **실시예 1: I-45의 합성**

[0968] I-45의 합성 계획

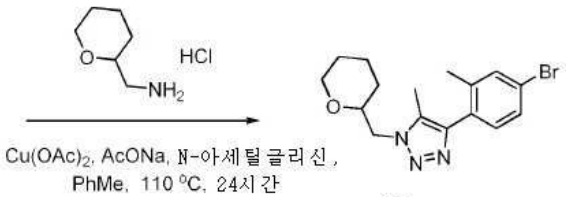


1.1 1.2

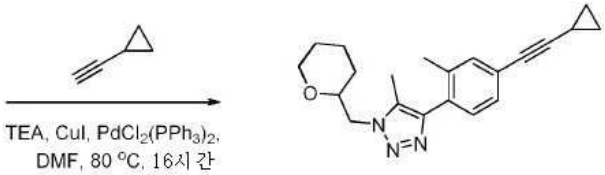


1.3 1.4

[0969]



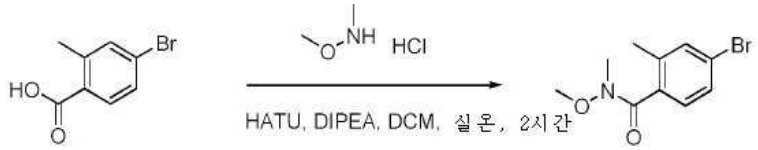
1.5



I-45

[0970]

[0971] 1. 중간체 1.2의 합성

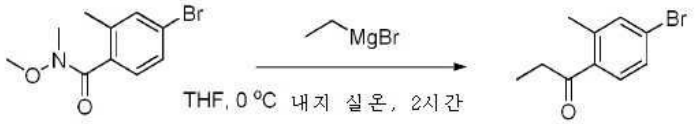


1.1 1.2

[0972]

[0973] DCM(30 mL) 중의 **1.1**(5.4 g, 25 mmol)의 용액에 DIPEA(12.9 g, 100 mmol) 및 HATU(9.5 g, 25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(2.4 g, 25 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **1.2**(4.0 g, 62% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 258.11 $[M+H]^+$.

[0974] **2. 중간체 1.3의 합성**

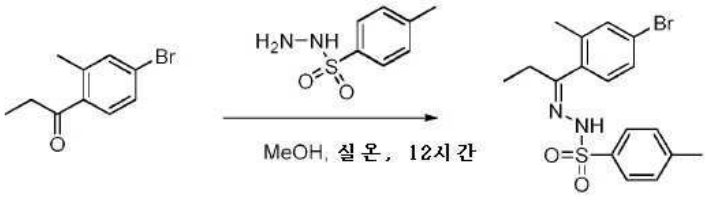


1.2 1.3

[0975]

[0976] 무수 THF(20 mL) 중의 **1.2**(4.0 g, 15.6 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 에틸마그네슘 브로마이드(2.0 M/THF, 15.5 mL, 31.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl(수성)을 첨가하고, 혼합물을 EA(30 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **1.3**(3.0 g, 수율: 86%)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 227.1 $[M+H]^+$.

[0977] **3. 중간체 1.4의 합성**

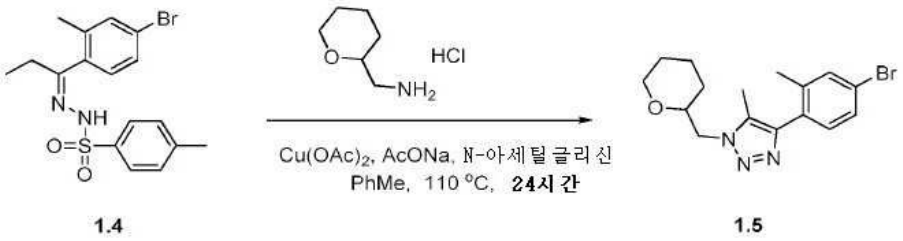


1.3 1.4

[0978]

[0979] MeOH(20 mL) 중의 화합물 **1.3**(3.0 g, 13.3 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설포노하이드라지드(2.5 g, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료된 후에, 혼합물을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **1.4**(3.0 g, 57% 수율)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 395.31 $[M+H]^+$.

[0980] **4. 중간체 1.5의 합성**

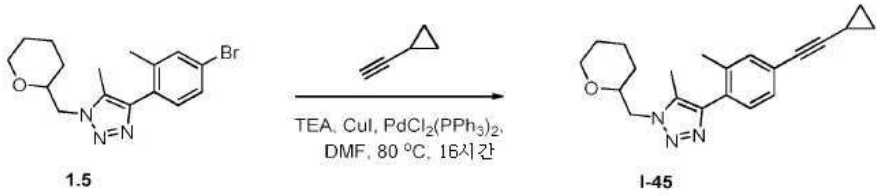


1.4 1.5

[0981]

[0982] PhMe(20 mL) 중의 **1.4**(1.0 g, 2.5 mmol), $Cu(OAc)_2$(0.90 g, 5.0 mmol) AcONa(0.40 g, 5.0 mmol) 및 N-아세틸글리신(0.60 g, 5.0 mmol)의 교반 용액에 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄아민 염산염(0.40 g, 2.5 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **1.5**(0.40 g, 수율: 46%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 350.25 $[M+H]^+$.

[0983] **5. I-45의 합성**



1.5 I-45

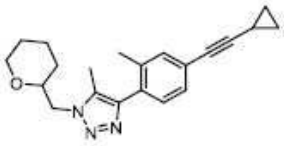
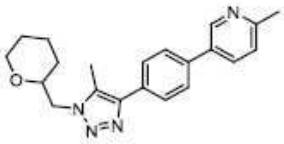
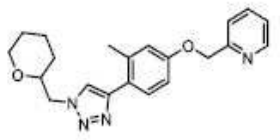
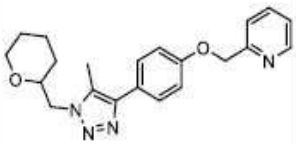
[0984]

[0985] DMF(5 mL) 중의 **1.5**(0.40 g, 1.2 mmol), 에티닐사이클로프로판(0.30 g, 4 mmol) 및 TEA(0.50 g, 5 mmol)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(80 mg) 및 CuI(80 mg)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-45**(23 mg, 수율: 6%)를 황색 오일로 얻었다.

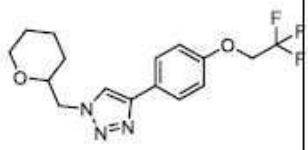
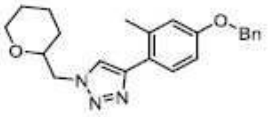
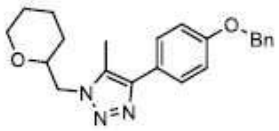
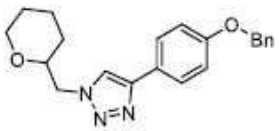
[0986] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[0987] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

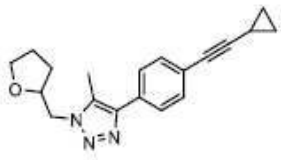
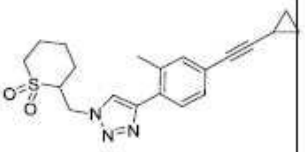
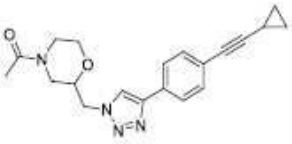
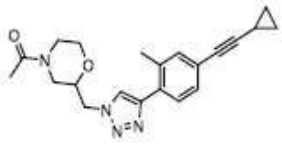
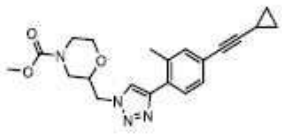
표 2

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-45		336.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.71-3.86 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 4H), 1.23-1.26 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-37		349.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 7.81-7.83 (m, 4 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.31-4.44 (m, 2 H), 3.82-3.86 (m, 1 H), 3.68-3.75 (m, 1 H), 3.26-3.30 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.67-1.81 (m, 2 H), 1.40-1.62 (m, 3 H), 1.22-1.32 (m, 1 H).
I-64		365.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.40-1.61 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-60		365.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.27-4.39 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.36-1.55 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H).

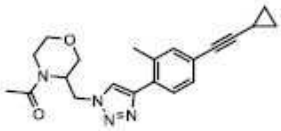
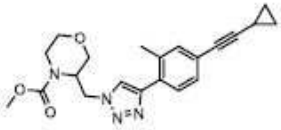
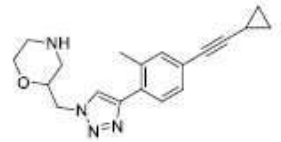
[0988]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-61		342.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 4.81 (dd, J = 17.6 Hz, 8.8 Hz, 2H), 4.33-4.48 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.39-1.62 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 3H).
I-62		364.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.40-1.62 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-46		364.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68-7.61 (m, 2 H), 7.47-7.48 (m, 2 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.10-7.13 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.26-4.40 (m, 2 H), 3.81-3.84 (m, 1 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.78-1.81 (m, 1 H), 1.65-1.68 (m, 1 H), 1.39-1.62 (m, 3 H), 1.23-1.30 (m, 1 H).
I-63		350.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.32-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.39-1.61 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).

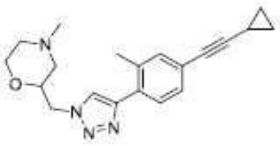
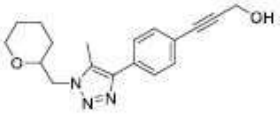
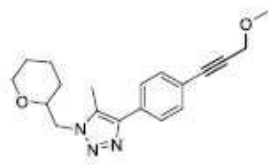
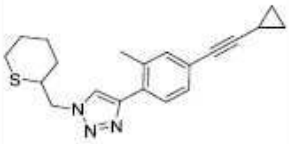
[0989]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-115		308.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 3H), 1.53-1.59 (m, 1H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H).
I-248		370.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H),7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 5.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.8 Hz, 14.8 Hz, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 3H), 1.79-1.96 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 4H).
I-227		351.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 3.2 Hz, 8.0 Hz, 2H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.48-3.82 (m, 3H), 2.89-3.29 (m, 1H), 2.46-2.72 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 1H), 0.80-0.91 (m, 4H).
I-96		365.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.79 (m, 2 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 4.39-4.61 (m, 3 H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.48-3.83 (m, 3 H), 2.89-3.28 (m, 1 H), 2.46-2.75 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.42-1.49 (m, 1 H), 0.79-0.90 (m, 4 H).
I-105		381.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28-7.30 (m, 2 H), 4.55-4.59 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 3.82-4.09 (m, 4 H), 3.71 (s, 3 H), 3.49-3.55 (m, 1 H), 2.95 (brs., 1 H), 2.68 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3

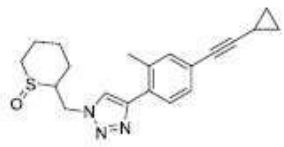
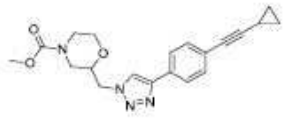
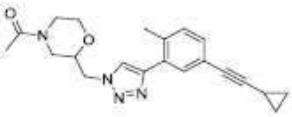
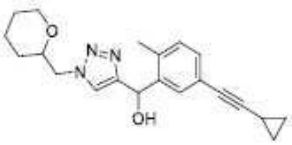
[0990]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			H), 1.43-1.49 (m, 1 H), 0.79-0.90 (m, 4 H).
I-99		365.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.77 (m, 2 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 4.77-5.04 (m, 2 H), 4.45-4.69 (m, 1 H), 3.60-4.31 (m, 4 H), 3.04-3.62 (m, 2 H), 2.39-2.42 (m, 3 H), 1.95 (s, 2 H), 1.74 (s, 1 H), 1.42-1.49 (m, 1 H), 0.79-0.90 (m, 4 H).
I-106		381.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.72 (m, 2 H), 7.27-7.29 (m, 2 H), 4.62-4.80 (m, 3 H), 3.37-3.96 (m, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 1.42-1.49 (m, 1 H), 0.79-0.90 (m, 4 H).
I-180		323.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 4.49-4.63 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 2.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.42-1.49 (m, 1H), 0.79-0.90 (m, 4H).

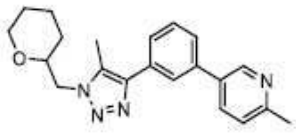
[0991]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-181		337.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.78 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.42-1.49 (m, 1H), 0.79-0.90 (m, 4H).
I-243		312.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.43 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H).
I-244		326.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.30-4.43 (m, 4H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H).
I-258		338.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H).

[0992]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-360		354.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.84 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 4.66-4.96 (m, 2H), 2.69-3.61 (m, 2.6H), 2.43-2.44 (m, 3H), 2.37-2.41 (m, 0.4H), 2.06-2.21 (m, 2H), 1.62-1.81 (m, 2H), 1.36-1.52 (m, 3H), 0.79-0.90 (m, 4H).
I-361		367.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.80-3.97 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.49-3.64 (m, 1H), 2.96 (brs., 1H), 2.68 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 0.80-0.91 (m, 4H).
I-362		365.0	1HNMR (400 MHz, CDC13) δ 7.77-7.79 (m, 2H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 4.40-4.63 (m, 3H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.48-3.84 (m, 3H), 2.90-3.29 (m, 1H), 2.49-2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.41-1.48 (m, 1H), 0.78-0.89 (m, 4H).
I-363		352.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 2.20 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 5H), 1.09-1.15 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.68-0.73 (m, 2H).

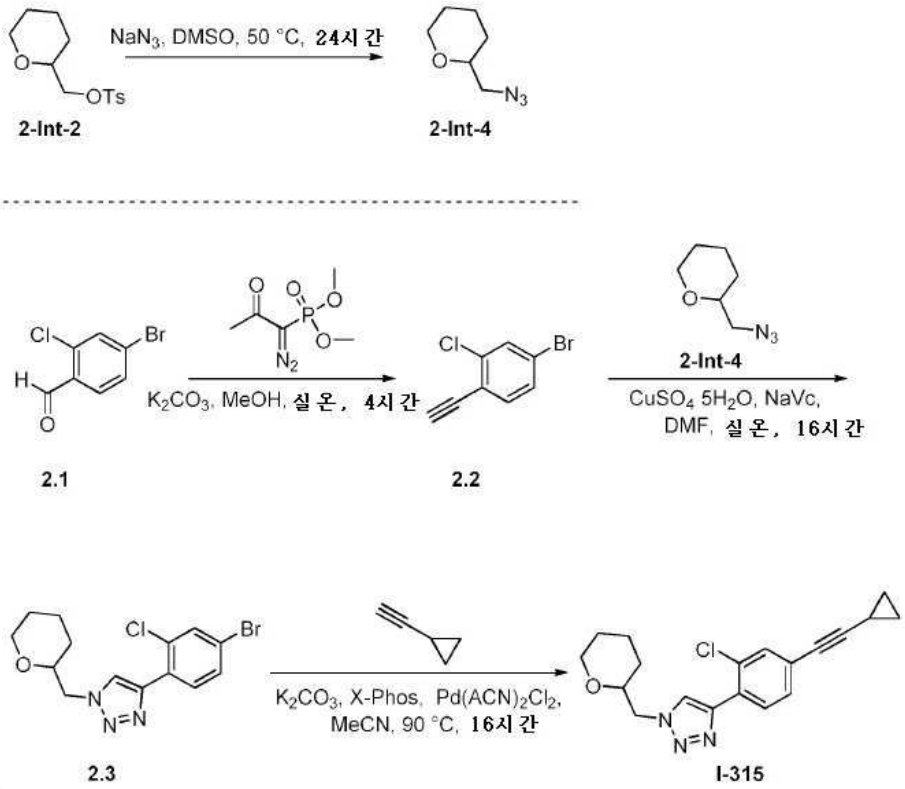
[0993]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-96		349.1	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 6.7, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 3.9, 1.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.3, 3.6 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.76 (ddt, J = 11.1, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.44 - 3.21 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.85 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.49 (td, J = 12.8, 12.3, 6.3 Hz, 3H), 1.41 - 1.24 (m, 1H).

[0994]

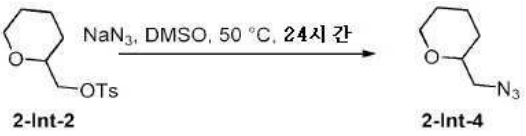
[0995] 실시예 2: I-315의 합성

[0996] I-315의 합성 계획



[0997]

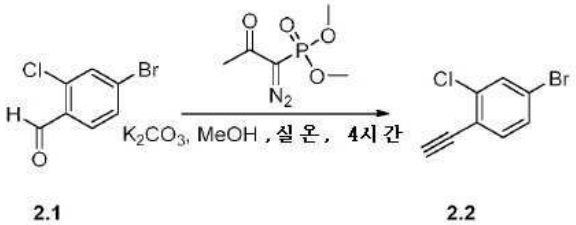
[0998] 1. 중간체 2-Int-4의 합성



[0999]

[1000] 아지드화나트륨(1.5 g, 22 mmol)을 DMSO(20 mL) 중의 화합물 **2-Int-2**(5.0 g, 18.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 50℃로 가열한 다음, 실온으로 냉각하고, 물(80 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 10 ml)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물(3 x 10 ml) 및 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜서 **2-Int-4**(2.6 g)를 갈색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.99-4.06 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H).

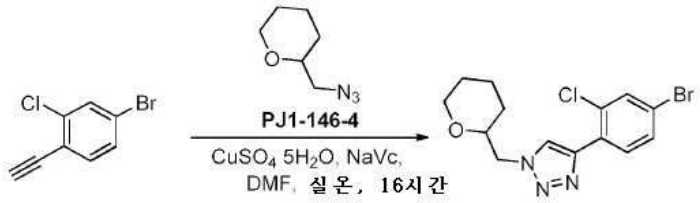
[1001] 2. 중간체 2.2의 합성



[1002]

[1003] 메탄올(5 mL) 중의 **2.1**(500 mg, 2.3 mmol), 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(482 mg, 2.5 mmol)와 탄산칼륨(630 mg, 4.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 **2.2**(450 mg, 수율: 92%)를 회백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 3.42 (s, 1H).

[1004] **3.중간체 2.3의 합성**

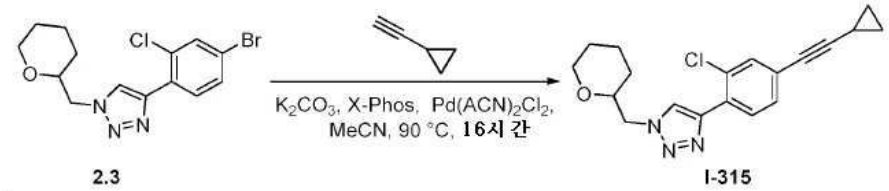


2.2 2.3

[1005]

[1006] 수(1 ml) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(24 mg, 0.096 mmol)의 용액에 아스코르브산나트륨(37 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF(4 ml) 중의 화합물 **2.2**(200 mg, 0.9 mmol) 및 **2.4**(197 mg, 1.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(16 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제하여 **2.3**(331 mg, 수율: 100%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 3H), 1.22-1.34 (m, 1H).

[1007] **4. 중간체 I-315의 합성**



2.3 I-315

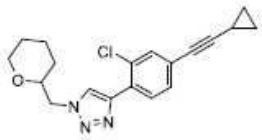
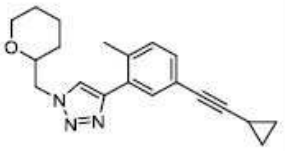
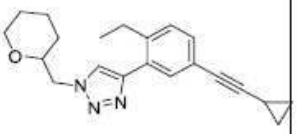
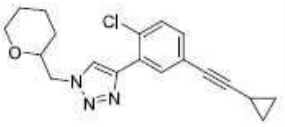
[1008]

[1009] 아세토니트릴(10 mL) 중의 **2.3**(331 mg, 0.9 mmol), 에티닐사이클로프로판(369 mg, 5.6 mmol), X-phos(56 mg, 0.12 mmol), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II)(24 mg, 0.09 mmol) 및 탄산칼륨(257 mg, 1.9 mmol)의 용액을 밤새 90℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 헹구었다. 여과액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1) 및 분취-HPLC로 정제하여 **I-315**(24.4 mg, 수율: 8%)를 백색 고체로 얻었다.

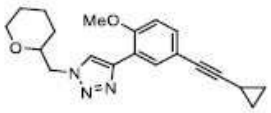
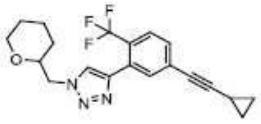
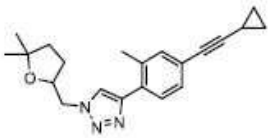
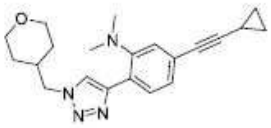
[1010] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1011] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

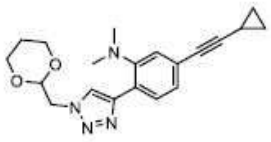
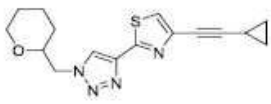
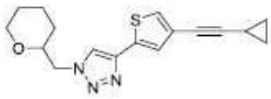
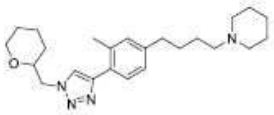
표 3

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-316		342.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.48-4.64 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.42-1.69 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 1H), 0.80-0.92 (m, 4H).
I-66		322.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.39-1.67 (m, 4H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-160		336.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 14.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.63-1.64 (m, 3H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.25-1.32 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.78-0.88 (m, 4H).
I-134		342.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.62 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 1.39-1.66 (m, 6H), 1.18-1.23 (m, 1H), 0.88-0.91 (m, 2H), 0.76-0.78 (m, 2H).

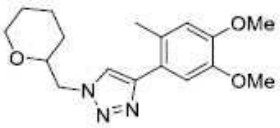
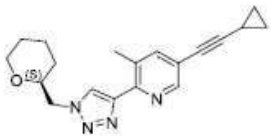
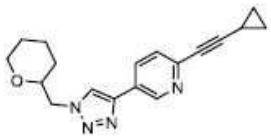
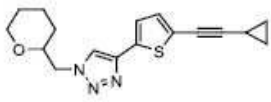
[1012]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-126		338.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 4.31(dd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 4H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 1H), 0.77-0.87 (m, 4H).
I-179		376.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.42-1.68 (m, 4H), 1.18-1.30 (m, 1H), 0.80-0.93 (m, 4H).
I-164		336.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 4.32-4.41 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.04-2.14 (m, 1 H), 1.70-1.82 (m, 2 H), 1.42-1.60 (m, 2 H), 1.23 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 0.78-0.91 (m, 4 H).
I-200		351.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.08-7.14 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.8 Hz, 11.6 Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).

[1013]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-307		363.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.43 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.98-4.06 (m, 2 H), 3.70-3.79 (m, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 1.77-1.92 (m, 1 H), 1.60-1.69 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 0.84-0.93 (m, 2 H), 0.71-0.78 (m, 2 H).
I-241		316.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.40-4.64 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.28-3.29 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.16-1.24 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.76-0.78 (m, 2H).
I-242		314.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.27-7.28 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.77-0.81 (m, 2H).
I-270		397.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03-2.25 (m, 6H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.45-1.51 (m, 7H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 4H).

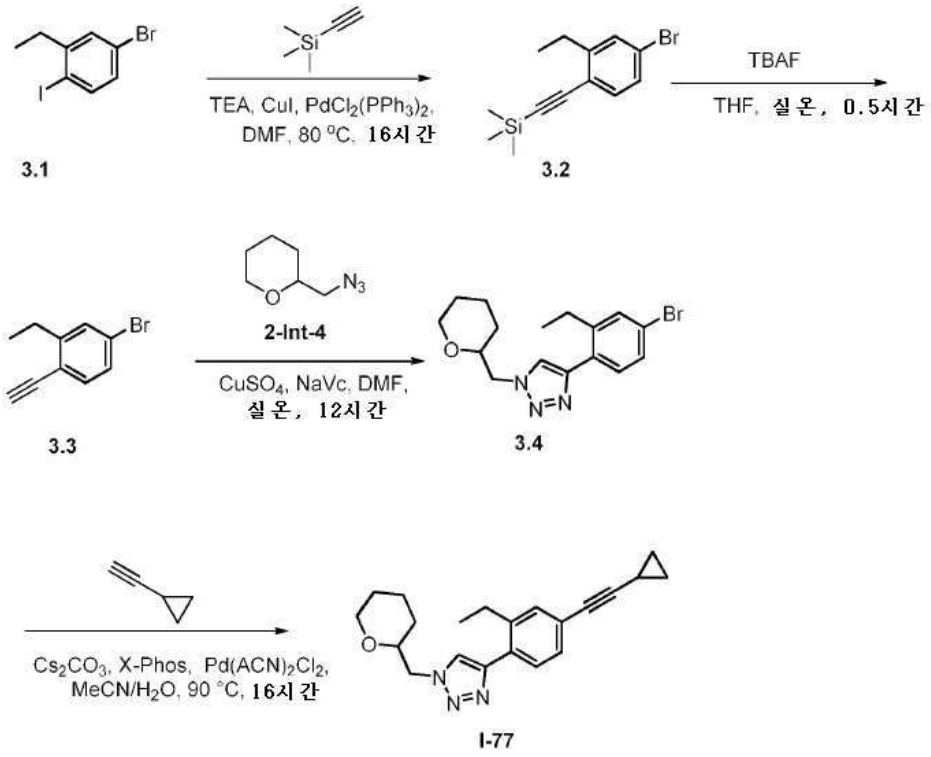
[1014]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-267		318.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 7H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 1.39-1.62 (m, 3H), 1.19-1.26 (m, 1H).
I-374		323.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.39-4.63 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.66-1.68 (m, 2H), 1.38-1.62 (m, 3H), 1.08-1.23 (m, 1H), 0.86-0.88 (m, 2H), 0.67-0.80 (m, 2H).
I-36		309.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (ddt, J = 10.2, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 4H).
I-38		314.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.66 (ddt, J = 10.0, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 4H).

[1015]

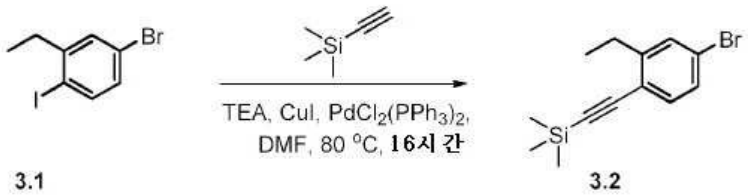
[1016] 실시예 3: I-77의 합성

[1017] **I-77의 합성 계획**



[1018]

[1019] **1. 중간체 3.2의 합성**



[1020]

[1021] DMF(5 mL) 중의 **3.1**(500 mg, 1.6 mmol), 에티닐트리메틸실란(470 mg, 4.8 mmol) 및 TEA(5 mL)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(50 mg) 및 CuI(100 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 100:1)로 정제하여 **3.2**(420 mg, 수율: 93.7%)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.03-7.11 (m, 3 H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.02-1.09 (m, 3 H), 0.06 (s, 9 H).

[1022] **2. 중간체 3.3의 합성**



[1023]

[1024] THF(10 mL) 중의 **3.2**(420 mg, 1.5 mmol)의 교반 용액에 TBAF(10 mL)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 100:1)로 정제하여 **3.3**(280 mg, 수율: 89.7%)을 황색 오일로 얻었다.

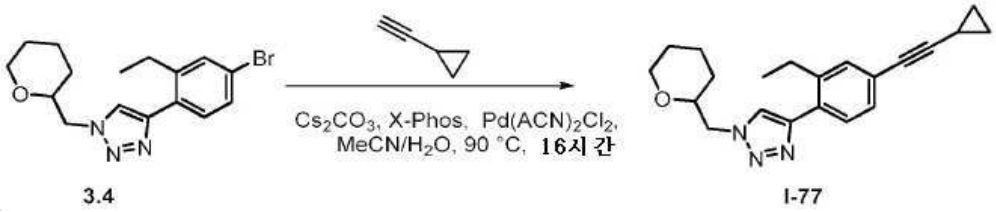
[1025] **3. 중간체 3.4의 합성**



[1026]

[1027] DMF(10 mL) 중의 **3.3**(280 mg, 1.3 mmol)의 교반 용액에 2-(아지도메틸)테트라하이드로-2H-피란, **2-Int-4**(182 mg, 1.3 mmol), $CuSO_4$(26 mg, 0.13 mmol) 및 아스코르브산나트륨(52 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 2:1)로 정제하여 **3.4**(270 mg, 수율: 59.5%)를 황색 오일로 얻었다.

[1028] **4. I-77의 합성**



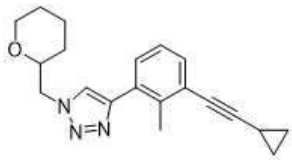
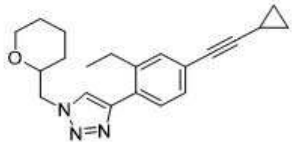
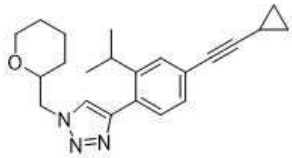
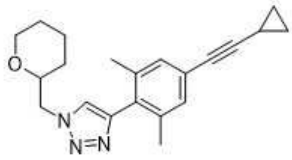
[1029]

[1030] CH_3CN(10 mL) 중의 **3.4**(270 mg, 0.77 mmol), 에티닐사이클로프로판(153 mg, 2.31 mmol) 및 Cs_2CO_3(753 mg, 2.31 mmol)의 교반 용액에 $Pd(ACN)_2Cl_2$(30 mg), X-Phos(60 mg) 및 H_2O(5 mL)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-77**(53.02 mg, 수율: 20.5%)을 황색 고체로 얻었다.

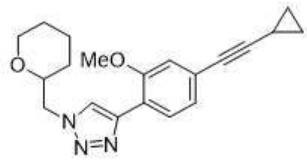
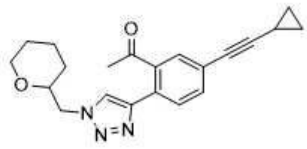
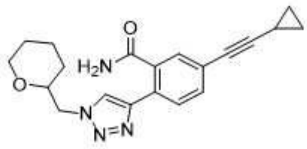
[1031] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1032] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

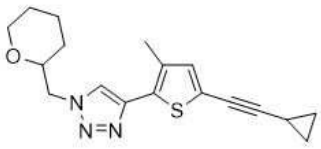
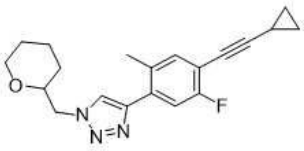
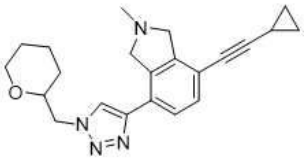
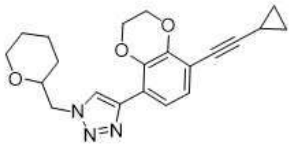
표 4

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-80		322.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.90-0.94 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-77		336.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 4.49-4.53 (m, 1 H), 4.30-4.36 (m, 1 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.79 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.86-1.90 (m, 1 H), 1.62-1.69 (m, 1 H), 1.43-1.57 (m, 4 H), 1.23-1.40 (m, 1 H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.80-0.90 (m, 4 H).
I-88		350.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 4.38-4.49 (m, 2 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 3.71-3.77 (m, 1 H), 3.38-3.44 (m, 1 H), 3.29-3.33 (m, 1 H), 1.78-1.81 (m, 1 H), 1.39-1.65 (m, 5 H), 1.16-1.23 (m,7 H), 0.87-0.92 (m, 2 H), 0.74-0.77 (m, 2 H).
I-89		335.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.37-1.60 (m, 5H), 1.12-1.23 (m, 1H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).

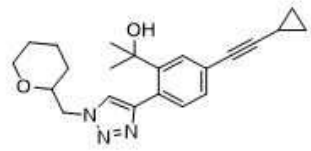
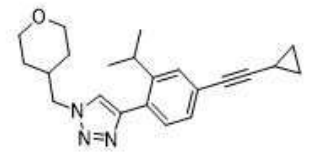
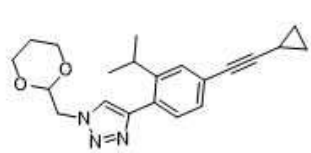
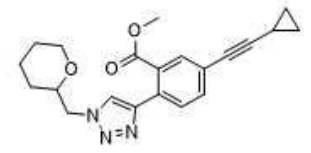
[1033]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-81		375.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1 H), 7.71-7.84 (m, 3 H), 4.41-4.54 (m, 2 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 3.71-3.72 (m, 1 H), 3.29-3.32 (m, 1 H), 1.75-1.85 (m, 1 H), 1.31-1.68 (m, 5 H), 1.10-1.23 (m, 1 H), 0.91-0.97 (m, 2 H), 0.77-0.84 (m, 2 H).
I-82		338.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.03-7.09 (m, 2 H), 4.40-4.47 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.81-3.88 (m, 1 H), 3.69-3.72 (m, 1 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 1.75-1.82 (m, 1 H), 1.37-1.62 (m, 5 H), 1.17-1.25 (m, 1 H), 0.88-0.93 (m, 2 H), 0.73-0.78 (m, 2 H).
I-124		350.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1 H), 7.69 (dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.46-7.51 (m, 2 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.28-4.34 (m, 1 H), 3.97-4.01 (m, 1 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.35-3.41 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.61-1.68 (m, 1 H), 1.43-1.53 (m, 5 H), 1.24-1.28 (m, 1 H), 0.81-0.93 (m, 4 H).
I-234		351.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 1.85-189 (m, 1H), 1.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43-1.56 (m, 4H), 1.20-1.29 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H).

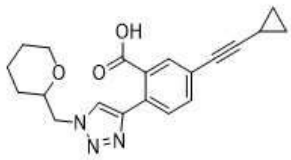
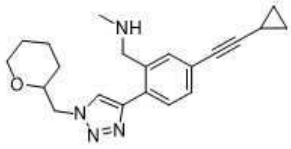
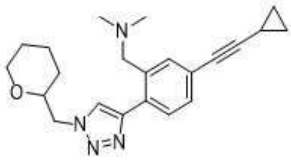
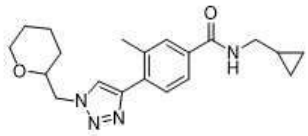
[1034]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-116		327.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.35-4.49 (m, 2 H), 3.81-3.88 (m, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.78-1.82 (m, 1 H), 1.14-1.68 (m, 7 H), 0.86-0.93 (m, 2 H), 0.72-0.78 (m, 2 H).
I-228		340.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.64 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38-4. 5 1 (m, 2H), 3.83-3.8 6 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.89-0.95 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2 H).
I-268		363.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.83-3.87 (m, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.85-0.94 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-354		366.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.49 (m, 6H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.42-1.65 (m, 5H), 1.14-1.23 (m, 1H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).

[1035]

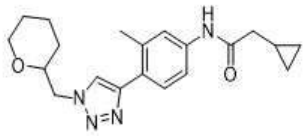
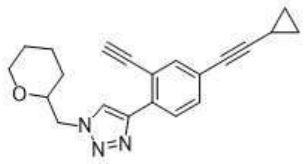
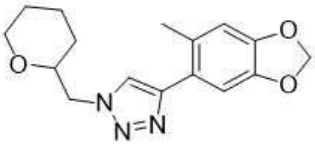
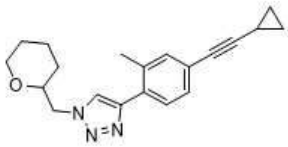
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-229		366.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 14.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.36-1.51 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10-1.22 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.73-0.78 (m, 2H).
I-212		350.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 2H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.23-1.33 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.78 (m, 2H).
I-308		352.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-214		366.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 14.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 3H), 1.13-1.24 (m, 1H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H).

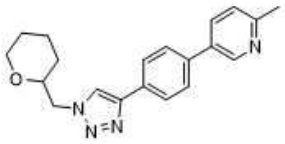
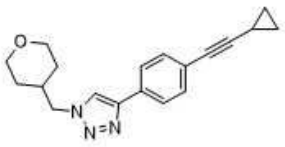
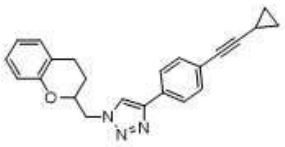
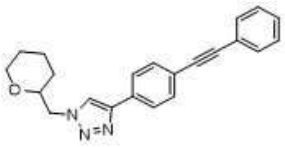
[1036]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-309		352.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.05 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.38-1.51 (m, 3H), 1.13-1.26 (m, 1H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H).
I-365		351.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.88-1.90 (m, 1 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.43-1.58 (m, 4 H), 1.26-1.30 (m, 1 H), 0.79-0.91 (m, 4H).
I-366		365.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.87-1.90 (m, 1 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.48-1.58 (m, 2 H), 1.44-1.47 (m, 2 H), 1.27-1.30 (m, 1 H), 0.80-0.94 (m, 4H).
I-367		355.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73-7.90 (m, 3H), 4.37-4.53 (m, 2H), 3.72-3.91 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.16-1.28 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 1H), 0.40-0.49 (m, 2H), 0.20-0.37 (m, 2H).

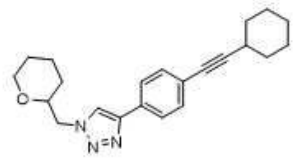
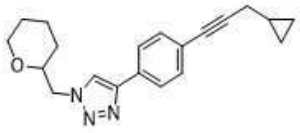
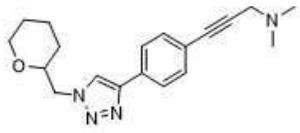
[1037]

[1038]

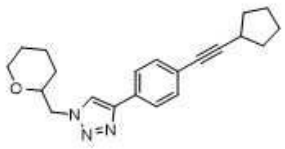
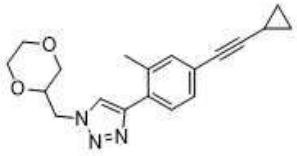
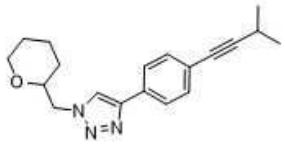
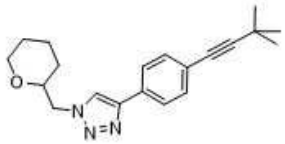
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-358		355.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H), 1.03-1.08 (m, 1H), 0.46-0.51 (m, 2H), 0.18-0.22 (m, 2H).
I-359		332.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.41-4.55 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.43-1.66 (m, 5H), 1.16-1.20 (m, 1H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H).
I-360		302.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.16-1.24 (m, 1H).
I-34		322.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.69 (dtd, J = 9.9, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.88 (dq, J = 6.2, 3.9, 2.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 1H), 0.91 - 0.77 (m, 4H).

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-39		335.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 3H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 1H).
I-40		328.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 2H), 3.36 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.20 (ttt, J = 11.3, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 3H), 0.92 - 0.77 (m, 4H).
I-41		356.2	C ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (td, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 14.3, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 4.42 (tdd, J = 8.5, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 17.3, 11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 16.6, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 2.10 (ddt, J = 13.5, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 1.67 (dtd, J = 13.4, 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.93 - 0.78 (m, 4H).
I-42		344.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 4.51 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 1H), 3.69 (ddt, J = 10.1, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 3H), 1.34 - 1.21 (m,

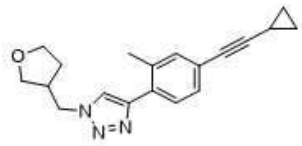
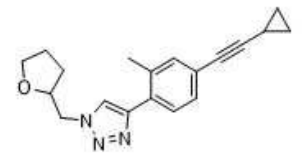
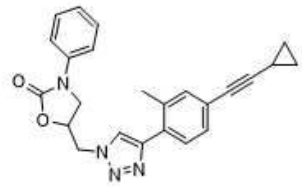
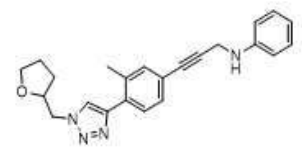
[1039]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1H).
I-43		350.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (tt, *J* = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 6H), 1.48 - 1.20 (m, 5H).
I-44		322.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (ddt, *J* = 9.9, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.08 - 0.95 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 2H).
I-47		325.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.47 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.66 (ddt, *J* = 12.8, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 1H) ppm.

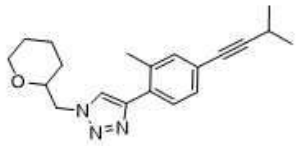
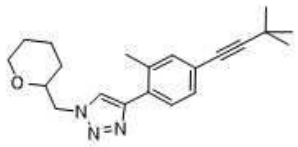
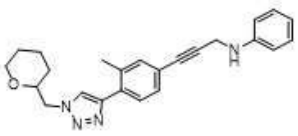
[1040]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-49		336.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.31 (td, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.32 - 1.08 (m, 1H).
I-55		324.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 14.4, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.99 (ddt, *J* = 10.0, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.5, 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 0.92 - 0.78 (m, 5H).
I-57		310.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.10-3.84 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (dq, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.59 -1.46 (m, 3H), 1.38-1.23 (m, 7H).
I-58		324.1	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.68 (ddt, *J* = 12.8, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.32 (s, 9H), 1.28-1.22 (m, 1H).

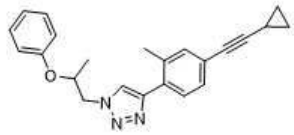
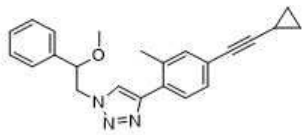
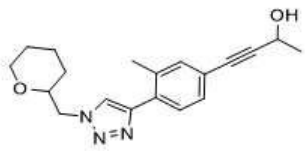
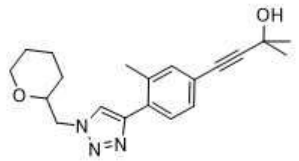
[1041]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-59		308.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 3.95 (td, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (dtd, J = 13.4, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.74 (td, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 0.87 (dtd, J = 10.5, 5.0, 2.6 Hz, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H).
I-60		308.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 4.28 (tq, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (dtd, J = 12.3, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.57 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).
I-61		399.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.08 (ddt, J = 8.9, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 2H), 4.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (tt, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).
I-62		373.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (ddt, J = 10.2, 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.80

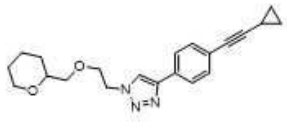
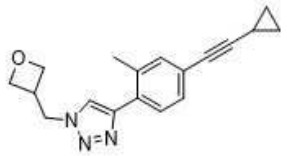
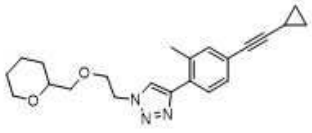
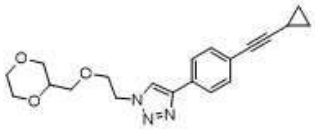
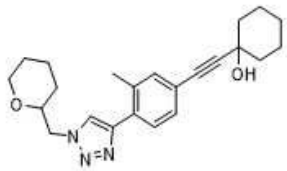
[1042]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			- 1.59 (m, 2H).
I-66		324.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.78 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 4H), 1.26 (s, 3H).
I-67		338.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 9.5, 1.7, 0.7 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 11.4, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.29 - 1.24 (m, 1H).
I-68		387.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.79 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 1H).

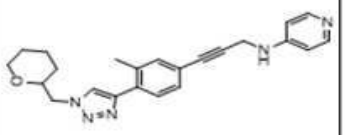
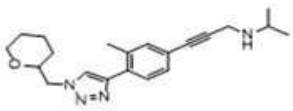
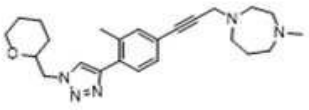
[1043]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-72		358.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 2H), 4.81 (dh, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 14.2, 3.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).
I-73		358.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.51 (td, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H).
I-78		326.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.53 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 6H), 1.34 - 1.21 (m, 1H).
I-79		340.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.35 - 1.18 (m, 2H).

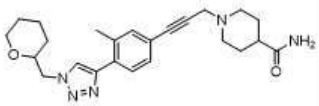
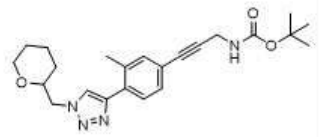
[1044]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-83		352.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.01 (dt, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 6.1, 5.0, 3.1 Hz, 2H), 3.54- 3.37 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 5H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H).
I-84		294.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.88 (dd, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 3.62 (ddd, *J* = 13.3, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.91 - 0.78 (m, 4H).
I-85		366.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 3.95 (dt, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.59 - 1.36 (m, 5H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)
I-93		354.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 5H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H).
I-94		380.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 -7.30 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.70 (ddt, *J* = 10.7, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H),

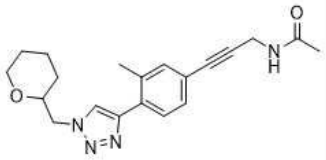
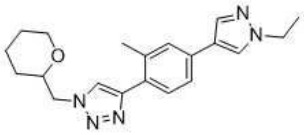
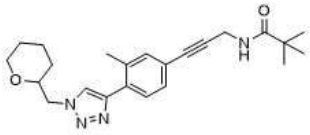
[1045]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.79 – 1.46 (m, 12H), 1.34 – 1.23 (m, 2H).
I-122		388.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (br s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.64 (br s, 2H), 5.38 (br s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.78 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.29 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 3H), 1.38 – 1.19 (m, 1H).
I-131		353.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (dt, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 3.32 – 3.16 (m, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.66 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 3H), 1.31 – 1.21 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).
I-159		408.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (ddt, *J* = 10.4, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (qd, *J* = 10.7, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.11 (m, 4H),

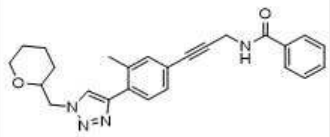
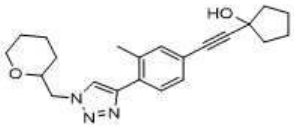
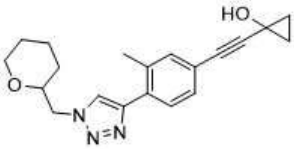
[1046]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			J = 13.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 2 H), 1.36 - 1.18 (m, 1H).
I-176		422.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.69 (dddd, J = 15.4, 10.4, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (ddt, J = 20.9, 11.8, 6.7 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 2H).
I-177		411.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34 - 1.20 (m, 1H).

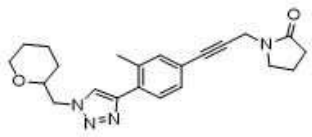
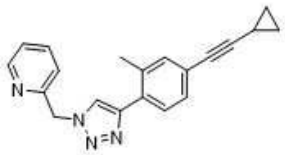
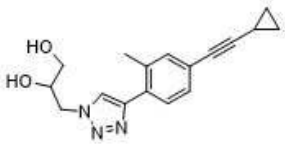
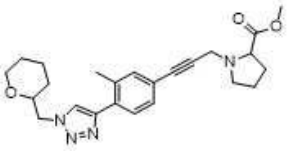
[1047]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-193		352.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.70 (ddt, *J* = 11.0, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 1H).
I-194		352.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 1H).
I-208		395.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (dt, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.29 (td, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 9H).

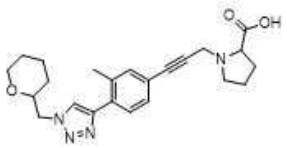
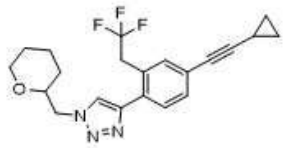
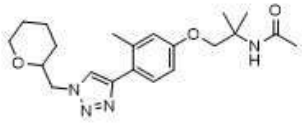
[1048]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-209		415.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (dtd, J = 11.1, 6.0, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.25 - 1.11 (m, 1H).
I-210		366.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.68 (dtd, J = 10.8, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.37 (td, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 5H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.77 (ddd, J = 13.2, 8.4, 3.2 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 1H).
I-215		338.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.50 - 3.24 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.26 (td, J = 14.4, 13.8, 5.3 Hz, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H).

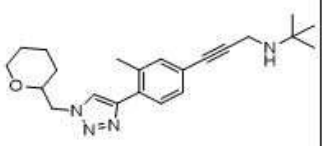
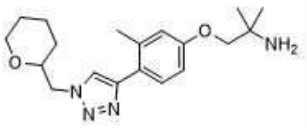
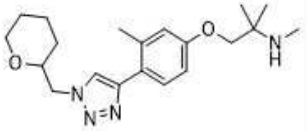
[1049]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-221		379.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (dd t, *J* = 10.9, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.37 (td, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 1H).
I-312		315.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 0.92 - 0.70 (m, 4H).
I-224		298.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.12 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.75 - 1.42 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 2H).
I-233		423.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 3H), 3.69 (ddd, *J* = 7.9, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.79 (td, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 3H), 1.67 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.59

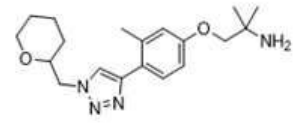
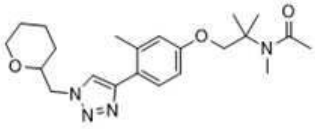
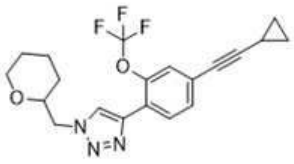
[1050]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			- 1.47 (m, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 1H).
I-247		409.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 11.5, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 29.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 3H), 1.96 (dtdd, *J* = 4.3, 1.6, 0.8, 0.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.33 - 1.05 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).
I-259		390.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.00 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.01 (qd, *J* = 11.1, 1.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.72 (dddd, *J* = 11.1, 7.5, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.29 - 1.15 (m, , 1H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H).
I-265		387.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (br. s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.74 (dddd, *J* = 11.2, 7.5, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H),

[1051]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			2.41 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.31 - 1.18 (m, 1H).
I-267		367.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.70 (dt, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.27 (dd, *J* = 11.0, 7.6 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H).
I-287		345.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.83 (br, s, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.15 (s, 6H).
I-288		359.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.5, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.29-1.19 (m, 1H).

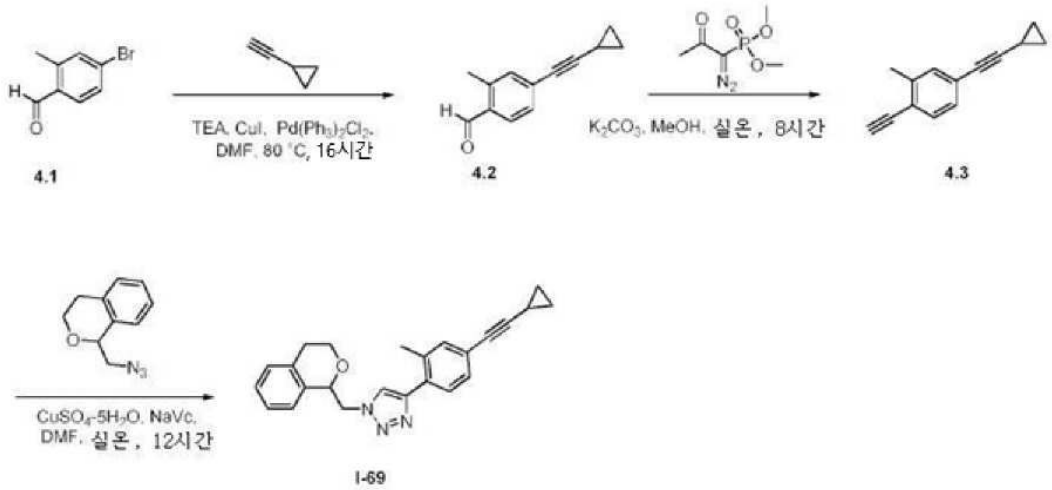
[1052]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-289		373.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 7H).
I-290		401.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.5, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 9H), 1.33 – 1.18 (m, 1H).
I-361		392.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 4H), 1.31 – 1.14 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.82 – 0.75 (m, 2H).
I-362		374.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 73.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 4H), 1.33 – 1.17 (m, 1H), 0.96 – 0.86 (m, 2H), 0.82 – 0.72 (m, 2H).

[1053]

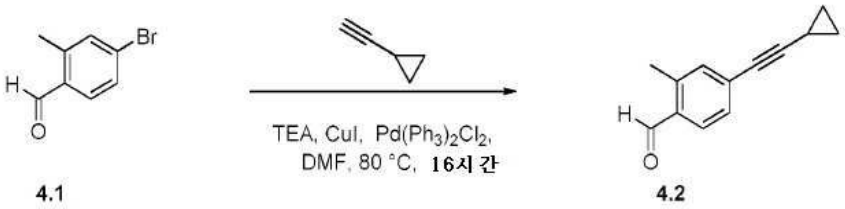
[1054] 실시예 4: I-69의 합성

[1055] I-69의 합성 계획



[1056]

[1057] **1. 중간체 4.2의 합성**

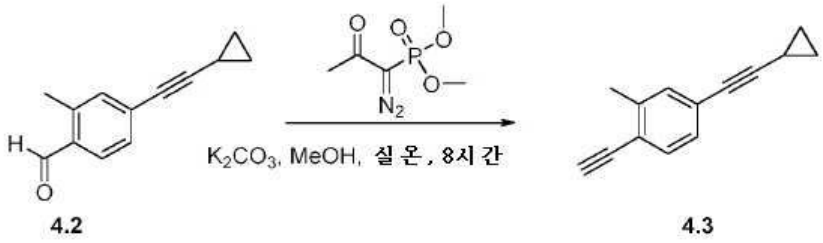


4.1 4.2

[1058]

[1059] DMF(10 mL) 중의 **4.1**(9 g, 45.45 mmol), 에티닐사이클로프로판(9 g, 136.35 mmol) 및 TEA(20 mL)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(2.9 g) 및 CuI(455 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **4.2**(7.3 g, 수율: 87%)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 185.4 $[M+H]^+$.

[1060] **2. 중간체 4.3의 합성**



4.2 4.3

[1061]

[1062] MeOH(50 mL) 중의 **4.2**(7.3 g, 39.45 mmol)의 용액에 K_2CO_3(11 g, 79 mol), 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(7.57 g, 39.45 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N_2 분위기에서 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 2:1)로 정제하여 **4.3**(6.5 g, 수율: 91.5%)을 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 181.7 $[M+H]^+$.

[1063] **3. I-69의 합성**



3.3 I-69

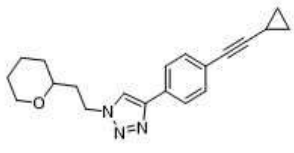
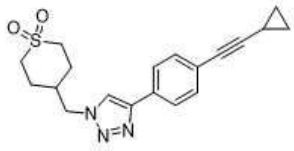
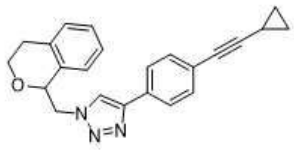
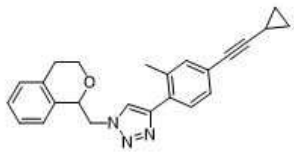
[1064]

[1065] DMF(5 mL) 중의 **4.3**(100 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 **SM-2**(123 mg, 0.7 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(50 mg, 0.2 mmol), 아스코르브산나트륨(40 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(10 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-69**(55 mg, 수율: 23%)를 백색 고체로 얻었다.

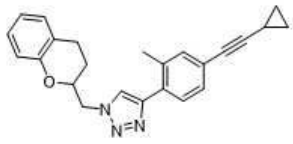
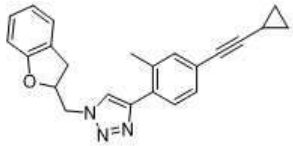
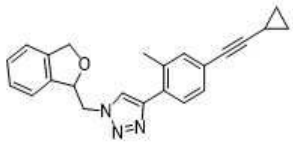
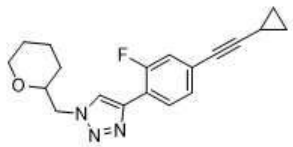
[1066] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1067] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

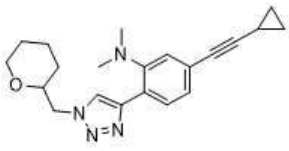
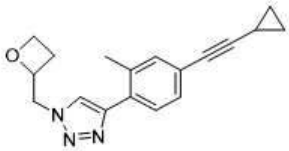
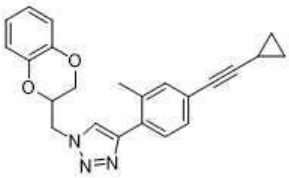
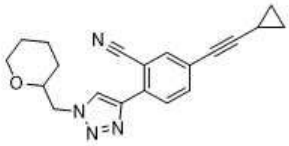
표 5

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-63		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.16-3.34 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-56		355.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-64		355.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.16-7.27 (m, 3H), 5.18-5.20 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).
I-69		369.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 5.22-5.24 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).

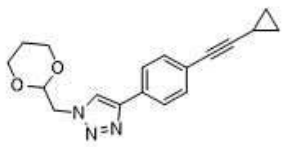
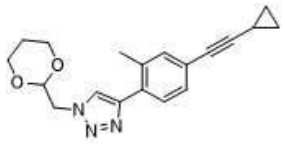
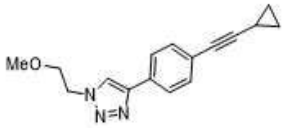
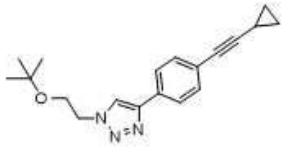
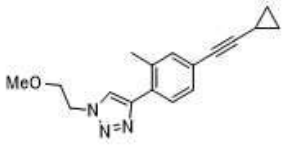
[1068]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-70		369.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-363		355.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-100		356.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21-7.41 (m, 6 H), 5.64-5.67 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.87-4.93 (m, 1 H), 4.67-4.75 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.51-1.59 (m, 1 H), 0.86-0.91 (m, 2 H), 0.71-0.78 (m, 2 H).
I-71		326.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.42-1.59 (m, 4H), 1.22-1.33 (m, 1H), 0.78-0.93 (m, 4H).

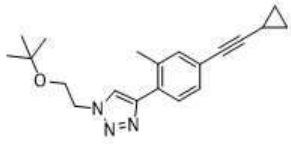
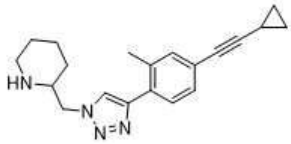
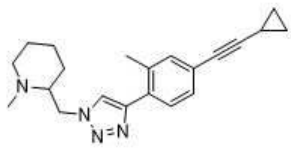
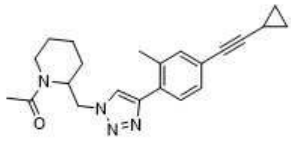
[1069]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-87		351.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.41-1.64 (m, 5H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).
I-90		293.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.11-5.14 (m, 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 4.48-4.54 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.41 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H).
I-101		372.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.6 Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-133		332.9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 4.50-4.54 (m, 1 H), 4.34-4.40 (m, 1 H), 3.97-4.03 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 1.89-1.90 (m, 1 H), 1.45-1.70 (m, 5 H), 1.26-1.31 (m, 1 H), 0.81-0.94 (m, 4 H).

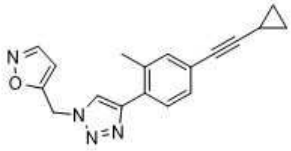
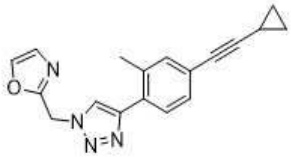
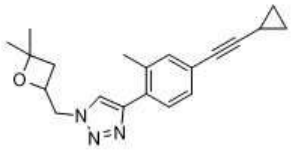
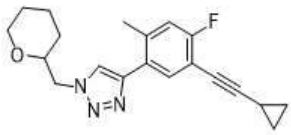
[1070]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-102		310.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.97 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.99-4.06 (m, 2 H), 3.71-3.80 (m, 2 H), 1.81-1.95 (m, 1 H), 1.51-1.60 (m, 1 H), 1.34-1.41 (m, 1 H), 0.86-0.93 (m, 2 H), 0.72-0.77 (m, 2 H).
I-91		324.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 5.01 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.00-4.06 (m, 2 H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.81-1.95 (m, 1 H), 1.50-1.60 (m, 1 H), 1.34-1.41 (m, 1 H), 0.86-0.93 (m, 2 H), 0.71-0.76 (m, 2 H).
I-103		268.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H) , 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-97		309.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz , 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.55-1.56 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.88-0.91 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H).
I-104		282.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H) , 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).

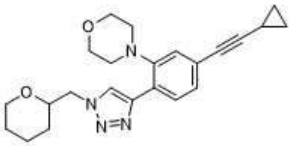
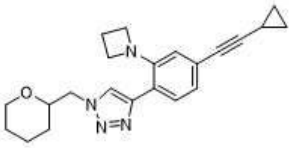
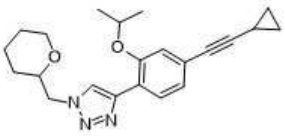
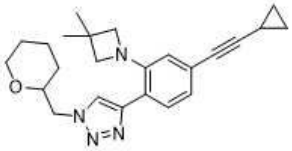
[1071]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-98		323.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-126		321.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.88-2.93 (m, 2 H), 2.45-2.48 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.72-1.74 (m, 1 H), 1.48-1.58 (m, 3 H), 1.22-1.31 (m, 2 H), 1.01-1.08 (m, 1 H), 0.87-0.92 (m, 2 H), 0.72-0.76 (m, 2 H).
I-127		335.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 4.68 (dd, J = 14.0 Hz, 4.0 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 1 H), 2.88-2.92 (m, 1 H), 2.45-2.49 (m, 1 H), 2.43-2.44 (m, 6 H), 2.15-2.21 (m, 1 H), 1.43-1.69 (m, 5 H), 1.15-1.30 (m, 2 H), 0.80-0.90 (m, 4 H).
I-139		363.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30-8.35 (m, 1 H), 7.67-7.69 (dd, J = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 7.24-7.31 (m, 2 H), 3.65-5.10 (m, 4 H), 2.83-3.32 (m, 1 H), 2.37 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.23-1.86 (m, 10 H), 0.87-0.92 (m, 2 H), 0.72-0.76 (m, 2 H).

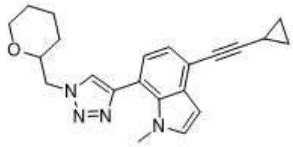
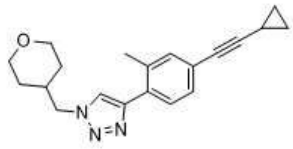
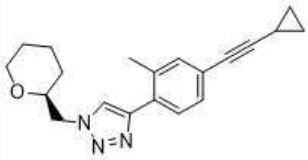
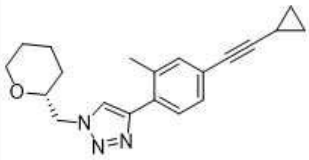
[1072]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-165		305.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54-8.61 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.48-1.59 (m, 1 H), 0.85-0.93 (m, 2 H), 0.69-0.75 (m, 2 H).
I-143		305.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J =0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 2.41 (s, 3 H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-197		322.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 4.85-4.95 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.36-2.44 (m, 4 H), 2.18-2.25 (m, 1 H), 1.52-1.59 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.86-0.93 (m, 2 H), 0.71-0.76 (m, 2 H).
I-249		340.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.90-0.94 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H).

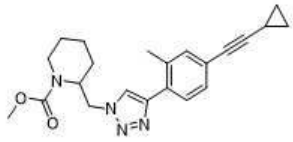
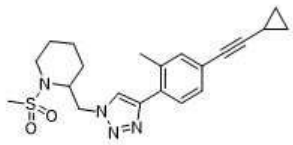
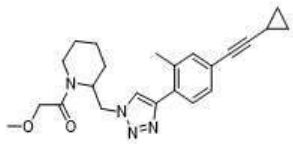
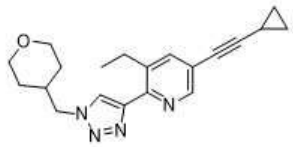
[1073]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-198		393.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12-7.17 (m, 2 H), 4.40-4.54 (m, 2 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 5 H), 3.30-3.37 (m, 1 H), 2.77 (t, J = 4.4 Hz, 4 H), 1.76-1.82 (m, 1 H), 1.42-1.66 (m, 5 H), 1.15-1.22 (m, 1 H) , 0.87-0.92 (m, 2 H), 0.73-0.77 (m, 2 H).
I-199		363.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.34-4.50 (m, 2 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 4 H), 3.28-3.37 (m, 1 H), 2.05-2.12 (m, 2 H), 1.76-1.80 (m, 1 H), 1.35-1.66 (m, 5 H), 1.13-1.18 (m, 1 H) , 0.85-0.91 (m, 2 H), 0.71-0.77 (m, 2 H).
I-187		366.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.39-4.52 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.43-1.64 (m, 5H), 1.33 (dd, J = 6.4 Hz, 2.0 Hz, 6H), 1.15-1.19 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H).
I-211		391.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.37-1.56 (m, 4H), 1.11-1.21 (m, 7H), 0.86-0.91 (m, 2 H), 0.71-0.75 (m, 2H).

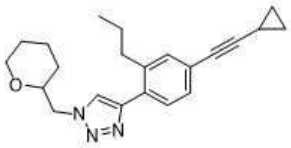
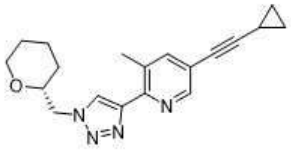
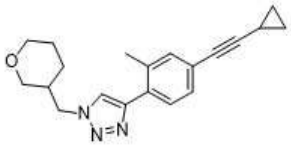
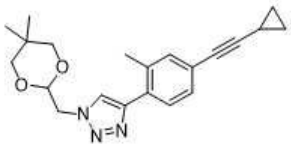
[1074]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-230		361.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 4.0 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.85-3.88 (m, 1 H), 3.73-3.76 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.36-3.37 (m, 1 H), 1.77-1.82 (m, 1 H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2 H), 1.18-1.23 (m, 2 H), 0.91-0.96 (m, 2 H), 0.79-0.83 (m, 2 H).
I-189		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.2, 2H), 3.84 (dd, J = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.14 (m, 1H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-174		322.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 4.37-4.49 (m, 2 H), 3.74-3.86 (m, 2 H), 3.28-3.32 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.75-1.84 (m, 1 H), 1.35-1.68 (m, 5 H), 1.14-1.27 (m, 1 H), 0.85-0.93 (m, 2 H), 0.70-0.76 (m, 2 H).
I-175		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 4H), 1.18-1.22 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).

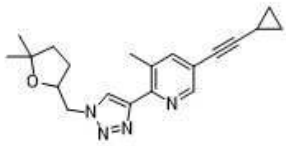
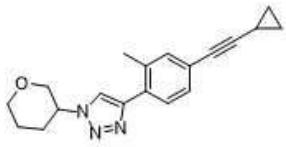
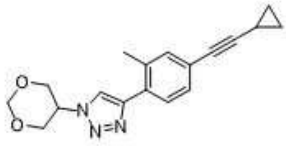
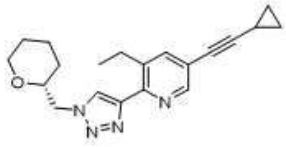
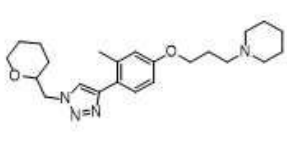
[1075]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-190		379.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.75-4.76 (m, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.15 (br., 1H), 3.52 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.62-1.74 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 4H).
I-191		399.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 4.83 (dd, *J* = 8.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57-1.81 (m, 6H), 1.42-1.49 (m, 1H), 0.79-0.90 (m, 4H).
I-192		393.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32-8.38 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.82-5.07 (m, 4H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 0.5H), 3.16-3.31 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 0.5H), 2.36-2.37 (m, 3H), 1.36-1.74 (m, 5H), 1.26-1.41 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).
I-274		337.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 7..2 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 3.6 Hz, 11.2 Hz, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.40-1.56 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.94 (m, 4H).

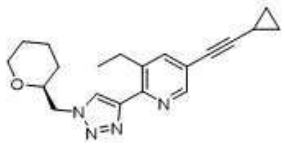
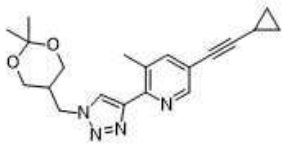
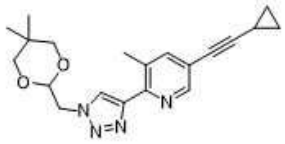
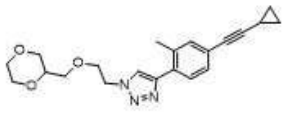
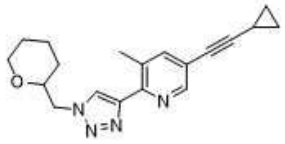
[1076]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-239		350.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.40-1.65 (m, 7H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.83-0.90 (m, 5H), 0.72-0.77 (m, 2H).
I-245		323.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H).
I-364		322.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.40 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.44-1.70 (m, 4H), 1.25-1.31 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-365		352.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).

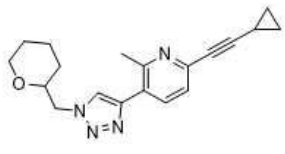
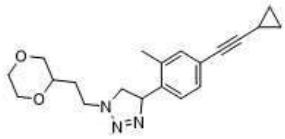
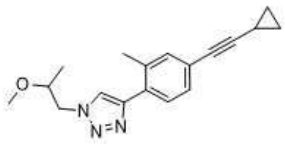
[1077]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-252		337.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.32-4.56 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.55-1.79 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 0.91-0.95 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H).
I-278		308.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.71-0.76 (m, 2H).
I-366		310.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.48-4.65 (m, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).
I-367		337.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.45 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 4H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H).
I-368		399.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 9H), 1.78-1.89 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.43-1.55 (m, 7H), 1.37-1.40 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H).

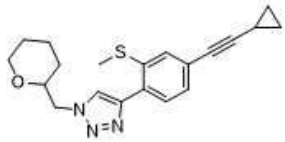
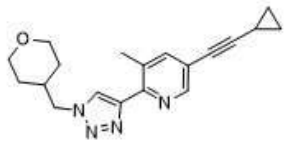
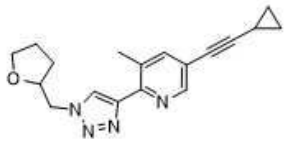
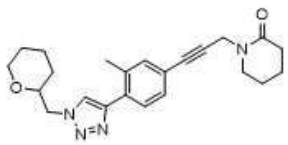
[1078]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-369		337.2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.81-0.95 (m, 4H).
I-370		353.2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 2.8 Hz, 12.4 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 2.8 Hz, 12.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.26-2.28 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 7H), 0.84-0.94 (m, 4H).
I-371		353.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).
I-92		368.2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 6.1, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 3.82 - 3.63 (m, 5H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 11.4, 10.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 43H), 1.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 0.92 - 0.77 (m, 4H) ppm.
I-107		323.1	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8.48 - 8.33 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.67 (dddd, J = 11.1, 7.5, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.94 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.37 (m,

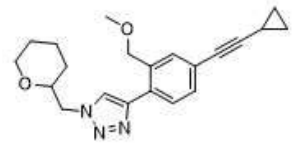
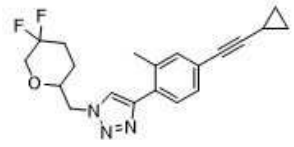
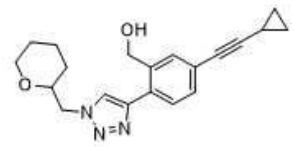
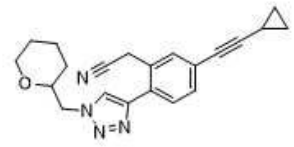
[1079]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			4H), 1.35 - 1.22 (m, 1H), 1.02 - 0.71 (m, 4H).
I-108		323.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 2H), 3.70 (ddt, *J* = 10.0, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.24 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.18 - 1.84 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.15 (m, 1H), 1.11 - 0.79 (m, 4H).
I-123		340.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.50 (tt, *J* = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).
I-132		296.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.75 (ddh, *J* = 12.5, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 0.3 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 4H).

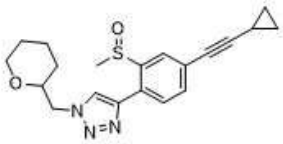
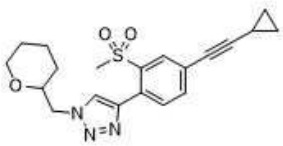
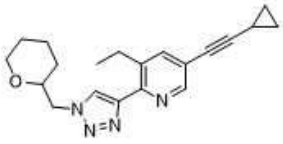
[1080]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-195		354.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.22 (s, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.72 (dddd, *J* = 11.2, 7.6, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H).
I-196		323.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 3.36 (td, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H).
I-204		309.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.13 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H).
I-205		393.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 5H), 1.68 (d, *J* = 17.0 Hz, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 2H).

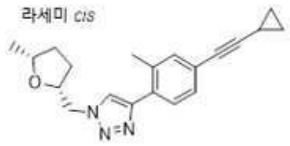
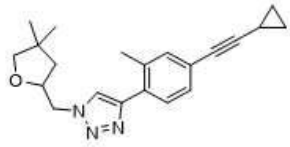
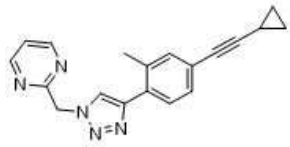
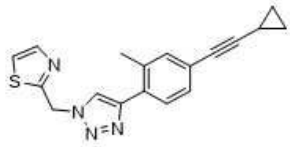
[1081]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-206		352.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 3H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 4H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.18 (m, 1H), 0.94 - 0.74 (m, 4H).
I-207		358.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.62 (dd, *J* = 14.3, 2.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 26.5, 12.3, 4.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 2H), 1.69 (td, *J* = 12.8, 11.7, 3.8 Hz, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 0.87 (dtd, *J* = 7.1, 4.9, 1.8 Hz, 2H), 0.81 (qd, *J* = 6.1, 5.2, 2.4 Hz, 2H).
I-216		338.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.1, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (tdd, *J* = 10.0, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 2H).
I-217		347.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 4H), 1.37 -

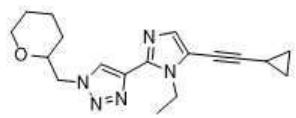
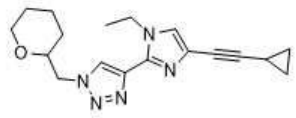
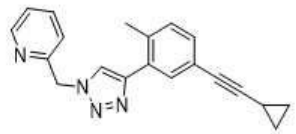
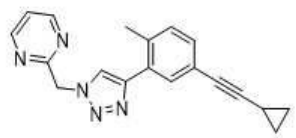
[1082]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.21 (m, 1H), 1.04 - 0.81 (m, 4H).
I-218		370.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.16 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 2.80 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.70-1.60 (m ,1G), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H).
I-219		386.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.71 (dddd, *J* = 9.9, 7.6, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 4H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H).
I-220		337.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.40 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H).

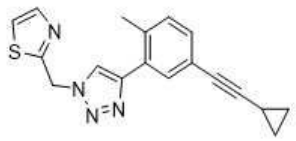
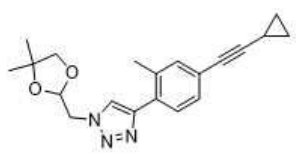
[1083]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-225		322.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 1H), 1.27 – 1.17 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 2H), 0.77 – 0.71 (m, 2H).
I-226		336.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.82 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H).
I-262		316.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.88 – 0.66 (m, 4H).
I-314		321.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.48 – 1.33 (m, 1H), 0.78 (dddd, *J* = 21.4, 10.7, 5.4, 2.8 Hz, 4H).

[1084]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-285		326.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.45 (dd, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).
I-286		326.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 3H), 4.35 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H).
I-292		315.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.98 - 0.61 (m, 4H).
I-293		316.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.92 - 0.73 (m, 4H).

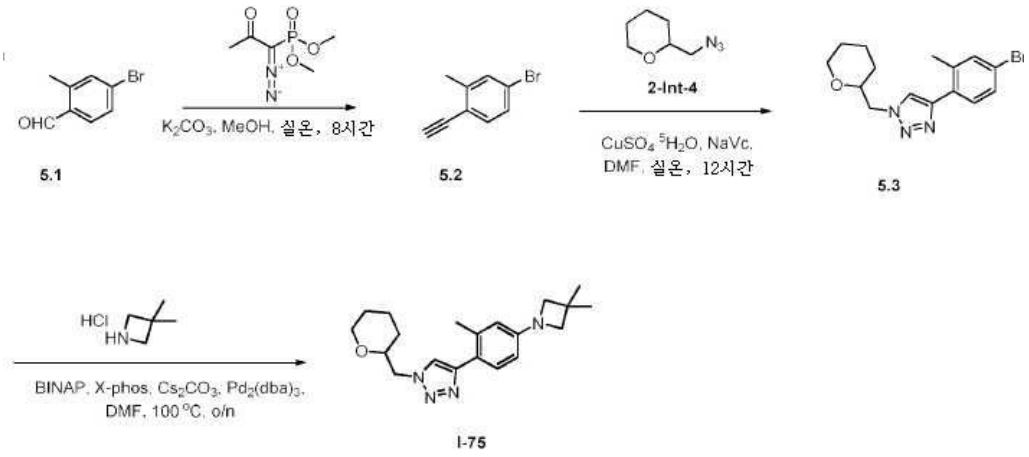
[1085]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-372		321.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (ddd, *J* = 13.2, 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.82 (dddd, *J* = 21.5, 10.7, 5.5, 3.0 Hz, 4H).
I-373		338.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.36 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.48 (tt, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.92 - 0.86 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H).

[1086]

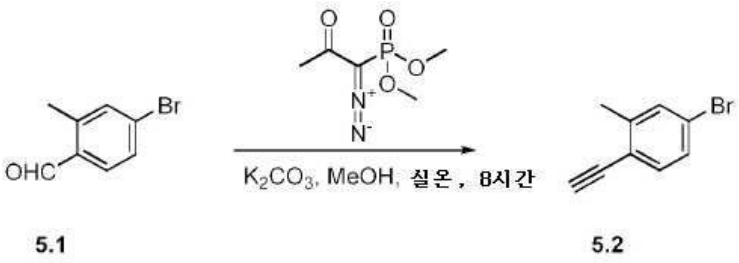
[1087] 실시예 5: I-75의 합성

[1088] I-75의 합성 계획



[1089]

[1090] 1.중간체 5.2의 합성



[1091]

[1092] MeOH(50 mL) 중의 **5.1**(5.0 g, 25 mmol)의 용액에 K_2CO_3(6.9 g, 50 mmol) 및 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(5.0 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **5.2**(4.5 g, 수율: 90%)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 195.1 $[M+H]^+$.

[1093] 2. 중간체 5.3의 합성

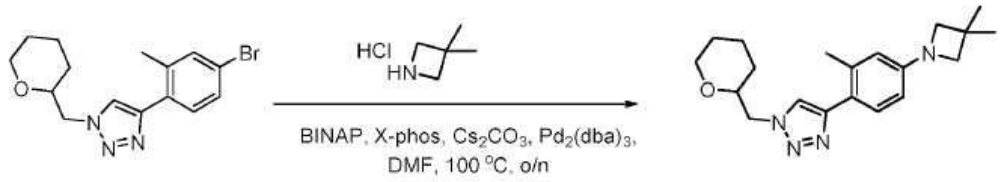


[1094]

[1095] DMF(30 mL) 중의 **5.2**(4.5 g, 23 mmol)의 교반 용액에 실온에서 **2-Int-4**(3.3 mg, 23 mmol), $CuSO_4.5H_2O$(1.3 g, 5 mmol), 아스코르브산나트륨(1.3 g, 6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **5.3**(4.5 g, 수율: 60%)을 갈색 고체로 얻었다.

[1096] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).

[1097] 3. I-75의 합성



5.3 I-75

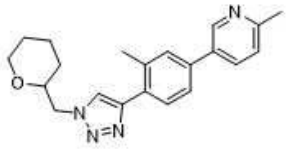
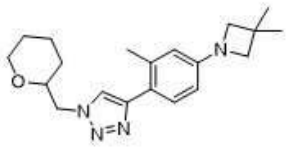
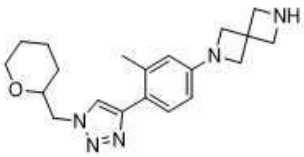
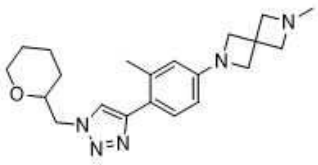
[1098]

[1099] 질소 하에서, DMF(10 mL) 중의 **5.3**(150 mg, 0.45 mmol), 3,3-디메틸아제티딘 염산염(88 mg, 0.72 mmol) 및 X-Phos(30 mg)의 교반 용액에 $Pd_2(dba)_3$(15 mg), Cs_2CO_3(440 mg, 1.35 mmol) 및 BINAP(30 mg)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-75**(49.98 mg, 수율: 33%)를 백색 고체로 얻었다.

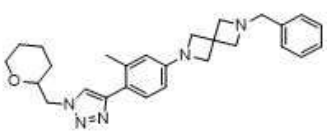
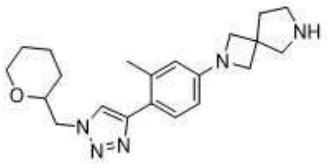
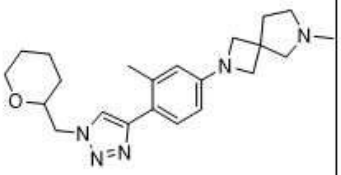
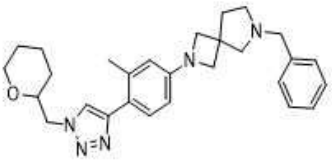
[1100] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1101] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

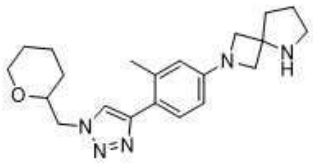
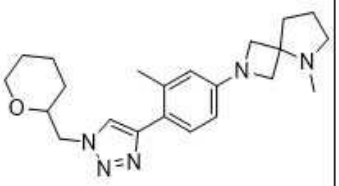
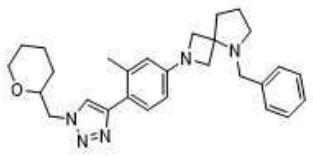
표 6

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-36		349.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.39-4.52 (m, 2 H), 3.77-3.88 (m, 2 H), 3.31-3.35 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.64-1.81 (m, 2 H), 1.41-1.51 (m, 3 H), 1.20-1.26 (m, 1 H).
I-75		341.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.45-4.50 (m, 1 H), 4.29-4.34 (m, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.59 (s, 4 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.86-1.88 (m, 1 H), 1.64-1.67 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 3 H), 1.32 (s, 6 H), 1.21-1.30 (m, 1 H).
I-182		354.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.32-6.35 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.55-3.95 (m, 10H), 3.28-3.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 4H), 1.14-1.24 (m, 1H).
I-145		368.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.52 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 5H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.62 (d, J =12.4 Hz, 1H), 1.38-1.51 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 1H).

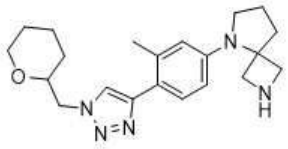
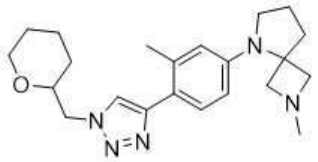
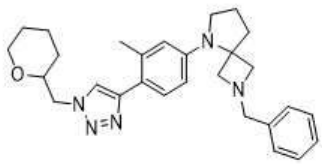
[1102]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-146		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 6.32-6.34 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 5H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.38-1.52 (m, 3H), 1.14-1.24 (m, 1H).
I-167		368.2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.94 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 6.41-6.43 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 3.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.94-3.97(m, 1H), 3.73-3.85 (m, 5H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H).
I-168		382.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32-6.35 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 5H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-169		458.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H), 6.32-6.34 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78-1.80 (m, 1H),

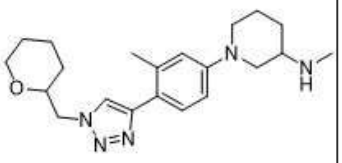
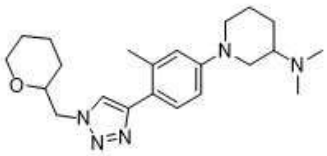
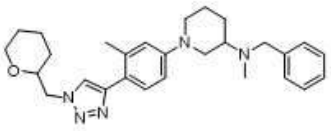
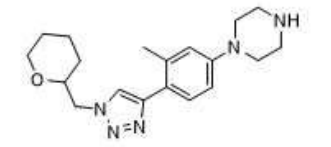
[1103]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.60-1.63 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 3H), 1.14-1.23 (m, 1H).
I-147		368.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34-6.36 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.60-3.76 (m, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-148		382.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35-6.37 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.90-3.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 4H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-149		458.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 6.38-6.40 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.72-3.87 (m, 6H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 4H), 1.34-1.51 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).

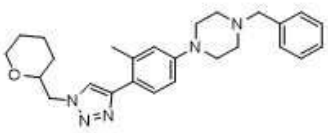
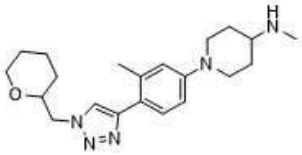
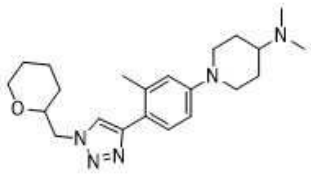
[1104]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-150		368.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.71 (m, 2 H), 6.78-7.01 (m, 2 H), 4.62-4.73 (m, 2 H), 4.46 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.98-3.99 (m, 1 H), 3.64-3.95 (m, 2 H), 3.55 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.31-2.45 (m, 2 H), 1.86-1.91 (m, 3 H), 1.64-1.67 (m, 1 H), 1.46-1.57 (m, 3 H), 1.22 -1.31 (m, 1 H).
I-151		382.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.38-3.43 (m, 1 H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.19 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.31 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.83-1.89 (m, 3 H), 1.65-1.75 (m, 2 H), 1.50-1.53 (m, 2 H), 1.26-1.29 (m, 1 H).
I-152		458.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.71 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 4 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.98-4.01 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 3.41-3.44 (m, 1 H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.17 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.26 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.81-1.89 (m, 3 H), 1.66-1.69 (m, 2 H), 1.51-1.57 (m, 1 H), 1.23-1.32 (m, 2 H).

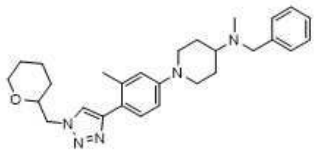
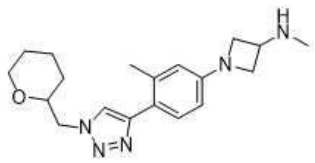
[1105]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-170		370.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 4.39-4.51 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.66-2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H) 1.53-1.58 (m, 3H), 1.25-1.34 (m, 2H).
I-153		384.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.65-3.87 (m, 4H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.18-1.33 (m, 3H).
I-171		460.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 4H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.43-1.52 (m, 5H), 1.18-1.23 (m, 1H).
I-183		342.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1H) , 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.84 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63 (d, *J* =

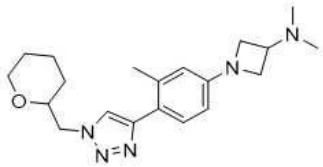
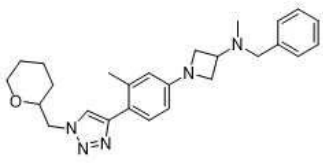
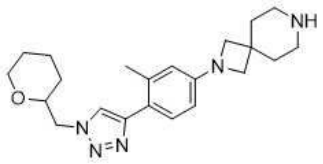
[1106]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			12.8 Hz, 1H), 1.39-1.50 (m, 3H), 1.16-1.25 (m, 1H).
I-140		432.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1H) , 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.17-3.19 (m, 4H), 2.50-2.51 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-128		370.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.82-6.86 (m, 2 H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 6.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.67-3.73 (m, 3 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 2.76-2.83 (m, 2 H), 2.48-2.56 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.99-2.02 (m, 2 H), 1.86-1.88 (m, 1 H), 1.53-1.57 (m, 4 H), 1.43-1.52 (m, 2 H), 1.22 -1.31 (m, 1 H).
I-129		384.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.82-6.86 (m, 2 H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.67-3.80 (m, 3 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 2.70-2.77 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 2.25-2.29 (m, 1 H), 1.86-1.93 (m, 4 H),

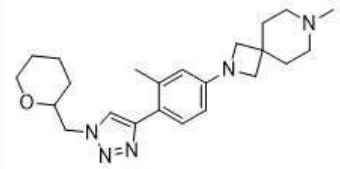
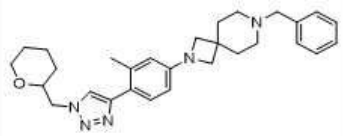
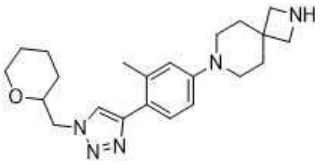
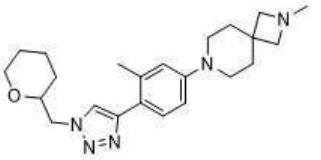
[1107]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.50-1.68 (m, 5 H), 1.24-1.28 (m, 1 H).
I-141		460.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 4 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 6.82-6.87 (m, 2 H), 4.49 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.34 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 2.71-2.77 (m, 2 H), 2.58-2.64 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.65-1.95 (m, 7 H), 1.55-1.56 (m, 2 H), 1.25-1.28 (m, 1 H).
I-184		342.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 2.4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H).

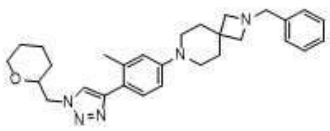
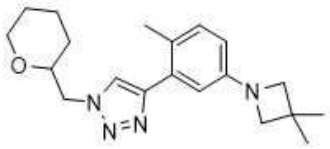
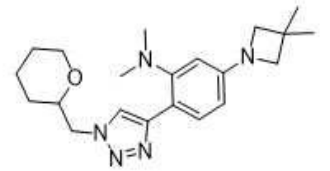
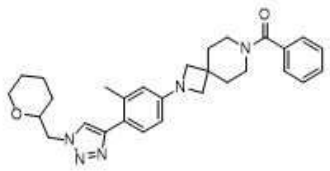
[1108]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-142		336.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 14.4 Hz, 3.2 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 14.0 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 3.96-4.00 (m, 1 H), 3.67-3.72 (m, 3 H), 3.37-3.42 (m, 1 H), 3.24-3.26 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H), 1.86 (br, 1 H), 1.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.25-1.28 (m, 1 H).
I-185		432.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.40 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 3H), 3.67-3.74 (m, 3H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 1H).
I-154		382.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.14-3.34 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 5H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).

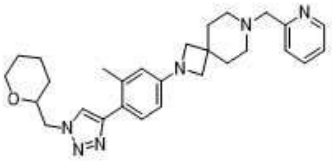
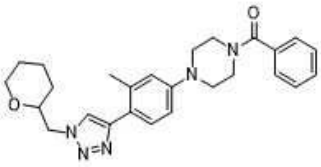
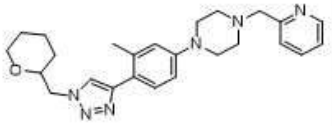
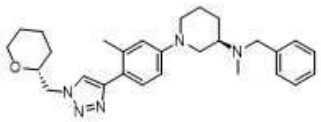
[1109]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-155		396.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.31-6.34 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.13-2.34 (m, 10H), 1.72-1.81 (m, 5H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-156		472.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 6.31-6.34 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 7H), 1.73-1.80 (m, 5H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.14-1.24 (m, 1H).
I-186		382.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.82-6.87 (m, 2 H), 4.33-4.46 (m, 2 H), 3.26-3.88 (m, 8 H), 3.14 (br, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 1.78 (br, 5 H), 1.60-1.65 (m, 1 H), 1.40-1.49 (m, 3 H), 1.18-1.22 (m, 1 H).
I-172		396.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 6.81-6.84 (m, 2 H), 4.33-4.46 (m, 2 H), 3.83-3.88 (m, 1 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 3.28-3.34 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 4 H), 2.94 (s, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.72-1.81 (m, 5 H), 1.60-1.65 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 3 H), 1.17-1.22 (m, 1 H).

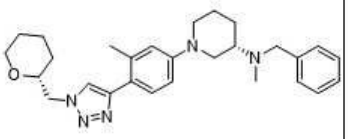
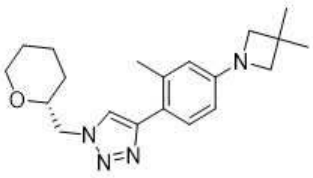
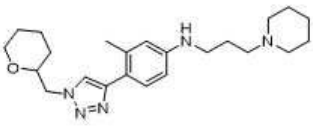
[1110]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-173		472.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.20-7.33 (m, 5 H), 6.81-6.84 (m, 2 H), 4.37-4.46 (m, 2 H), 3.83-3.87 (m, 1 H), 3.70-3.74 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.28-3.34 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 2.97 (s, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 1.75-1.77 (m, 5 H), 1.60-1.65 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 3 H), 1.17-1.23 (m, 1 H).
I-213		341.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1H) , 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.39-1.55 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.15-1.22 (m, 1H).
I-202		370.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.37-1.50 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.11-1.21 (m, 1H).
I-310		486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H), 6.33-6.36 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 7H), 3.16-3.37 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 5H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).

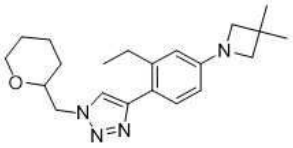
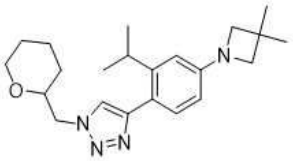
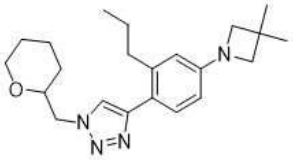
[1111]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-311		473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.32-6.35 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 6H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.34-2.38 (m 7H), 1.75-1.80 (m, 5H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).
I-236		446.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.47 (s, 5H), 6.87-6.88 (s, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.74-3.87 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.20-3.34 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.16-1.24 (m, 1H).
I-237		433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 4H), 2.57-2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-238		460.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.66-3.87 (m, 6H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 5

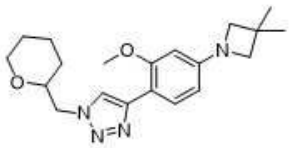
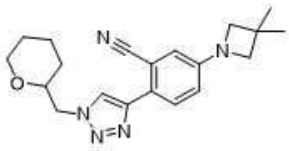
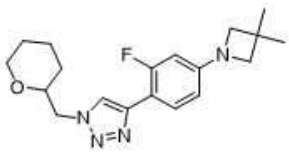
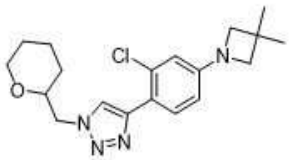
[1112]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			H), 1.18-1.23 (m, 1H).
I-240		460.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 3.67-3.89 (m, 6H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.76-1.96 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 5H), 1.17-1.23 (m, 1H).
I-253		341.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30-6.33 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-375		398.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45-6.47 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.32-4.36 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31-2.47 (m, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.39-1.53 (m, 9H), 1.12-1.23 (m, 1H).

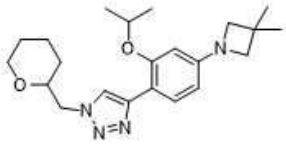
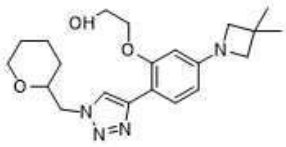
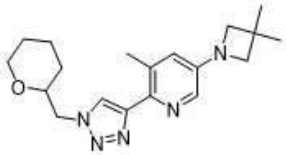
[1113]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-376		355.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.36-6.40 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.40-3.42 (m, 1H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.25-1.31 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
I-246		369.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.31-3.44 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H).
I-377		369.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.26-6.34 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 5H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.21 (m, 1H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

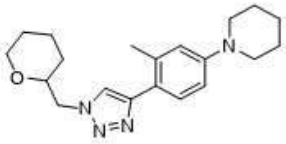
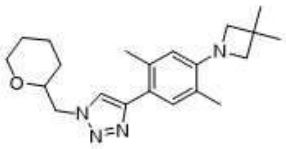
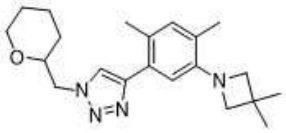
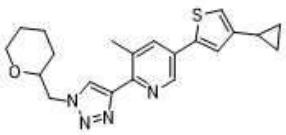
[1114]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-279		357.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.06-6.10 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 4H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.27-3.30 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.17-1.23 (m, 2H).
I-378		352.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, J = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.36-3.43 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.25-1.31 (m, 1H).
I-379		345.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27-6.34 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.27-3.33 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.34-1.53 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.14-1.24 (m, 1H).
I-254		361.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.36-3.42 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.17-1.29 (m, 1H).

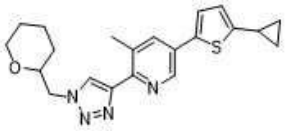
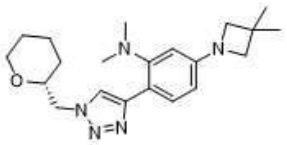
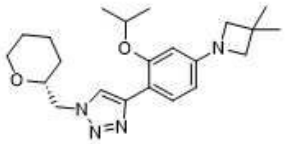
[1115]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-255		395.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.37-3.42 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.23-1.26 (m, 1H).
I-271		385.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.06-6.09 (m, 2H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.36-3.37 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 3H), 1.31-1.33 (m, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.15-1.21 (m, 1H).
I-280		387.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.05-6.10 (m, 2H), 4.96 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.79-3.87 (m, 3H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.28-3.34 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.19-1.26 (m, 1H).
I-380		342.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.18-1.25 (m, 1H).

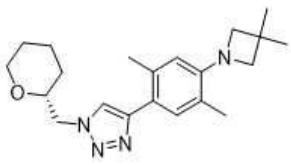
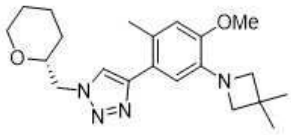
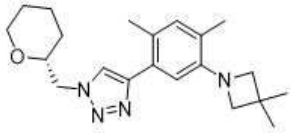
[1116]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-256		341.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.28-3.32 (s, 1H), 3.16-3.18 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.45-1.64 (m, 10H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-281		355.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 4H), 2.28-3.32 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-381		355.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.18-1.25 (m, 1H).
I-382		381.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 3H), 1.24-1.36 (m, 1H), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.67-

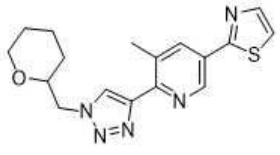
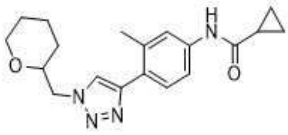
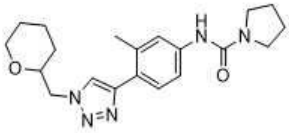
[1117]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			0.73 (m, 2H).
I-383		381.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.40-4.53 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.38-1.55 (m, 3H), 1.15-1.28 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H).
I-384		370.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.37-1.50 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.11-1.21 (m, 1H).
I-385		385.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05-6.09 (m, 2H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.36-4.47 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.31-3.32 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.44-1.50 (m, 3H), 1.32 (dd, J = 6.0 Hz, 2.4 Hz, 6H),

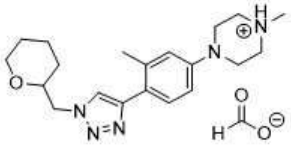
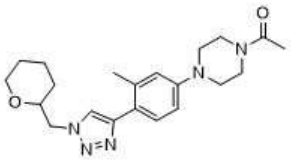
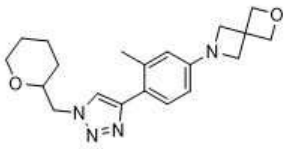
[1118]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.29 (s, 6H), 1.15-1.21 (m, 1H).
I-386		355.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 5H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.22-1.30 (m, 1H).
I-387		371.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.18-1.22 (m, 1H).
I-388		355.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.37-1.55 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.25 (m, 1H).

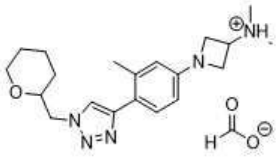
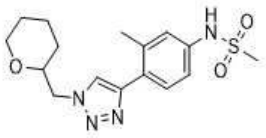
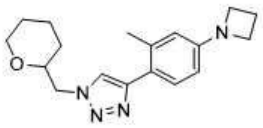
[1119]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-389		342.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 1H), 1.69-1.71 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 3H), 1.31-1.33 (m, 1H).
I-109		341.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.58 (br. s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.74 (dddd, J = 11.2, 7.5, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H).
I-110		370.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.74 (dddd, J = 11.2, 7.4, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 2H).

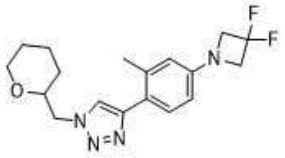
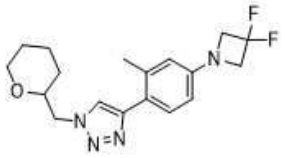
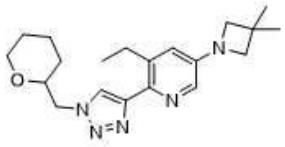
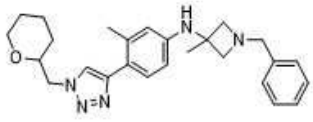
[1120]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-111		356.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.41 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H); 8.25 ppm에서 포르메이트 염.
I-112		384.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.31 (td, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H).
I-113		355.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.42 (dd, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.31 (td, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 1H).

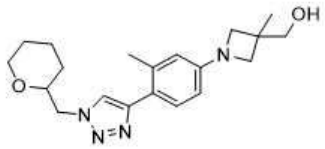
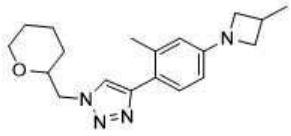
[1121]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-114		356.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 – 6.29 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.92 (app. t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 3.31 (td, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.17 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.36 (m, 3H), 1.25 – 1.13 (m, 1H); formate salt @ 8.30 ppm.
I-130		351.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 4.46 (dd, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 1H 워커 피크 하에서), 3.01 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.54 – 1.37 (m, 3H), 1.20 (qd, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 1H).
I-157		313.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.80 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 6.37 – 6.32 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.5, 3.8, 2.1 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 1H).

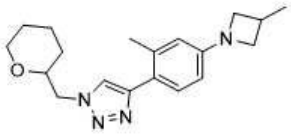
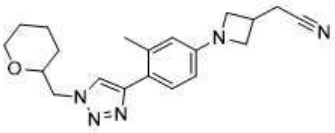
[1122]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-158		349.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 4.41 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 12.1 Hz, 4H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.4, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 1H).
I-223		349.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.78 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 6H), 1.28 - 1.16 (m, 1H).
I-260		356.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 11.1, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.5, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.30 - 1.15 (m 4H).
I-261		432.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.29 (br. s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 6.36-6.34 (m, 2H), 4.39 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H),

[1123]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			2.33 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1Hz), 1.58 (s, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 3H), 1.31 - 1.15 (m, 1H).
I-263		357.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.80 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 1H).
I-264		327.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.35-6.32 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.4, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H).

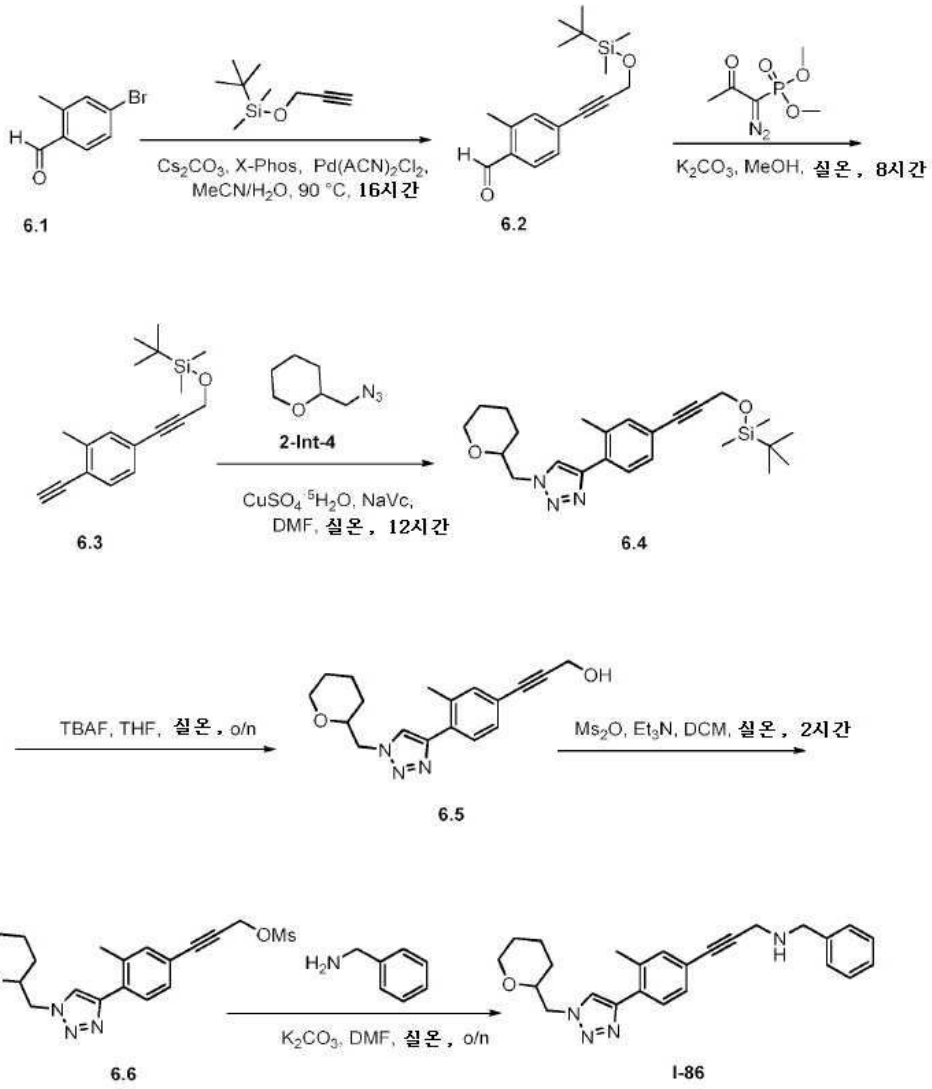
[1124]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-291		327.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.83 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.73 (dddd, *J* = 11.2, 7.4, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 3.64 (tt, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H). NMR ^{13}C (101 MHz, ACN-d3) δ 150.7, 146.3, 136.4, 129.4, 122.7, 121.0, 120.9, 113.8, 109.6, 75.9, 67.9, 55.3, 54.7, 28.6, 25.5, 22.6, 20.8, 18.6.
I-390		352.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.81 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 6.41 - 6.34 (m, 2H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 2H), 3.36 (ddd, *J* = 11.6, 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (tt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.65 (dd, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 1H).

[1125]

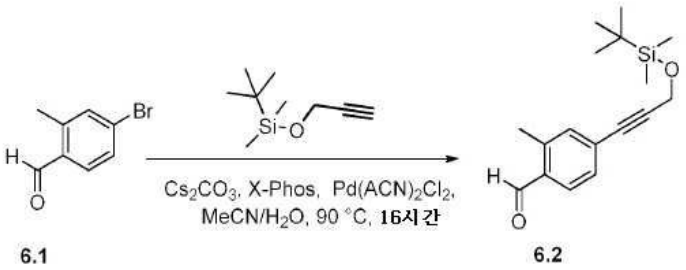
[1126] 실시예 6: I-86의 합성

[1127] I-86의 합성 계획



[1128]

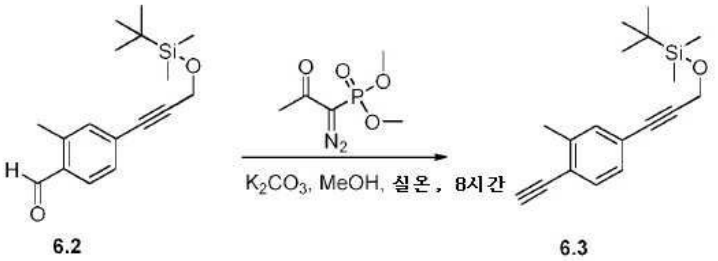
[1129] 1. 중간체 6.2의 합성



[1130]

[1131] CH_3CN(10 mL) 중의 **6.1**(600 mg, 3 mmol), tert-부틸디메틸(프로프-2-이닐옥시)실란(1.5 g, 9 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.9 g, 9 mmol)의 교반 용액에 $Pd(ACN)_2Cl_2$(60 mg), X-Phos(120 mg) 및 H_2O(5 mL)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 20:1)로 정제하여 **6.2**(300 mg, 수율: 34%)를 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.06 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 0.74 (s, 9 H), 0.007 (s, 6 H).

[1132] **2. 중간체 6.3의 합성**

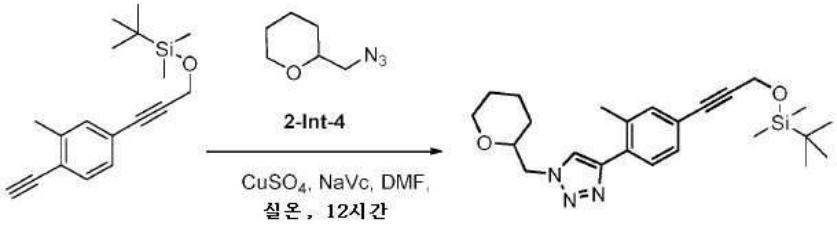


6.2 6.3

[1133]

[1134] MeOH(5 mL) 중의 **6.2**(300 mg, 1.04 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(217 mg, 1.56 mmol) 및 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(200 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 50:1)로 정제하여 **6.3**(280 mg, 수율: 94%)을 황색 오일로 얻었다.

[1135] **3. 중간체 6.4의 합성**



6.3 6.4

[1136]

[1137] DMF(5 mL) 중의 **6.3**(280 mg, 0.98 mmol)의 교반 용액에 **2-Int-4**(138 mg, 0.98 mmol), $CuSO_4$(20 mg, 0.098 mmol) 및 아스코르브산나트륨(40 mg, 0.196 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 **6.4**(300 mg, 수율: 72%)를 황색 오일로 얻었다.

[1138] **4. 중간체 6.5의 합성**



6.4 6.5

[1139]

[1140] THF(5 mL) 중의 **6.4**(300 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 TBAF(1.0N, 5 mL)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 **6.5**(200 mg, 수율: 91.8%)를 황색 오일로 얻었다.

[1141] **5. 중간체 6.6의 합성**

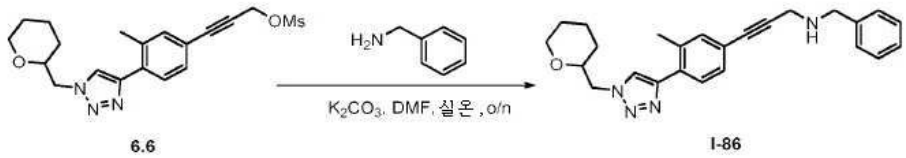


6.5 6.6

[1142]

[1143] DCM(10 mL) 중의 **6.5**(80 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 TEA(79 mg, 0.78 mmol) 및 Ms_2O(68 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O(15 mL) 및 DCM(10 mL)을 첨가하고, 유기 상을 수집하고, 감압 하에 증발시켜서 **6.6**(90 mg, 미정제)을 황색 오일로 얻었다.

[1144] **6. I-86의 합성**

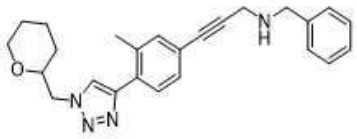
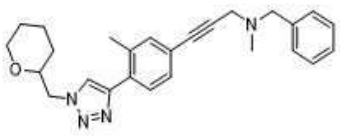
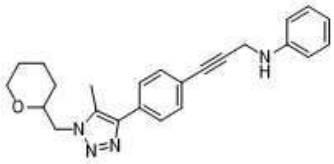
[1145] 

[1146] DMF(3 mL) 중의 **6.6**(90 mg, 0.23 mmol), 페닐메탄아민(25 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(96 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. H_2O(20 mL) 및 EA(20 mL)를 첨가하고, 유기 상을 수집하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-86**(33.52 mg, 수율: 36.4%)을 백색 고체로 얻었다.

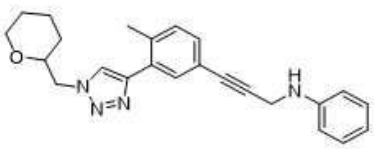
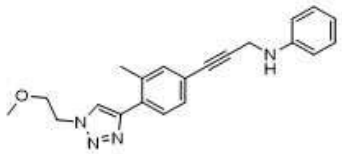
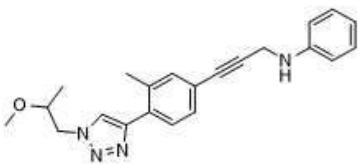
[1147] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1148] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

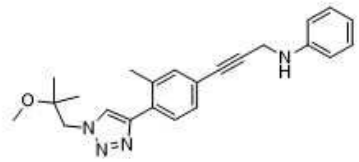
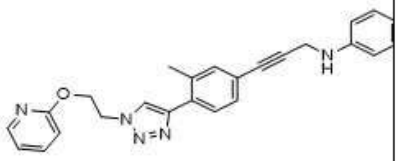
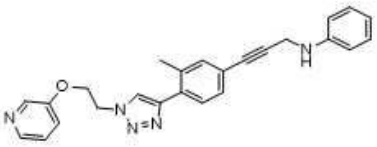
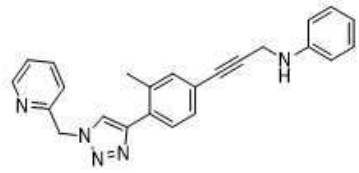
표 7

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-86		401.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32-7.39 (m, 6 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.68-3.73 (m, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.57-1.70 (m, 2 H), 1.50-1.53 (m, 3 H), 1.22-1.31 (m, 1 H).
I-76		415.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80-7.83 (m, 2 H), 7.27-7.40 (m, 7 H), 4.53 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.98-4.01 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 3 H), 3.53 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.50-1.70 (m, 5 H).
I-235		387.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dt, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28-4.42 (m, 2H), 4.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H).

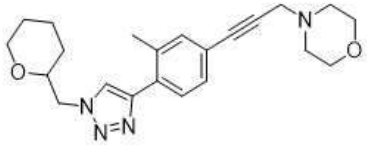
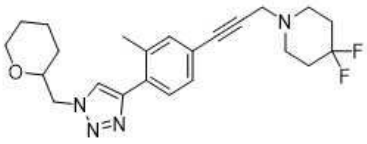
[1149]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-178		387.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-161		347.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
I-162		361.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.61 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 4.4 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[1150]

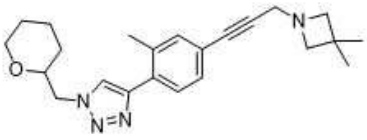
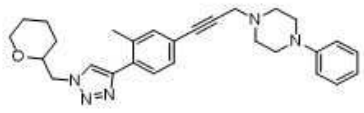
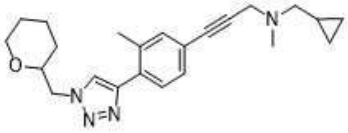
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-163		375.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.61 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.08 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).
I-135		410.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13-8.15 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 2H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.73-6.81 (m, 4H), 4.76-4.85 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.95-3.99 (m., 1H), 2.41 (s, 3H).
I-136		410.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27-8.32 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 1H), 6.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (br., 1H), 2.43 (s, 3H).
I-137		380.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54-8.56 (m, 2H), 7.60 (dt, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.61 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1 H),

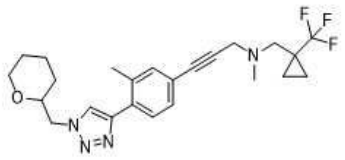
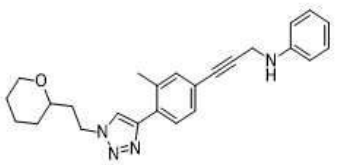
[1151]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			5.78 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3H).
I-117		381.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.33-7.35 (m, 2 H), 4.49-4.54 (m, 1 H), 4.30-4.36 (m, 1 H), 3.98 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.78 (t, J = 4.0 Hz, 4 H), 3.68-3.73 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.65-2.66 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.52-1.57 (m, 3 H), 1.25-1.28 (m, 1 H).
I-118		415.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33-7.35 (m, 2 H), 4.52 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 2.4 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.02-2.12 (m, 4 H), 1.87-1.90 (m, 1 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.50-1.54 (m, 3 H), 1.22-1.31 (m, 1 H).

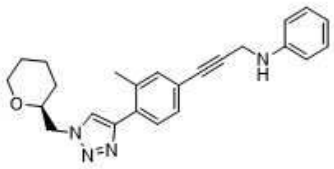
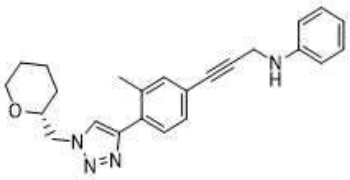
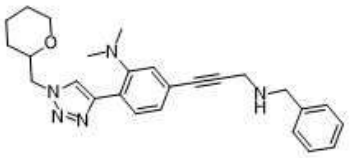
[1152]

[1153]

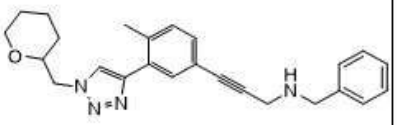
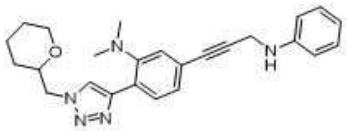
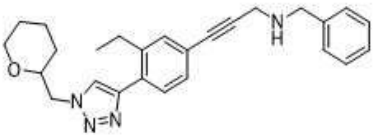
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-119		379.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 7.35-7.37 (m, 2 H), 4.52 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.99 (dd, *J* = 2.4 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 3.49 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 3.15 (s, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.50-1.57 (m, 3 H), 1.27-1.28 (m, 1 H), 1.24 (s, 6 H).
I-120		455.9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.34-7.36 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 6.94-6.96 (m, 2 H), 6.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.99 (dd, *J* = 2.4 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.26-3.29 (m, 4 H), 2.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.85-1.90 (m, 1 H), 1.56-1.57 (m, 1 H), 1.49-1.53 (m, 3 H), 1.22-1.31 (m, 1 H).
I-121		379.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.32-7.34 (m, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 3.97-4.00 (m, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.37-3.43 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.48-

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1.57 (m, 3 H), 1.22-1.31 (m, 1 H), 0.86-0.93 (m, 1 H), 0.50-0.56 (m, 2 H), 0.18-0.22 (m, 2 H).
I-138		447.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 3H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.02-1.06 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H).
I-306		401.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 1.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.44-1.61 (m, 4H), 1.26-1.36 (m, 1H).

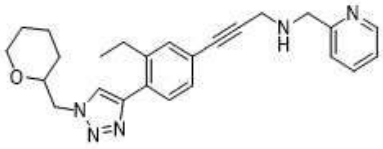
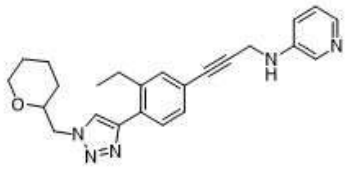
[1154]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-144		387.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.29-7.31 (m, 2 H), 7.21-7.26 (m, 2 H), 6.73-6.81 (m, 3 H), 4.51 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1 H), 3.96-4.16 (m, 4 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 3.39-3.42 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.87-1.89 (m, 1 H), 1.65-1.69 (m, 1 H), 1.50-1.56 (m, 3 H), 1.24-1.27 (m, 1 H).
I-166		387.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).
I-188		430.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.16-7.26 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.16-3.31 (m, 1H), 2.81 (br, 1H),

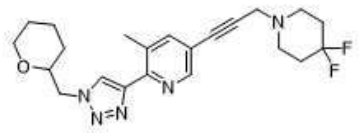
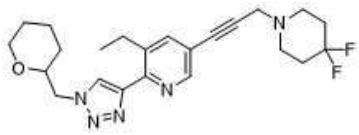
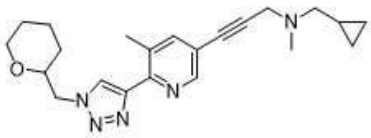
[1155]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			2.59 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.34-1.54 (m, 3H), 1.12-1.22 (m, 1H).
I-201		401.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 6H), 7.22-7.25 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 2.70 (br, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.36-1.55 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H).
I-203		415.9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 4H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 4.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.34-1.53 (m, 3H), 1.11-1.21 (m, 1H).
I-391		415.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 3H), 3.69-3.74

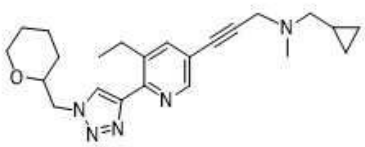
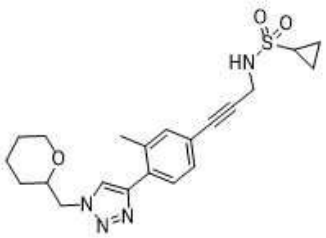
[1156]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			(m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 3H), 1.27-1.28 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
I-392		416.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 3H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
I-393		402.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.2 Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

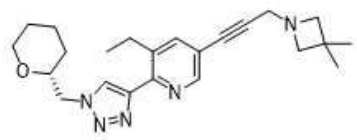
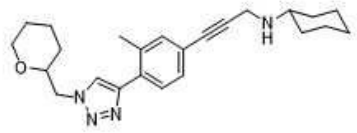
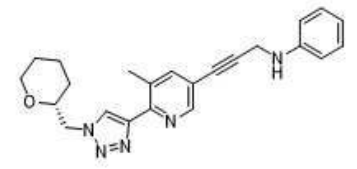
[1157]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-250		416.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.67-3.43 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 7H), 2.03-2.13 (m, 4H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 3H), 1.26-1.35 (m, 1H).
I-275		430.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.03-2.13 (m, 4H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H).
I-251		380.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 2H), 0.

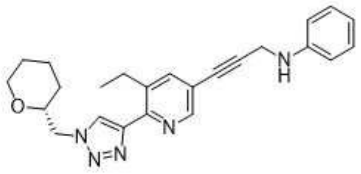
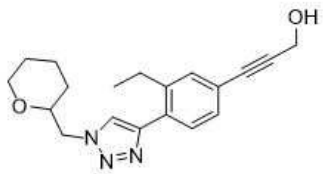
[1158]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			87-0.92 (m, 1H), 0.53-0.58 (m, 2H), 2.20 (q, J = 5.2 Hz, 2H).
I-276		394.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 0.88-0.92 (m, 1H), 0.53-0.58 (m, 2H), 0.18-0.22 (m, 2H).
I-231		415.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 4.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 2.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 3H), 1.02-1.07 (m, 2H).

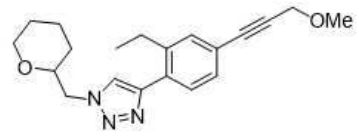
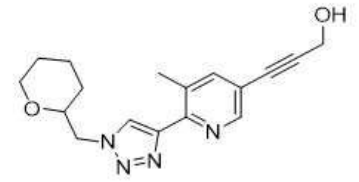
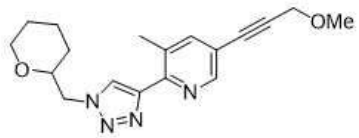
[1159]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-277		394.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 4H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.25 (s, 6H).
I-232		393.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 3.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 3H), 1.56-1.78 (m, 5H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.07-1.36 (m, 6H).
I-394		327.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22-2.24 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 1.2 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, J = 14.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 3

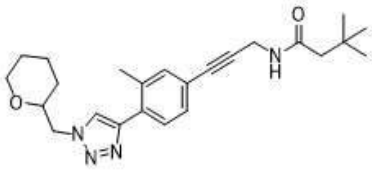
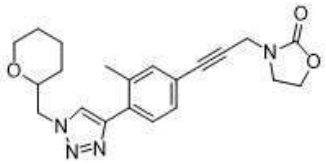
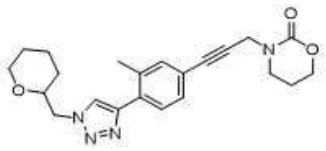
[1160]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			H), 1.25-1.34 (m, 1H).
I-282		402.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.74-6.82 (m, 3H), 4.48 (dd, *J* = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.97-4.01 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H).
I-283		326.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 3H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (br, 1H), 1.88-1.90 (m, 1H), 1.67-170 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

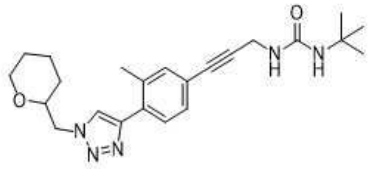
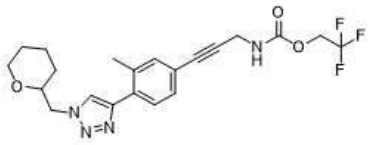
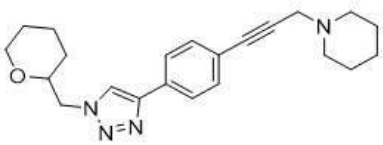
[1161]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-395		340.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.83 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 3H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.51-1.55 (m, 3H), 1.26-1.27 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
I-272		313.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 3H), 4.37 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.26-1.35 (m, 1H).
I-273		327.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.2 Hz, J = 14.2 Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 3H), 1.26-1.35 (m, 1H).

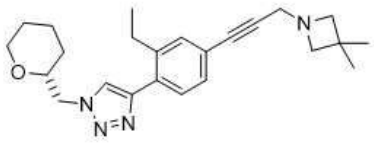
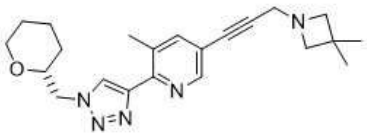
[1162]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-396		409.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 2.0 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 3H), 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.07 (s, 9H).
I-397		381.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 7.6 Hz, 15.6 Hz, 2H), 4.31-4.35 (m, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 1H).
I-398		395.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29-4.37 (m, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 1H), 1.67-1.71 (m,1H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 1H).

[1163]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-400		410.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 4.48-4.59 (m, 3H), 4.33 (dd, *J* = 8.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 1H).
I-401		437.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 5.19 (br, 1H), 4.47-4.55 (m, 3H), 4.34 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.70-3.71 (m, 1H), 3.40-3.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.53-1.54 (m, 3H), 1.26-1.29 (m, 1H).
I-48		365.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.64 (p, *J* = 5.7 Hz, 5H), 1.58 - 1.38 (m, 5H), 1.32 - 1.19 (m, 1H).

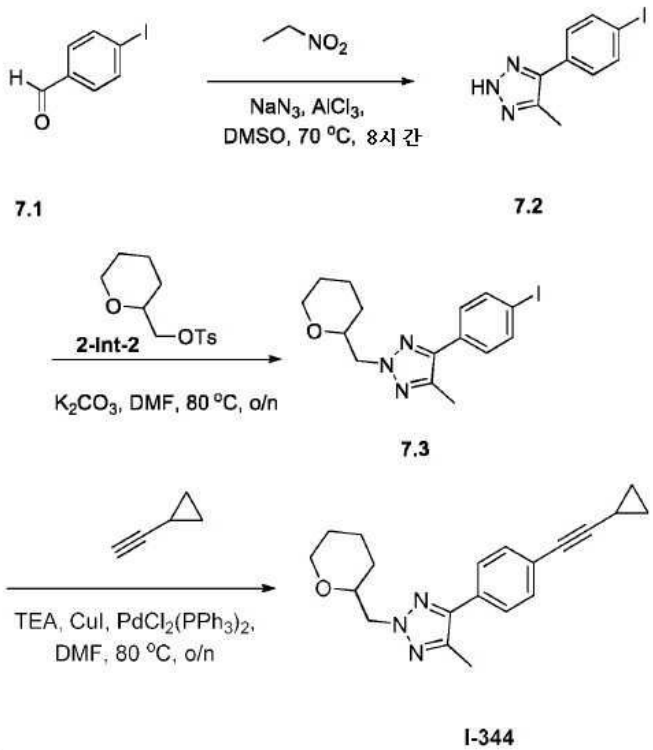
[1164]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-266		393.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (ddd, *J* = 11.4, 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.81 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.35 - 1.17 (m, 10H).
I-284		380.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.0, 0.7 Hz, 2H), 4.50 (dd, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 7H).

[1165]

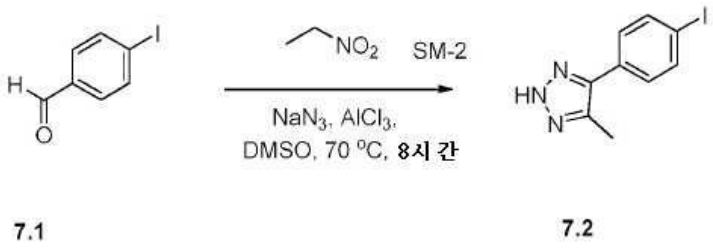
[1166] 실시예 7: I-344의 합성

[1167] I-344의 합성 계획



[1168]

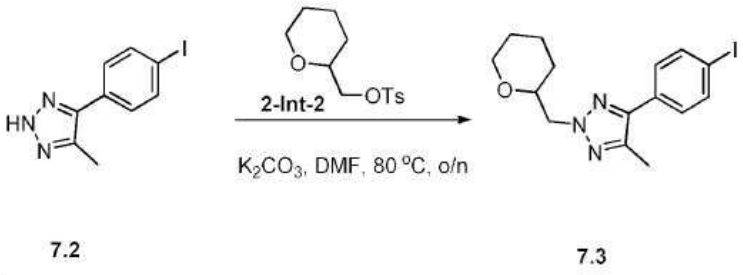
[1169] **1. 중간체 7.2의 합성**



[1170]

[1171] DMSO(10 mL) 중의 **7.1**(2.3 g, 10 mmol)의 용액에 $AlCl_3$(0.1 g, 1 mmol), NaN_3(0.7 g, 10 mmol) 및 SM-2(0.75 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **7.2**(1.0 g, 35% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 285.08 $[M+H]^+$.

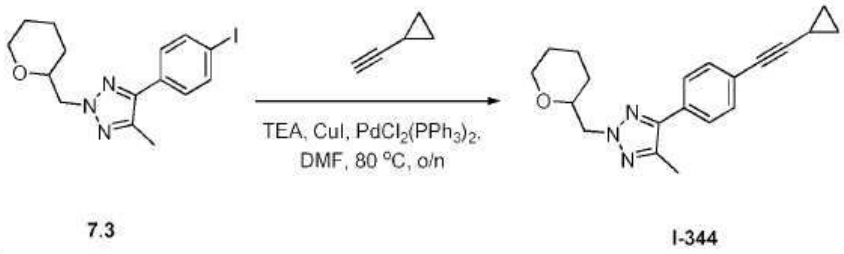
[1172] **2. 중간체 7.3의 합성**



[1173]

[1174] DMF(10 mL) 중의 **7.2**(1.0 g, 3.5 mmol)의 교반 용액에 실온에서 K_2CO_3(1.0 g, 7.0 mmol), 및 **2-Int-2**(1.0 mg, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 밤새 교반하였다. H_2O을 첨가하고, 혼합물을 EA(10 mL x 2)를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **7.3**(0.3 g, 수율: 22%)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 383.23 $[M+H]^+$.

[1175] **3. I-344의 합성**



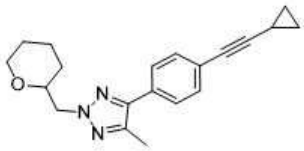
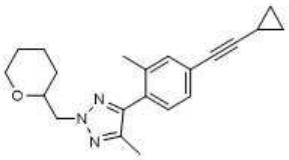
[1176]

[1177] DMF(5 mL) 중의 **7.3**(300 mg, 0.8 mmol), 사이클로프로필 아세틸렌(264 mg, 4.0 mmol) 및 TEA(505 mg, 5.0 mmol)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(80 mg) 및 CuI(80 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-344**(60 mg, 수율: 24%)를 황색 오일로 얻었다.

[1178] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1179] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

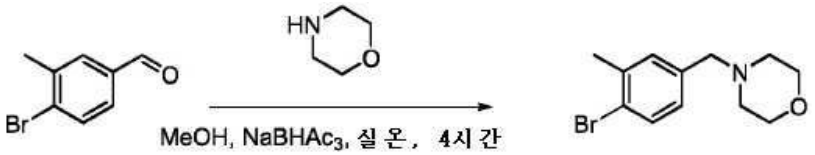
표 8

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-344		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4, 2H), 4.35 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.23-1.61 (m, 6H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H).
I-345		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.33 (s, 1H), 7.24-7.25 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.44-1.59 (m, 5H), 1.23-1.29 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).

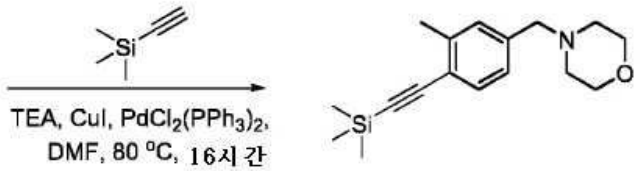
[1180]

[1181] 실시예 8: I-74의 합성

[1182] I-74의 합성 계획

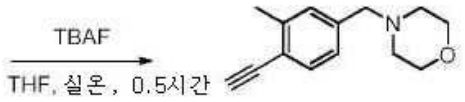


8.1 8.2

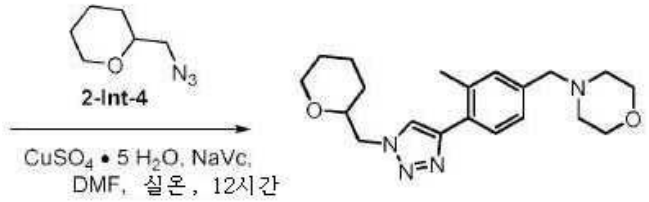


8.3

[1183]



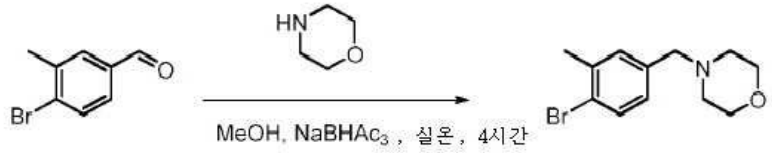
8.4



I-74

[1184]

[1185] 1. 중간체 8.2의 합성

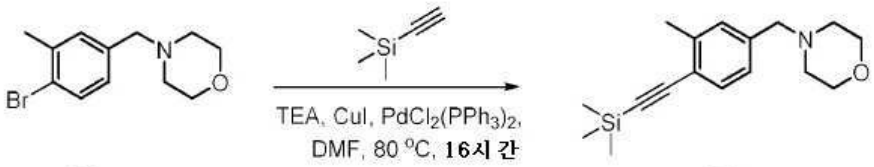


8.1 8.2

[1186]

[1187] MEOH(5 mL) 중의 **8.1**(198 mg, 1.0 mmol)의 용액에 몰폴린(87 mg, 1.0 mmol), $NaBHAc_3$(820 mg, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(10 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **8.2**(100 mg, 37% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 270.2 $[M+H]^+$.

[1188] 2. 중간체 8.3의 합성

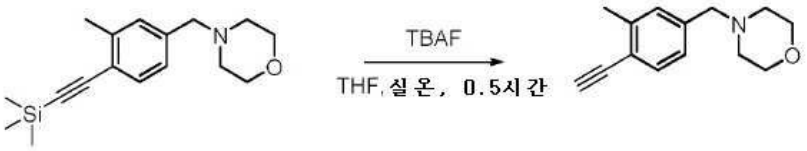


8.2 8.3

[1189]

[1190] DMF(5 mL) 중의 **8.2**(100 mg, 0.4 mmol), 에티닐트리메틸실란(80 mg, 0.8 mmol) 및 TEA(200 mg, 2 mmol)의 교반 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$(40 mg) 및 CuI(40 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **8.3**(110 mg, 수율: 87%)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 288.4 $[M+H]^+$.

[1191] 3. 중간체 8.4의 합성



8.3 8.4

[1192]

[1193] THF(3 mL) 중의 **8.3**(110 mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TBAF(THF 중의 1 M, 2 mL)를 첨가하였다. 실온

에서 0.5시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(5 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(5 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(5 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **8.4**(70 mg, 수율: 70%)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 216.4 $[M+H]^+$.

[1194] **4. I-74의 합성**



8.4 **I-74**

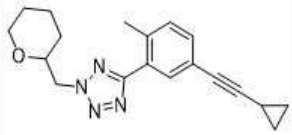
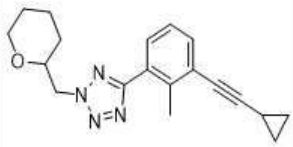
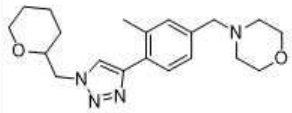
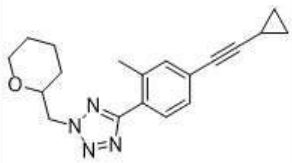
[1195]

[1196] DMF(5 mL) 중의 **8.4**(70 mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에 실온에서 2-(아지도메틸)테트라하이드로-2H-피란(**2-Int-4**, 42 mg, 0.3 mmol), $CuSO_4.5H_2O$(25 mg, 0.1 mmol), 아스코르브산나트륨(20 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(10 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-74**(8 mg, 수율: 8%)를 황색 오일로 얻었다.

[1197] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1198] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

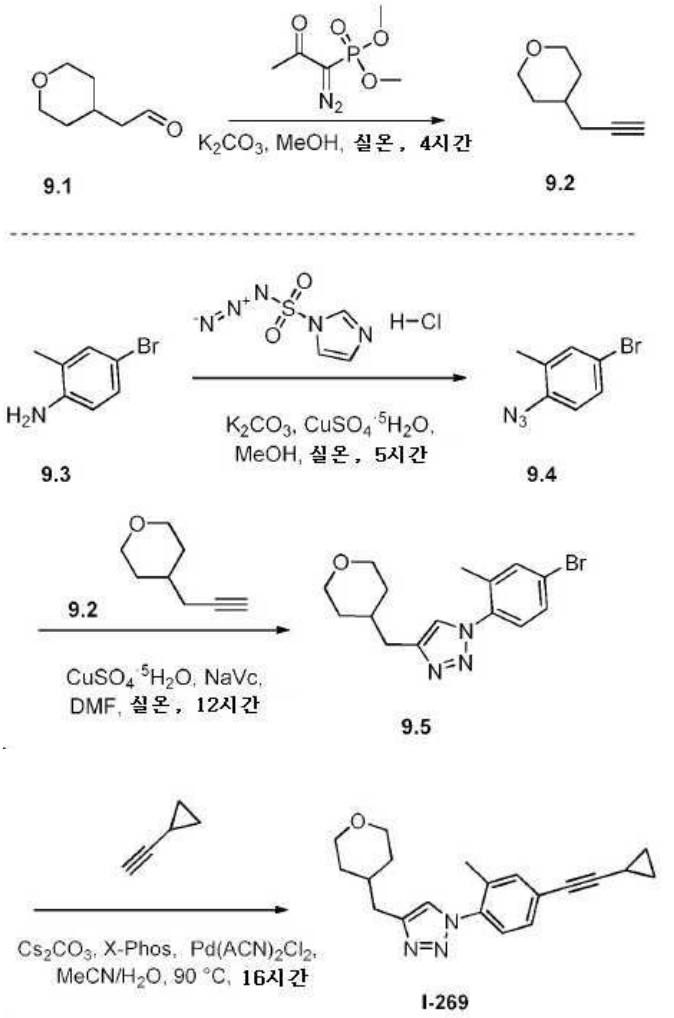
표 9

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-7		323.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.28-1.59 (m, 5H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-8		323.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.41-1.63 (m, 4H), 1.31-1.37 (m, 1H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H).
I-74		357.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 4.37-4.50 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.29-3.35 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).
I-9		323.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.40-1.61 (m, 4H), 1.28-1.38 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).

[1199]

[1200] 실시예 9: I-269의 합성

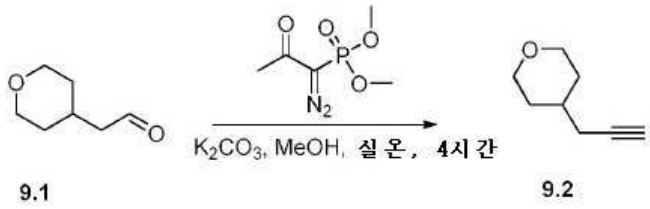
[1201] I-269의 합성 계획



[1202]

[1203]

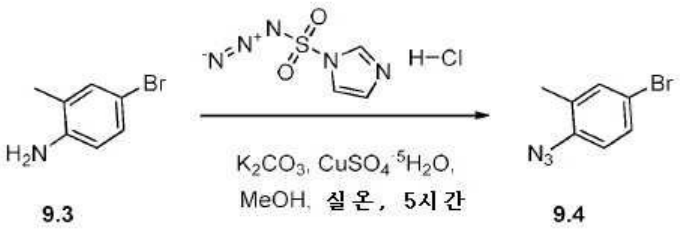
[1204] 1. 중간체 9.2의 합성



[1205]

[1206] MeOH(15 mL) 중의 **9.1**(384 mg, 3.0 mmol) 및 K_2CO_3(828 Mg, 6.0 mmol)의 교반 용액에 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(576 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 현탁액을 농축한 다음, H_2O(20 mL)로 희석하고 EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **9.2**(200 mg, 수율: 54%)를 황색 오일로 얻었다.

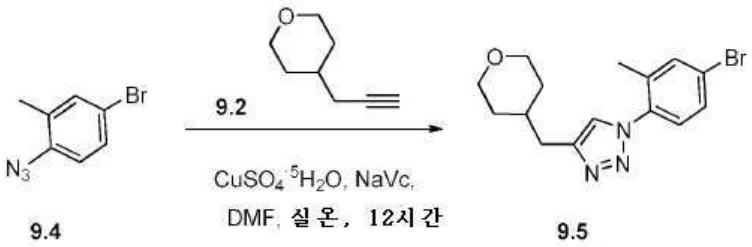
[1207] **2. 중간체 9.4의 합성**



[1208]

[1209] MeOH(10 mL) 중의 **9.3**(185 mg, 1.0 mmol)의 용액에 K_2CO_3(276 mg, 2.0 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(50 mg, 0.2 mmol) 및 이미다졸-1-설포닐 아지드 염산염(208 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **9.4**(100 mg, 47% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

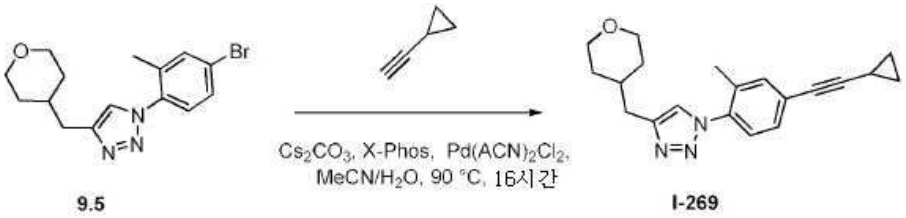
[1210] **3. 중간체 9.5의 합성**



[1211]

[1212] DMF(5 mL) 중의 **9.4**(100 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 실온에서 **9.2**(124 mg, 1.0 mmol), $CuSO_4.5H_2O$(50 mg, 0.2 mmol), 아스코르브산나트륨(40 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(10 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **9.5**(70 mg, 수율: 45%)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 336.0 $[M+H]^+$.

[1213] **4. 목표물 I-269의 합성**



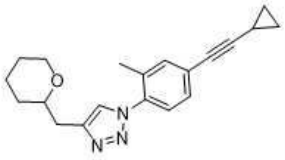
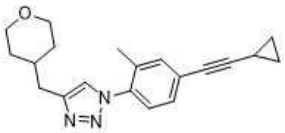
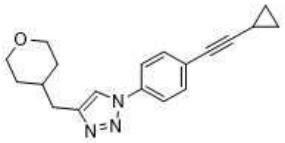
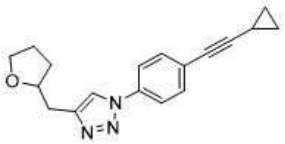
[1214]

[1215] CAN/H_2O(10 mL/1mL) 중의 **9.5**(70 mg, 0.21 mmol), 에티닐사이클로프로판(40 mg, 0.60 mmol), X-Phos(10 mg) 및 Cs_2CO_3(324 mg, 1.0 mmol)의 교반 용액에 $PdCl_2(ACN)_2$(10 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EA(10 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-269**(28 mg, 수율: 42%)를 회백색 고체로 얻었다.

[1216] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1217] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

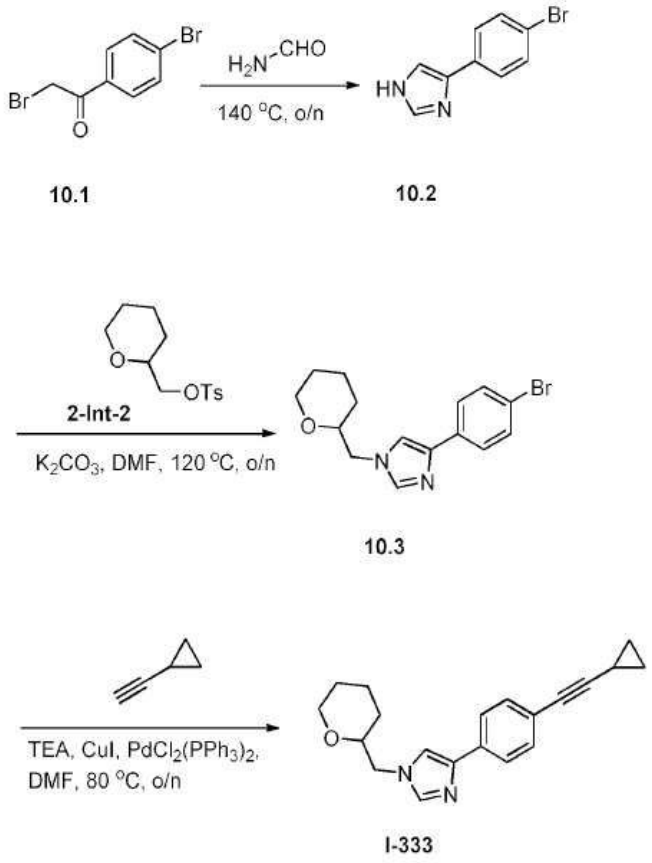
표 10

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-402		322.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 3H), 1.20-1.26 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-269		322.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.27 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 3H), 1.19-1.29 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H).
I-294		308.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.37 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (ttt, J = 10.9, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H).
I-295		294.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.9, 4.9 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J = 15.0, 7.2, 0.6 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 2H).

[1218]

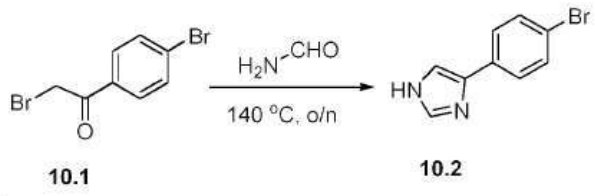
[1219] 실시예 10: I-333의 합성

[1220] I-333의 합성 계획



[1221]

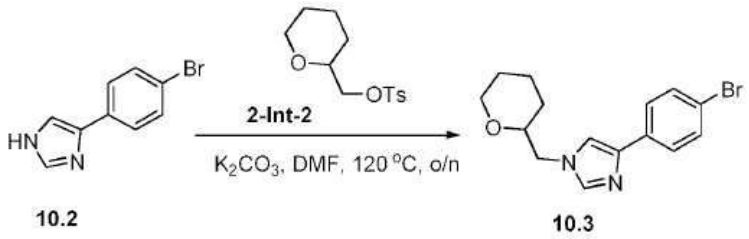
[1222] 1. 중간체 10.2의 합성



[1223]

[1224] (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 포름아미드(30 mL) 중의 **10.1**(5.00 g, 18.11 mmol)의 용액을 140℃에서 8시간 동안 교반하였다. 현탁액을 $NaHCO_3$(수성)으로 희석하고, EtOAc(30 mL x 3)을 사용하여 추출하고, NaCl(수성)으로 세척하고, 농축하고, 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 **10.2**(3.5 g, 87% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 223.1 $[M+H]^+$.

[1225] 2. 중간체 10.3의 합성

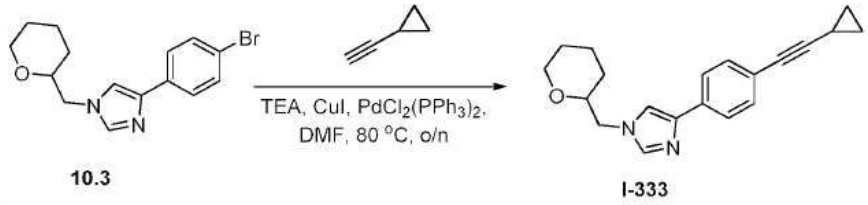


[1226]

[1227] DMF(6 mL) 중의 **10.2**(500 mg, 2.25 mmol) 및 **2-Int-2**(730 mg, 2.71 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(466 mg, 3.37 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(15 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 유기 층을 NaCl(수성)으로 세척하고 농축하였다. 잔여물을

플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:2)로 정제하여 **10.3**(600 mg, 69% 수율)을 황색 오일로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.33-1.46 (m, 4H), 1.09-1.18 (m, 1H).

[1228] **3. I-333의 합성**



10.3 **I-333**

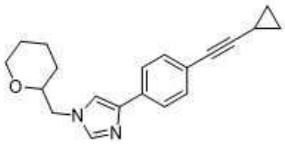
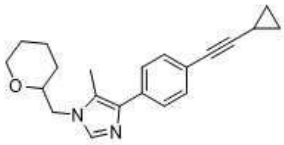
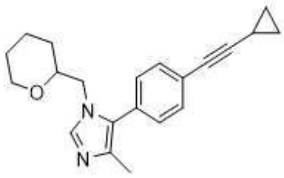
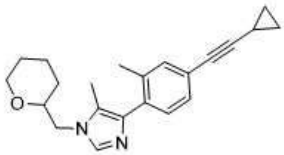
[1229]

[1230] DMF(10 mL) 중의 **10.3**(300 mg, 0.94 mmol), 에티닐사이클로프로판(186 mg, 2.81 mmol), CuI(18 mg, 0.09 mmol) 및 TEA(0.39 mL, 2.81 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(66 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(25 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 유기 층을 NaCl(수성)으로 세척하고, 농축하였다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-333**(60 mg, 21% 수율)을 분홍색 오일로 얻었다.

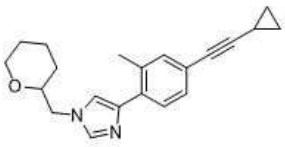
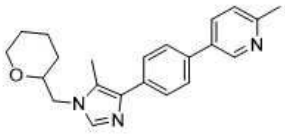
[1231] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1232] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

표 11

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-333		307.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85-4.05 (m 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.38-1.58 (m, 5H), 1.12-1.18 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).
I-334		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 5H), 1.22-1.35 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 4H).
I-335		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.27-1.54 (m, 5H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.80-0.93 (m, 4H).
I-339		335.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86-3.98 (m, 3H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.40-1.61 (m, 5H), 1.16-1.23 (m, 1H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H).

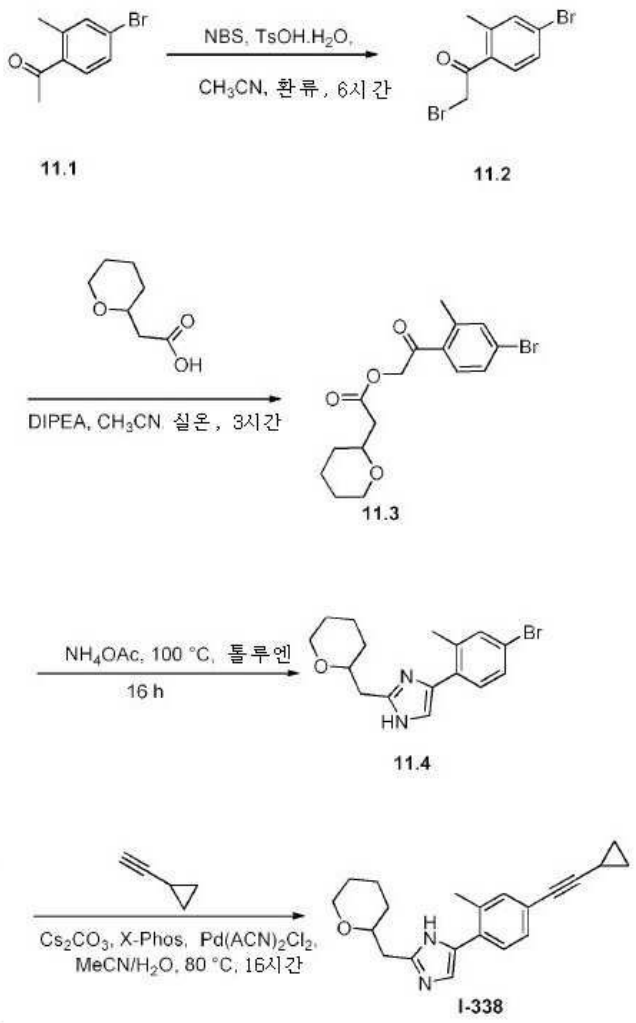
[1233]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-341		321.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.4 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 14.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.37-1.58 (m, 5H), 1.13-1.19 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).
I-340		348.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.24-1.36 (m, 1H).

[1234]

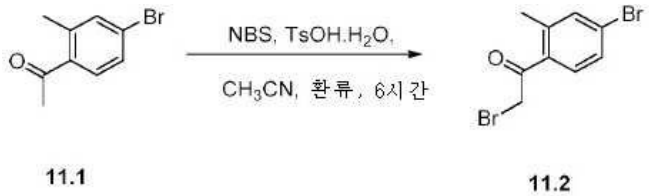
[1235] 실시예 11: I-338의 합성

[1236] I-338의 합성 계획



[1237]

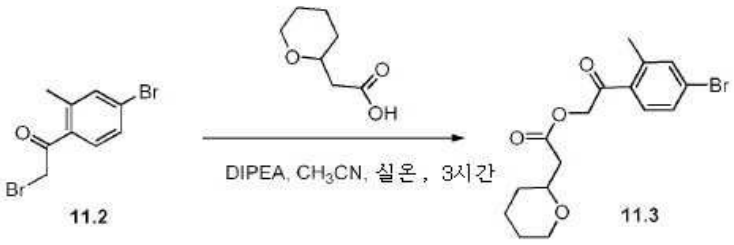
[1238] 1. 중간체 11.2의 합성



[1239]

[1240] CH_3CN(20 mL) 중의 화합물 **11.1**(636 mg, 3.0 mmol) 및 NBS(587 mg, 3.3 mmol)의 혼합물에 $TsOH \cdot H_2O$(570 mg, 3.0 mmol)를 첨가하고, 6시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, H_2O(40 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 10/1)로 정제하여 **11.2**(770 mg, 수율: 88%)를 백색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

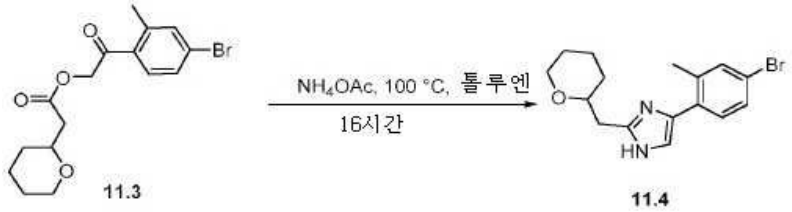
[1241] **2. 중간체 11.3의 합성**



[1242]

[1243] CH_3CN(20 mL) 중의 화합물 **11.2**(580 mg, 2.0 mmol)와 2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산(288 mg, 2.0 mmol)의 혼합물에 DIPEA(774 mg, 6.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 6/1)로 정제하여 **11.3**(600 mg, 수율: 85%)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 355.1 $[M+H]^+$.

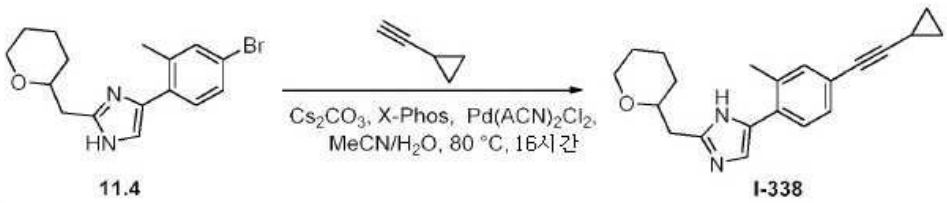
[1244] **3. 중간체 11.4의 합성**



[1245]

[1246] 톨루엔(15 mL) 중의 **11.3**(300 mg, 0.9 mmol)과 NH_4OAc(776 mg, 12.7 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 5/1, 3/1)로 정제하여 **11.4**(110 mg, 수율: 39%)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 335.0 $[M+H]^+$.

[1247] **4. I-338의 합성**



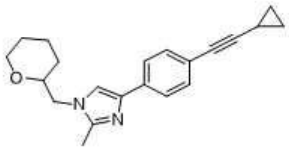
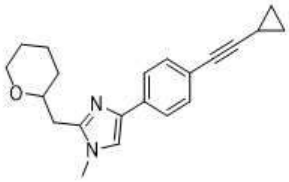
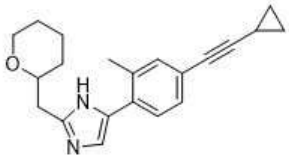
[1248]

[1249] MeCN(6 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 **11.4**(110 mg, 0.3 mmol), 에티닐사이클로프로판(119 mg, 2.0 mmol), X-phos(15 mg, 0.03 mmol), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II)(8 mg, 0.03 mmol) 및 탄산세슘(213 mg, 0.7 mmol)의 용액, 반응 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열하고, 실온으로 냉각하고, EtOAc(10 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 유기 상을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(석유/에틸 아세테이트 = 3/1)에 이어 분취-HPLC로 정제하여 **I-338**(15 mg, 수율: 14%)을 회색 고체로 얻었다.

[1250] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1251] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

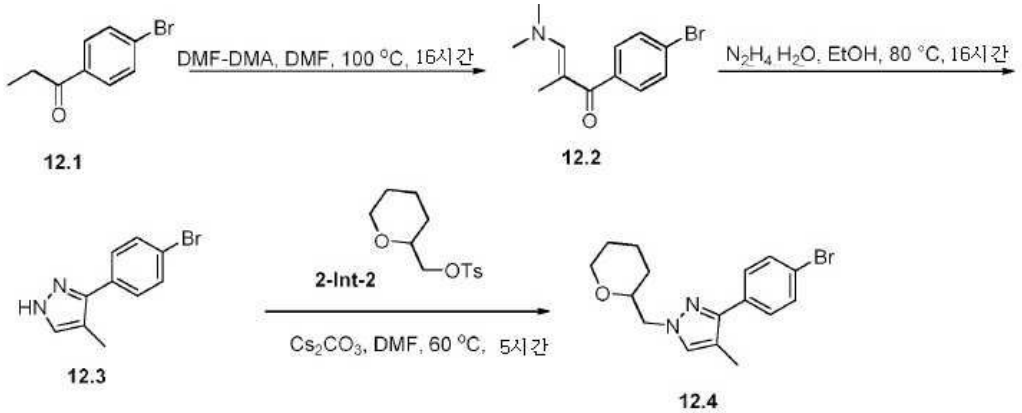
표 12

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-336		321.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84-3.95 (m, 3H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.23-1.77 (m, 1H), 0.88 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.72 (d, J = 2.0 Hz, 2H).
I-337		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.43-1.44 (m, 3H), 1.24-1.31 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H) , 0.70-0.74 (m, 2H).
I-338		321.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (br, 1H), 7.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 3H) , 1.21-1.26 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).

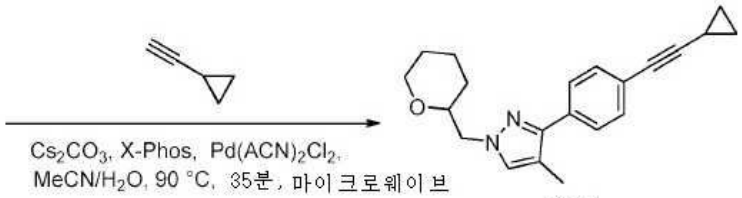
[1252]

[1253] 실시예 12: I-316의 합성

[1254] I-316의 합성 계획



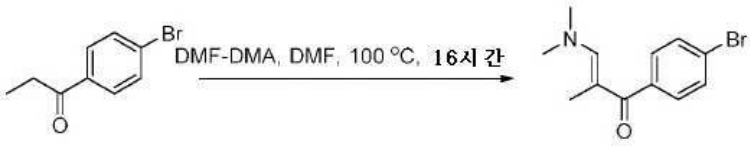
[1255]



I-316

[1256]

[1257] 1. 중간체 12.2의 합성

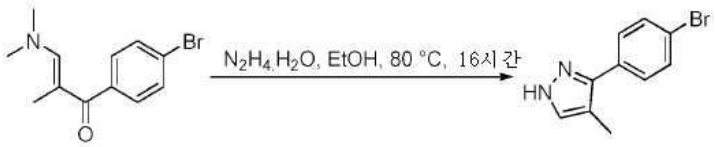


12.1 12.2

[1258]

[1259] DMF(10 mL) 중의 **12.1**(852 mg, 4.0 mmol)의 용액에 DMF-DMA(952 mg, 8.0 mmol)을 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜서 **12.2**(800 mg, 수율: 75%)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 267.8 $[M+H]^+$

[1260] 2. 중간체 12.3의 합성

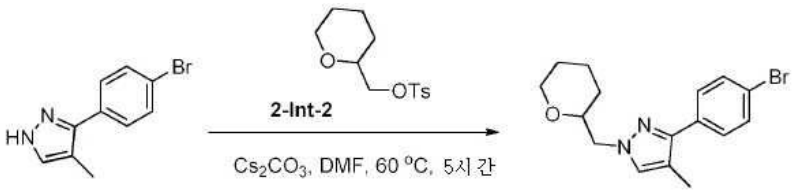


12.2 12.3

[1261]

[1262] EtOH(10 mL) 중의 **12.2**(800 mg, 2.99 mmol)의 용액에 $N_2H_4 \cdot H_2O$(746 mg, 14.93 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(30 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/1)로 정제하여 **12.3**(660 mg, 94% 수율)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 236.9 $[M+H]^+$

[1263] 3. 중간체 12.4의 합성

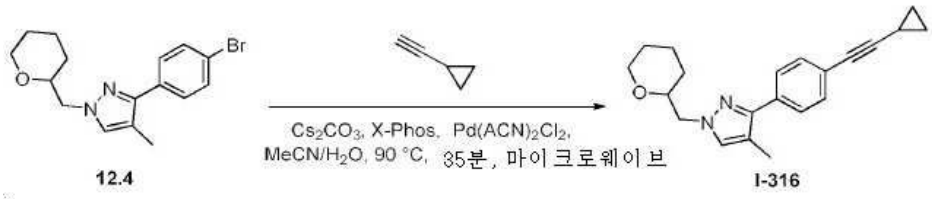


12.3 12.4

[1264]

[1265] DMF(15 mL) 중의 **12.3**(501 mg, 2.1 mmol)과 Cs_2CO_3(1374 mg, 4.2 mmol)의 혼합물에 **2-Int-2**(573 mg, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반한 다음, H_2O(30 mL)로 희석하고, EtOAc(25 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/3)로 정제하여 **12.4**(500 mg, 71% 수율)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 334.9 $[M+H]^+$.

[1266] **4. I-316의 합성**



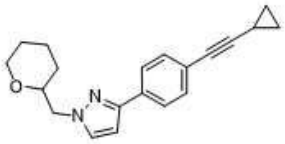
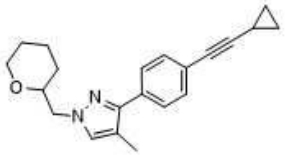
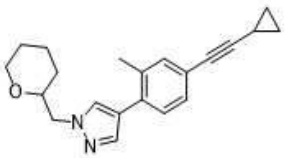
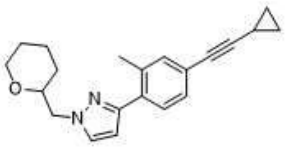
[1267]

[1268] MeCN/H_2O(3/1, 4 mL) 중의 **12.4**(200 mg, 0.6 mmol), Cs_2CO_3(585 mg, 1.8 mmol), X-phos(28 mg, 0.06 mmol)와 $Pd(ACN)_2Cl_2$(15 mg, 0.06 mmol)의 혼합물에 에티닐사이클로프로판(237 mg, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 조건 하에 90℃에서 35분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EtOAc(10 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-316**(70 mg, 36% 수율)을 회색 고체로 얻었다.

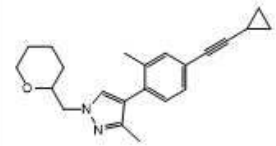
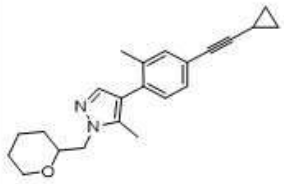
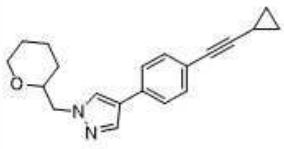
[1269] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1270] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

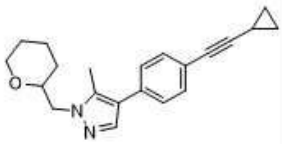
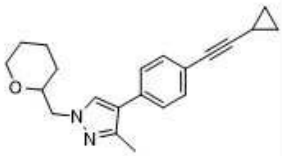
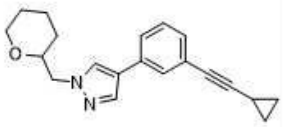
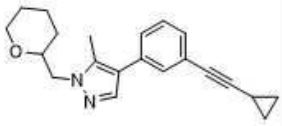
표 13

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-321		307.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.7.74 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.38-1.49 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-316		321.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 3H), 1.16-1.19 (m, 1H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).
I-324		321.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.39-1.57 (m, 5H), 1.17-1.23 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).
I-325		321.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.39-1.56 (m, 5H), 1.14-1.23 (m,

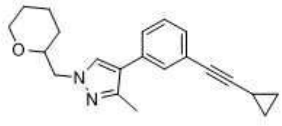
[1271]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz)
			1H), 0.82-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).
I-326		335.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 5H), 1.15-1.18 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).
I-327		335.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 3.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.68 (br, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 5H), 1.18-1.19 (m, 1H), 0.87-0.89 (m, 2H), 0.72-0.73 (m, 2H).
I-317		307.1	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.70 (dddd, J = 11.2, 6.6, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60-1.41 (m, 5H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.94-0.94 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H)

[1272]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-318		321.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.73 (dddd, J = 11.6, 7.0, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (td, J = 11.6, 2.7, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 5H), 1.38-1.22 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 2H)
I-319		321.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.69 (dddd, J = 11.3, 6.8, 5.0, 2.1 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.77-1.40 (m, 5H), 1.37-1.19 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H)
I-320		307.1	%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 4.06-3.91 (m, 1H), 3.69 (dtt, J = 8.4, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 5H), 1.38-1.16 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.84-0.75 (m, 2H)
I-322		321.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.12 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 3.93 (ddd, 11.5, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (dddd, 11.5, 7.0, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.64-1.39 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)

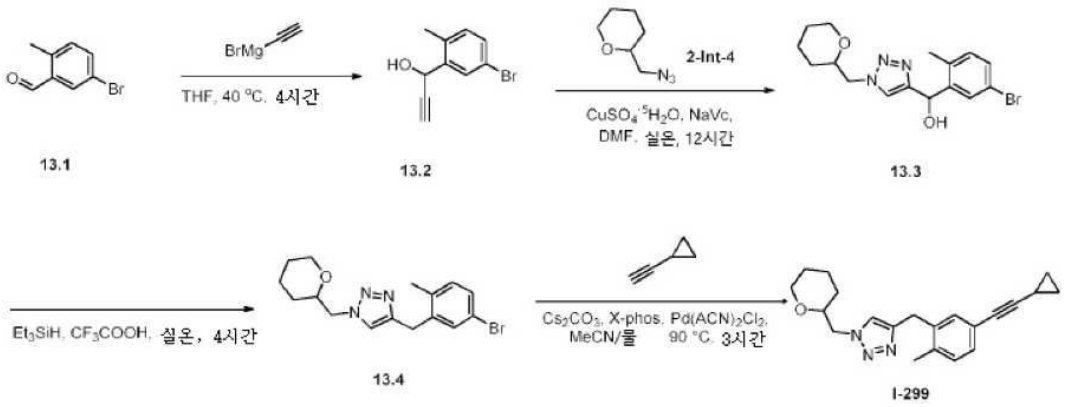
[1273]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-323		321.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 3H), 4.05 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (dt, J = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.69 (dtd, J = 11.3, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 5H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)

[1274]

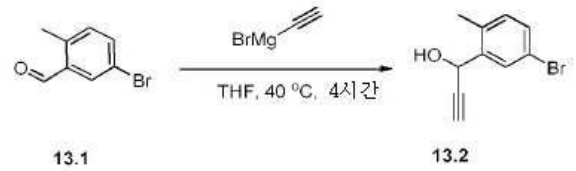
[1275] 실시예 13: I-299의 합성

[1276] **I-299의 합성 계획**



[1277]

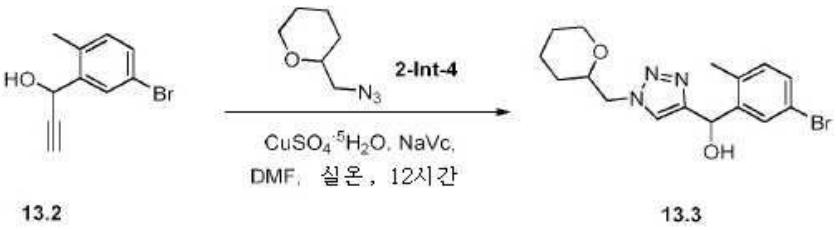
[1278] **1. 중간체 13.2의 합성**



[1279]

[1280] THF(15 mL) 중의 **13.1**(1.20 g, 6.03 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 에티닐마그네슘 브로마이드(15 mL, 7.50 mmol)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하고, NH_4Cl(10 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, DCM(20 mL × 2)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **13.2**(1.0 g, 수율: 74%)를 갈색 오일로 얻었다.

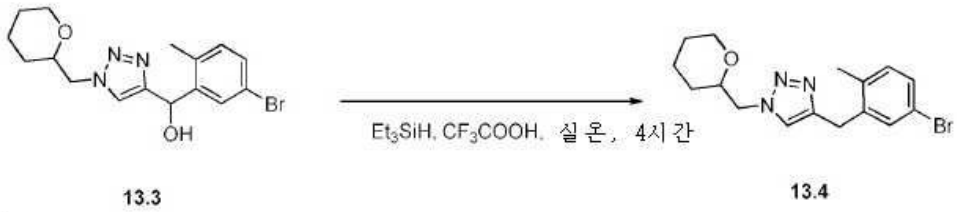
[1281] **2. 중간체 13.3의 합성**



[1282]

[1283] DMF(15 mL) 중의 **13.2**(500 mg, 2.22 mmol) 및 **2-Int-4**(313 mg, 2.22 mmol)의 교반 용액에 수(1 mL) 중 $CuSO_4 \cdot H_2O$(111 mg, 0.44 mmol) 및 수(1 mL) 중 아스코르브산나트륨(176 mg, 0.88 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, DCM(20 mL x 2)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **13.3**(600 mg, 수율: 73%)을 황색 고체로 얻었다.

[1284] **3. 중간체 13.4의 합성**

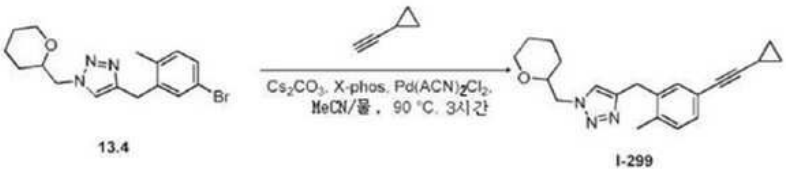


13.3 13.4

[1285]

[1286] CF_3COOH(5 mL) 중의 **13.3**(400 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란(380 mg, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, DCM(20 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **13.4**(300 mg, 수율: 78%)를 황색 오일로 얻었다.

[1287] **4. 목표물 I-299의 합성**



13.4 I-299

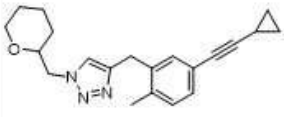
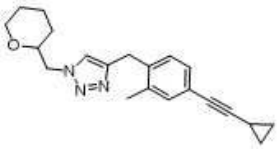
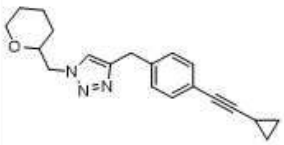
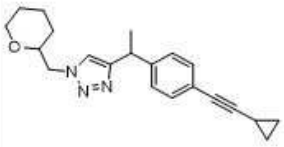
[1288]

[1289] CH_3CN(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중의 **13.4**(200 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(371 mg, 1.14 mmol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$(20 mg) 및 X-phos(40 mg)를 첨가한 다음, 아르곤으로 (3회) 다시 채웠다. 생성된 현탁액에 에티닐 사이클로프로판(75 mg, 1.14 mmol)을 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, DCM(10 mL x 2)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-299**(75 mg, 수율: 39%)를 백색 고체로 얻었다.

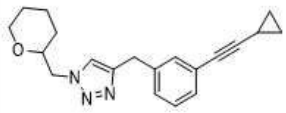
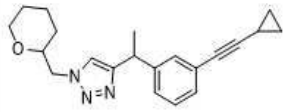
[1290] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1291] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

표 14

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-299		336.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 4.26 -4.37 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.81 -3.84 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.40 -1.58 (m, 5H), 1.10-1.14 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.66 -0.70 (m, 2H).
I-300		336.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 4.24-4.36 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.60 -3.64 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.38-1.57 (m, 5H), 1.10 -1.13 (m, 1H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 1H).
I-298		322.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.35 (ddd, J = 11.5, 8.6, 6.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.43 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H).
I-313		336.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)

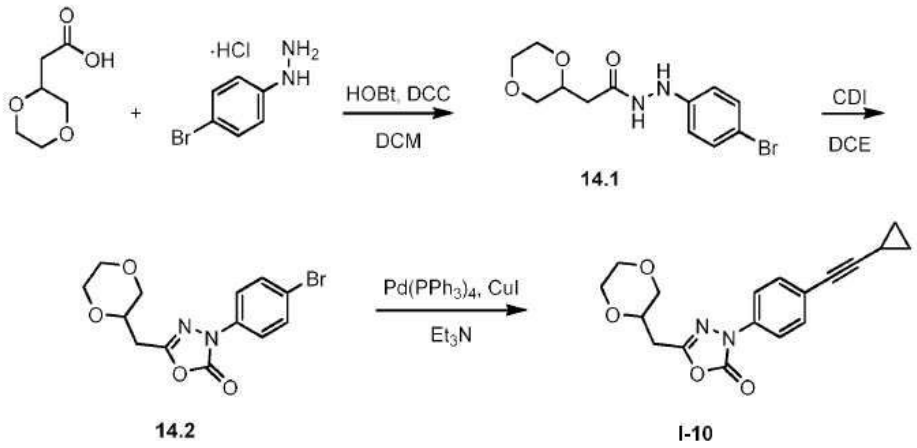
[1292]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-301		322.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 14.4, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H).
I-302		336.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.68-1.64 (2 X d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 4H), 1.26-1.12 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H).

[1293]

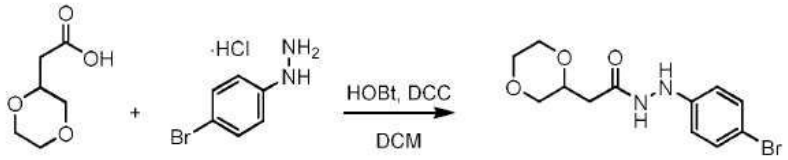
[1294] 실시예 14: I-10의 합성

[1295] I-10의 합성 계획



[1296]

[1297] 1. 중간체 *N'*-(4-브로모페닐)-2-(1,4-디옥산-2-일)아세토히드라지드(14.1)의 합성

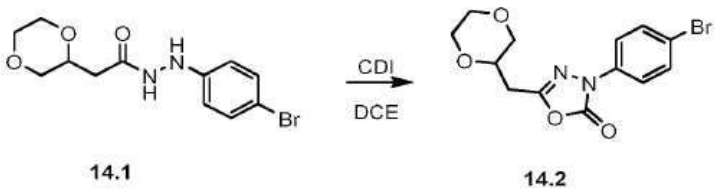


[1298]

[1299] 0℃에서, (4-브로모페닐)하이드라진 염산염(224 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.)을 DCM(5 mL) 중의 2-(1,4-디옥산-2-일)아세트산(146 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.), 하이드록시벤조트리아졸(189 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.)과 *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드(248 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. DCM 및 1N HCl을 첨가하고, 유기 층이 분리되고, 1N HCl

및 염수로 2회 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 30-100% EtOAc) 상에서 정제하여 *N'*-(4-브로모페닐)-2-(1,4-디옥산-2-일)아세토하이드라지드(**14.1**)를 베이지색 고체(84mg, 27%)로 얻었다.

[1300] **2. 중간체 5-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-3-(4-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(*3H*)-온(14.2)의 합성**

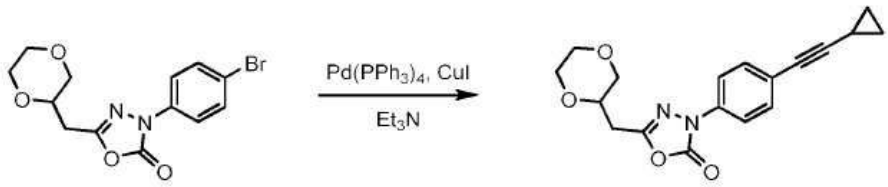


14.1 **14.2**

[1301]

[1302] 1,1'-카보닐디이미다졸(65 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq.)을 DCE(3 mL) 중의 *N'*-(4-브로모페닐)-2-(1,4-디옥산-2-일)아세토하이드라지드(**14.1**, 84 mg, 0.267 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 30-100% EtOAc) 상에서 정제하여 5-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-3-(4-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(*3H*)-온(**14.2**)을 황색 고체(29 mg, 32%)로 얻었다.

[1303] **3. 5-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-3-(4-(사이클로프로필에티닐)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(*3H*)-온(I-10)의 합성**



14.2 **I-10**

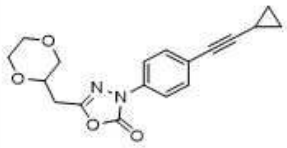
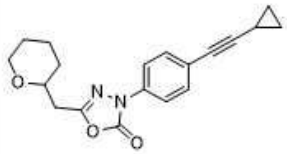
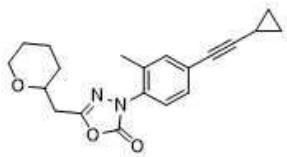
[1304]

[1305] 사이클로프로필아세틸렌(104 μL, 1.23 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(1.2 mL) 중의 5-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-3-(4-브로모페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온, **14.2**(42 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(14 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.) 및 CuI(5 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 용액에 첨가하였다. 5분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 20-100% EtOAc) 상에서 정제하여 5-((1,4-디옥산-2-일)메틸)-3-(4-사이클로프로필에티닐)페닐)-1,3,4-옥사디아졸-2(*3H*)-온(**I-10**)을 황색 고체(34 mg, 85%)로 얻었다. Mp 64-70℃.

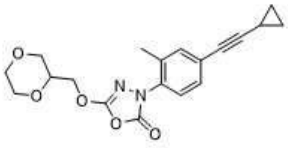
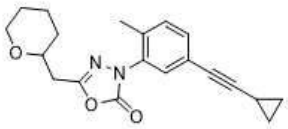
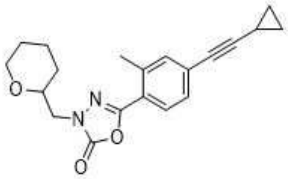
[1306] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1307] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

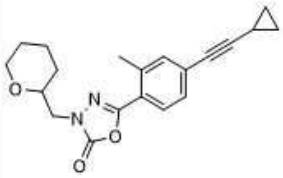
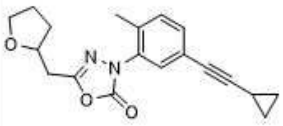
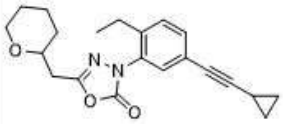
표 15

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-10		327.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.02 (dtd, J = 10.5, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.4, 10.4, 3.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 15.4, 8.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 15.4, 5.1 Hz, 1H), 1.45 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.87 (dtd, J = 8.5, 5.6, 2.7 Hz, 2H), 0.81 (tt, J = 5.2, 2.6 Hz, 2H).
I-11		325.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.72 (dddd, J = 10.4, 7.9, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 15.1, 4.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.33 (m, 5H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.80 (tt, J = 5.2, 2.4 Hz, 2H).
I-12		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.73 (dddd, J = 10.4, 7.5, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.55 (td, J = 13.2, 12.6, 3.5 Hz, 3H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 0.88 (dtd, J = 9.2, 6.7, 5.8, 3.1 Hz, 2H), 0.81 (tt, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H).

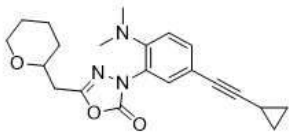
[1308]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-13		356.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 4H), 3.66 (td, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.4, 10.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.45 (tt, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 0.89 (ddt, *J* = 8.2, 5.7, 3.0 Hz, 2H), 0.81 (tt, *J* = 5.3, 3.1 Hz, 2H).
I-14		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.72 (dtd, *J* = 10.0, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 15.2, 5.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (dd, *J* = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).
I-15		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.72 (tdd, *J* = 11.2, 5.4, 3.1 Hz, 2H), 3.39 (td, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.31 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H).

[1309]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-16		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.72 (dddd, J = 12.6, 8.0, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 3.39 (td, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 3H), 1.48 - 1.30 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).
I-17		325.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.92 (dt, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (ddd, J = 12.3, 7.8, 6.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.72 (m, 2H).
I-20		353.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.45 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 15.2, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.77 (qd, J = 4.9

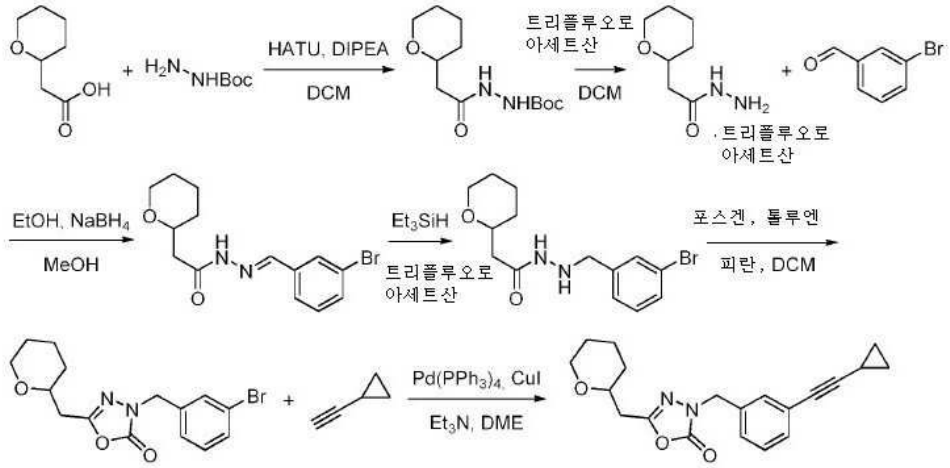
[1310]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
			, 2.1 Hz, 2H).
I-403		368.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.43 (td, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 7H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 0.92 - 0.79 (m, 2H), 0.79 - 0.70 (m, 2H)

[1311]

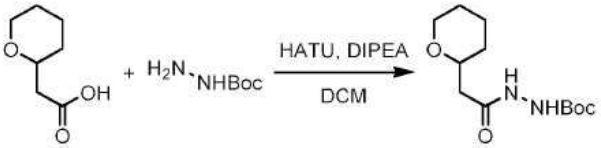
[1312] 실시예 15: I-18의 합성

[1313] I-18의 합성 계획



[1314]

[1315] 1. 중간체 *tert*-부틸 2-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세틸)-하이드라진-1-카복실레이트의 합성

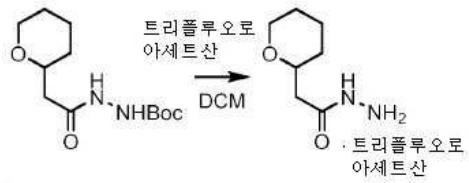


[1316]

[1317] 0℃에서, DIPEA(1.81 mL, 10.4 mmol, 3.0 eq,)을 디클로로메탄(14 mL) 중의 2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세트산(500 mg, 3.47 mmol, 1.0 eq.), *tert*- 부틸 하이드라진카복실레이트(687 mg, 5.20 mmol, 1.5 eq.)와 HATU(1.58 g, 10.4 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, H_2O 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 10-80% EtOAc) 상에서 정제하여 불순한 물질을 얻었고, 이

것을 그대로 다음 단계에 사용하였다.

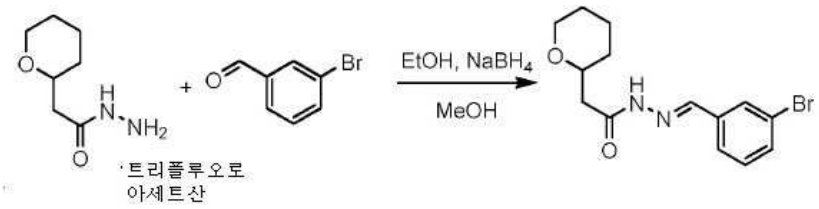
[1318] **2. 중간체 2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드, 트리플루오로아세트산 염의 합성**



[1319]

[1320] 트리플루오로아세트산(4 mL)을 디클로로메탄(10 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세틸)하이드라진-1-카복실레이트(896 mg, 3.47 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축하고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.

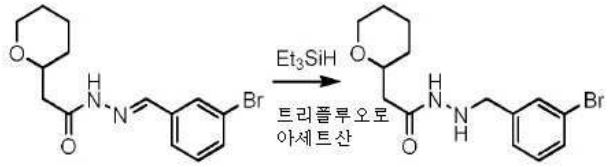
[1321] **3. 중간체 (*E,Z*)-N'-(3-브로모벤질리덴)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드의 합성**



[1322]

[1323] 3-브로모벤즈알데하이드(0.80 mL, 6.94 mmol, 2.0 eq.)를 에탄올(7 mL) 중의 2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드 트리플루오로아세트산 염(944 mg, 3.47 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 메탄올(7 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 수소화붕소나트륨(394 mg, 10.4 mmol, 3.0 eq.)을 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 다시 수소화붕소나트륨(394 mg, 10.4 mmol, 3.0 eq.)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄에 용해시키고, H_2O을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, **여과하고 농축하였다**. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 10-80% EtOAc) 상에서 정제하여 (*E,Z*)-N'-(3-브로모벤질리덴)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드를 백색 고체(729 mg, 65%)로 얻었다.

[1324] **4. 중간체 *N'*-(3-브로모벤질)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드의 합성**



[1325]

[1326] 트리에틸실란(0.72 mL, 4.48 mL, 2 eq.)을 트리플루오로아세트산(3.4 mL) 중의 (*E,Z*)-*N'*-(3-브로모벤질리덴)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드(729 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 20분 동안 교반한 후, 반응물을 수성의 포화 $NaHCO_3$에 천천히 붓고, 디클로로메탄 및 MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 30-90% EtOAc) 상에서 정제하여 *N'*-(3-브로모벤질)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드를 회백색 고체(325 mg, 44%)로 얻었다.

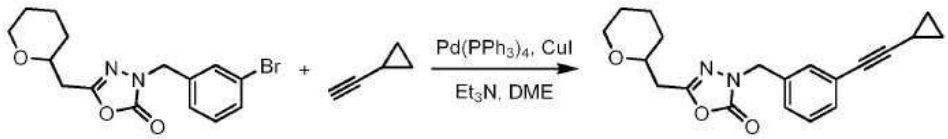
[1327] **5. 중간체 3-(3-브로모벤질)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3*H*)-온의 합성**



[1328]

[1329] 0℃에서, 포스겐 용액(톨루엔 중의 20%, 2.62 mL, 4.97 mmol, 5.0 eq.)을 DCM(7.5 mL) 중의 *N'*-(3-브로모벤질)-2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세토하이드라지드(325 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 MTBE 및 물에 용해시켰다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc) 상에서 정제하여 3-(3-브로모벤질)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3*H*)-온을 무색 오일(327 mg, 94%)로 얻었다.

[1330] **6. 3-(3-(사이클로프로필에티닐)벤질)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3*H*)-온(I-18)의 합성**



I-18

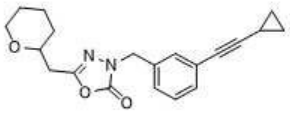
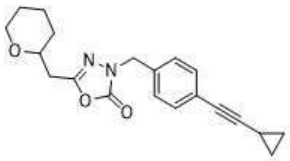
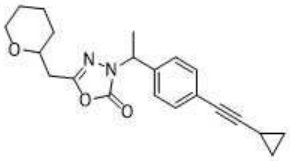
[1331]

[1332] 사이클로프로필아세틸렌(391 μL, 4.61 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(2.3 mL) 및 DME(2.3 mL) 중의 3-(3-브로모벤질)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온(163 mg, 0.461 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(53 mg, 0.046 mmol, 0.1 eq.) 및 CuI(9 mg, 0.046 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 용액에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 3-(3-(사이클로프로필에티닐)벤질)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3*H*)-온(**I-18**)을 주황색 오일(132 mg, 85%)로 얻었다.

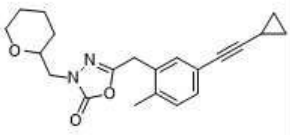
[1333] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1334] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

표 16

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-18		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.64 (dddd, J = 10.2, 7.6, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.23 (m, 1H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).
I-19		339.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.63 (dddd, J = 10.5, 7.7, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 15.1, 7.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.59 - 1.23 (m, 5H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.79 (tt, J = 5.1, 2.8 Hz, 2H). 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).
I-404		353.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.21-5.26 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.43-1.57 (m, 4H), 1.20-1.27 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).

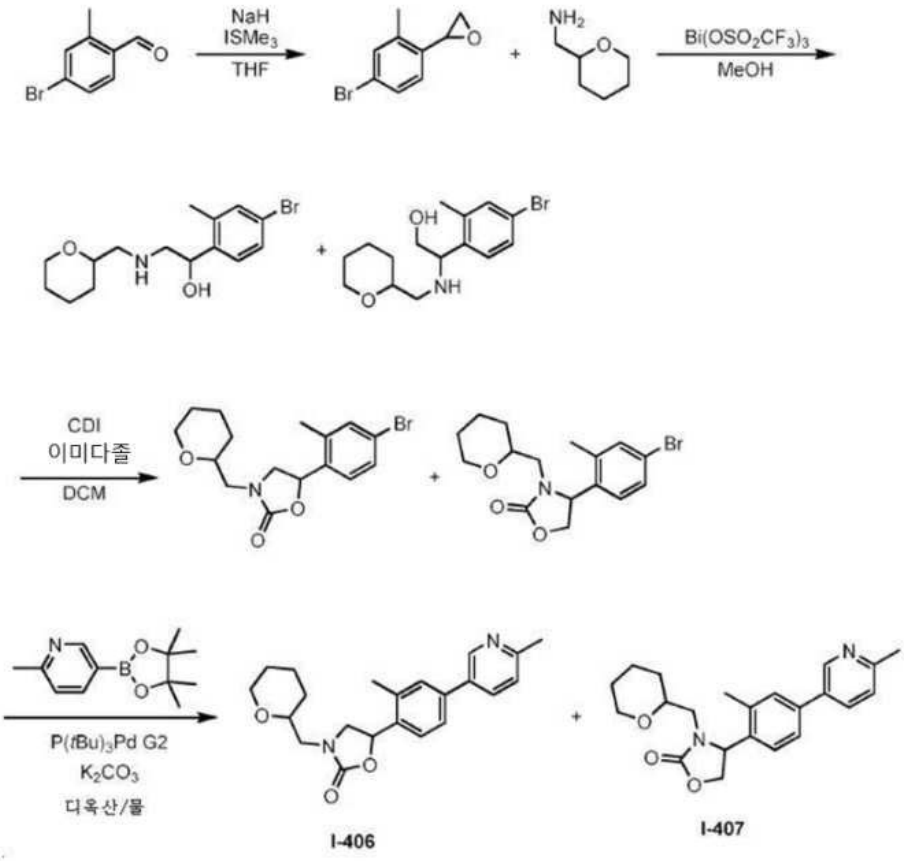
[1335]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-405		353.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.23 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 3H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.76-1.77 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 5H), 1.16-1.22 (m, 1H), 0.85-0.89 (m, 2H), 0.69-0.72 (m, 2H).

[1336]

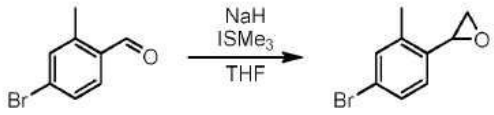
[1337] 실시예 16: I-406 및 I-407의 합성

[1338] I-406 및 I-407의 합성 계획



[1339]

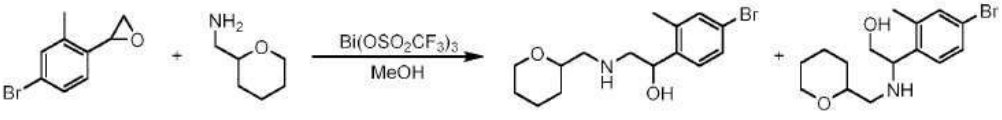
[1340] 1. 중간체 2-(4-브로모-2-메틸페닐)옥시란의 합성



[1341]

[1342] THF(2 mL) 중의 4-브로모-2-메틸벤즈알데하이드(500 mg, 2.46 mmol)의 용액에 수소화나트륨(118 mg, 4.92 mmol) 및 트리메틸설포늄 아이오다이드(1.03 g, 4.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 30분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층이 분리되고, 유기 층을 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하여 미정제 2-(4-브로모-2-메틸페닐)옥시란(500 mg)을 얻었고, 이것을 그대로 다음 단계에 사용하였다. HPLC(방법 C): 1.04분.

[1343] 2. 중간체 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)아미노)에탄올 및 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)아미노)에탄올의 합성

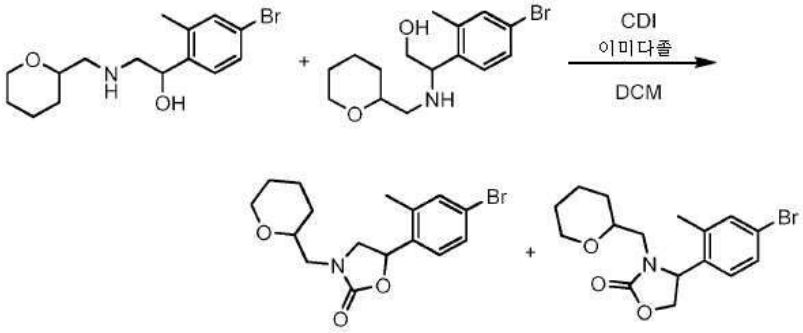


[1344]

[1345] MeOH(4 mL) 중의 2-(4-브로모-2-메틸페닐)옥시란(500 mg, 2.35 mmol)의 용액에 비스무트(Ⅲ) 트리플루오로메탄설포네이트(77.0 mg, 117 umol) 및 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메탄아민(284 mg, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 층이 분리되고, 유기 층을 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 FCC(30 g C18 카트리지, 10 mM AmF 중의 5 내지 40% ACN)로 정제하여 화합물 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)아미노)에탄올(58 mg)과 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)아미노)에탄올(58 mg)의

원하는 혼합물을 얻었다. HPLC(방법 C): 0.85 및 0.90분.

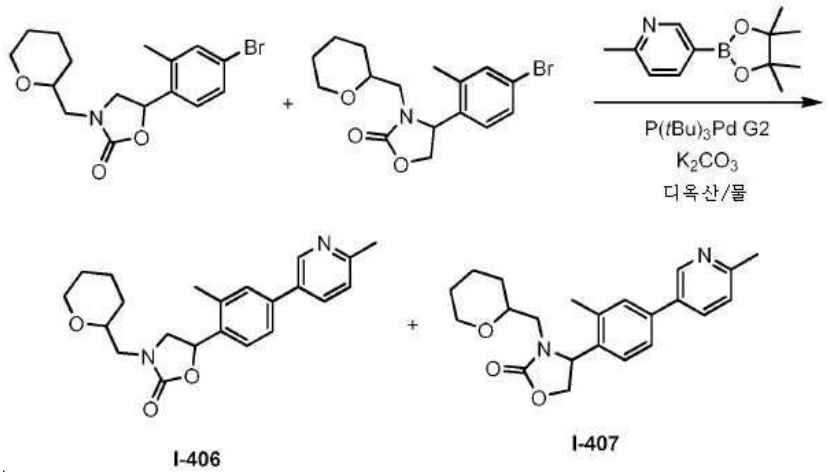
[1346] **3. 중간체 5-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온, 4-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온의 합성**



[1347]

[1348] DCM(504 uL) 중의 1-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)아미노)-에탄올(58.0 mg, 177 umol) 및 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)-메틸)아미노)에탄올(58.0 mg, 177 umol)의 용액에 0℃에서 1,1-카보닐이미다졸(32.2 mg, 194 umol) 및 이미다졸(6.08 mg, 88.3 umol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 30분 동안 교반하고, 염화메틸렌으로 희석하였다. 반응 혼합물을 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고, 역상 FCC(30g C18 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 5 내지 70% ACN)로 정제하여, 이성질체 5-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온(53 mg), 4-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온(53 mg)의 혼합물을 얻었다. HPLC(방법 C): 1.32 및 1.34분.

[1349] **4. 5-(2-메틸-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온(I-406) 및 4-(2-메틸-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온 I-407)의 합성**



[1350]

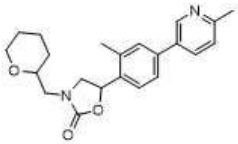
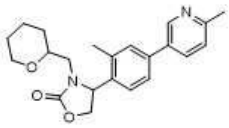
[1351] 마이크로파 바이알에 5-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온(53.0 mg, 150 umol), 4-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온(53.0 mg, 150 umol), K_2CO_3(62.0 mg, 449 umol) 및 2-메틸피리딘-5-보론산, 피나콜 에스테르(51.2 mg, 224 umol)를 채웠다. 그런 다음, 디옥산(389 uL)과 물(43.2 uL)의 탈기시킨 혼합물을 첨가하고, 상기 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 염화암모늄 수용액 사이에 분배하였다. 층이 분리되고, 유기 층을 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 역상 FCC(30 g C18 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 5 내지 70% ACN) 및 역 분취 LC-MS(C18 OBD 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 20 내지 100% ACN)로 정제하여 5-(2-메틸-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온, **I-406**(4.5 mg) 및 4-(2-메틸-4-(6-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)옥사졸리딘-2-온, **I-407**(7.1 mg)을 얻었다.

[1352] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다.

이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1353] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

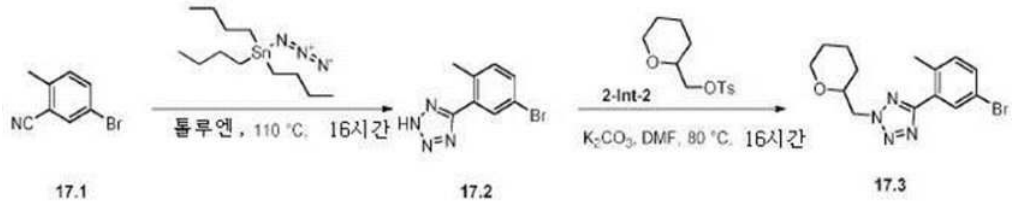
표 17

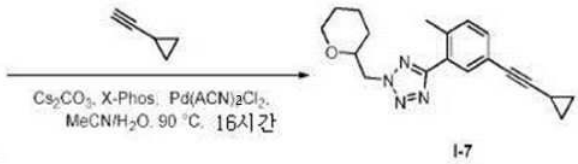
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-406		442.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.73 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 4H), 1.15 - 1.02 (m, 1H).
I-407		325.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.73 (s, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2.5H), 7.32 (d, J = 8.0, 0.5H), 7.28 (d, J = 8.0, 1H), 5.73 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 0.5H), 5.32 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 0.5H), 4.68 (t, J = 8.7 Hz, 0.5H), 4.08 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 0.5H), 3.94 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 0.5H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1.5H), 3.42 - 3.26 (m, 1.5H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 0.5H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 1.5H), 2.38 (s, 1.5H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 1H).

[1354]

[1355] **실시예 17: I-7의 합성**

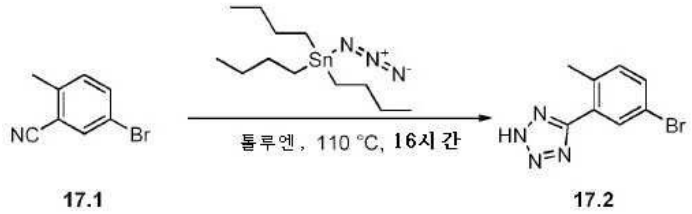
[1356] **I-7의 합성 계획**





[1357]

[1358] **1. 중간체 17.2의 합성**

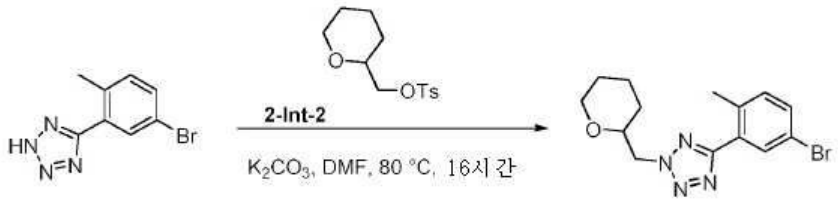


17.1 17.2

[1359]

[1360] 톨루엔(30 mL) 중의 **17.1**(2.2 g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 트리부틸주석 아지드(4.1 g, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 110℃로 가열하고 농축하여 **17.2**(2.5 g, 미정제)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 239.0 $[M+H]^+$.

[1361] **2. 중간체 17.3의 합성**

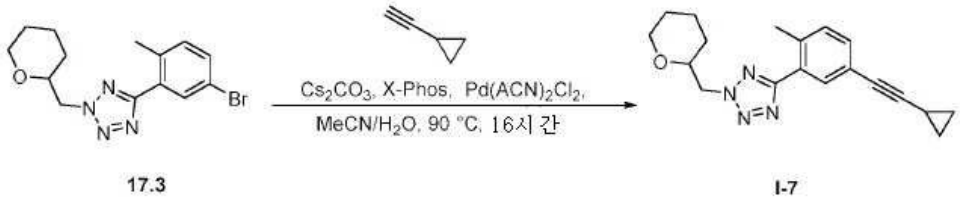


17.2 17.3

[1362]

[1363] 무수 DMF(30 mL) 중의 **17.2**(1.0 g, 4.2 mmol, 미정제) 및 K_2CO_3(1.2 g, 8.4 mmol)의 교반 용액에 **2-Int-2**(1.7 g, 6.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **17.3**(250 mg, 수율: 2단계에 대하여 6.6%)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 337.0 $[M+H]^+$.

[1364] **3. I-7의 합성**



17.3 I-7

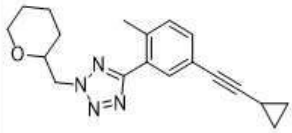
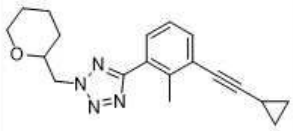
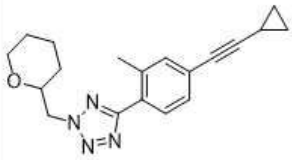
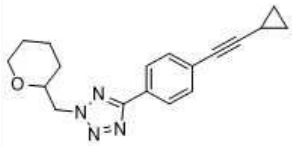
[1365]

[1366] MeCN(30 mL) 중의 **17.3**(200 mg, 0.59 mmol), K_2CO_3(163 mg, 1.18 mmol), 에티닐사이클로프로판(103 mg, 1.53 mmol)의 교반 용액에 X-Phos(48 mg, 0.10 mmol), $Pd(ACN)_2Cl_2$(13 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 분취-HPLC로 정제하여 **I-7**(45 mg, 수율: 23%)을 황색 오일로 얻었다.

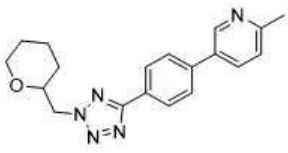
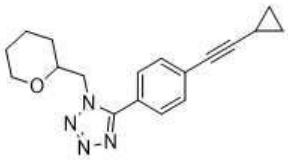
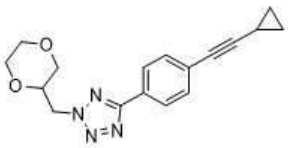
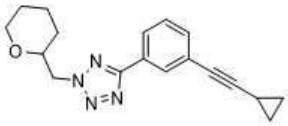
[1367] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1368] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

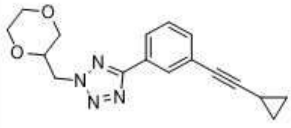
표 18

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-7		323.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.28-1.59 (m, 5H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-8		323.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.41-1.63 (m, 4H), 1.31-1.37 (m, 1H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 2H).
I-9		323.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.40-1.61 (m, 4H), 1.28-1.38 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).
I-1		309.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.33 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 8.9, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.58-1.28 (m, 5H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H).

[1369]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-2		336.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J 13.7, 7.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.74-1.36 (m, 5H).
I-346		309.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.31 (td, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.01-0.86 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)
I-3		311.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17-7.98 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 4.21 (dddd, J = 9.9, 7.5, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 3H), 3.49 (dd, J = 11.6, 9.5 Hz, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H).
I-4		309.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.28-8.13 (m, 1H), 8.05 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.7, 7.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 4.11-3.82 (m, 2H), 3.38 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 2.10-1.83 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.60-1.31 (m, 4H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.82 (tt, J = 5.1, 2.5 Hz, 2H)

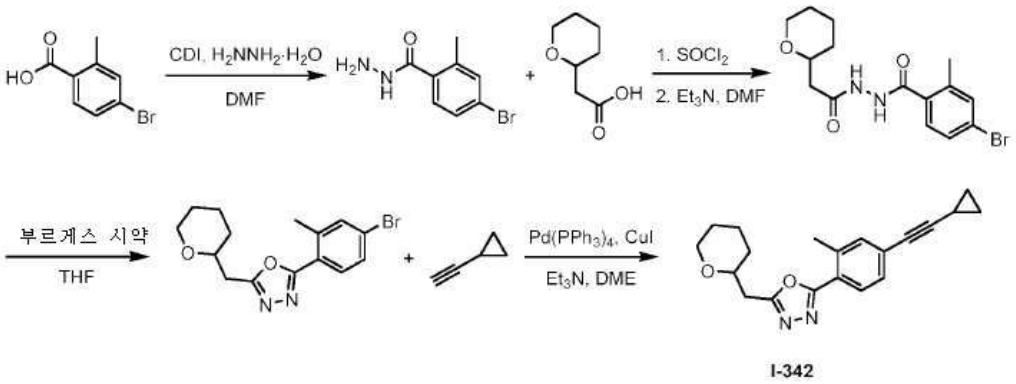
[1370]

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+1H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-6		311.2	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.18 (dt, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 4.21 (dddd, J = 9.8, 7.4, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 3H), 3.49 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 2H)

[1371]

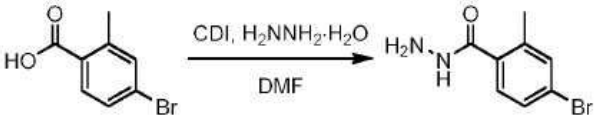
[1372] 실시예 18: I-342의 합성

[1373] **I-342의 합성 계획**



[1374]

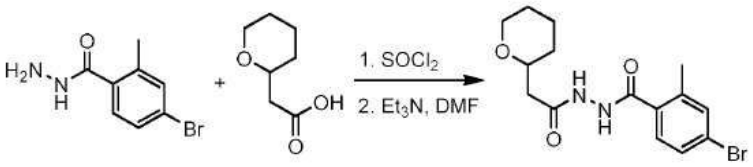
[1375] **1. 중간체 4-브로모-2-메틸벤조하이드라지드의 합성**



[1376]

[1377] 1,1'-카보닐디이미다졸(5.66 g, 34.9 mmol, 1.5 eq.)을 DMF(50 mL) 중의 4-브로모-2-메틸벤조산(5.0 g, 23.3 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 하이드라진 수화물(5.7 mL, 116 mmol, 5.0 eq.)을 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 이것을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 침전물을 여과하여 4-브로모-2-메틸벤조하이드라지드(4.01 g, 75%)를 얻었다.

[1378] **2. 중간체 4-브로모-2-메틸-*N'*-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-아세틸)벤조하이드라지드의 합성**



[1379]

[1380] 2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세트산(755 mg, 5.24 mmol, 1.2 eq.)과 $SOCl_2$(1.4 mL, 21.8 mmol, 5.0 eq.)의 혼합물을 1시간 동안 환류 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 농축하고 DMF(1 mL)에 용해시켰다. 0℃에서, 생성된 용액을 DMF(12 mL) 중의 4-브로모-2-메틸벤조하이드라지드(1.0 g, 4.37 mmol, 1.0 eq.)와 Et_3N(3.04 mL, 21.8 mmol, 5.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, 침전물을 여과하여 4-브로모-2-메틸-*N'*-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)아세틸)벤조하이드라지드를 회백색 고체(1.25 g, 81%)로 얻었다.

[1381] **3. 중간체 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-메틸)-1,3,4-옥사디아졸의 합성**

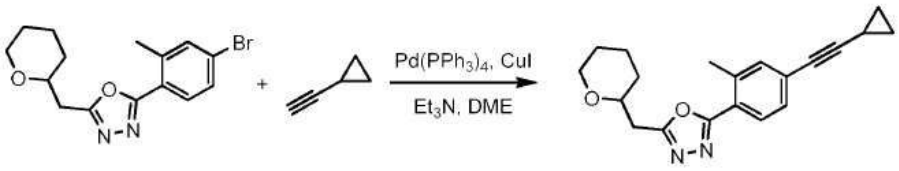


[1382]

[1383] 메틸 *N*-(트리에틸암모늄설포닐)카바메이트[부르게스 시약](101 mg, 0.422 mmol, 1.5 eq.)을 THF(3 mL) 중의 4-브로모-2-메틸-N'-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세틸)벤조하이드라지드(100 mg, 0.282 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 환류 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 농축하고, 잔여물을 MTBE 및 H_2O에 용해시켰다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc) 상에서 정제하여 2-(4-브로모-2-메틸페

닐)-5-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸을 담황색 오일(56 mg, 59%)로 얻었다.

[1384] **4. I-342의 합성**



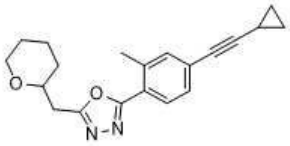
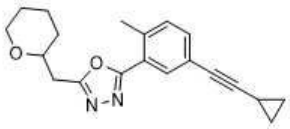
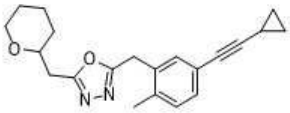
[1385] **I-342**

[1386] 사이클로프로필아세틸렌(138 μL, 1.63 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(0.8 mL) 및 DME(0.8 mL) 중의 2-(4-브로모-2-메틸페닐)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸(55 mg, 0.163 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(19 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.) 및 CuI(3 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 용액에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 2-(4-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸, **I-342**를 주황색 오일(47 mg, 89%)로 얻었다.

[1387] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1388] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

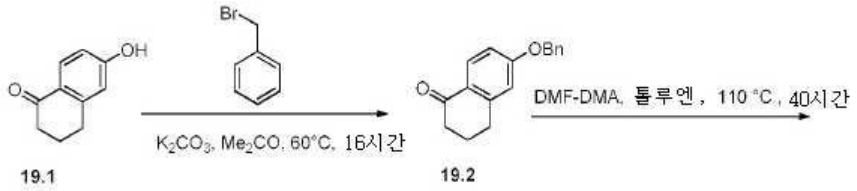
표 19

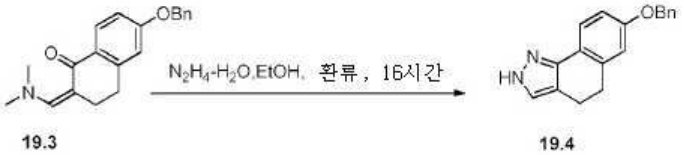
화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-342		323.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.87 (dq, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.61 - 1.36 (m, 5H), 0.90 (ddt, J = 8.3, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 2H)..
I-343		323.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (dddd, J = 10.6, 7.5, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.87 (dq, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.35 (m, 5H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 2H).
I-408		337.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 7.2 Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 5.6 Hz, 15.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.23-1.52 (m, 5H), 0.74-0.80 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H).

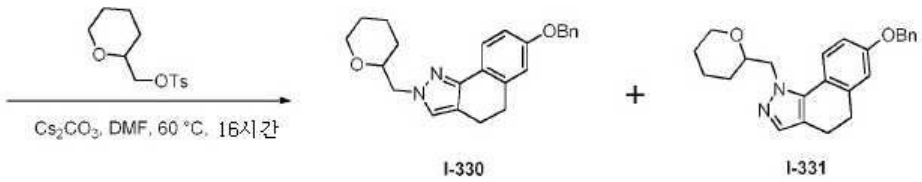
[1389]

[1390] 실시예 19: I-330, I-331, 및 I-328의 합성

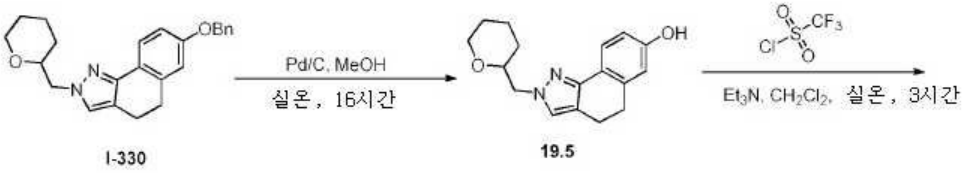
[1391] I-330, I-331, 및 I-328의 합성 계획

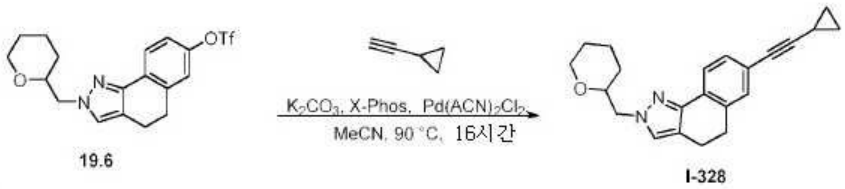






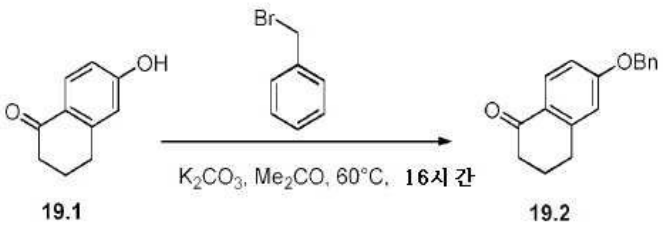
[1392]





[1393]

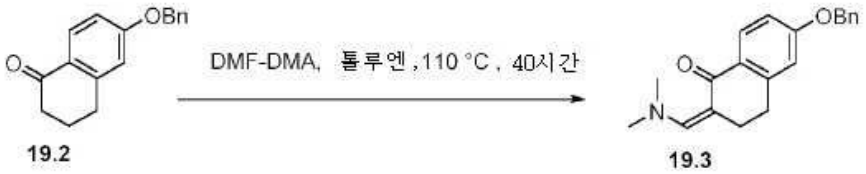
[1394] 1. 중간체 19.2의 합성



[1395]

[1396] 아세톤(100 mL) 중의 **19.1**(1.5 g, 9.2 mmol) 및 K_2CO_3(3.8 g, 27.7 mmol)의 교반 용액에 (브로모메틸)벤젠(2.4 g, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하여 **19.2**(2.0 g, 미정제)를 갈색 오일로 얻었다.

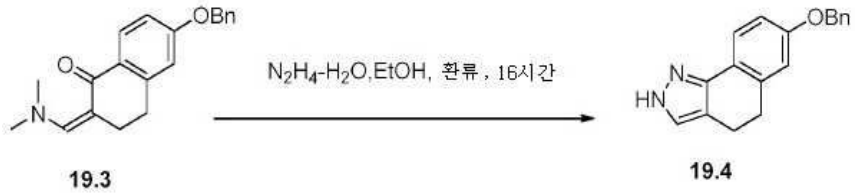
[1397] **2. 중간체 19.3의 합성**



[1398]

[1399] 톨루엔(30 mL) 중의 **19.2**(2.0 g, 7.9 mmol)의 교반 용액에 DMF-DMA(19.0 g, 15.8 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 40시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하여 **19.3**(2.0 g, 미정제)을 갈색 고체로 얻었다.

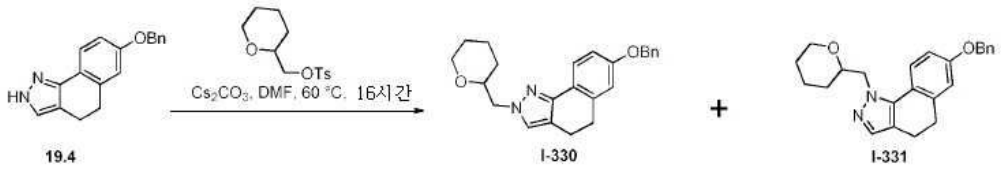
[1400] **3. 중간체 19.4의 합성**



[1401]

[1402] EtOH(30 mL) 중의 **19.3**(2.0 g, 6.5 mmol)의 교반 용액에 N_2H_4-H_2O(4.0 g, 65.0 mmol, 80%)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 농축하고, H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하여 **19.4**(1.6 g, 미정제)를 황색 고체로 얻었다.

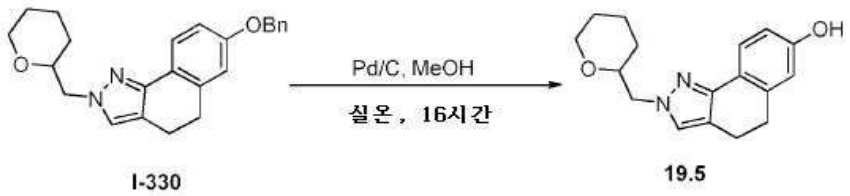
[1403] **4. 중간체/목표물 I-330 및 I-331의 합성**



[1404]

[1405] DMF(50 mL) 중의 **19.4**(1.6 g, 5.8 mmol), Cs_2CO_3(4.7 g, 14.5 mmol)의 교반 용액에 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.9 g, 6.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 CC(실리카 겔, PE/EA = 2:1) 및 키랄-HPLC로 정제하여 **I-330**(1.5 g, 수율: 69%) 및 **I-331**(450 mg, 수율: 21%)을 황색 오일로 얻었다.

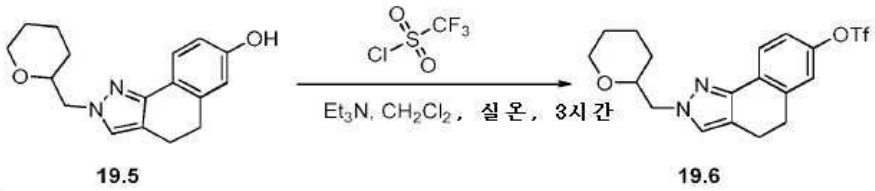
[1406] **5. 중간체 19.5의 합성**



[1407]

[1408] (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, MeOH(20 mL) 중의 **I-330**(1.0 g, 2.67 mmol), Pd/C(활성탄 상의 10% 팔라듐, 400 mg)의 교반 용액을 H_2 분위기(1.0 atm) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수소 가스를 진공에서 제거하고, Ar을 채웠다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 **19.5**(650 mg, 미정제)를 황색 오일로 얻었다.

[1409] **6. 중간체 19.6의 합성**

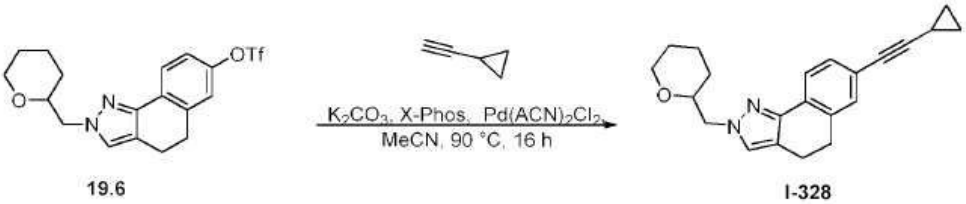


19.5 19.6

[1410]

[1411] CH_2Cl_2(15 mL) 중의 **19.5**(300 mg, 1.06 mmol), 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드(214 mg, 1.27 mmol) 및 Et_3N(268 mg, 2.65 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 **19.6**(450 mg, 미정제)을 황색 오일로 얻었다.

[1412] **7. 목표물 I-328의 합성**



19.6 I-328

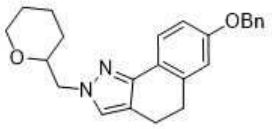
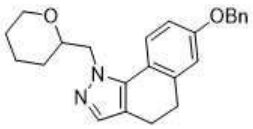
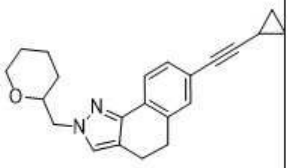
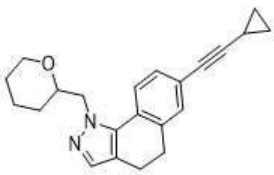
[1413]

[1414] MeCN(20 mL) 중의 **19.6**(200 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 에티닐사이클로프로판(140 mg, 2.1 mmol), K_2CO_3(194 mg, 1.4 mmol), X-Phos(67 mg, 0.14 mmol) 및 $PdCl_2(ACN)_2$(19 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. H_2O(10 mL) 및 EA(20 mL)를 첨가하고, 유기 상을 수집하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-328**(39.5 mg, 수율: 17 %)을 황색 오일로 얻었다.

[1415] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1416] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

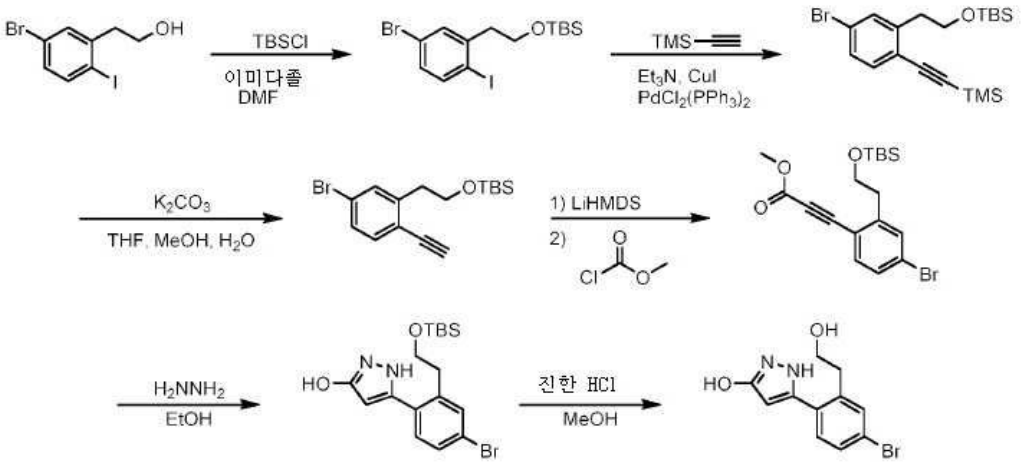
표 20

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-330		375.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 6H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.63-2.67 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 4H), 1.14-1.23 (m, 1H).
I-331		375.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 6H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.53-2.82 (m, 4H), 1.78 (s, 1H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23-1.45 (m, 4H).
I-328		333.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 5H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).
I-329		333.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 4.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.44-1.58 (m, 5H), 1.22-1.34 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).

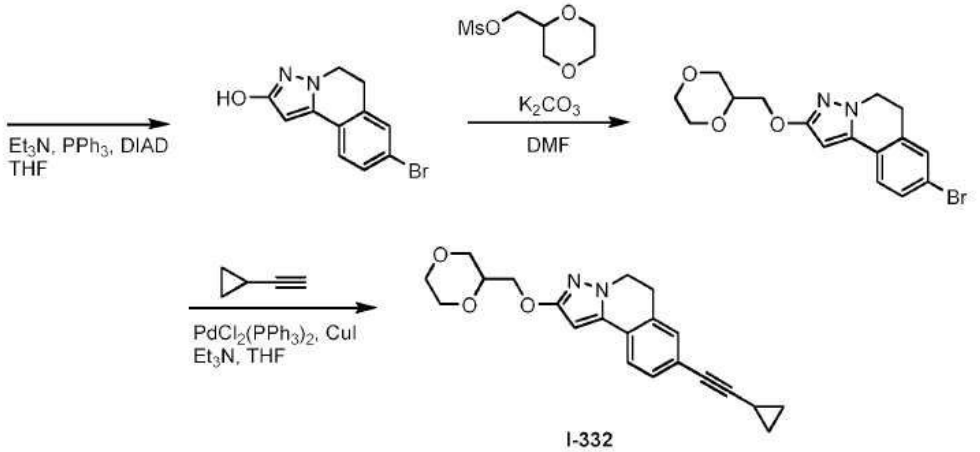
[1417]

[1418] 실시예 20: I-332의 합성

[1419] I-332의 합성 계획



[1420]



I-332

[1421]

[1422] 1. 중간체 (5-브로모-2-아이오도페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란의 합성

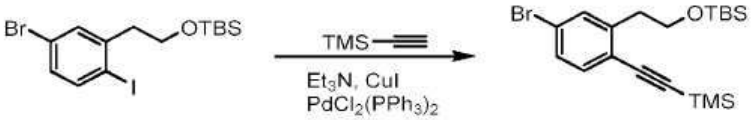


[1423]

[1424] 반응 바이알에 2-(5-브로모-2-아이오도페닐)에탄올(1.40 g, 4.28 mmol) 및 무수 DMF(4.28 mL), 이미다졸(471 mg, 6.85 mmol)에 이어 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.05 g, 6.85 mmol)를 채우고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(15 ml) 및 헵탄(15 ml)으로 희석하고, 반포화 NH_4Cl(2 x 15 ml) 및 물(2 x 15 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 헵탄(1 x 30 ml)과 함께 공동 증발시켜 (5-브로모-2-아이오도페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(1.80 g, 95%)을 무색 오일로 얻었다.

[1425] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 2.45 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.85 (s, *J* = 2.9 Hz, 9H), -0.05 (s, *J* = 3.1 Hz, 6H).

[1426] 2. 중간체 (5-브로모-2-((트리메틸실릴)에티닐)페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란의 합성

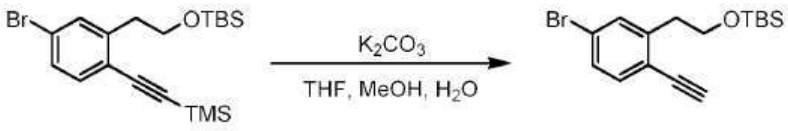


[1427]

[1428] 반응 바이알에 (5-브로모-2-아이오도페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(1.75 g, 3.97 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(84.4

mg, 119 umol), 아이오딘화 구리(I)(22.8 mg, 119 umol)를 채우고, 질소로 플러싱하였다. 무수 THF(7.93 mL)을 첨가하고, 2분 동안 질소로 추가로 탈기시키고, 빙점 조(ice bath)에서 0℃로 냉각하고, 트리에틸아민(1.68 mL, 11.9 mmol) 및 (트리메틸실릴)아세틸렌(623 uL, 4.36 mmol)을 첨가하고, 1분 동안 탈기시키고, 격막 및 질소 풍선으로 덮었다. 반응 혼합물을 18시간에 걸쳐 실온으로 데웠다. 반응 혼합물을 EtOAc(40 ml)로 희석하고, 반포화 NH_4Cl(2 x 30ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 순상 FCC(50 g 카트리지, 헥산 구배에서 0 내지 5% DCM)로 정제하여 (5-브로모-2-((트리메틸실릴)에티닐)페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(1.23 g, 57%)을 연황색 오일로 얻었다. LCMS(C): Rt= 2.65분; 순도 97%, 이온화 없음.

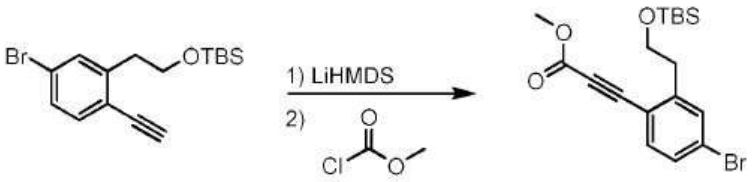
[1429] **3. 중간체 (5-브로모-2-에티닐페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란의 합성**



[1430]

[1431] 반응 바이알에 (5-브로모-2-((트리메틸실릴)에티닐)페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(1.23 g, 2.99 mmol), THF(7.40 mL), H_2O(148 uL), MeOH(7.40 mL) 및 탄산칼륨(413 mg, 2.99 mmol)을 채우고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 반포화 NH_4Cl(20 ml)으로 희석하고, 1:1 EtOAc:헵탄(2 x 25 ml)을 사용하여 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜서 (5-브로모-2-에티닐페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(0.970 g, 96%)을 무색 오일로 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

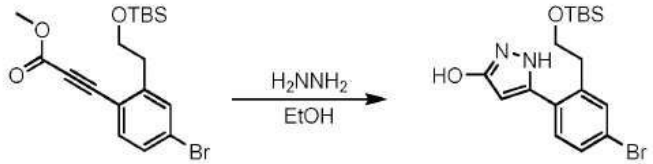
[1432] **4. 중간체 3-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)프로피올레이트의 합성**



[1433]

[1434] 화염 건조시킨 플라스크에 (5-브로모-2-에티닐페네톡시)(*tert*-부틸)디메틸실란(970 mg, 2.86 mmol), 무수 THF(9.53 mL)을 첨가하고, -78℃로 냉각하였다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(4.29 mL, 4.29 mmol)(THF 중의 1M)을 적가하고, 반응 혼합물을 그 온도에서 35분 동안 교반하였다. 메틸 클로로포르메이트(339 uL, 4.34 mmol)를 첨가하고, -78℃에서 30분 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl(5 ml)을 첨가하여 켄칭하였다. 일단 실온으로 데우고, 반응 혼합물을 EtOAc(30 ml)을 사용하여 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여, 메틸 3-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)-프로피올레이트(1.29 g, 미정제)를 미정제 혼합물로 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

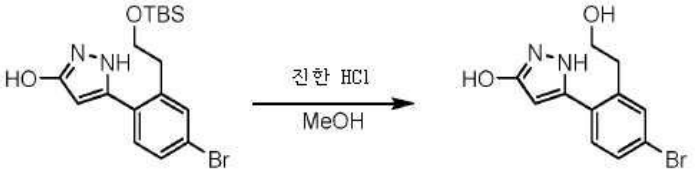
[1435] **5. 중간체 5-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-올의 합성**



[1436]

[1437] 질소 하에 반응 바이알에 메틸 3-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)프로피올레이트(1.18 g, 2.86 mmol), 무수 EtOH(14.3 mL) 및 하이드라진 수화물 용액(302 uL, 5.72 mmol)(60 중량%)을 채우고, 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 헵탄(4 ml)과 함께 공동 증발시키고, 역상 FCC(30 g C18 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 10 내지 70% ACN)로 정제하여 5-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-올(580 mg, 48%)을 황갈색 고체로 얻었다. LCMS(C): Rt=1.96분(M+H)+: 399.2; >98% 순도.

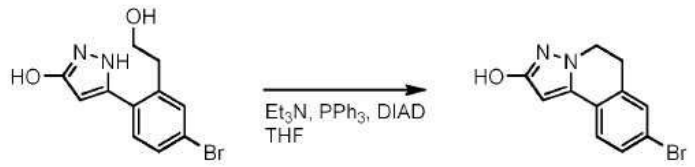
[1438] **6. 중간체 5-(4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-올의 합성**



[1439]

[1440] 플라스크에 5-(4-브로모-2-(2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-올(580 mg, 1.46 mmol), 무수 MeOH(14.6 mL) 및 염산(120 uL, 1.46 mmol)(진한)을 채우고, 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, MeOH 및 헵탄과 함께 공동 증발시켰다. 잔여물을 DCM(15 ml)을 사용하여 분쇄시키고, 여과하여 5-(4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐)-1*H*-피라졸-3-올(445 mg, 미정제)(HCl 염)을 분홍색 고체로 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

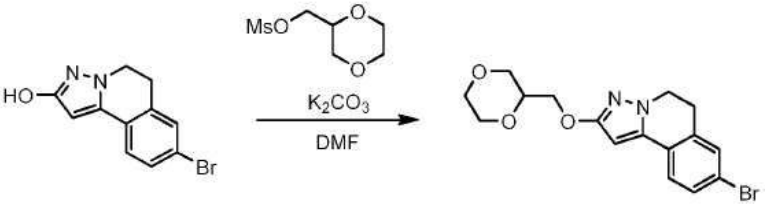
[1441] **7. 중간체 8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린-2-올의 합성**



[1442]

[1443] 반응 바이알에 5-(4-브로모-2-(2-하이드록시에틸)페닐)-1H-피라졸-3-올(400 mg, 1.41 mmol)(HCl 염), 트리페닐포스핀(561 mg, 2.12 mmol), 무수 THF(10.6 mL) 및 트리에틸아민(197 uL, 1.40 mmol)을 채우고, 첨가하고, 빙점 조를 사용하여 0℃로 냉각하고, 디이소프로필-아조디카복실레이트(426 uL, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에 빙점 조를 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 반포화 NH_4Cl(30 ml)으로 희석하고, EtOAc(3 x 15 mL) 및 ($CHCl_3$:IPA(4:1), 25 ml)를 사용하여 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔여물을 4℃에서 MeOH(8 ml)을 사용하여 분쇄시키고, 상청액을 피펫으로 제거하고, 잔여물을 진공하에 건조시켜서 8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린-2-올(257 mg, 62%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). LCMS(C): Rt = 1.43분(M+H)+H: 267.0, 220 nm에서 90% 순도.

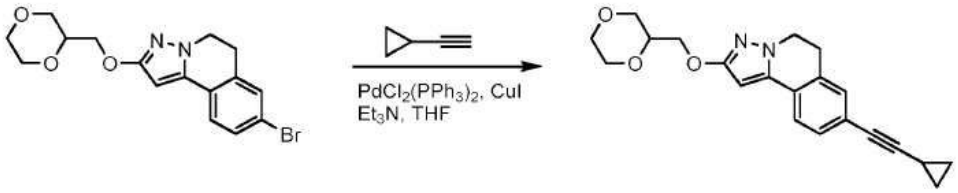
[1444] **8. 중간체 8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린-2-올의 합성**



[1445]

[1446] 반응 바이알에 8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린-2-올(80.0 mg, 302 umol), (1,4-디옥산-2-일)메틸 메탄설포네이트(118 mg, 604 umol), 탄산칼륨(125 mg, 905 umol)을 채우고, 질소로 플러싱하고, 무수 DMF(1.00 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하고, (1,4-디옥산-2-일)메틸 메탄설포네이트(118 mg, 604 umol)의 제2 부분 및 탄산칼륨(125 mg, 905 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(25 ml)로 희석하고, 물(4 x 15 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. MeOH(2 x 3 ml)을 사용하여 분쇄하여 2-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린(67.0 mg, 61%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS(C): Rt= 1.63분, >95% 순도;(M+H+): 367.1

[1447] 9. I-332의 합성



I-332

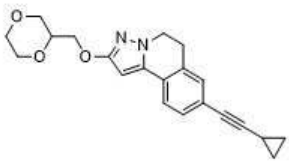
[1448]

[1449] 반응 바이알에 2-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-8-브로모-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-α]이소퀴놀린(30.0 mg, 82.1 umol), 아이오딘화구리(I)(1.56 mg, 8.21 umol), PdCl2(PPh3)2(5.88 mg, 8.21 umol)를 채우고, 질소로 플러싱하였다. THF(479 uL) 및 트리에틸아민(92.5 uL, 657 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 2분 동안 추가로 탈기시킨 다음, 사이클로프로필아세틸렌(57.3 uL, 657 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 밤새 농축하였다. 이것을 역상 FCC(30 g C18 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 5 내지 50% ACN)로 직접 정제하여 동결 건조시킨 후에 2-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-8-(사이클로프로필에티닐)-5,6-디하이드로피라졸로[5,1-a]이소퀴놀린, I-332(15.0 mg, 52 %)를 연한 황갈색 분말로 얻었다.

[1450] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[1451] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

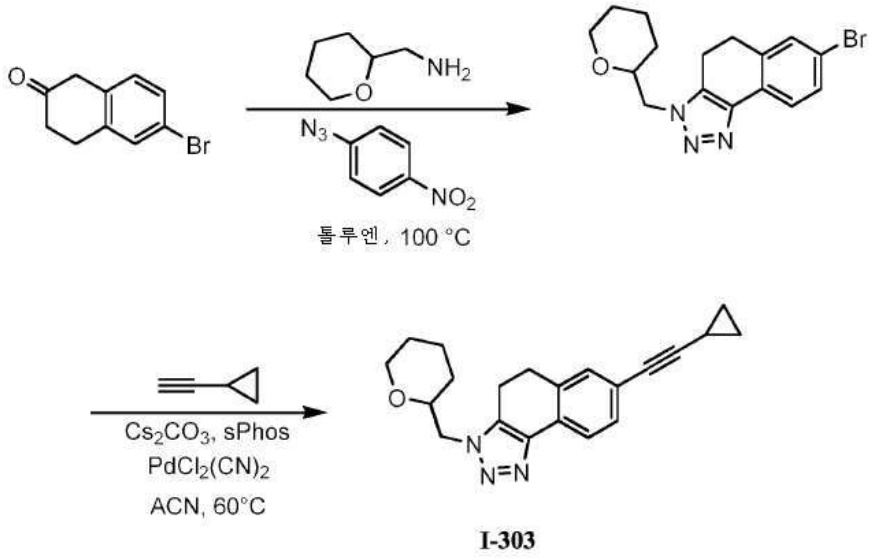
표 21

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-332		351.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 0.89 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 4H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.55 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.76 - 0.70 (m, 2H).

[1452]

[1453] <u>실시예 21: I-303의 합성</u>

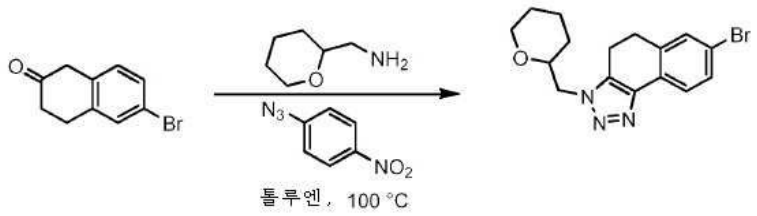
[1454] I-303의 합성 계획



I-303

[1455]

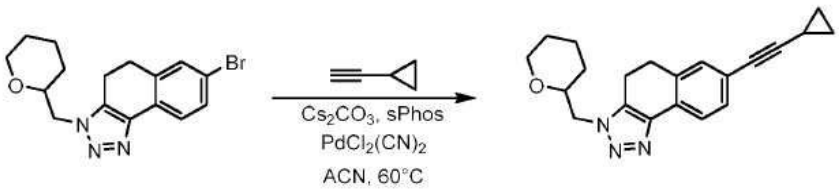
[1456] 1. 중간체 7-브로모-3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-4,5-디하이드로-3*H*-나프토[1,2-*d*][1,2,3]트리아졸의 합성



[1457]

[1458] 화염 건조시킨 반응 바이알에 6-브로모-3,4-디하이드로-2(1*H*)-나프탈레논(80.0 mg, 355 umol), (테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메탄아민(60.3 mg, 498 umol), 1-아지도-4-니트로벤젠(58.3 mg, 355 umol) 및 80 mg의 4A 분자체(진공 하에서 짧게 화염 건조시킴)를 첨가하고, 질소로 정화하였다. 무수 톨루엔(800 uL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 90분 동안 가열하였다. 일단 냉각되면, 반응 혼합물을 DCM(20 ml)으로 희석하고, 1M HCl(20 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 역상 FCC(30 g C18 카트리지, 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 10 내지 60% ACN)로 정제하여 동결건조시킨 후에 7-브로모-3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-4,5-디하이드로-3*H*-나프토[1,2-*d*][1,2,3]트리아졸(71.0 mg, 57%)을 황갈색 분말로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 3.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.09 - 2.88 (m, 4H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 3H), 1.35 - 1.19 (m, 1H). LCMS(C): Rt=1.76분 (M+H)+: 350.1. 95% 순도.

[1459] 2. I-303의 합성



I-303

[1460]

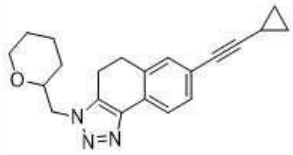
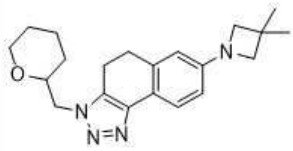
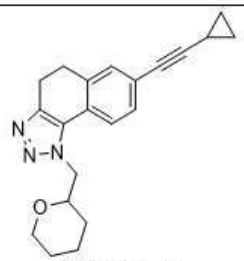
[1461] 반응 바이알에 7-브로모-3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-4,5-디하이드로-3*H*-나프토[1,2-*d*][1,2,3]트리아졸(30.0 mg, 86.1 umol), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II)(2.26 mg, 8.61 umol), 2-디사이클로헥실포

스피노-2',6'-디메톡시비페닐(10.8 mg, 25.8 umol), 탄산세슘(56.7 mg, 172 umol)을 채우고, 질소로 플러싱하였다. ACN(137 uL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2분 동안 질소로 추가로 탈기시킨 다음, 사이클로프로필아세틸렌(60.1 uL, 689 umol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 60℃로 가열하였다. 반포화 NH_4Cl(4ml)을 첨가하고, EtOAc(2 x 5 ml)을 사용하여 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하고, 역 크로마토그래피(30 g C18 카트리지; 10 mM 포름산암모늄 구배 중의 5 내지 50% ACN)로 정제한 다음, 일반 크로마토그래피(10 g SiO2 카트리지, DCM 구배 중의 0 내지 5% MeOH)로 정제하여 7-(사이클로프로필에티닐)-3-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-4,5-디하이드로-3*H*-나프토[1,2-*d*][1,2,3]트리아졸, **I-303**(5 mg, 17%)을 백색 분말로 얻었다.

[1462] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이러한 화합물에 대한 데이터가 아래에 제공된다.

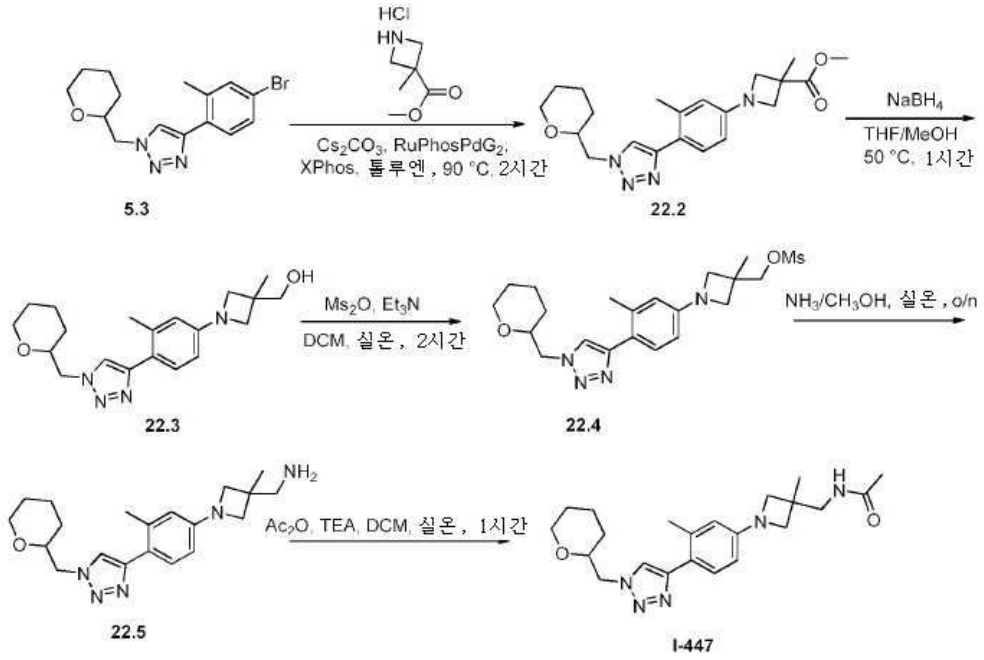
[1463] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

표 22

화합물 번호	화학 구조	관찰된 [M+H]	^{1}H NMR (400 MHz)
I-303		334.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).
I-304		353.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.67 (dddd, *J* = 11.3, 7.5, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).
I-305	 (이성질체 SM: 6-브로모-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2*H*)-온으로부터의)	334.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.78 - 0.72 (m, 2H).

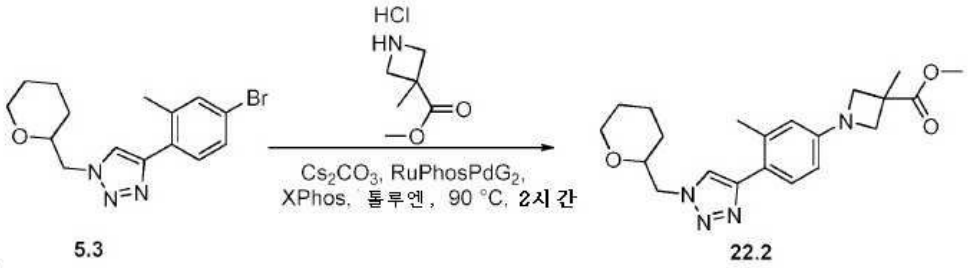
[1464]

[1465] **실시예 22: I-447의 합성**



[1466]

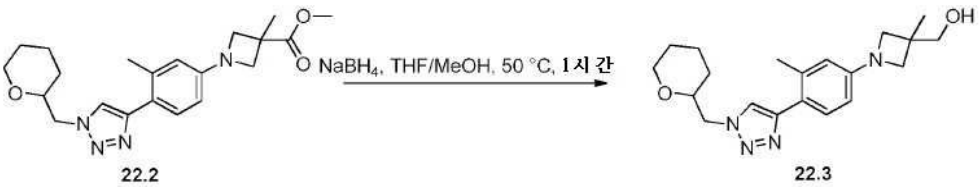
[1467] **1. 중간체 22.2의 합성**



[1468]

[1469] 톨루엔(20 mL) 중의 **5.3**(1 g, 3 mmol), 메틸 3-메틸아제티딘-3-카복실레이트 염산염(742 mg, 4.5 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.9 g, 9 mmol)의 교반 용액에 $RuPhosPdG_2$(100 mg), X-Phos(200mg)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(40 mL)로 희석하고, EA(40 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 **22.2**(1.1 g, 수율: 95%)를 황색 오일로 얻었다.

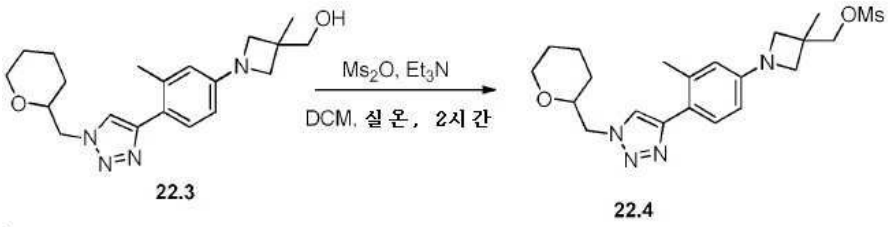
[1470] **2. 중간체 22.3의 합성**



[1471]

[1472] 무수 THF(20 mL) 중의 **22.2**(1.1 g, 2.8 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$(319 mg, 8.4 mmol) 및 MeOH(10 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(40 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:1)로 정제하여 **22.3**(800 mg, 수율: 80%)을 황색 오일로 얻었다.

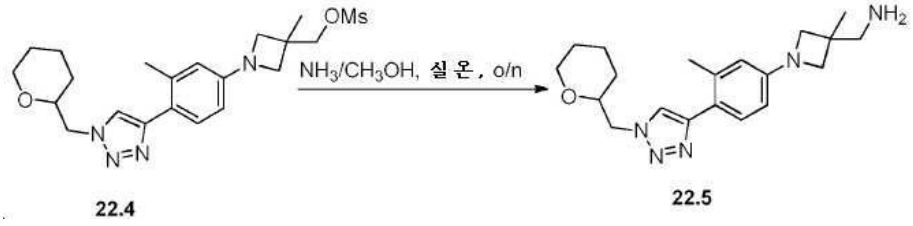
[1473] 3. 중간체 22.4의 합성



[1474]

[1475] DCM(20 mL) 중의 **22.3**(800 mg, 2.2 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(667 mg, 6.6 mmol) 및 Ms_2O(766 mg, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(30 mL)로 희석하고, DCM(30 mL × 2)을 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

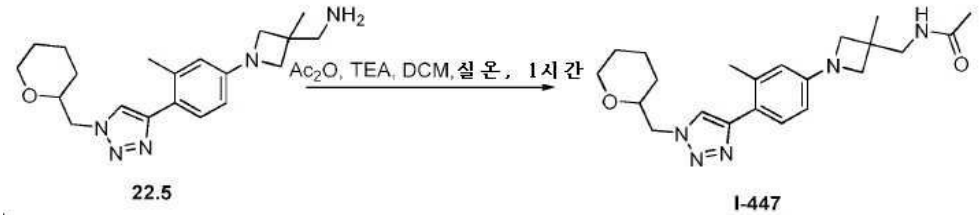
[1476] 4. 중간체 22.5의 합성



[1477]

[1478] 반응이 완료될 때까지 NH_3(20 mL, CH_3OH 중의 7N) 중의 **22.4**(900 mg, 2.1 mmol)의 교반 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 농축하여 **22.5**(400 mg, 수율: 54%)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 356.2 $[M+H]^+$.

[1479] 5. I-447의 합성

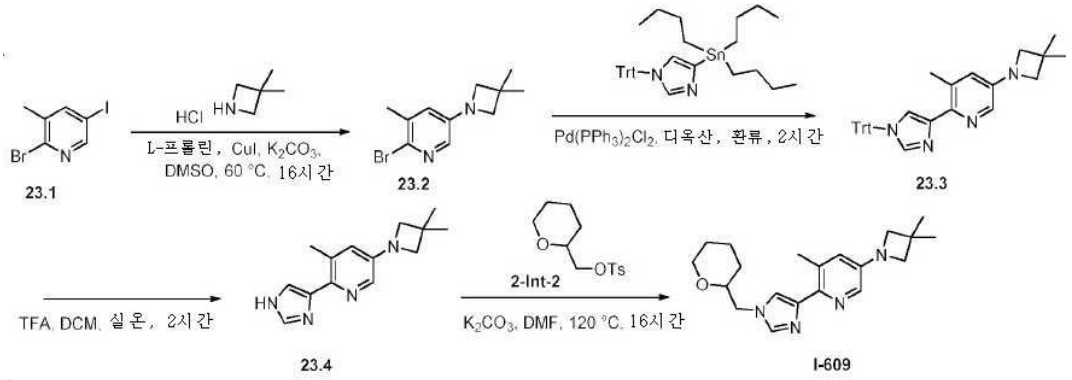


[1480]

[1481] DCM(5 mL) 중의 **22.5**(100 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(85 mg, 0.84 mmol) 및 Ac_2O(57 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(30 mL)로 희석하고, DCM(30 mL × 2)을 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-447**(54.44 mg, 수율: 49%)을 백색 고체로 얻었다.

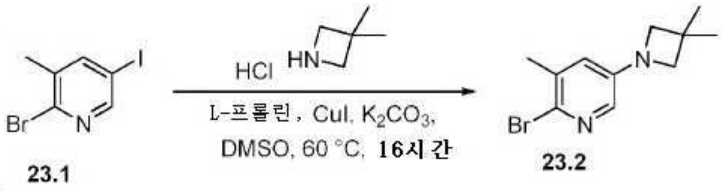
[1482] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1483] **실시예 23: I-609의 합성**



[1484]

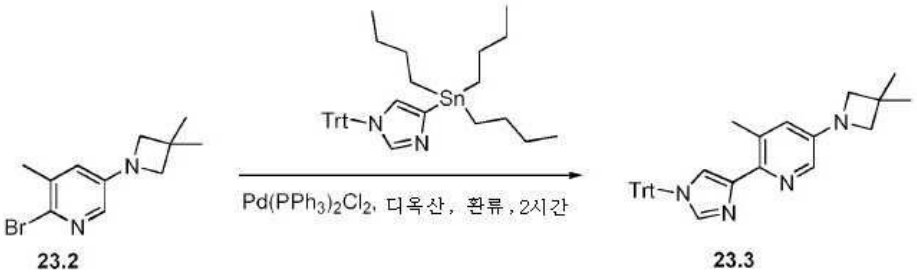
[1485] **1. 중간체 23.2의 합성**



[1486]

[1487] DMSO(150 mL) 중의 **23.1**(6.0 g, 20.1 mmol), 3,3-디메틸아제티딘 염산염(2.4 g, 20.1 mmol) 및 K_2CO_3(5.5 g, 40.2 mmol)의 교반 용액에 L-프롤린(483 mg) 및 CuI(382 mg)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 2:1)로 정제하여 **23.2**(900 mg, 수율: 17%)를 황색 오일로 얻었다.

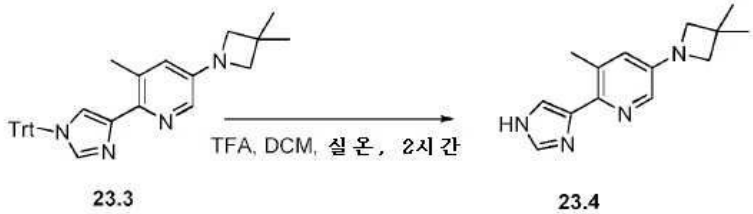
[1488] **2. 중간체 23.3의 합성**



[1489]

[1490] 디옥산(60 mL) 중의 **23.2**(900 mg, 3.5 mmol), 4-(트리부틸스타닐)-1-트리틸-1H-이미다졸(2.3 g, 3.85 mmol)의 교반 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(382 mg)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH = 10:1)로 정제하여 **23.3**(592 mg, 수율: 35%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 485.0 $[M+H]^+$.

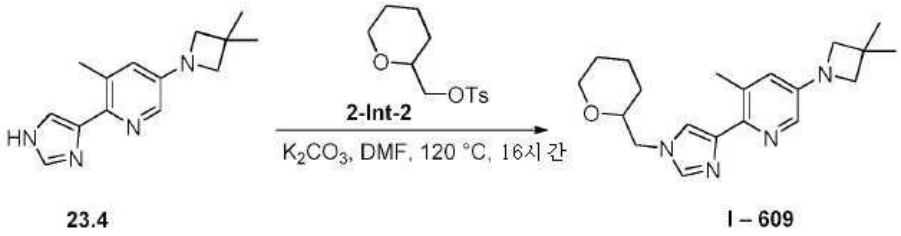
[1491] **2. 중간체 23.4의 합성**



[1492]

[1493] DCM(40 mL) 중의 **23.3**(592 mg, 1.2 mmol)의 교반 용액에 TFA(8 mL)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, DCM(50 mL x 2)을 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH = 10:1)로 정제하여 **23.4**(261 mg, 수율: 90%)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 243.1 $[M+H]^+$.

[1494] **3. 목표물 I-609의 합성**

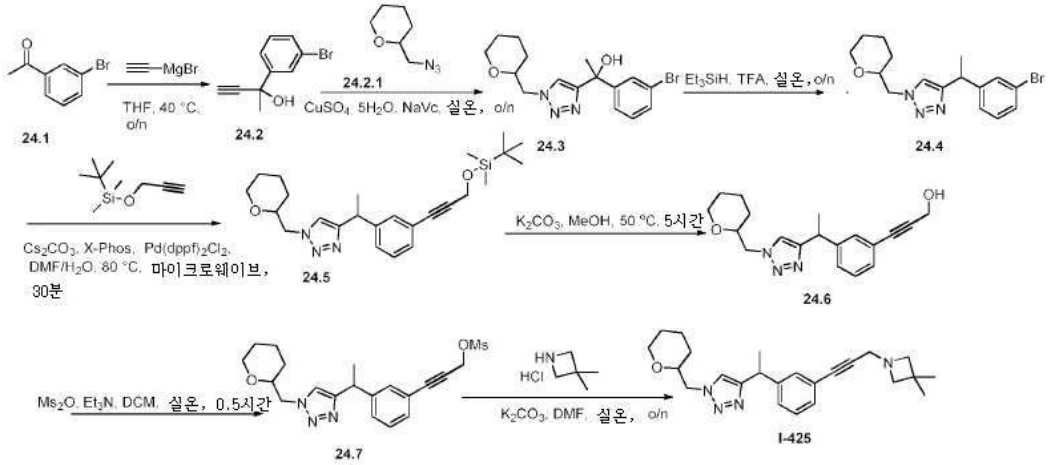


[1495]

[1496] DMF(20 mL) 중의 **23.4**(261 mg, 1.1 mmol), (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(**2-Int-2**, 297 mg, 1.1 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(303 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-609**(295 mg, 수율: 79%)를 백색 고체로 얻었다.

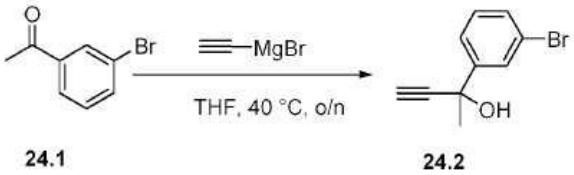
[1497] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1498] **실시예 24: I-425의 합성**



[1499]

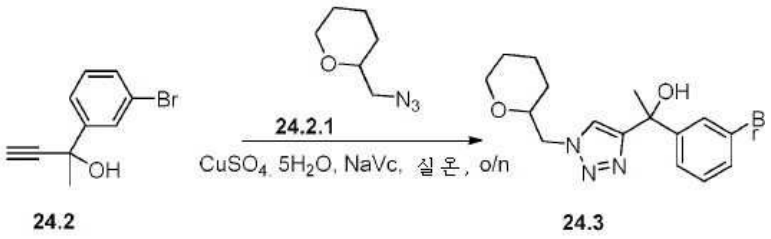
[1500] **1. 중간체 24.2의 합성**



[1501]

[1502] THF(5 mL) 중의 **24.1**(400 mg, 2.02 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 에티닐마그네슘 브로마이드(2.4 mL, 2.4 mmol)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하고, 수성 NH_4Cl(5 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, DCM(10 mL × 2)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

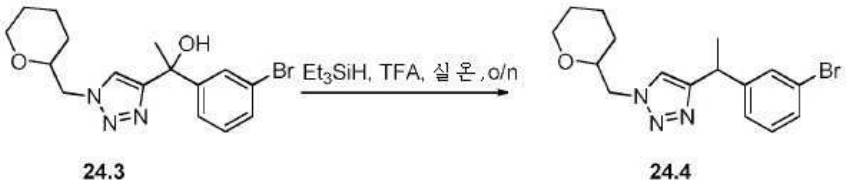
[1503] **2. 중간체 24.3의 합성**



[1504]

[1505] DMF(5 mL) 중의 **24.2**(450 mg, 2.0 mmol) 및 **24.2.1**(283 mg, 2.02 mmol)의 교반 용액에 수(0.5 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(50 mg, 0.20 mmol) 및 수(0.5 mL) 중 아스코르브산나트륨(80 mg, 0.40 mmol)의 용액을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EA(15 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 ml x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **24.3**(450 mg, 수율: 두 단계에 걸쳐 61%)을 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 366.0 $[M+H]^+$.

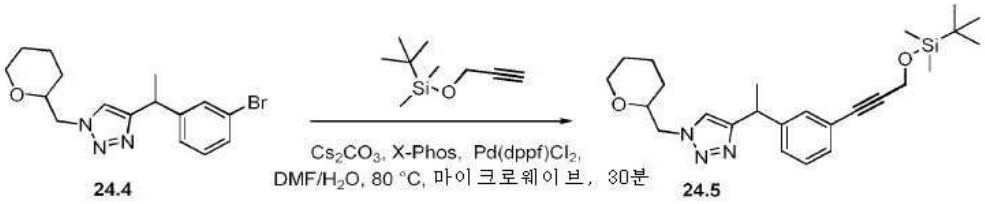
[1506] **3. 중간체 24.4의 합성**



[1507]

[1508] CF_3COOH(2 mL) 중의 **24.3**(450 mg, 1.23 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란(429 mg, 3.70 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$으로 pH 7~8로 중화한 다음, EA(15 mL x 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **24.4**(300 mg, 수율: 70%)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 350.0 $[M+H]^+$.

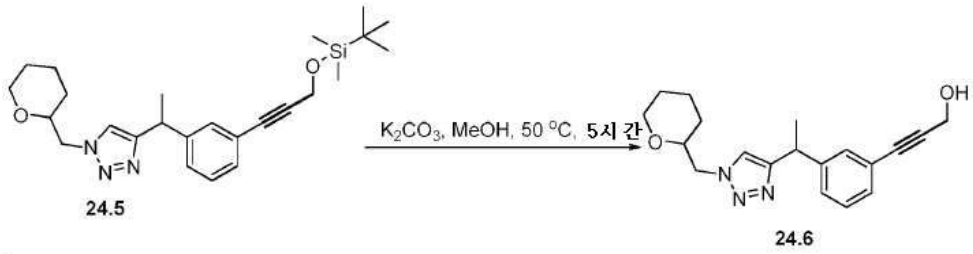
[1509] **4. 중간체 24.5의 합성**



[1510]

[1511] DMF(5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중의 **24.4**(300 mg, 0.86 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(40 mg, 1.29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(30 mg) 및 X-phos(30 mg)를 첨가한 다음, 아르곤으로 (3회) 다시 채웠다. 생성된 현탁액에 tert-부틸디메틸(프로프-2-이닐옥시)실란(438 mg, 2.58 mmol)을 첨가하고, (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 30분 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EA(15 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **24.5**(340 mg, 수율: 90%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 440.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (s, 1 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 4.51 (s, 2 H), 4.34-4.39 (m, 1 H), 4.16-4.25 (m, 2 H), 3.92-3.95 (m, 1 H), 3.60-3.65 (m, 1 H), 3.34-3.37 (m, 1 H), 1.82-1.86 (m, 1 H), 1.48-1.67 (m, 4 H), 1.45-1.48 (m, 3 H), 1.22-1.25 (m, 1 H), 0.92 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

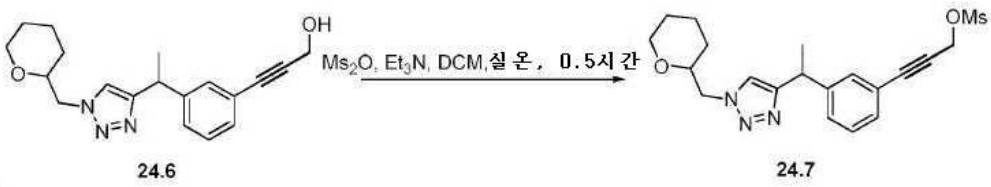
[1512] **5. 중간체 24.6의 합성**



[1513]

[1514] MeOH(3 mL) 중의 **24.5**(340 mg, 0.77 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(534 mg, 3.87 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EA(15 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시킨 다음, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

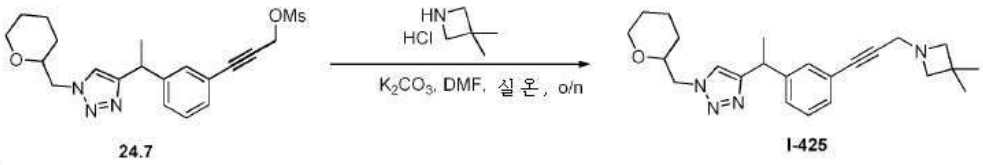
[1515] **6. 중간체 24.7의 합성**



[1516]

[1517] DCM(3 mL) 중의 **24.6**(252 mg, 0.77 mmol) 및 TEA(235 mg, 2.32 mmol)의 교반 용액에 Ms_2O(270 mg, 1.55 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, DCM(15 mL x 3)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시킨 다음, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1518] **7. 목표물 I-425의 합성**

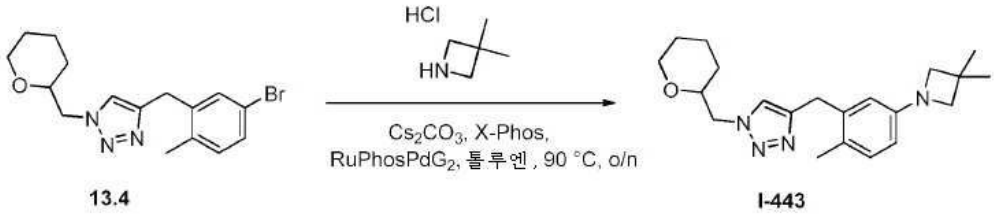


[1519]

[1520] DMF(3 mL) 중의 **24.7**(312 mg, 0.77 mmol) 및 K_2CO_3(321 mg, 2.32 mmol)의 교반 용액에 3,3-디메틸아제티딘 염산염(141 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고, EA(10 mL x 3)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-425**(32.1 mg, 수율: 3단계에 걸쳐 11%)를 황색 오일로 얻었다.

[1521] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터가 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1522] **실시예 25: I-443의 합성**



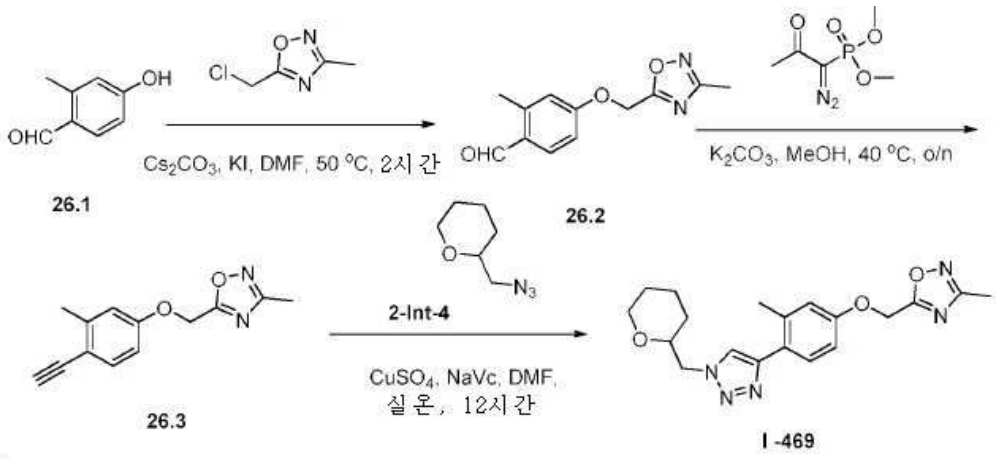
[1523]

[1524] **1. 목표물 I-443의 합성**

[1525] 톨루엔(10 mL) 중의 **13.4**(300 mg, 0.86 mmol)의 교반 용액에 3,3-디메틸아제티딘 염산염(104 mg, 0.86 mmol), Cs_2CO_3(836 mg, 2.57 mmol), X-Phos(82 mg, 0.17 mmol) 및 $RuPhosPdG_2$(130 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 반응 혼합물을 오일로 농축한 다음, 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 유기 층을 물(10 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-443**(69 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

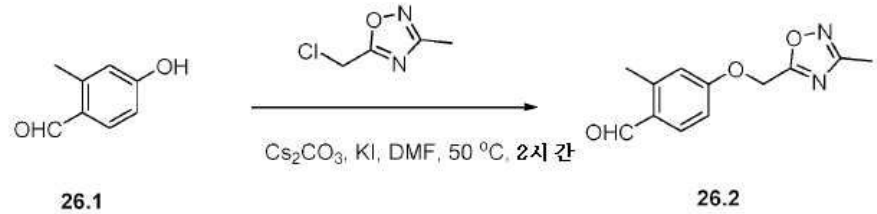
[1526] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1527] **실시예 26: I-469의 합성**



[1528]

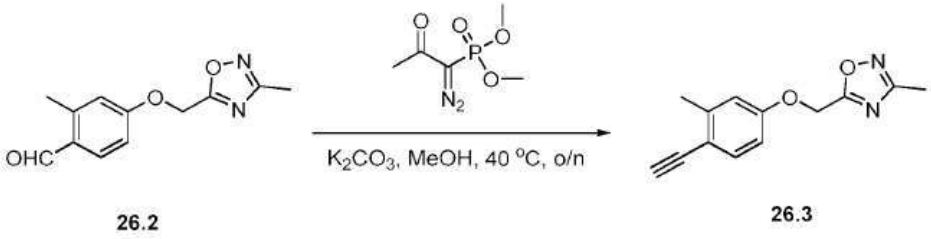
[1529] **1. 중간체 26.2의 합성**



[1530]

[1531] DMF(10 mL) 중의 **26.1**(500 mg, 3.7 mmol), 5-(클로로메틸)-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸(528 mg, 4 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.6 g, 11 mmol)의 교반 용액에 KI(50 mg)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **26.2**(150 mg, 수율: 18%)를 황색 오일로 얻었다.

[1532] 2. 중간체 26.3의 합성

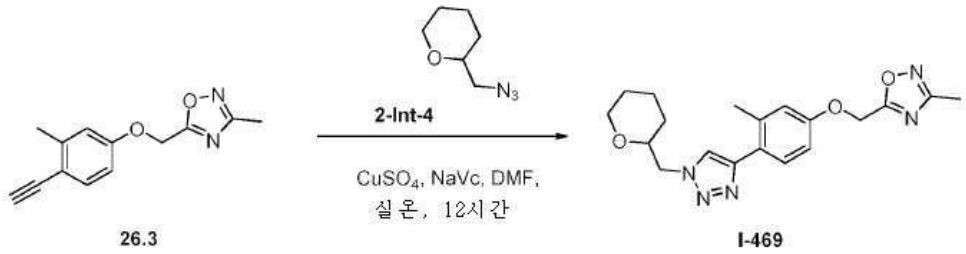


26.2 26.3

[1533]

[1534] 메탄올(5 mL) 중의 **26.2**(150 mg, 0.7 mmol), 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트(192 mg, 1.0 mmol)와 탄산칼륨(276 mg, 2 mmol)의 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1535] 3. 목표물 I-469의 합성



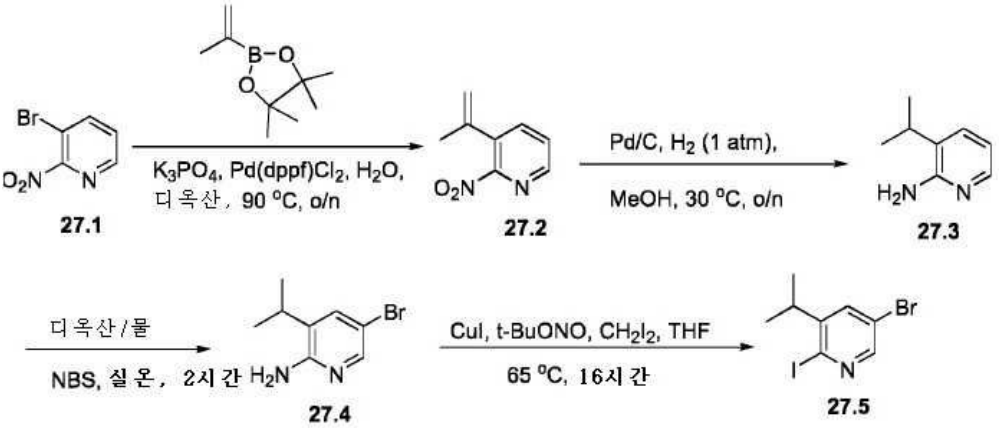
26.3 I-469

[1536]

[1537] $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(50 mg, 0.2 mmol)의 용액을 물(1 ml)에 용해시키고, 아스코르브산나트륨(60 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF(4 ml) 중의 화합물 **26.3**(150 mg, 0.7 mmol) 및 **2-Int-4**(141 mg, 1.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(8 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-469**(40 mg, 수율: 17%)를 황색 오일로 얻었다.

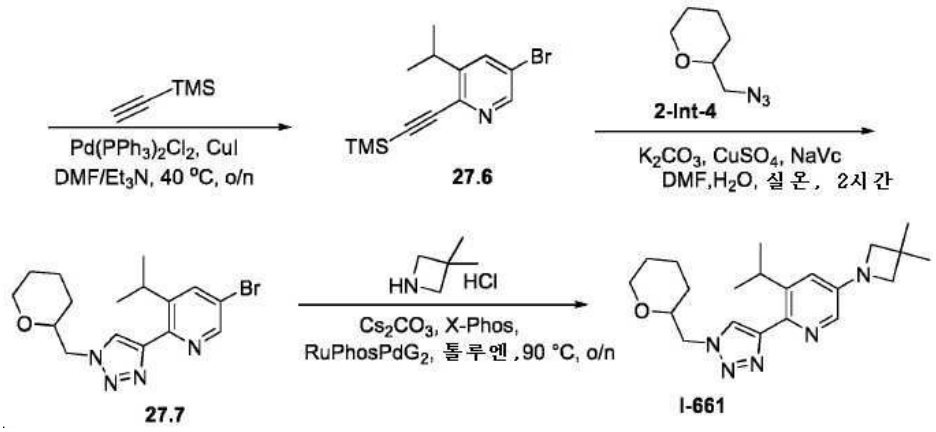
[1538] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1539] 실시예 27: I-461의 합성



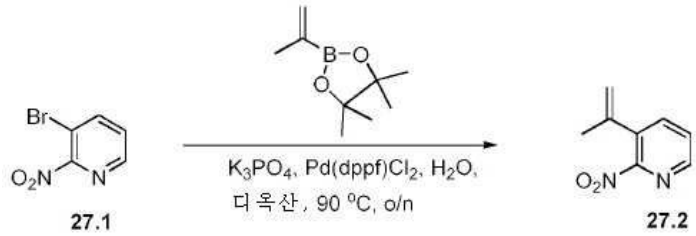
27.1 27.2 27.3 27.4 27.5

[1540]



[1541]

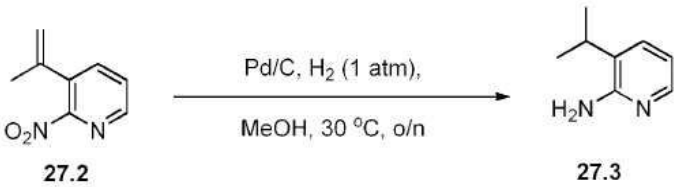
[1542] 1. 중간체 27.2의 합성



[1543]

[1544] 디옥산(500 mL) 및 물(50 mL) 중의 **27.1**(10.0 g, 49.2 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(10.0 g, 59.1 mmol)의 용액에 K_3PO_4(31.3 g, 147.6 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(1.8 g, 2.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(300 mL)로 희석하고, EA(500 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 3:1)로 정제하여 **27.2**(7.5 g, 수율: 93%)를 황색 오일로 얻었다.

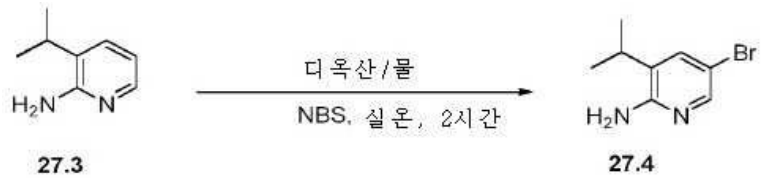
[1545] 2. 중간체 27.3의 합성



[1546]

[1547] (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, MeOH(200 mL) 중의 **27.2**(7.5 g, 45.7 mmol), Pd/C(활성탄 상의 10% 팔라듐, 3.0 g)의 교반 용액을 H_2 분위기(1.0 atm) 하에 30℃에서 밤새 교반하였다. 수소 가스를 진공에서 제거하고, Ar을 채웠다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 **27.3**(5.5 g, 88%)을 회백색 고체로 얻었다.

[1548] 3. 중간체 27.4의 합성

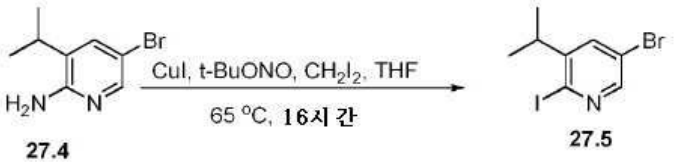


[1549]

[1550] 디옥산(150 mL) 및 H_2O(50 mL)중의 **27.3**(5.5 g, 40.4 mmol)의 용액에 0℃에서 NBS(8.0 g, 44.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고, 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 반응물을 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플

래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 3:1)로 정제하여 **27.4**(5.5 g, 수율: 63%)를 갈색 고체로 얻었다.

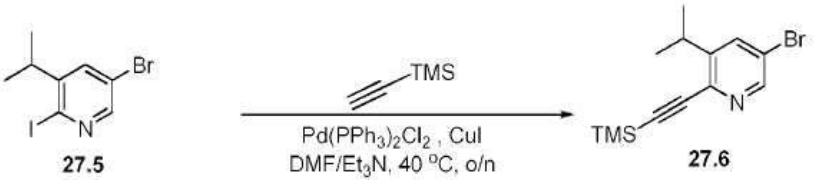
[1551] **4. 중간체 27.5의 합성**



[1552]

[1553] THF(100 mL) 중의 **27.4**(5.5 g, 25.5 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트(7.9 g, 76.5 mmol), CuI(7.3 g, 38.3 mmol) 및 CH_2I_2(13.7 g, 51.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하고, 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE)로 정제하여 **27.5**(5.0 g, 순도: ~ 60%)를 황색 오일로 얻었다.

[1554] **5. 중간체 27.6의 합성**



[1555]

[1556] DMF(50 mL) 중의 **27.5**(4.5 g, 13.8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(9.67 mg, 1.38 mmol), CuI(526 mg, 2.76 mmol) 및 Et_3N(4.2 g, 41.4 mmol)의 질소 버블링한 용액에 에티닐트리메틸실란(1.4 g, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 40℃에서 밤새 교반하고, 혼합물을 H_2O(100 mL)로 켄칭하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE)로 정제하여 **27.6**(3.0 g, 순도: ~ 50%)을 갈색 오일로 얻었다.

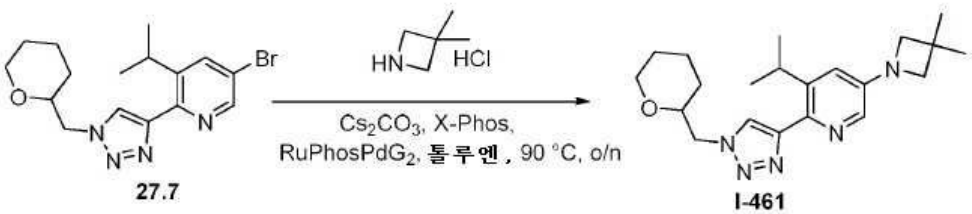
[1557] **6. 중간체 27.7의 합성**



[1558]

[1559] DMF(20 mL) 및 H_2O(2 mL) 중의 **27.6**(2.0 g, 순도: ~50%, 3.4 mmol), K_2CO_3(940 mg, 6.8 mmol), **2-Int-4**(480 mg, 3.4 mmol)의 교반 용액에 $CuSO_4$(170 mg, 0.68 mmol) 및 아스코르브산나트륨(270 mg, 1.36 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 H_2O(50 mL)로 켄칭하고, EA(100 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:2)로 정제하여 **27.7**(1.1 g, 수율: 89%)을 황색 고체로 얻었다.

[1560] **7. 목표물 I-461의 합성**



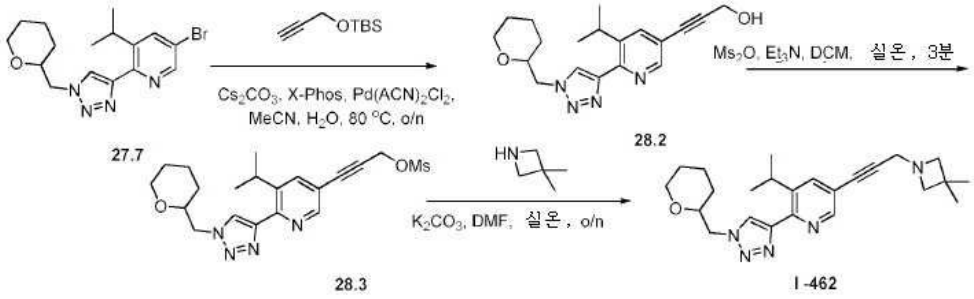
[1561]

[1562] 톨루엔(30 mL) 중의 **27.7**(300 mg, 0.82 mmol), 3,3-디메틸아제티딘 염산염(120 mg, 0.98 mmol), Cs_2CO_3(802

mg, 2.46 mmol)의 교반 용액에 X-Phos(80 mg, 0.164 mmol) 및 RuPhosPdG$_2$(64 mg, 0.082 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-461**(65 mg, 수율: 21%)을 백색 고체로 얻었다.

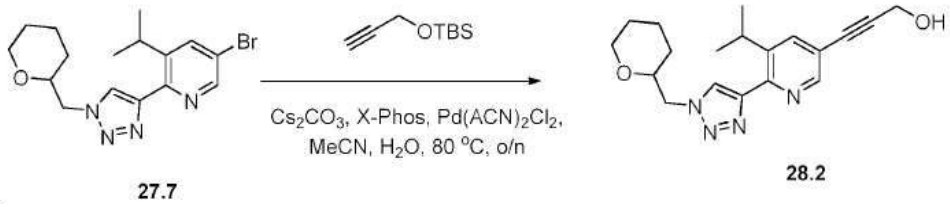
[1563] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1564] **실시예 28: I-462의 합성**



[1565]

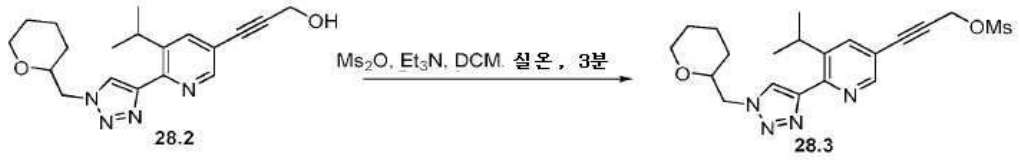
[1566] **1. 중간체 28.2의 합성**



[1567]

[1568] CH_3CN(40 mL) 및 H_2O(5 mL) 중의 **27.7**(600 mg, 1.64 mmol), tert-부틸디메틸(프로프-2-이닐옥시)실란(336 mg, 1.97 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.6 g, 4.92 mmol)의 교반 용액에 Pd(ACN)$_2$Cl$_2$(43 mg, 0.164 mmol), X-Phos(157 mg, 0.328)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:4)로 정제하여 **28.2**(300 mg, 수율: 54%)를 황색 오일로 얻었다.

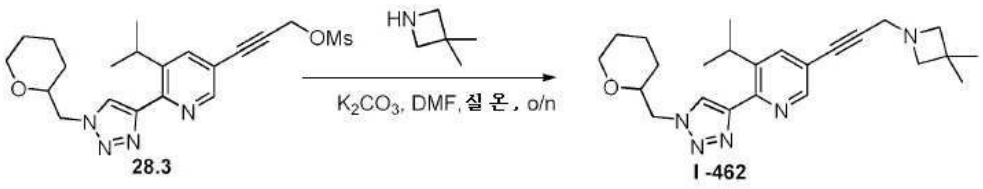
[1569] **2. 중간체 28.3의 합성**



[1570]

[1571] DCM(10 mL) 중의 **28.2**(300 mg, 0.88 mmol)의 교반 용액에 TEA(270 mg, 2.64 mmol) 및 Ms_2O(300 mg, 1.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3분 동안 교반한 다음, H_2O(15 mL) 및 DCM(10 mL)을 첨가하고, 유기상을 수집하고, 감압 하에 증발시켜서 **28.3**(350 mg, 미정제)을 황색 오일로 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1572] 3. 목표물 I-462의 합성

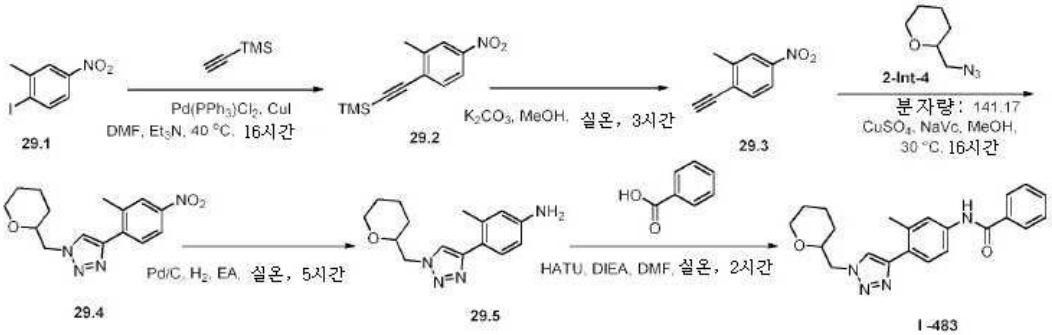


[1573]

[1574] DMF(10 mL) 중의 **28.3**(350 mg, 0.836 mmol), 3,3-디메틸아제티딘(122 mg, 1.0 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(350 mg, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(30 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 잔여물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-462**(64 mg, 수율: 19%)를 백색 고체로 얻었다.

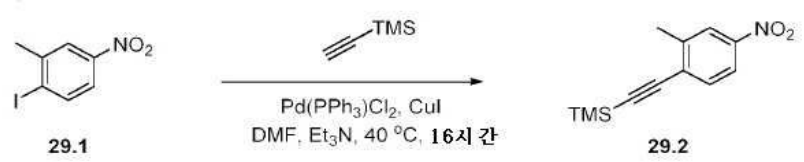
[1575] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1576] 실시예 29: I-483의 합성



[1577]

[1578] 1. 중간체 29.2의 합성



[1579]

[1580] DMF(20 mL) 중의 **29.1**(1.3 g, 4.7 mmol)의 교반 용액에 Et_3N(1.4 g, 14.1 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(180 mg), CuI(89 mg, 0.47 mmol) 및 에티닐트리메틸실란(921 mg, 9.4 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 이것을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 5:1)로 정제하고 정제하여 **29.2**(750 mg, 수율: 68%)를 백색 고체로 얻었다. LC- MS m/z: 234.1 $[M+H]^+$.

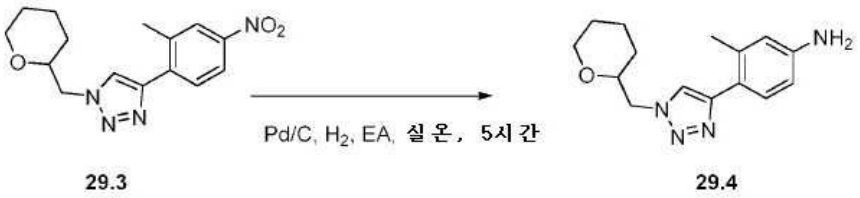
[1581] 2. 중간체 29.3의 합성



[1582]

[1583] MeOH(5 mL) 및 물(3 mL) 중의 **29.2**(0.7 g, 3.0 mmol)의 교반 용액에 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(75 mg, 0.3 mmol) 및 아스코르브산나트륨(119 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF(5 mL) 중의 **2-Int-4**(0.42 g, 3.0 mmol) 및 K_2CO_3(621 mg, 4.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-TLC로 정제하여 **29.3**(450 mg, 수율: 49%)을 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 303.2 $[M+H]^+$.

[1584] **3. 중간체 29.4의 합성**



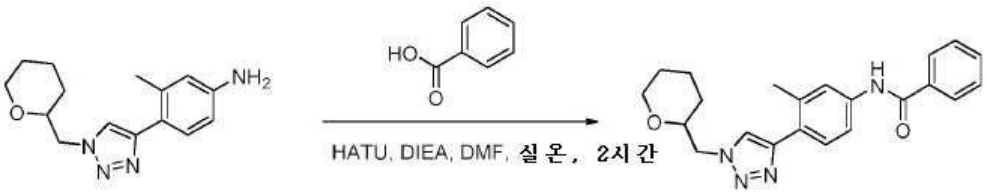
29.3 29.4

[1585]

[1586] EA(10 mL) 중의 **29.3**(450 mg, 1.49 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(10% w/w, 45 mg)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 H_2 분위기(1.0 atm) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **29.4**(146 mg, 수율: 23%)를 갈색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 273.2 $[M+H]^+$.

[1587] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1588] **4. I-483의 합성**

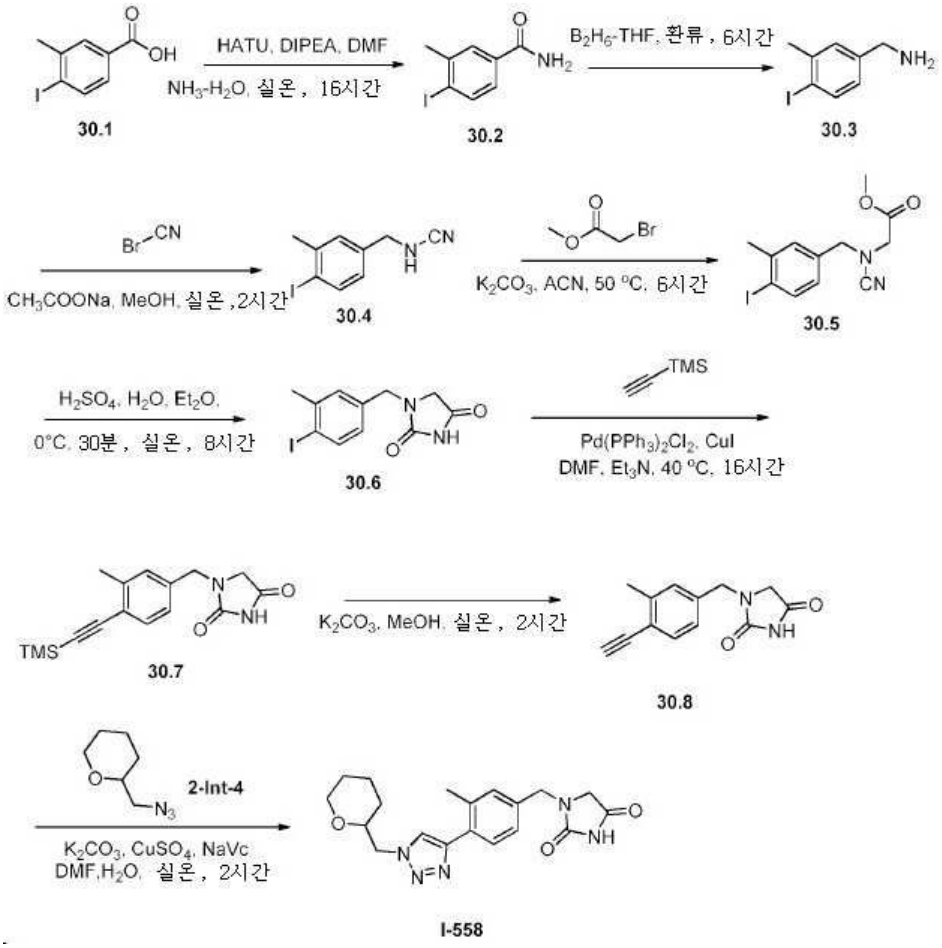


29.4 I-483

[1589]

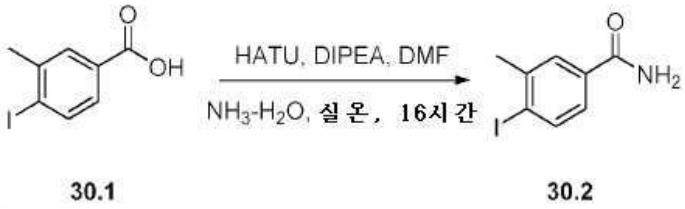
[1590] DMF(5 mL) 중의 **29.4**(146 mg, 0.54 mmol)의 용액에 DIPEA(279 mg, 2.16 mmol) 및 HATU(205 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 벤조산(62 mg, 0.54 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-483**(34.78 mg, 17% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[1591] 실시예 30: I-558의 합성



[1592]

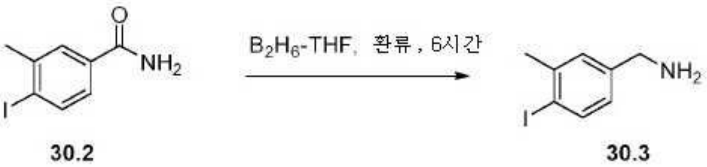
[1593] 1. 중간체 30.2의 합성



[1594]

[1595] DMF(10 mL) 중의 **30.1**(1.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 DIPEA(2.6 g, 20 mmol) 및 HATU(1.7 g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, NH_3-H_2O(4 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.2**(0.4 g, 38% 수율)를 황색 고체로 얻었다. LC-MS m/z: 262.0 $[M+H]^+$.

[1596] 2. 중간체 30.3의 합성

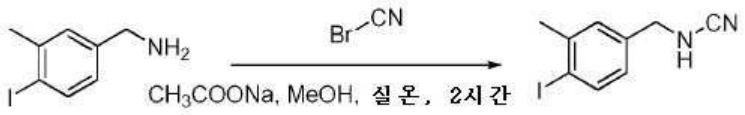


[1597]

[1598] THF(10 mL) 중의 **30.2**(0.4 g, 1.5 mmol)의 용액에 B_2H_6-THF(6 mL)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 환류시

켰다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, MeOH(20 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.3**(340 mg, 92% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 248.2 $[M+H]^+$.

[1599] **3. 중간체 30.4의 합성**

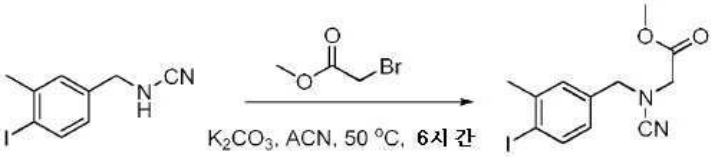


30.3 **30.4**

[1600]

[1601] MeOH(20 mL) 중의 **30.3**(340 mg, 1.4 mmol)의 용액에 CH_3COONa(1148 mg, 14 mmol) 및 BrCN(147 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 오일로 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.4**(300 mg, 79% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 273.1 $[M+H]^+$.

[1602] **4. 중간체 30.5의 합성**

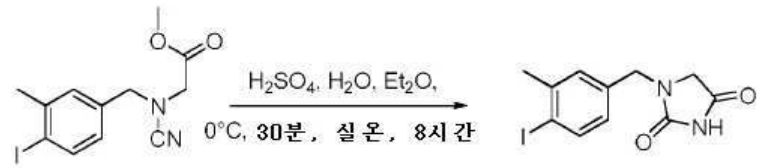


30.4 **30.5**

[1603]

[1604] ACN(10 mL) 중의 **30.4**(300 mg, 1.1 mmol)의 용액에 K_2CO_3(455 mg, 3.3 mmol) 및 메틸 2-브로모아세테이트(167 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.5**(250 mg, 66% 수율)를 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 345.0 $[M+H]^+$.

[1605] **5. 중간체 30.6의 합성**

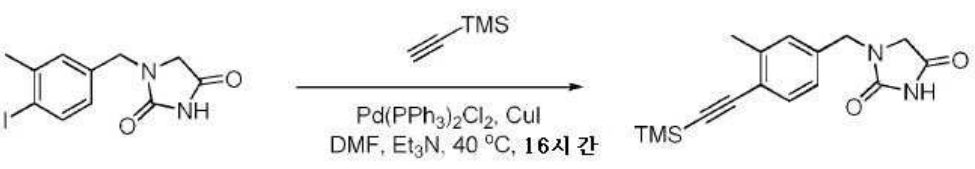


30.5 **30.6**

[1606]

[1607] Et_2O(5 mL) 중의 **30.5**(250 mg, 0.7 mmol)의 용액에 0℃에서 H_2O(5 mL) 및 H_2SO_4(3 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 데우고, 8시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 상기 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.6**(200 mg, 84% 수율)을 황색 오일로 얻었다. LC-MS m/z: 331.0 $[M+H]^+$.

[1608] **6. 중간체 30.7의 합성**



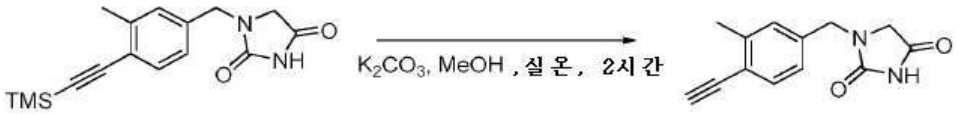
30.6 **30.7**

[1609]

[1610] DMF(3 mL) 중의 **30.6**(200 mg, 0.6 mmol), 에티닐트리메틸실란(176 mg, 1.8 mmol) 및 TEA(3 mL)의 교반 용액에

$PdCl_2(PPh_3)_2$(30 mg) 및 CuI(30 mg)를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(20 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 100:1)로 정제하여 **30.7**(150 mg, 수율: 93%)을 황색 고체로 얻었다.

[1611] **7. 중간체 30.8의 합성**

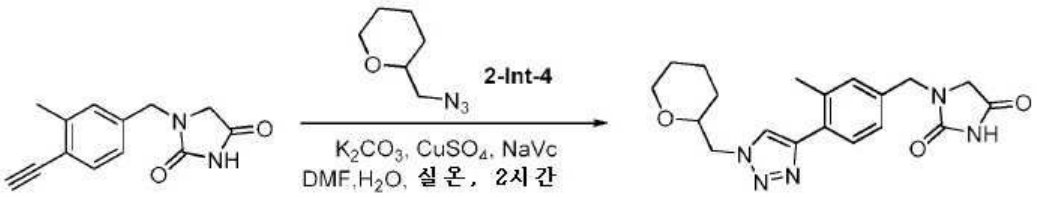


30.7 **30.8**

[1612]

[1613] MeOH(5 mL) 중의 **30.7**(150 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(276 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **30.8**(70 mg, 수율: 61%)을 황색 오일로 얻었다.

[1614] **8. 목표물 I-558의 합성**



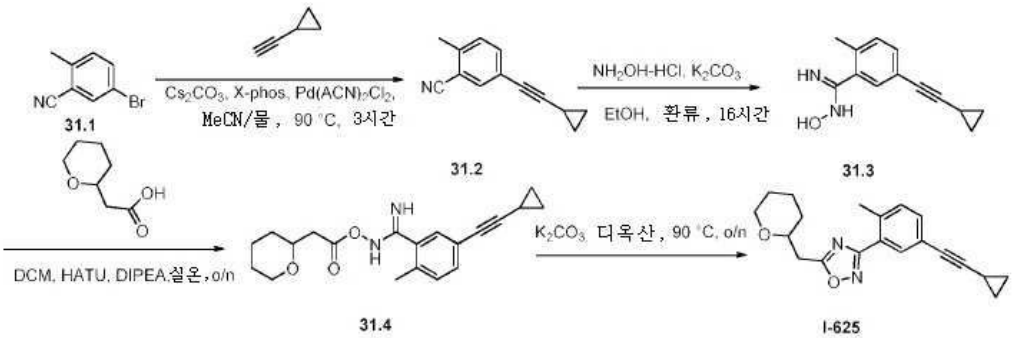
30.8 **I-558**

[1615]

[1616] 물(0.5 ml) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(25 mg, 0.1 mmol)의 용액에 아스코르브산나트륨(60 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DMF(4 ml) 중의 화합물 **30.8**(70 mg, 0.3 mmol) 및 **2-Int-4**(70 mg, 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(8 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-558**(21 mg, 수율: 19%)을 연황색 고체로 얻었다.

[1617] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

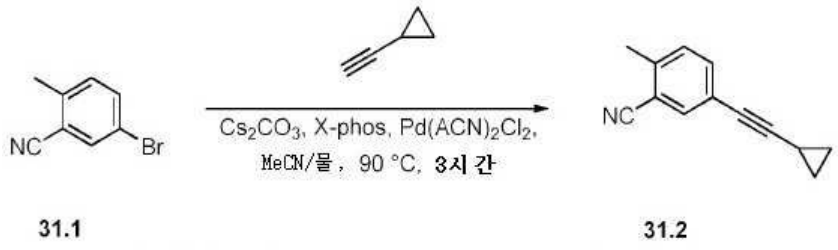
[1618] **실시예 31: I-625의 합성**



31.1 **31.2** **31.3** **31.4** **I-625**

[1619]

[1620] **1. 중간체 31.2의 합성**

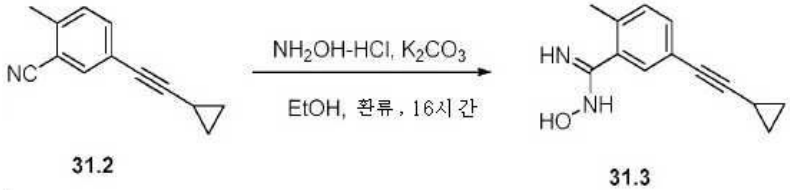


31.1 31.2

[1621]

[1622] CH_3CN(100 mL) 및 H_2O(5 mL) 중의 **31.1**(2.0 g, 10.2 mmol), 에티닐사이클로프로판(1.35 g, 20.5 mmol) 및 Cs_2CO_3(10.0 g, 30.7 mmol)의 교반 용액에 $Pd(ACN)_2Cl_2$ (265 mg, 1.0 mmol) 및 X-Phos(972 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(200 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 100:1)로 정제하여 **31.2**(890 mg, 수율: 48%)를 황색 고체로 얻었다.

[1623] **2. 중간체 31.3의 합성**

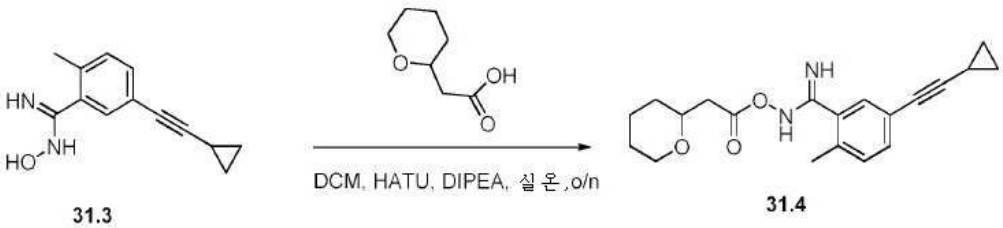


31.2 31.3

[1624]

[1625] EtOH(50 mL) 중의 **31.2**(870 mg, 4.8 mmol), 하이드록실아민 염산염(672 mg, 9.6 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(1.9 g, 14.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 교반하였다. 현탁액을 농축하고, H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EA)로 정제하여 **31.3**(350 mg, 수율: 34%)을 황색 고체로 얻었다.

[1626] **3. 중간체 31.4의 합성**

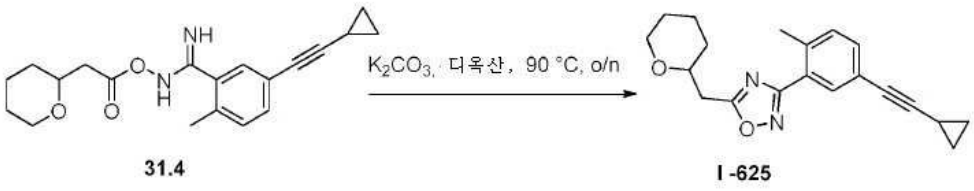


31.3 31.4

[1627]

[1628] DCM(20 mL) 중의 **31.3**(250 mg, 1.17 mmol), 2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산(185 mg, 1.28 mmol) 및 HATU(533 mg, 1.40 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(303 mg, 2.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 농축하고, H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 1:2)로 정제하여 **31.4**(220 mg, 수율: 41%, 순도: ~ 74%)를 황색 고체로 얻었다.

[1629] **4. 목표물 I-625의 합성**



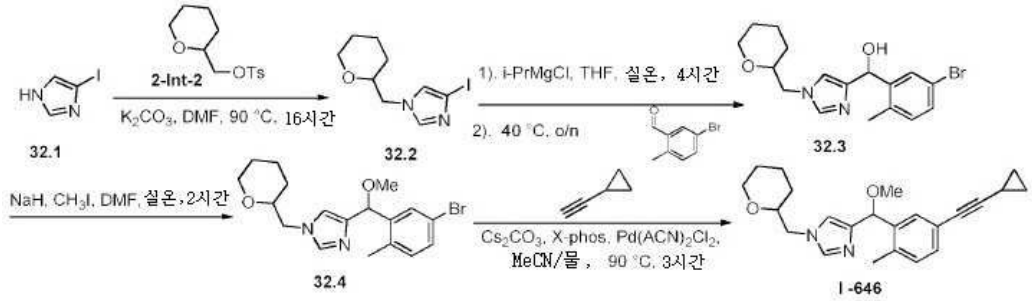
31.4 I-625

[1630]

[1631] 디옥산(10 mL) 중의 **31.4**(220 mg, 0.646 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(270 mg, 1.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 농축하고, H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-625**(86.4 mg, 수율: 41%)를 백색 고체로 얻었다.

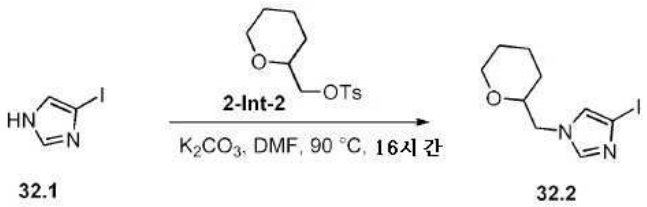
[1632] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1633] **실시예 32: I-646의 합성**



[1634]

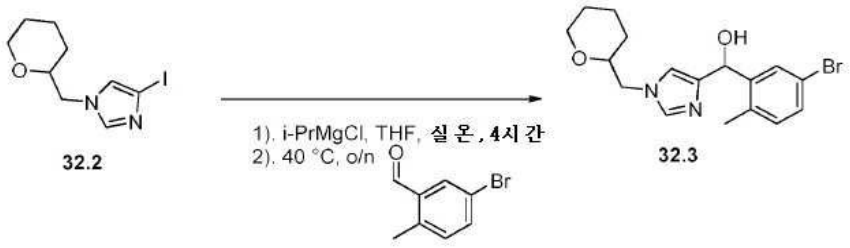
[1635] **1. 중간체 32.2의 합성**



[1636]

[1637] DMF(25 mL) 중의 **32.1**(2.0 g, 10.3 mmol)의 교반 용액에 (테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(**2-Int-2**, 2.92 g, 10.8 mmol) 및 K_2CO_3(4.26 g, 30.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 오일로 농축한 다음, 물(25 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(25 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(25 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **32.2**(2.1 g, 70% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

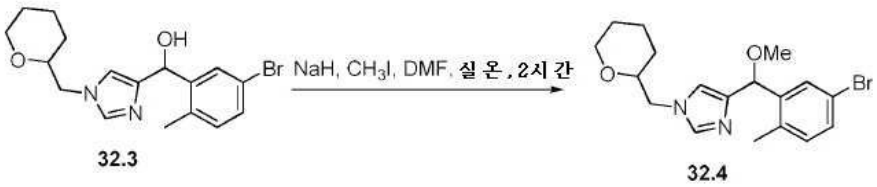
[1638] **2. 중간체 32.3의 합성**



[1639]

[1640] THF(25 mL) 중의 **32.2**(1.0 g, 3.42 mmol)의 교반 용액에 염화이소프로필마그네슘(5 mL, 5 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 5-브로모-2-메틸벤즈알데하이드(1.0 g, 3.42 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 오일로 농축한 다음, 물(25 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(25 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(25 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **32.3**(600 mg, 48% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[1641] **3. 중간체 32.4의 합성**

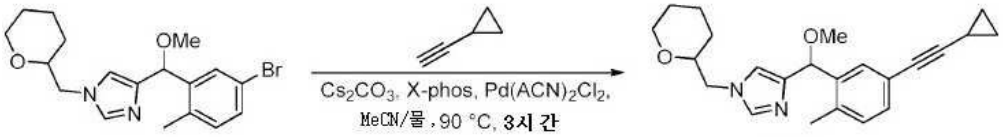


32.3 32.4

[1642]

[1643] DMF(15 mL) 중의 **32.3**(600 mg, 1.64 mmol)의 교반 용액에 NaH(180 mg, 60% w/w, 4.92 mmol) 및 CH_3I(694 mg, 4.92 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 물(15 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **32.4**(500 mg, 80% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1644] **4. 목표물 I-646의 합성**

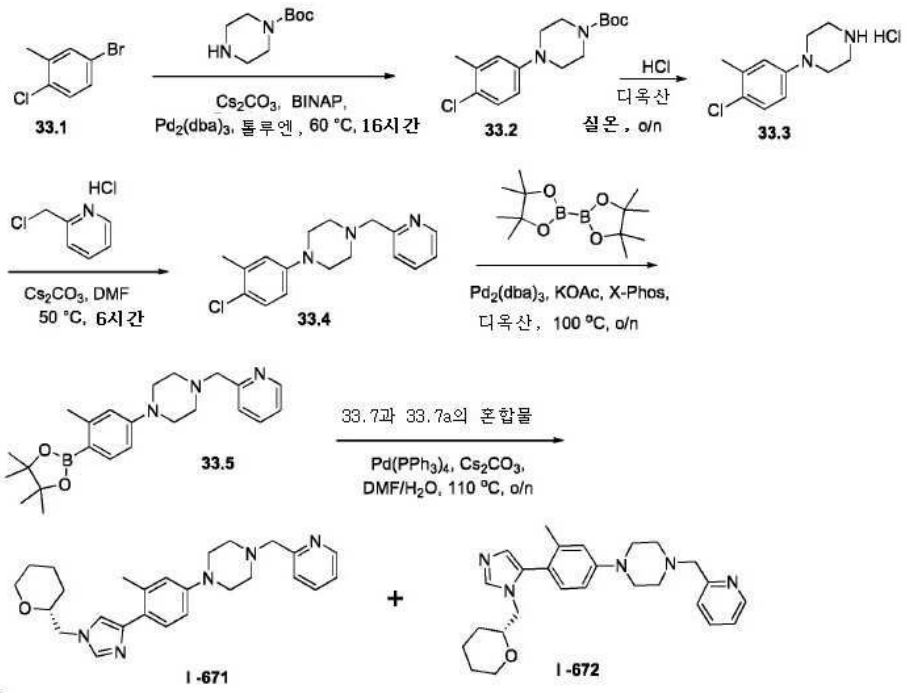


32.4 I-646

[1645]

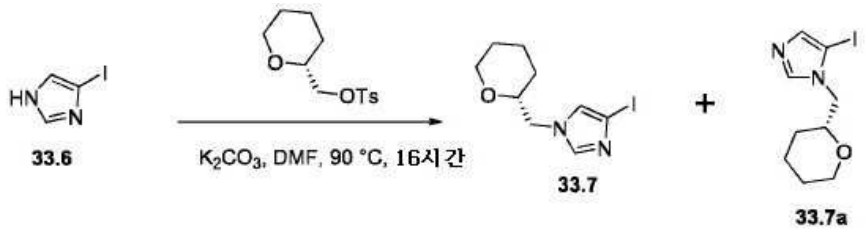
[1646] MeCN(15 mL) 중의 **32.4**(500 mg, 1.32 mmol)의 교반 용액에 에티닐사이클로프로판(261 mg, 3.96 mmol), Cs_2CO_3(1.29 g, 3.96 mmol), X-Phos(126 mg, 0.26 mmol) 및 $Pd(ACN)_2Cl_2$(35 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 오일로 농축한 다음, 물(15 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-646**(111 mg, 23% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[1647] **실시예 33: I-671 및 I-672의 합성**



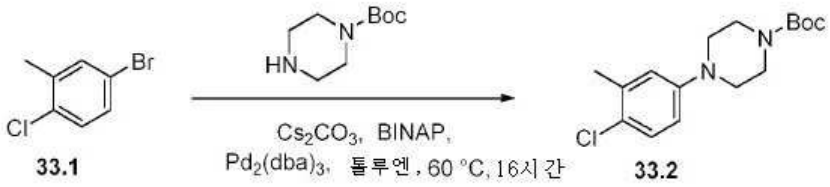
33.1 33.2 33.3 33.4 33.5 I-671 I-672

[1648]



[1649]

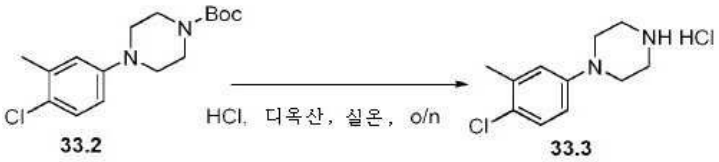
[1650] 1. 중간체 33.2의 합성



[1651]

[1652] 톨루엔(300 mL) 중의 **33.1**(10.0 g, 48.66 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(9.97 g, 53.53 mmol), Cs_2CO_3(31.7 g, 97.32 mmol)의 교반 용액에 BINAP(6.0 g, 9.73 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(4.4 g, 4.86 mmol)을 첨가하였다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 질소 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(500 mL)로 희석하고, EA(500 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 5:1)로 정제하여 **33.2**(12.0 g, 수율: 79%)를 황색 고체로 얻었다.

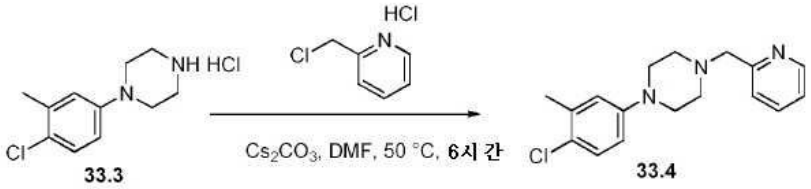
[1653] 2. 중간체 33.3의 합성



[1654]

[1655] HCl 중의 **33.2**(5.0 g, 16.08 mmol)의 용액을 디옥산(2M)(100 mL)에 용해시켰다. (LCMS에 의해) 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 농축하여 **33.3**(3.5 g, 수율: 88%)을 황색 고체로 얻었다.

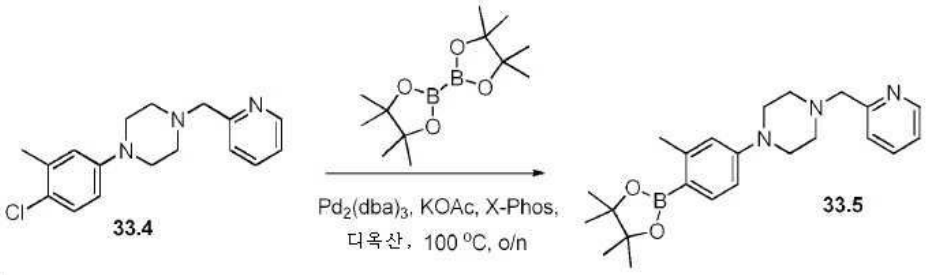
[1656] 3. 중간체 33.4의 합성



[1657]

[1658] DMF(30 mL) 중의 **33.3**(3.0 g, 12.13 mmol) 및 2-(클로로메틸)피리미딘 염산염(2.4 g, 1.4.56 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3(11.8 g, 36.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 3:1)로 정제하여 **33.4**(3.2 g, 수율: 87%)를 연갈색 고체로 얻었다.

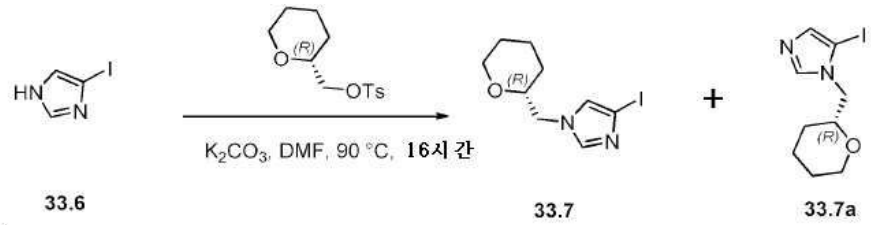
[1659] **4. 중간체 33.5의 합성**



[1660]

[1661] 디옥산(100 mL) 중의 **33.4**(3.2 g, 10.60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(3.2 g, 12.72 mmol), KOAc(2.1 g, 21.2 mmol)의 용액에 X-Phos(1.0 g, 2.12 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(970 mg, 1.06 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(100 mL)로 희석하고, EA(100 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, PE/EA = 3:1)로 정제하여 **33.5**(2.5 g, 순도: ~ 69%)를 연갈색 오일로 얻었다.

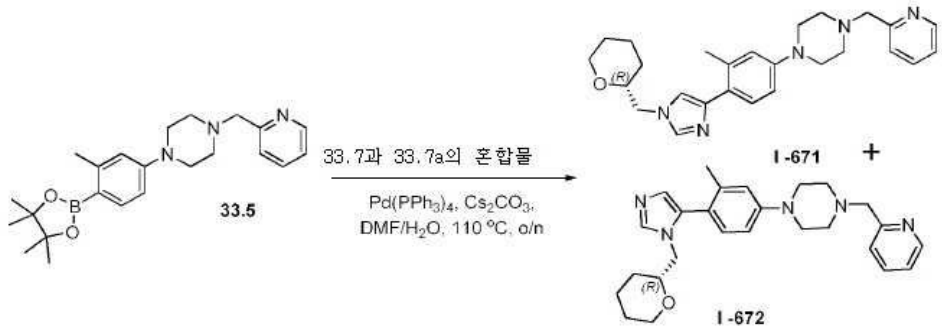
[1662] **5. 중간체 33.7 및 33.7a의 합성**



[1663]

[1664] DMF(10 mL) 중의 **33.6**(600 mg, 3.09 mmol), (R)-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.0 g, 3.71 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3(854 mg, 6.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 H_2O(20 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 2)를 사용하여 추출하고, 농축하여 **33.7**과 **33.7a**의 혼합물(900 mg, 수율: 미정제)을 황색 반고체로 얻었다.

[1665] **6. 목표물 I-672 및 I-671의 합성**

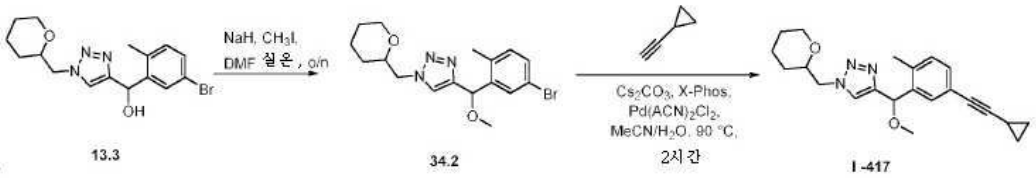


[1666]

[1667] DMF(30 mL) 및 H_2O(3 mL) 중의 **33.5**(450 mg, 1.14 mmol), **33.7**과 **33.7a**의 혼합물(401 mg, 1.37 mmol), Cs_2CO_3(1.14 g, 3.42 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(132 mg, 0.114 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 H_2O(50 mL)로 희석하고, EA(50 mL x 3)를 사용하여 추출하고 농축하였다. 미정제물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EA)로 정제하여 미정제 생성물을 얻은 다음, 분취-HPLC에 이어 키랄 HPLC로 추가로 정제하여 **I-671**(47.71 mg, 수율: 9.1%)을 갈색 오일로 그리고 **I-672**(37.83 mg, 수율: 7.6%)를 갈색 오일로 얻었다.

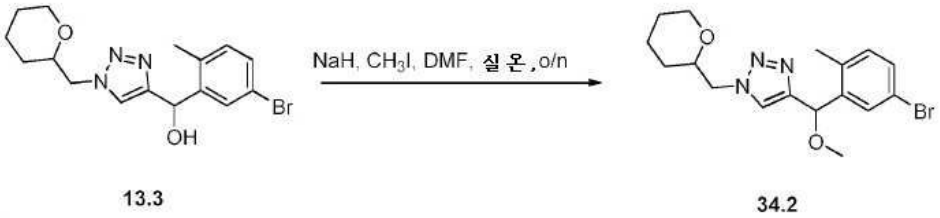
[1668] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 34 다음의 표 23에 제공되어 있다.

[1669] **실시예 34: I-417의 합성**



[1670]

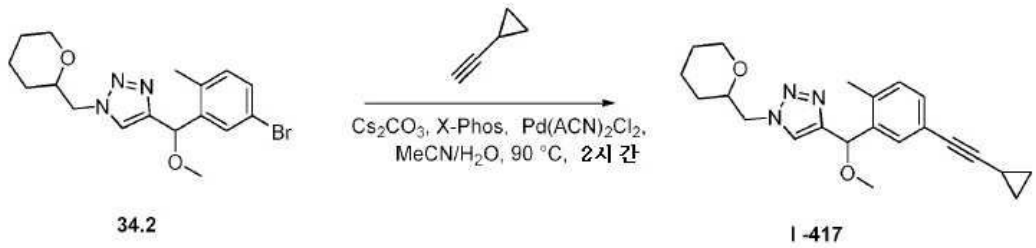
[1671] **1. 중간체 34.2의 합성**



[1672]

[1673] DMF(15 mL) 중의 **13.3**(400 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에 NaH(120 mg, 60% w/w, 3.28 mmol) 및 CH_3I(464 mg, 3.28 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후, 물(15 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **34.2**(320 mg, 77% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1674] **2. 목표물 I-417의 합성**



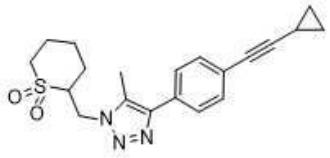
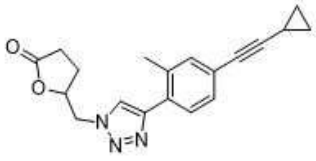
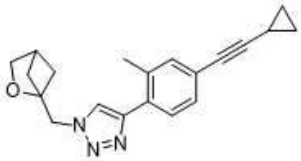
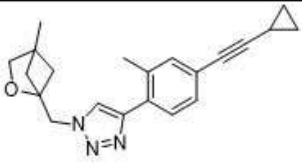
[1675]

[1676] MeCN(15 mL) 중의 **34.2**(300 mg, 0.79 mmol)의 교반 용액에 에티닐사이클로프로판(156 mg, 2.37 mmol), Cs_2CO_3(770 mg, 2.37 mmol), X-Phos(75 mg, 0.16 mmol) 및 $Pd(ACN)_2Cl_2$(21 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 90 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. (LCMS에 의해) 출발 물질이 소모된 후에, 혼합물을 오일로 농축한 다음, 물(15 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)를 사용하여 추출하고, 물(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 미정제물을 분취-HPLC로 정제하여 **I-417**(90 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

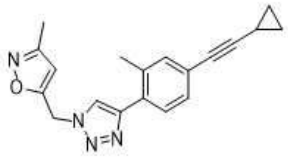
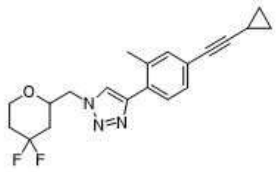
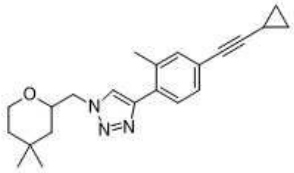
[1677] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 아래의 표 23에 제공되어 있다.

[1678] **추가의 예시적인 화합물에 대한 특성화 데이터**

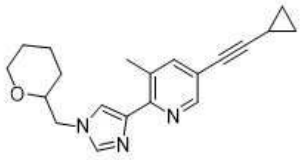
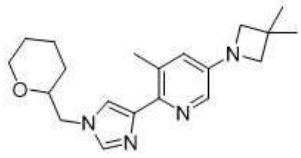
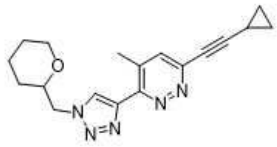
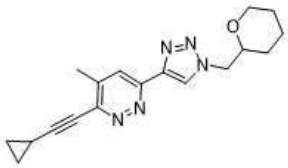
표 23

화합물 번호	화학 구조	M+1	^{1}H NMR (400 MHz)	합성 예
I-574		370.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.88 (dd, J = 4.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.0 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.44-1.50 (m, 2H), 0.80-0.91 (m, 4H).	1
I-539		322.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.97-5.03 (m, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	4
I-525		320.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.90 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.34-1.36 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	4
I-556		334.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.40	4

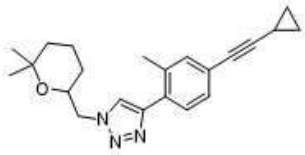
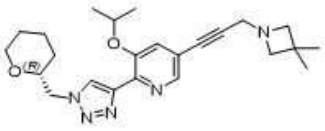
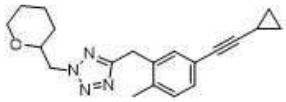
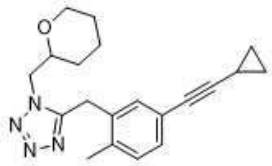
[1679]

			(s, 3H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.42-1.43 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	
I-557		319.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	4
I-497		358.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.52-4.65 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.20-2.33 (m, 1H), 1.71-2.02 (m, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H).	4
I-599		350.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 4.0 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.19-1.22 (m, 1H), 1.06-1.12 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	4

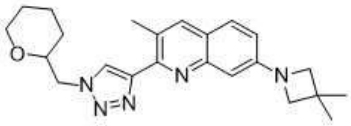
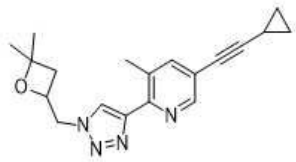
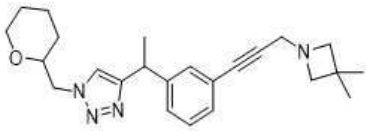
[1680]

I-424		322.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 3.96-3.98 (m, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.44-1.61 (m, 5H), 1.24-1.27 (m, 1H), 0.80-0.91 (m, 4H).	23
I-609		341.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 5H), 3.30 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.42-1.48 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.13-1.16 (m, 1H).	23
I-433		324.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.41-4.54 (m, 2H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 2H) , 0.81-0.85 (m, 2H).	4
I-434		324.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.40-4.53 (m, 2H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.61-1.78 (m, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 1H), 0.96-1.01 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H).	4

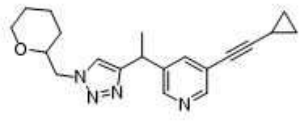
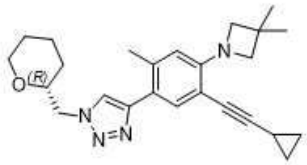
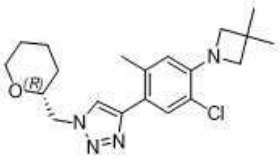
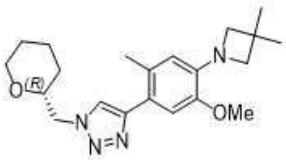
[1681]

I-610		350.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52-1.63 (m, 4H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.24-1.29 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.99-1.03 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	**4**
I-498		424.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.04 (s, 4H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.34-1.36 (m, 6H), 1.15-1.27 (m, 7H).	**28**
I-418		337.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09-7.13 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.76-1.80 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 1H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H).	**17**
I-419		337.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.20 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.35-1.53	**17**

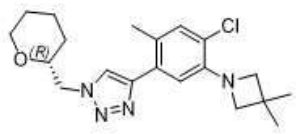
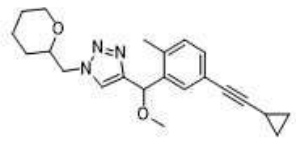
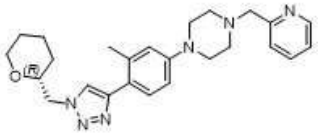
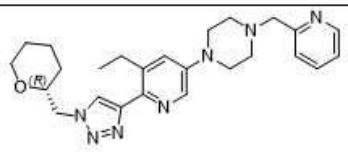
[1682]

			(m, 4H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H).	
I-622		392.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 5H), 3.41-3.44 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 6H).	5
I-420		323.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.97-4.98 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (dd, *J* = 7.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 7.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.47-1.48 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 0.89-0.92 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H).	4
I-425		393.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.14 (s, 4H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 3H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.45-1.53 (m, 3H), 1.20-1.27 (m, 7H).	24

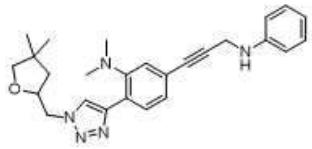
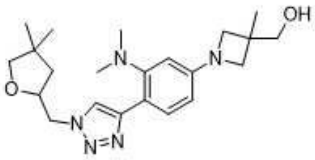
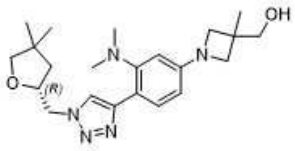
[1683]

I-426		337.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23-4.35 (m, 3H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 5H), 1.35-1.46 (m, 3H), 1.09-1.12 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).	**24**
I-435		405.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 5H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.15-1.21 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H).	**4**
I-421		375.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 5H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H) , 1.40-1.47 (m, 3H) , 1.25 (s, 6H), 1.15-1.21 (m, 1H).	**5**
I-422		371.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 5H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.24-1.27 (m, 1H).	**5**

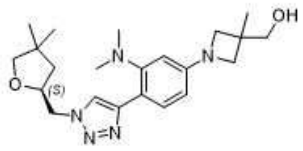
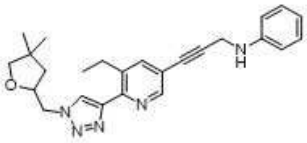
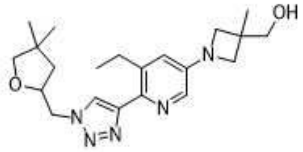
[1684]

I-431		375.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23-1.27 (m, 1H).	**5**
I-417		366.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 5H), 1.08-1.12 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.70-0.73 (m, 2H).	**34**
I-423		433.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).	**5**
I-459		448.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.3	**27**

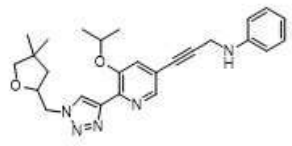
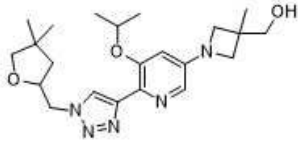
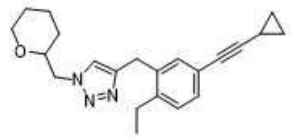
[1685]

			0 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.26-3.32 (m, 5H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.61 (m, 4H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.21-1.23 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	
I-460		430.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	**6**
I-499		400.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41-3.44 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 12.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 12.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	**22**
I-588		400.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.41-3.44 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 12.4 H	**22**

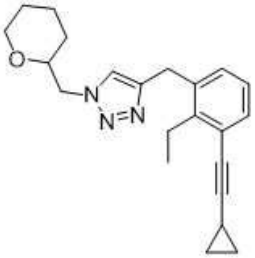
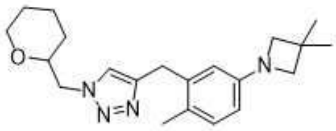
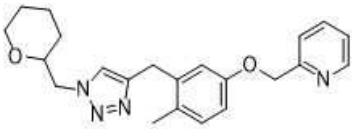
[1686]

			z, 6.8 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 12.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	
I-589		400.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44-4.53 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 1H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41-3.44 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.78 (dd, J = 12.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 12.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).	22
I-474		416.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.49 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 6.4 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).	28
I-500		386.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44-4.55 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 12.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 12.4 Hz, 8.8 H	22

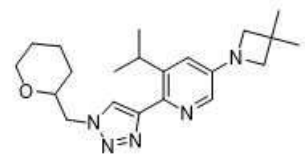
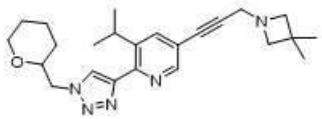
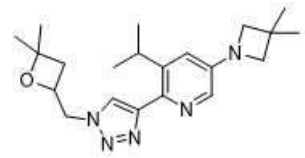
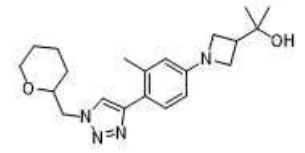
[1687]

			z, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).	
I-526		446.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.49-4.62 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.81 (dd, *J* = 7.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 1.38-1.44 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).	**28**
I-501		416.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.38-1.43 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).	**22**
I-475		350.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 4.25-4.37 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 5H), 1.10-1.13 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H).	**13**

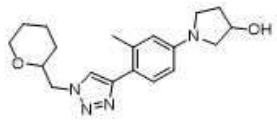
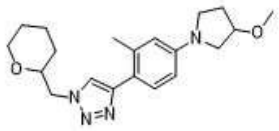
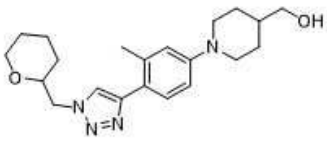
[1688]

I-476		350.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.37-1.48 (m, 3H), 1.10-1.13 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H).	**13**
I-443		355.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.14-6.16 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.38 (s, 4H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.05-1.10 (m, 1H).	**25**
I-444		379.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31-1.46 (m, 3H), 1.05-	**13**

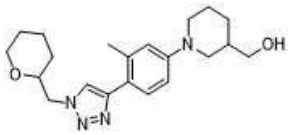
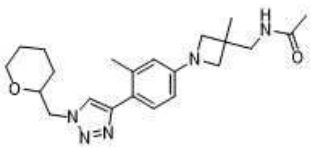
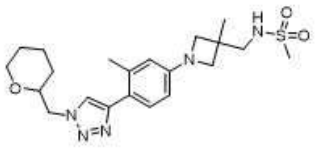
[1689]

			1.13 (m, 1H).	
I-461		370.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.29-3.34 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.15-1.25 (m, 7H).	**27**
I-462		408.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 6H), 1.19 (s, 7H).	**28**
I-600		370.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.40 (dd, *J* = 8.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 7.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.18 (dd, *J* = 4.4 Hz, 6.8 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H).	**27**
I-477		371.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30-6.33 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 3H), 3.68-3.87 (m, 6H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1	**22**

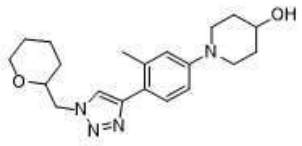
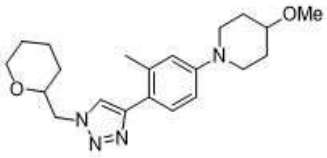
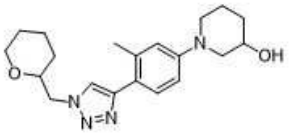
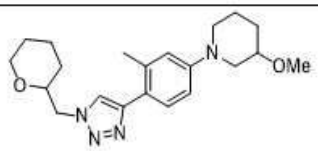
[1690]

			.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.18-1.22 (m, 1H), 1.06 (s, 6H).	
I-436		343.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0, 1H), 6.41-6.44 (m, 2H), 4.96 (d, J = 3.6, 1H), 4.33-4.44 (m, 3H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 3H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 1H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**5**
I-463		357.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44-6.47 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.08-4.09 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 4.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.24-3.34 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.78-1.79 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.18-1.21 (m, 1H).	**5**
I-445		371.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 3H), 3.24-3.31 (m, 3H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 3H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.15-1.24 (m, 3H).	**22**

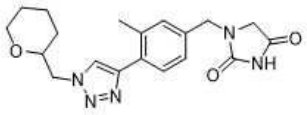
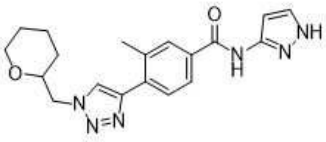
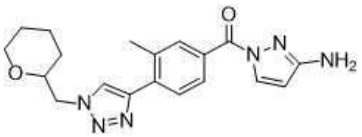
[1691]

I-446		371.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 6.79-6.80 (m, 2H), 4.54 (t, J = 5.2, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 8H), 1.15-1.21 (m, 1H), 1.04-1.07 (m, 1H).	**22**
I-447		398.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32-6.36 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.49-1.55 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 1H).	**22**
I-448		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (br,, 2H), 5.10 (br, 1H), 4.48 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 2.0 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.87 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.46-1.57	**22**

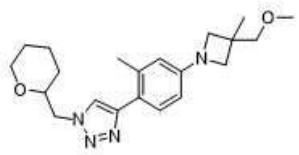
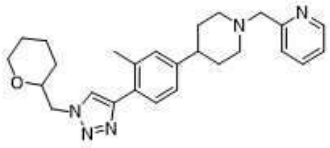
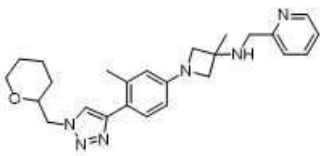
[1692]

			(m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.21-1.30 (m, 1H).	
I-449		357.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.2, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 4.71 (br, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 3H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.76-1.79 (m, 3H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 5H), 1.15-1.21 (m, 1H).	5
I-437		371.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 4H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 5H), 1.12-1.22 (m, 1H).	5
I-450		357.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 4.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 3H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.40-1.48 (m, 3H), 1.13-1.30 (m, 3H).	5
I-428		371.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1	5

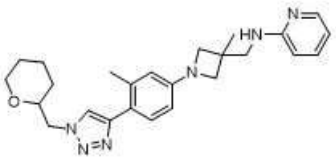
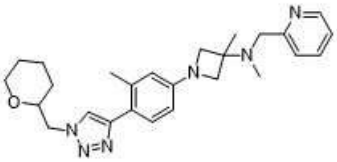
[1693]

			H), 3.25-3.31 (m, 5H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.29-1.50 (m, 5H), 1.15-1.21 (m, 1H).	
I-558		370.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 4.37-4.50 (m, 4H), 3.84-3.86 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).	30
I-559		367.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br., 1H), 10.90 (br., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.45-4.57 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.81-3.82 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82-1.84 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 3H), 1.28-1.29 (m, 1H).	29
I-438		367.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 3H), 6.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.38-4.50 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 1H).	29

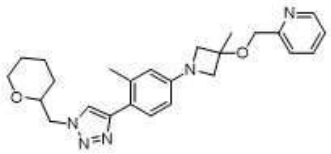
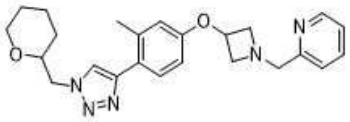
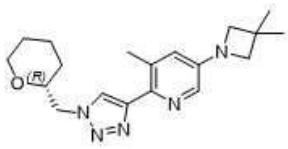
[1694]

I-439		371.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.36-3.39 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.86-1.87 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.51-1.55 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 1H).	**5**
I-440		432.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (dd, *J* = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.49 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 2.0 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.19-1.28 (m, 1H).	**5**
I-441		433.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, *J* = 0.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H),	**5**

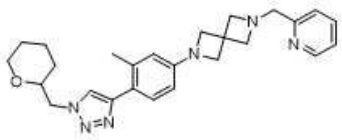
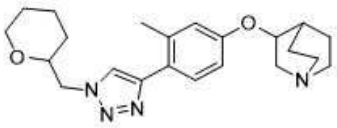
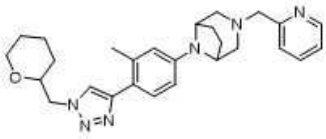
[1695]

			3.94-3.99 (m, 3H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.49-1.56 (m, 3H), 1.21-1.30 (m, 1H).	
I-464		433.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 6.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.40-3.42 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.51-1.53 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26-1.31 (m, 1H).	**22**
I-451		447.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.39-3.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 6H), 1.24-1.27 (m, 1	**5**

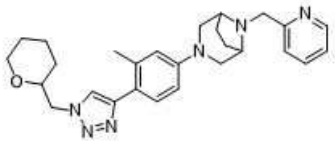
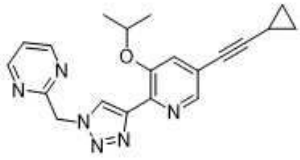
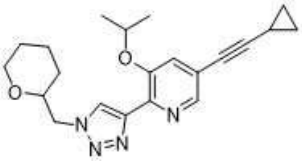
[1696]

			H).	
I-452		434.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (dd, *J* = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.92-3.99 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 4H), 1.49-1.52 (m, 3H), 1.24-1.27 (m, 1H).	**5**
I-514		420.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.57 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 2H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.50 (dd, *J* = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H).	**26**
I-442		342.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.63-1.6	**5**

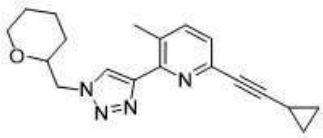
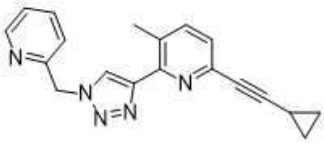
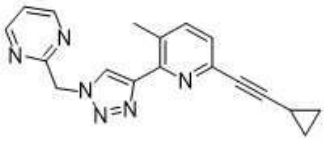
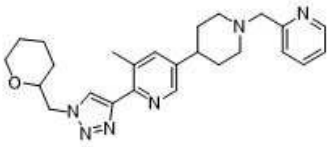
[1697]

			6 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.24-1.30 (m, 1H).	
I-429		445.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.29-6.31 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 5H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.25-3.34 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.57-1.60 (m, 1H), 1.36-1.49 (m, 3H), 1.11-1.20 (m, 1H).	**5**
I-465		383.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.74 (m, 2H), 6.76-6.77 (m, 2H), 4.30-4.52 (m, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 2.79-2.98 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 6H), 1.25-1.39 (m, 2H).	**26**
I-430		459.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.65-6.69 (m, 2H), 4.49 (dd, J =3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.93-2.09 (m, 4H), 1.84-1.88 (m, 1H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H).	**5**

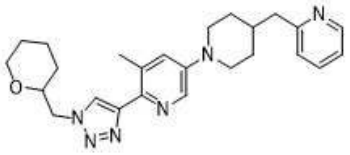
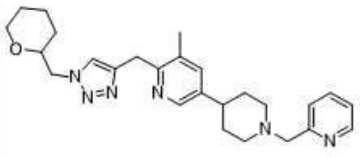
[1698]

I-466		459.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 4H), 7.14-7.24 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.04-3.20 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.86-1.88 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.24-1.28 (m, 1H).	5
I-502		361.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H).	3
I-478		367.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.81-4.87 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 2H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 1.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.33 (dd, J = 1.6 Hz, 6.0 Hz, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.89-0.96 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H).	3

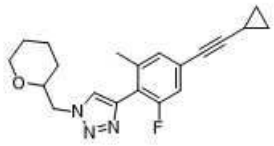
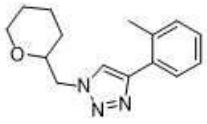
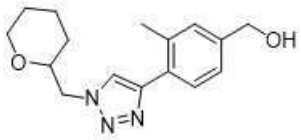
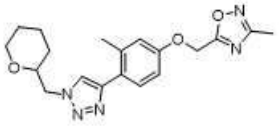
[1699]

I-479		323.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42-4.54 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 3H), 1.21-1.27 (m, 1H), 0.92-0.97 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H).	**2**
I-480		316.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.56-1.60 (m, 1H), 0.89-0.93 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H).	**2**
I-481		317.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.58-1.60 (m, 1H), 0.92-0.95 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H).	**2**
I-482		433.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.50 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.94 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 5	**5**

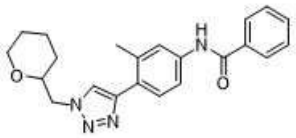
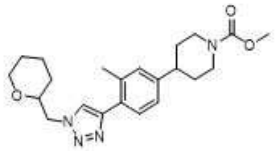
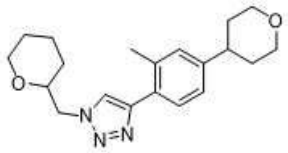
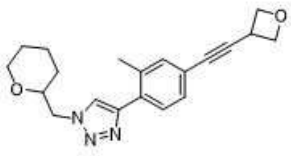
[1700]

			H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).	
I-503		433.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 4.36-4.47 (m, 2H), 3.69-3.87 (m, 4H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 3H), 1.44-1.49 (m, 3H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.17-1.20 (m, 1H).	5
I-504		447.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 5H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.08-1.18 (m, 1H).	13
I-505		340.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38-4.51 (m, 2H), 3.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H), 0.89-0.95 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H).	3

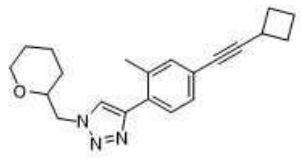
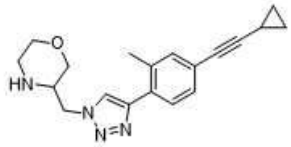
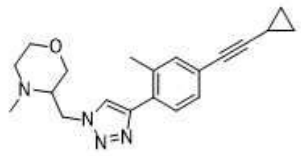
[1701]

I-575		340.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 3H), 1.14-1.24 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).	**27**
I-467		258.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.37-1.52 (m, 3H), 1.12-1.24 (m, 1H).	**2**
I-468		288.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 5.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.79 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.44-1.51 (m, 3H), 1.19-1.22 (m, 1H).	**3**
I-469		370.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**26**

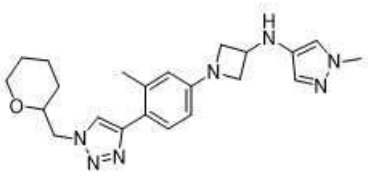
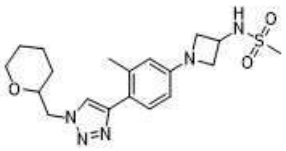
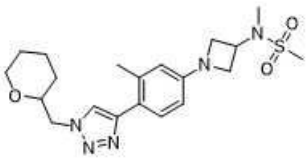
[1702]

I-483		377.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.92 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 3H), 1.27-1.30 (m, 1H).	**29**
I-484		399.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.84-1.87 (m, 3H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.24-1.30 (m, 1H).	**5**
I-485		342.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 5H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	**5**
I-576		338.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.83 (m, 2H), 4.61-4.64 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.84-3.8	**2**

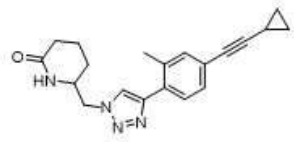
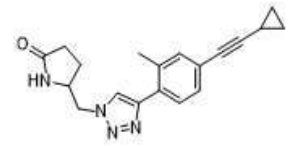
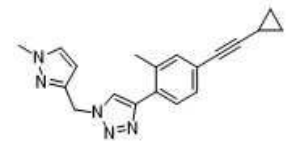
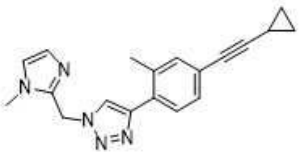
[1703]

			7 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 3H), 1.19-1.23 (m, 1H).	
I-540		336.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 1.78-2.00 (m, 3H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).	**2**
I-515		323.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43-1.50 (m, 1H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H).	**1**
I-527		337.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 3.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 6.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	**1**

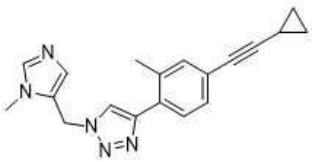
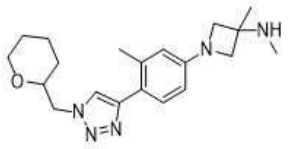
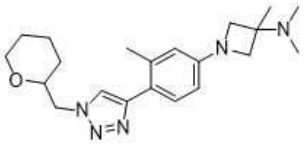
[1704]

I-541		408.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 5.00-5.02 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.16-1.25 (m, 1H).	**5**
I-486		406.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 3H), 1.21-1.30 (m, 1H).	**5**
I-487		420.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93-4.00 (m, 3H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 3	**5**

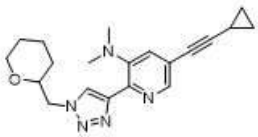
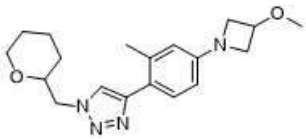
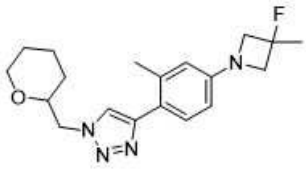
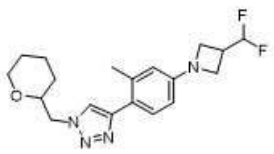
[1705]

			H), 1.22-1.31 (m, 1H).	
I-516		335.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 4.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99-2.15 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 2H), 0.72-0.80 (m, 2H).	**4**
I-542		321.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.01-2.16 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	**4**
I-543		318.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.55 (m, 1H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H).	**4**
I-517		318.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.53-1.57 (m,	**4**

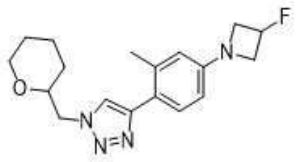
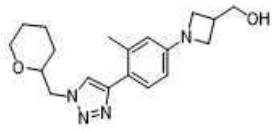
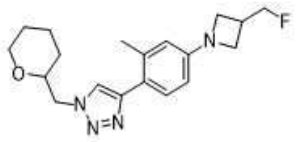
[1706]

			1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	
I-528		318.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.53-1.55 (m, 1H), 0.87-0.90 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H).	4
I-506		356.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 5H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H).	5
I-470		370.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 5H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H).	5

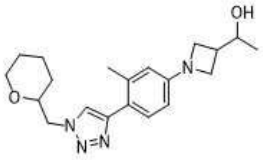
[1707]

I-518		352.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.39-4.52 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 3H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.77-0.81 (m, 2H).	2
I-507		343.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.22-1.31 (m, 1H).	5
I-519		345.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.88-4.05 (m, 5H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.19-1.31 (m, 1H).	5
I-520		363.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23-6.52 (m, 3H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84-	5

[1708]

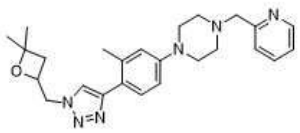
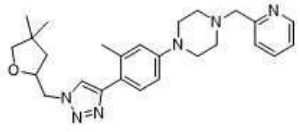
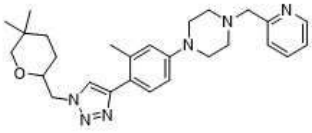
			3.87 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 3H), 3.18-3.34 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 1H).	
I-529		331.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33-5.52 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.93-4.03 (m, 3H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H).	**5**
I-471		343.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30-6.33 (m, 2H), 4.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**22**
I-544		345.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J =	**22**

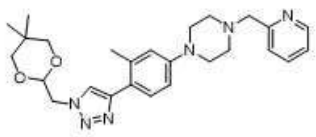
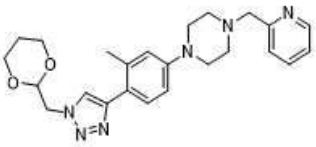
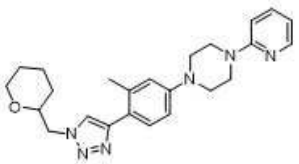
[1709]

			7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 3H), 3.68-3.74 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.88 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 1H).	
I-508		357.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	5
I-560		358.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 3H), 1.44-1.46 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 1H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H).	3

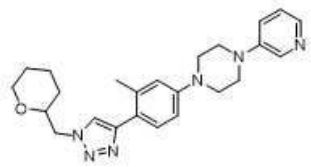
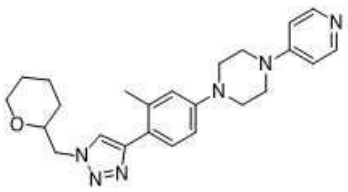
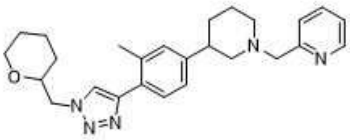
[1710]

[1711]

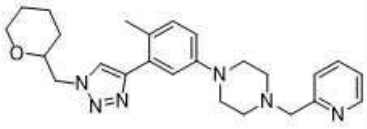
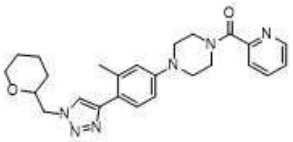
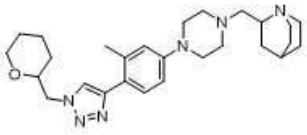
I-561		443.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.87-4.91 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.37-2.42 (m, 4H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).	5
I-530		447.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 2H), 3.81 (br., 2H), 3.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33 (br., 4H), 2.68-2.77 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 6.4 Hz, 12.8 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 9.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	5
I-562		461.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.20 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.35-1.48 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).	5

I-531		463.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	5
I-532		435.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 5.00 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 2H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H).	5
I-533		419.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.16 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.63-3.65 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	5

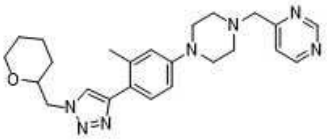
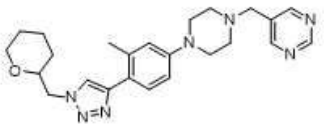
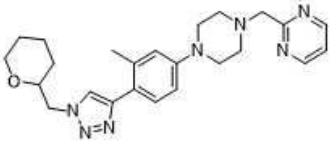
[1712]

I-545		419.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 9H), 2.41 (s, 3H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).	**5**
I-563		419.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 4H), 4.35-4.47 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 4H), 3.30-3.33 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).	**5**
I-546		432.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 1.17-1.21 (m, 1H).	**5**

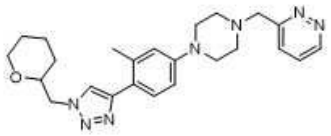
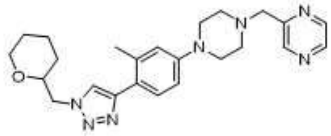
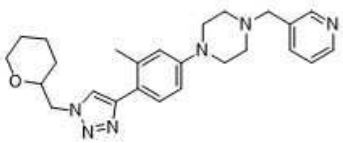
[1713]

I-564		433.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50-8.52 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 4H), 2.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**5**
I-534		447.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.63 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 3H), 3.17-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**5**
I-657		465.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.83 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 4H), 2.84-3.00 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 3H), 2.31-2.50 (m, 7H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 3H), 1.3	**5**

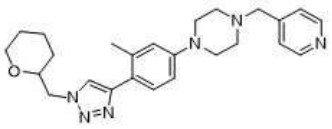
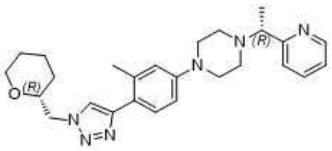
[1714]

			9-1.52 (m, 7H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.05-1.10 (m, 1H).	
I-565		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.22 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	5
I-566		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83-6.84 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.19 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.46-1.48 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	5
I-547		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 4H), 2.66 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.37 (s, 3	5

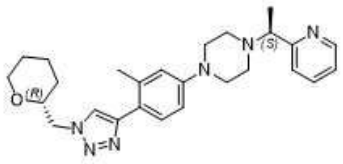
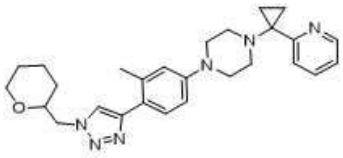
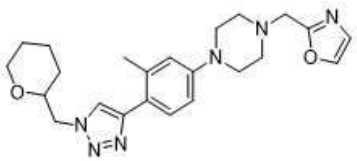
[1715]

			H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	
I-548		434.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (dd, J = 2.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 4H), 2.58-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	5
I-577		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 1.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.20 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.15-1.30 (m, 1H).	5
I-578		433.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.84 (m, 2H), 4.30-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76	5

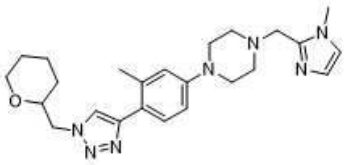
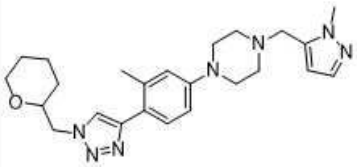
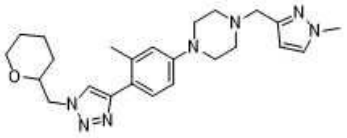
[1716]

			(m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.18 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	
I-549		433.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (dd, J = 1.6 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 4H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	5
I-611		447.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 3H), 1.35-1.41 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	5

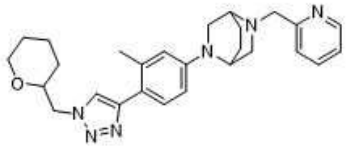
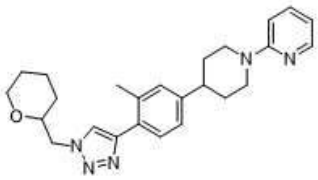
[1717]

I-612		447.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	5
I-613		459.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (dt, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 4.8 Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.16 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 1H), 1.01-1.09 (m, 4H).	5
I-579		423.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.19 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 3H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-	5

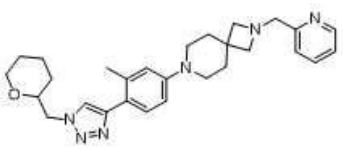
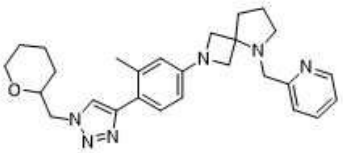
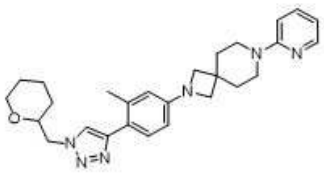
[1718]

			1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	
I-580		436.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.30-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.67-3.68 (m, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 4H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	5
I-581		436.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.49-2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H).	5
I-582		436.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-	5

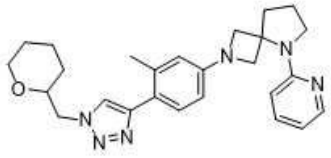
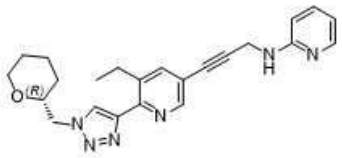
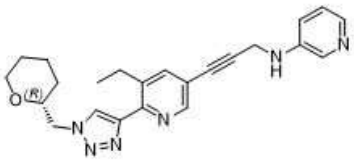
[1719]

			3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 4H), 2.49-2.53 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	
I-550		459.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.88-4.00 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.03-3.14 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13-2.32 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 3H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H).	5
I-583		418.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 4.37-4.47 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 3H), 1.40-	5

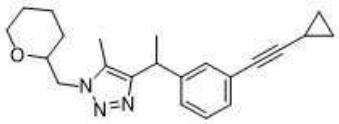
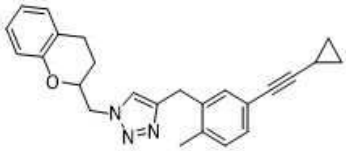
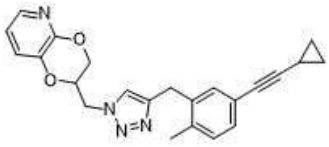
[1720]

			1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	
I-521		473.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47-8.48 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (dt, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.83-6.84 (m, 2H), 4.34-4.44 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 3H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 5H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.18-1.21 (m, 1H).	5
I-590		459.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.38-6.40 (m, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	5
I-567		459.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 5.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.29 -	5

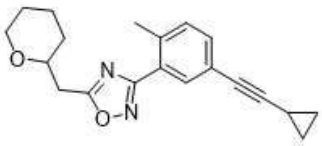
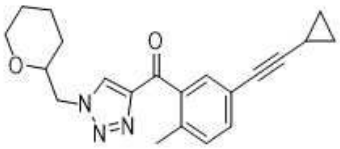
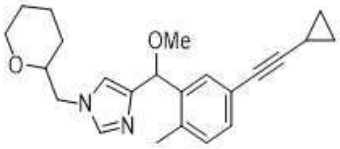
[1721]

			3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 5H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H).	
I-623		459.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.36-6.38 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 3H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 5H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.46-1.51 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 1H).	5
I-658		403.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 3.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 5H).	28
I-535		403.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.39 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.24 (d, J = 6.4	28

[1722]

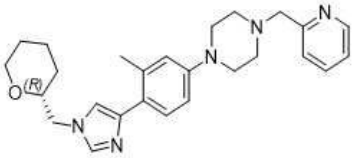
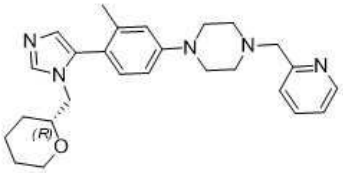
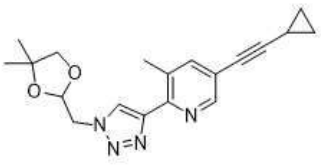
			Hz, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.11 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 4H).	
I-624		350.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.26 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 3H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 4H), 1.37-1.45 (m, 3H), 1.14-1.23 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H).	**24**
I-551		384.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 3H), 7.03-7.07 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 4.56-4.67 (m, 2H), 4.39-4.44 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H).	**13**
I-552		387.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.62-4.76 (m, 3H), 4.52 (dd, *J* = 2.0 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 6.0 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.26 (s 3H), 1.48-1.52 (m, 1H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H).	**13**

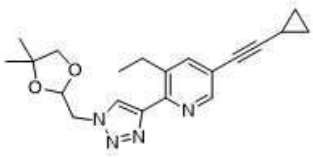
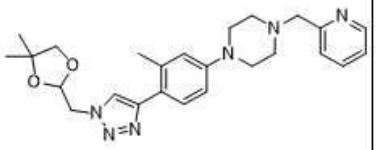
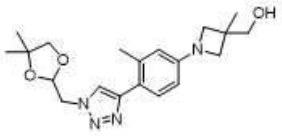
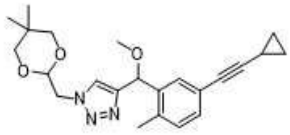
[1723]

I-625		323.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.38-1.59 (m, 4H), 1.29-1.36 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H).	**31**
I-591		350.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 2.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.0 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.89-2.01 (m, 1H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.25-1.29 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H).	**34**
I-646		365.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.83-3.95 (m, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.74-1.75 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 5H), 1.02-1.06 (m, 1H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H).	**32**

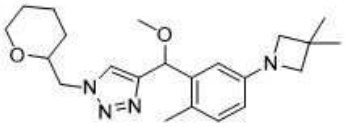
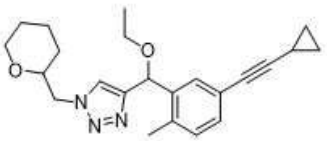
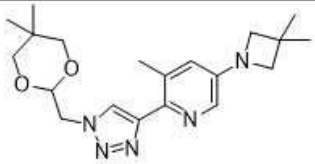
[1724]

[1725]

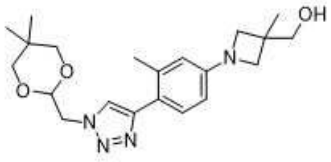
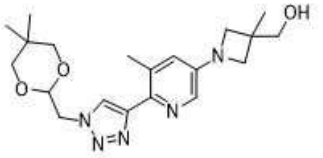
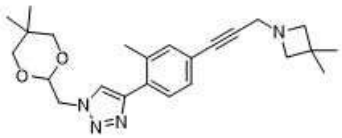
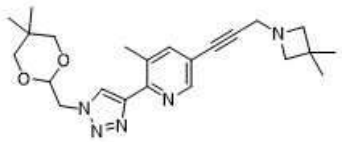
I-671		432.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 3H), 1.13-1.19 (m, 1H).	33
I-672		432.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 4H), 3.16-3.29 (m, 6H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.69 (m, 1H), 1.28-1.38 (m, 3H), 1.21-1.24 (m, 1H), 0.93-1.02 (m, 1H).	33
I-601		339.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H).	4

I-602		353.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 5.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.91-0.95 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H).	4
I-603		449.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 2H), 4.46-4.59 (m, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	5
I-626		373.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30-6.32 (m, 2H), 4.46-4.58 (m, 3H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.39-3.43 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H).	22
I-592		396.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.01-4.05 (m, 2H), 3.56 (dd,	34

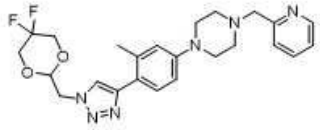
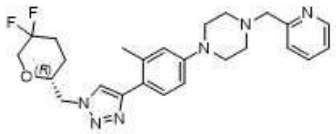
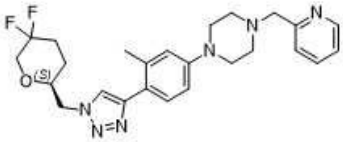
[1726]

			J = 3.2 Hz, 12.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.44-1.47 (m, 4H), 1.41-1.43 (s, 3H), 0.80-0.88 (m, 4H).	
I-593		385.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24-6.26 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.09-1.15 (m, 1H).	**34**
I-594		380.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 5H), 1.10-1.16 (m, 4H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).	**34**
I-584		372.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.56-3.6	**5**

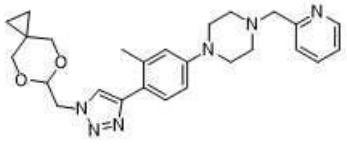
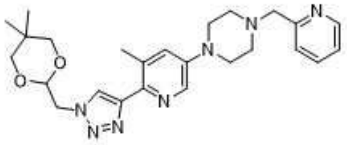
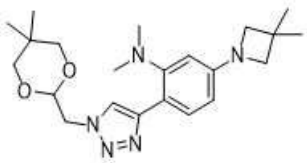
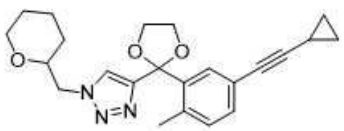
[1727]

			1 (m, 6H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-614		387.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30-6.32 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 4.0 Hz, 12.0 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 5.6 Hz, 12.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).	**22**
I-595		388.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.89-4.93 (m, 2H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.43-3.50 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**22**
I-634		409.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**6**
I-596		410.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.81 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (d, J =11.2 Hz, 2H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.02 (s, 4H),	**28**

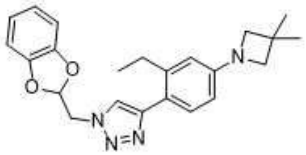
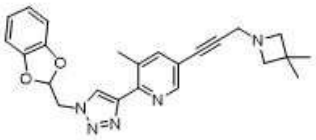
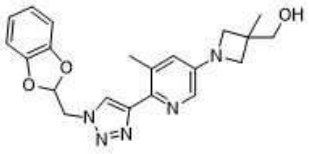
[1728]

			2.65 (s, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-615		471.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.69 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 4.98 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.76-3.86 (m, 4H), 3.28-3.29 (m, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.43 (s, 3H).	5
I-635		469.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (dt, *J* = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 2H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.19-3.21 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.17-2.19 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 1H).	5
I-636		469.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 2H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.16-3.19 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.51-1.55 (m, 1H).	5

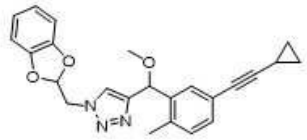
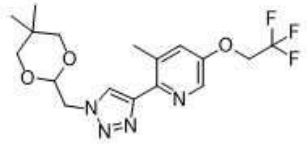
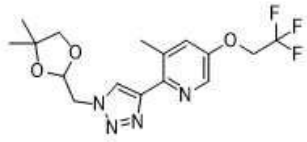
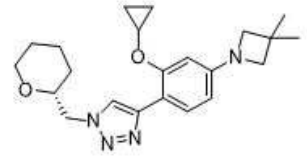
[1729]

I-637		461.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 5.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.18-3.27 (m, 7H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 2H).	5
I-597		464.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (dd, J = 4.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, J =2.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.57-2.60 (m, 7H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	5
I-585		400.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 2H), 4.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 3.6 Hz, 11.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 6.0 Hz, 12.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.55 (s, 6H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.35 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.29 (s, 6H).	5
I-604		394.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 3.2 Hz, 14.4	13

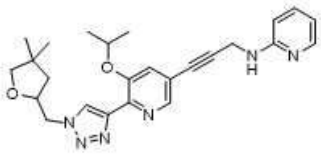
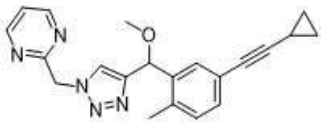
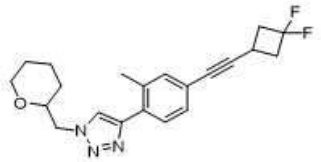
[1730]

			Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 7.6 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.13-1.27 (m, 1H), 0.78-0.88 (m, 4H).	
I-647		391.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.71 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.27-6.30 (m, 2H), 4.95 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	5
I-627		416.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.72 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.18 (s, 6H).	3
I-628		394.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 4H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).	22

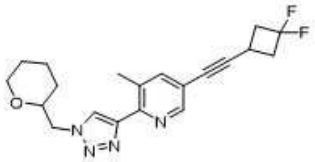
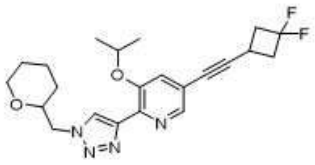
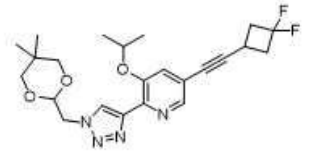
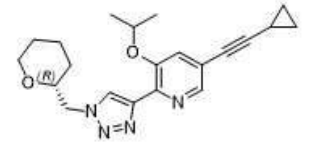
[1731]

I-605		402.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H), 6.70-6.73 (m, 1H), 6.41 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.42-1.49 (m, 1H), 0.79-0.89 (m, 4H).	34
I-638		387.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.89-4.92 (m, 3H), 4.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	26
I-639		373.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.59-4.64 (m, 1H), 4.50-4.53 (m, 2H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	26
I-749		383.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.28-3.34 (m, 1H), 1.76-	5

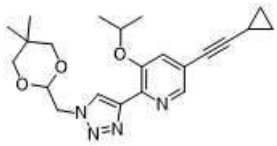
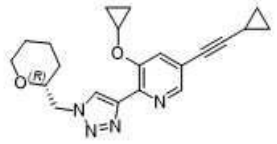
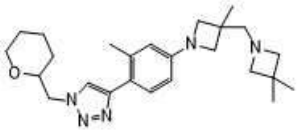
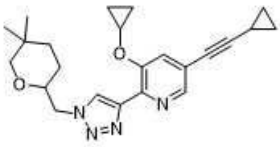
[1732]

			1.79 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.72-0.84 (m, 4H).	
I-606		447.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.37 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.37-3.39 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 12.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.40 (dd, J = 12.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 6.0 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).	**3**
I-674		360.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.50-1.55 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).	**34**
I-640		372.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 1H) , 1.63-1.66 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 3H) , 1.19-1.23 (m, 1H).	**2**

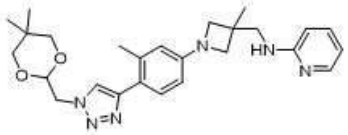
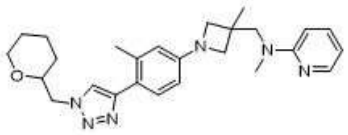
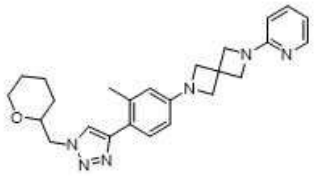
[1733]

I-648		373.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.40-4.53 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.19-1.26 (m, 1H).	**4**
I-649		417.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.34 (dd, J = 2.0 Hz, 6.0 Hz 6H), 1.16-1.25 (m, 1H).	**3**
I-650		447.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.84-4.91 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**3**
I-659		367.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.81-4.87 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.32-1.34 (m, 6H), 1.14-1.23 (m, 1H), 0.91-0.96 (m,	**3**

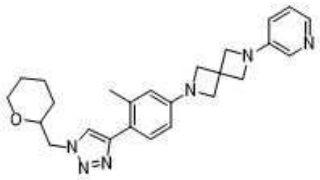
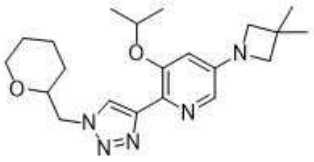
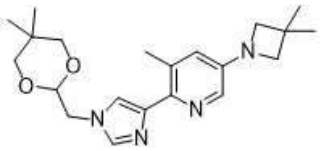
[1734]

			2H), 0.78-0.82 (m, 2H).	
I-651		397.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.82-4.91 (m, 2H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).	3
I-701		365.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 1H) , 0.76-0.96 (m, 8H).	2
I-660		424.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29-6.32 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.94 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18-1.21 (m, 1H), 1.15 (s, 6H).	22
I-739		393.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.61-1.62 (m, 1H), 1.46-1.48 (m,	4

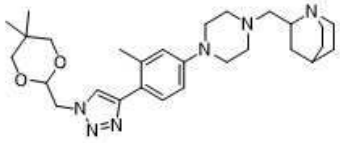
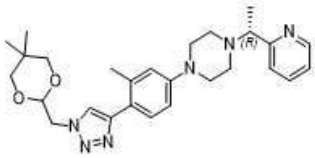
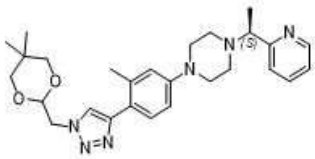
[1735]

			2H), 1.34-1.41 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 14H).	
I-673		463.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 4.79 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 4H), 3.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	22
I-675		447.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13-8.14 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.82-3.83 (m, 3H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.87-1.88 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.24-1.28 (m, 1H).	22
I-652		431.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 5.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.36-6.41 (m, 3H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.01 (s, 4H), 3.84-3.8	5

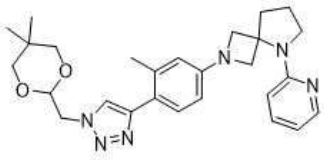
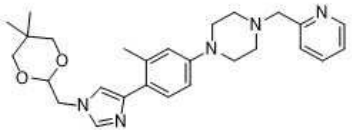
[1736]

			7 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).	
I-629		431.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.15-1.24 (m, 1H).	**5**
I-630		386.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.31-3.33 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 3H), 1.31-1.32 (m, 12H), 1.16-1.20 (m, 1H).	**5**
I-726		371.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.55-3.58 (m, 6H), 3.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.67 (s, 3	**23**

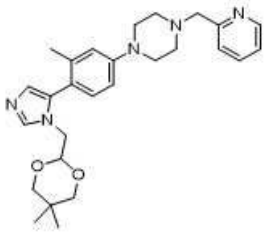
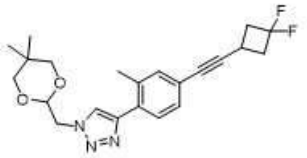
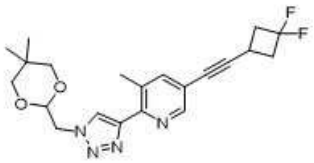
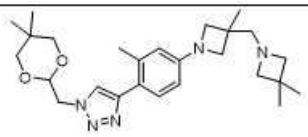
[1737]

			H).	
I-661		495.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.11-3.18 (m, 4H), 2.85-3.01 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.31-2.50 (m, 7H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 4H), 1.04-1.11 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	5
I-715		477.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 4.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	5
I-716		477.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.	5

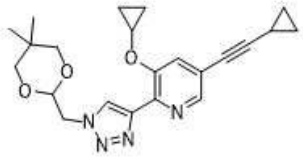
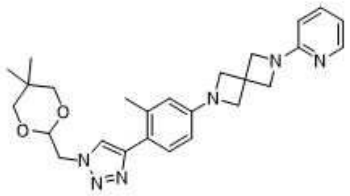
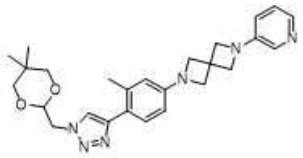
[1738]

			46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.15-3.17 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-689		475.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.36-6.39 (m, 2H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.41-3.48 (m, 4H), 2.35-2.38 (m, 5H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).	5
I-682		462.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 6.77-6.78 (m, 2H), 4.73 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	33

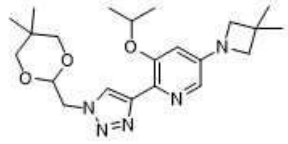
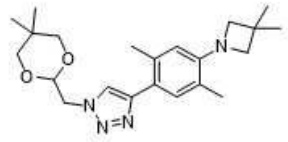
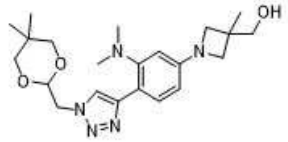
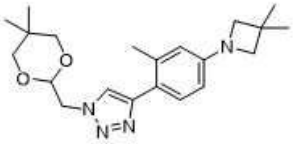
[1739]

I-683		462.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J =1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.17-3.21 (m, 4H), 2.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).	33
I-662		402.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	2
I-653		403.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.49-8.51 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.30-3.33 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	4
I-693		454.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29-6.32 (m, 2H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H),	22

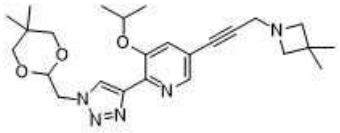
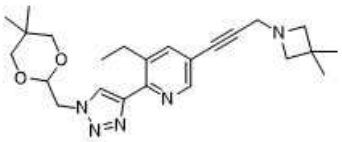
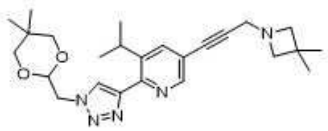
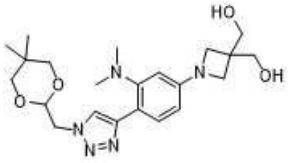
[1740]

			4.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.33(s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-702		395.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 6H) , 0.68 (s, 3H).	**28**
I-663		461.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 7.2 Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.36-6.41 (m, 3H), 4.91 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**5**
I-684		461.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.	**5**

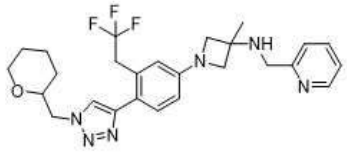
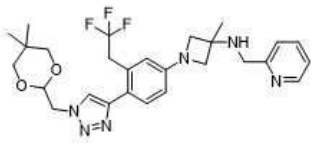
[1741]

			68 (s, 3H).	
I-664		416.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.30-1.32 (m, 12H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	5
I-685		385.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.55-3.59 (m, 6H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).	27
I-654		416.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.85-4.89 (m, 2H), 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.41-3.47 (m, 6H), 2.55 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	22
I-665		357.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30-6.33 (m, 2H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	5

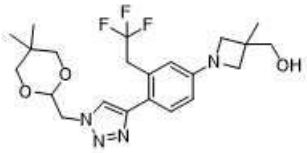
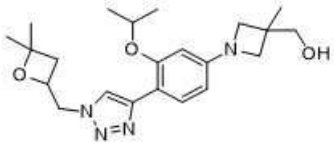
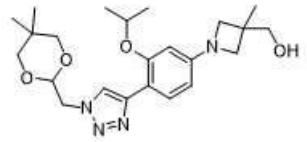
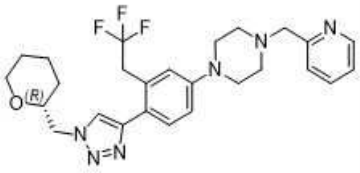
[1742]

I-676		454.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	28
I-666		424.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.16-1.20 (m, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	28
I-727		438.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 1.25 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	28
I-667		432.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15-6.17 (m, 2H), 4.86 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56-3.57 (m, 10H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	22

[1743]

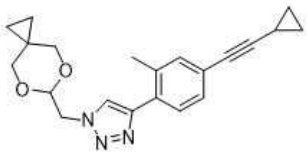
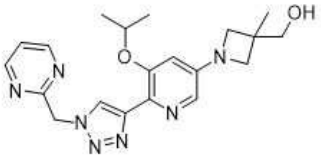
I-744		501.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 5H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.89 (br., 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.29-1.53 (m, 6H), 1.15-1.21 (m, 1H).	5
I-745		531.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.46-6.50 (m, 2H), 4.89 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.64-3.68 (m, 4H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-740		439.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44-6.47 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.37-4.55 (m, 3H), 3.96-4.11 (m, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 1.79 (dd, J = 6.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 8.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).	22

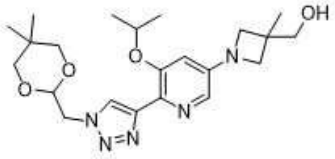
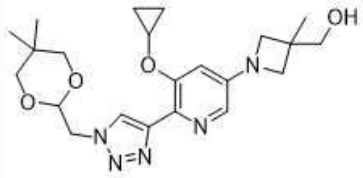
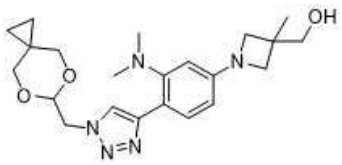
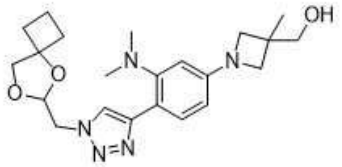
[1744]

I-735		455.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43-6.48 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 2H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.00 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	22
I-677		401.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.05-6.09 (m, 2H), 4.82-4.90 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42-3.44 (m, 4H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 7.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 7.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (t, J = 5.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	22
I-678		431.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05-6.08 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 2H), 4.68-4.74 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 6H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) , 0.68 (s, 3H).	22
I-746		501.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (dt, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.22	5

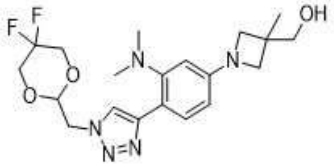
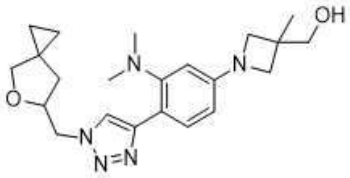
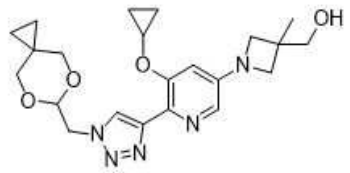
[1745]

[1746]

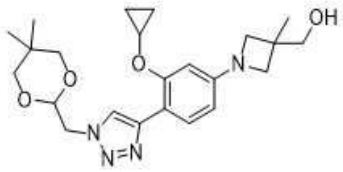
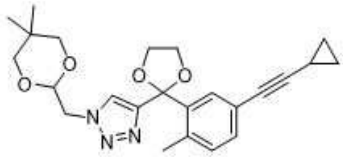
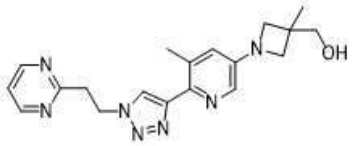
			(t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 3H), 1.15-1.21 (m, 1H).	
I-747		531.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 2H), 4.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-686		350.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53-1.56 (m, 1H), 0.88-0.89 (m, 2H), 0.73-0.74 (m, 2H), 0.56-0.59 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	4
I-868		396.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.73-4.79 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H).	22

I-694		432.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.57 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	22
I-703		430.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 4H), 3.33-3.48 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.81-0.84 (m, 2H), 0.75-0.76 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).	22
I-748		414.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13-6.16 (m, 2H), 5.02-5.03 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41-3.43 (m, 4H), 3.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.54-0.58 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H).	22
I-728		414.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15-6.17 (m, 2H), 5.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41-3.44 (m, 4	22

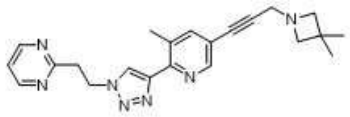
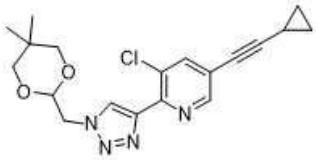
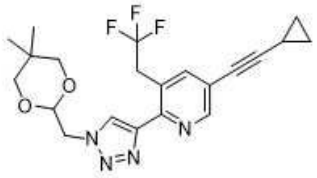
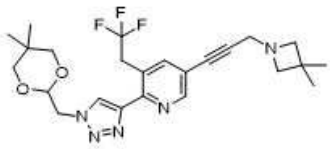
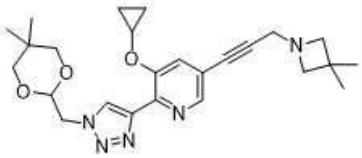
[1747]

			H), 2.55 (s, 6H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).	
I-729		424.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 2H), 5.20 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42-3.44 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).	22
I-707		398.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14-6.17 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.54 (m, 2H), 4.42-4.44 (m, 1H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.42-3.44 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 1.90 (dd, J = 7.2 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 7.2 Hz, 12.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.53-0.59 (m, 4H).	22
I-869		428.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H)	22

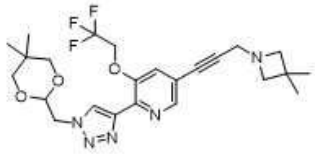
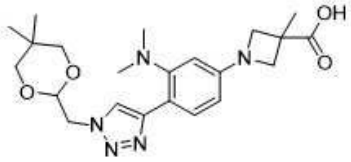
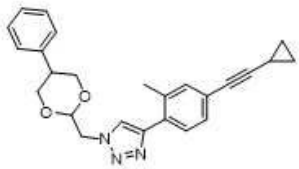
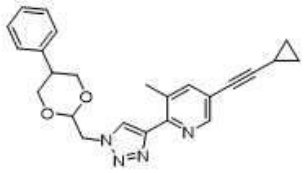
[1748]

			, 3.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.76-0.84 (m, 4H), 0.57-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 2H).	
I-767		429.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.86-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.44-3.51 (m, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.78-0.85 (m, 2H), 0.71-0.76 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).	**22**
I-721		424.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.72-0.80 (m, 4H), 0.63 (s, 3H).	**13**
I-695		366.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).	**22**

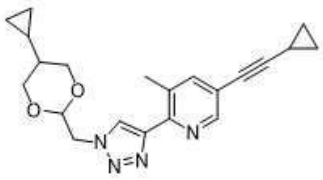
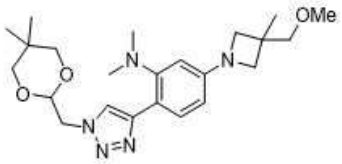
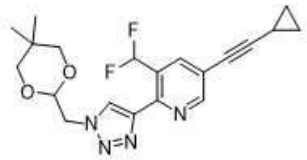
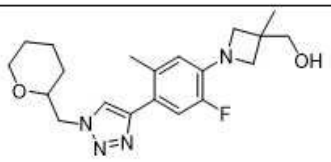
[1749]

I-717		388.0	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).	6
I-708		373.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) 8.68 (br., 1H), 8.08 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.90-0.99 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).	2
I-750		421.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.51 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.93-0.96 (m, 2H), 079-0.82 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).	4
I-762		478.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.51-4.59 (m, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	6
I-709		452.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.5	28

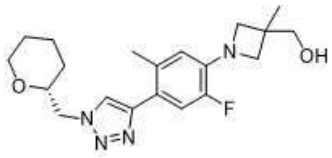
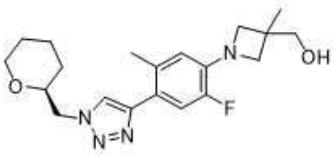
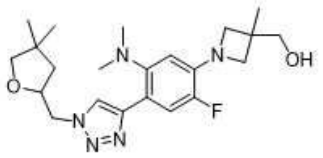
[1750]

			5-3.58 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	
I-722		494.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.46-3.56 (m, 6H), 3.04 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	28
I-696		430.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16-6.19 (m, 2H), 4.86 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	22
I-704		400.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 7H), 5.18 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 4.4 Hz, 11.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.52-1.59 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H).	4
I-705		401.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 5.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 4.8 Hz, 11.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 1	4

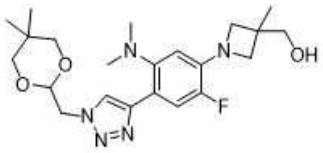
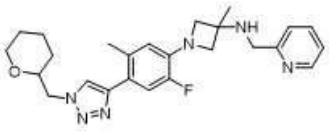
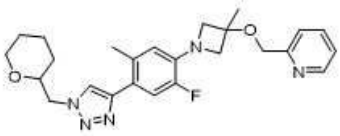
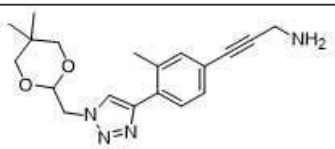
[1751]

			H), 2.64 (s, 3H), 1.57-1.63 (m, 1H), 0.89-0.95 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H).	
I-763		365.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 4.8 Hz, 11.6 H, 2H), 3.52 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.10-1.12 (m, 1H), 0.90-0.95 (m, 2H), 0.76-0.80 (m, 2H), 0.25-0.34 (m, 3H), 0.09-0.12 (m, 2H).	4
I-706		430.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.78 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44-3.46 (m, 3H), 3.40-3.41 (m, 4H), 2.61 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	22
I-736		389.0	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 54.8 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.79-0.82 (m, 2H), 0.66 (s, 3H).	4
I-730		375.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.71-3.87 (m, 4H),	22

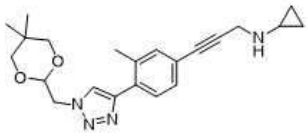
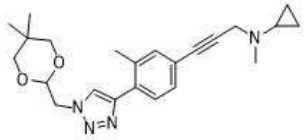
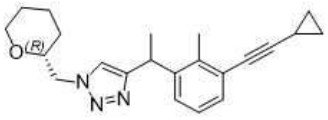
[1752]

			3.51-3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 4H).	
I-804		375.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.70-3.87 (m, 4H), 3.51-3.53 (m, 2H), 3.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 4H).	**22**
I-805		375.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.71-3.87 (m, 4H), 3.52 (dd, *J* = 2.0 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 4H).	**22**
I-710		418.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (br., 1H), 7.80 (br., 1H), 6.23 (s, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 3H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.50-2.68 (m, 6H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	**22**

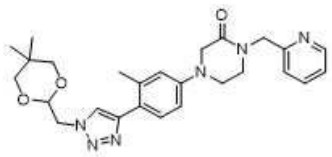
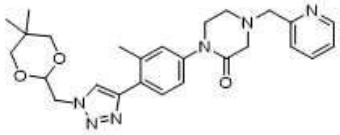
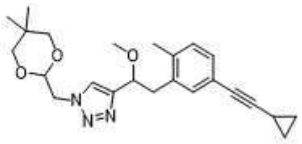
[1753]

I-711		434.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 2H), 4.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.54-3.57 (m, 4H), 3.44-3.47 (m, 4H), 2.55 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	**22**
I-737		451.0	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 (dt, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.71-3.87 (m, 8H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 6H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**5**
I-731		452.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 6.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.61-1.64 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H).	**5**
I-690		341.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2	**6**

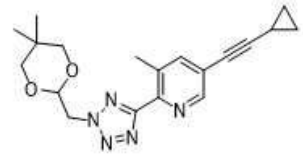
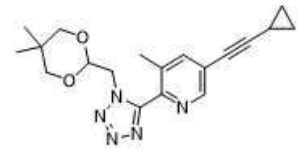
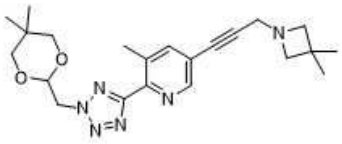
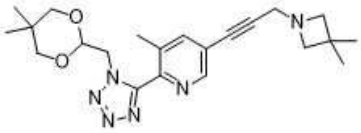
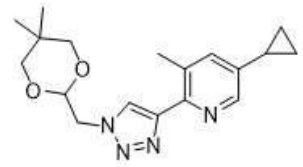
[1754]

			H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-697		381.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.39-0.43 (m, 2H), 0.26-0.30 (m, 2H).	6
I-698		395.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.56-3.61 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.45-0.48 (m, 2H), 0.35-0.37 (m, 2H).	6
I-741		350.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.36-1.60 (m, 8H), 1.10-1.13 (m, 1H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H).	13

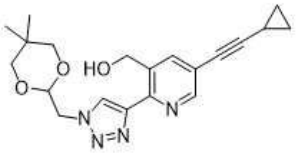
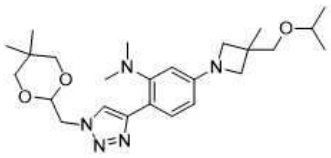
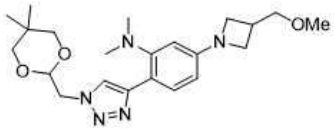
[1755]

I-752		477.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 4.79-4.82 (m, 3H), 4.56 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 4H), 3.43-3.54 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).	5
I-751		477.1	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 4.74 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.47-4.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.84 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).	5
I-753		410.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.82 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.99 (dd, J = 6.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 5H).	34

[1756]

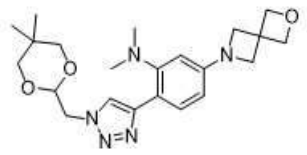
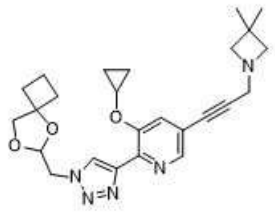
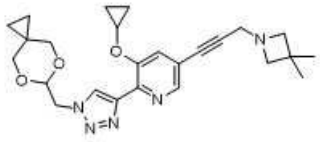
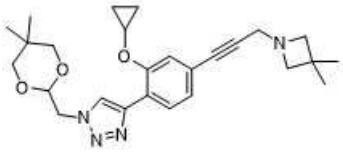
I-768		354.3	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.51-2.62 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H), 0.68 (s, 3H).	17
I-769		354.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.58-1.67 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).	17
I-835		411.4	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47-3.51 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	28
I-870		411.4	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.77 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 2.95 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.69 (s, 3H), 0.50 (s, 3H).	28
I-871		329.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 10.8 Hz	5

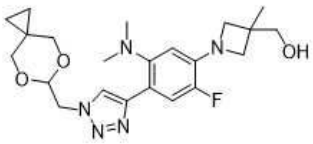
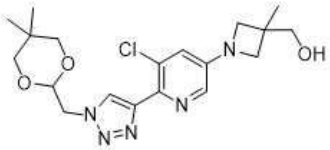
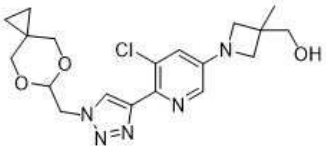
[1757]

			, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.80-1 . 8 3 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.94-0.97 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 5H).	
I-738		369.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.68-5.95 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.91-0.97 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H), 0.73 (s, 3H).	4
I-754		458.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15-6.17 (m , 2H), 4.8 6 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55-3.61 (m, 3H), 3.43-3.47 (m, 6H), 2.55 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-755		416.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16-6.18 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52-3.57 (m, 6H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5

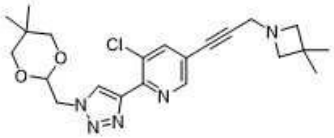
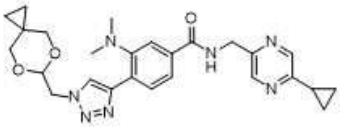
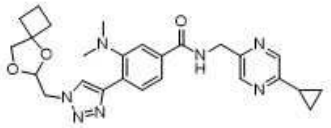
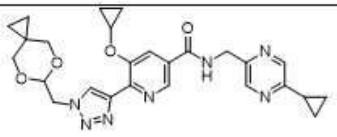
[1758]

[1759]

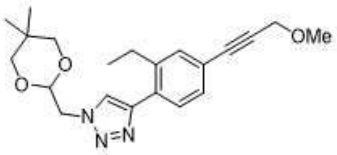
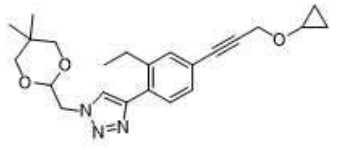
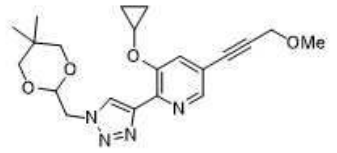
I-756		414.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18-6.21 (m, 2H), 4.86 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-764		450.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 0.86-0.98 (m, 4H).	28
I-794		450.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.00 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.83-0.94 (m, 4H), 0.69-0.73 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H).	28
I-788		451.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06-4.07 (m, 1H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46-3.48 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 1.19 (s, 6H),	6

			1.04 (s, 3H), 0.78-0.87 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	
I-784		432.3	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.64 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.51-0.58 (m, 2H), 0.24-0.33 (m, 2H).	22
I-785		408.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.59-3.65 (m, 4H), 3.43 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	22
I-786		408.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.31-0.38 (m, 2H).	22

[1760]

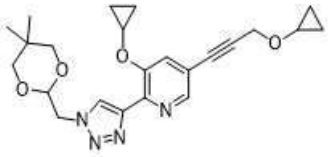
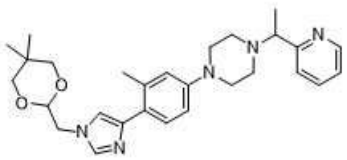
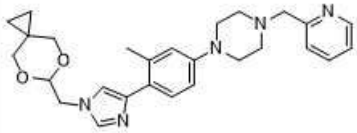
I-777		430.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	28
I-778		490.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 11.2, 2H), 3.27 (d, J = 11.6, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.05-2.08 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8, 4H), 0.68-0.72 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H).	29
I-779		400.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.33 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.05-1.07 (m, 4H).	29
I-872		504.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.2 H	27

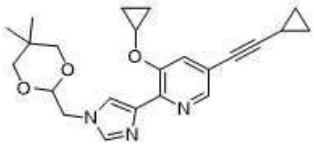
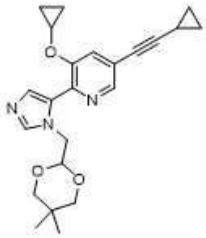
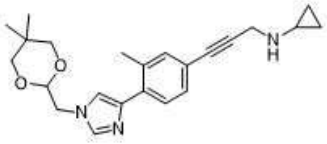
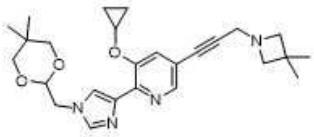
[1761]

			z, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 3H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 6H), 0.57-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 2H).	
I-770		370.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	6
I-780		396.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.46-3.58 (m, 5H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.57-0.61 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H).	6
I-757		399.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.81 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.86-0.93 (m, 4H), 0.73 (s, 3H).	28

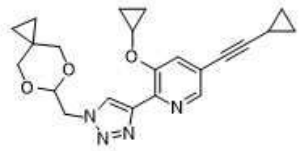
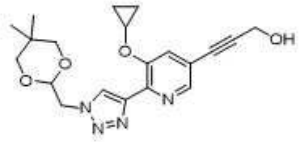
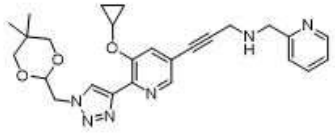
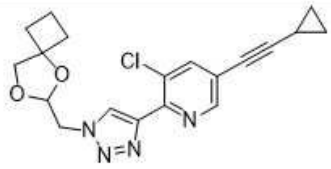
[1762]

[1763]

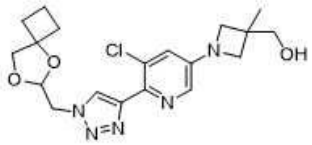
I-758		425.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.84-0.95 (m, 4H), 0.73 (s, 3H), 0.69-0.72 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H).	28
I-828		476.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51-8.52 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.74-6.76 (m, 2H), 4.73 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.58-2.61 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	33
I-795		460.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50-8.52 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 2H), 4.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	33

I-831		394.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.63 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.47-1.50 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.85-0.93 (m, 8H), 0.72 (s, 3H).	23
I-832		394.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.48-1.52 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.85-0.95 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).	23
I-820		380.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.55 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43-3.46 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.23 (br, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.38-0.42 (m, 2H), 0.26-0.29 (m, 2H).	33
I-845		451.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 4.64 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.22 (s,	23

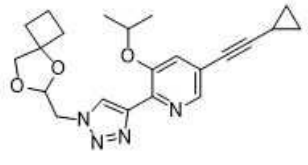
[1764]

			4H), 1.26 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.86-0.90 (m, 4H), 0.72 (s, 3H).	
I-785		393.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06-4.12 (m, 3H), 3.25 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.60-1.64 (m, 1H), 0.79-0.96 (m, 8H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.31-0.34 (m, 2H).	4
I-771		385.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	28
I-772		475.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 4.81 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 3H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.83-0.93 (m, 4H), 0.73 (s, 3H).	28
I-806		371.1	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.59-8.60 (m, 2H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H),	2

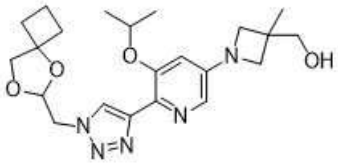
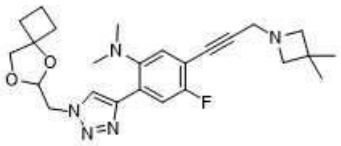
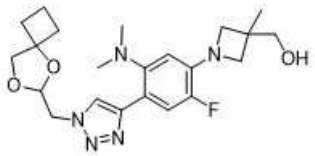
[1765]

			2.24 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H).	
I-807		406.1	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 3.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).	**22**
I-815		435.1	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.01 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58-4.69 (m, 2H), 3.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 1H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H).	**3**
I-816		470.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88-4.96 (m, 3H), 4.51-4.63 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 4H), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.81-1.8	**22**

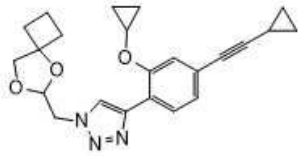
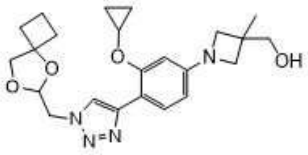
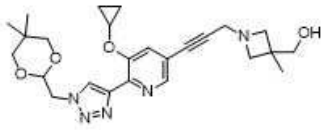
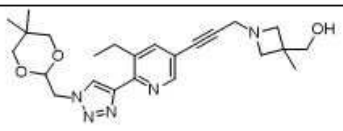
[1766]

			6 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).	
I-796		453.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43-6.48 (m, 2H), 5.32 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.55 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.44 (m, 4H), 2.23 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).	**22**
I-808		408.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.62 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.23 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H).	**6**
I-797		395.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.85-4.88 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 3.84 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.78-0.82 (m, 2H).	**3**

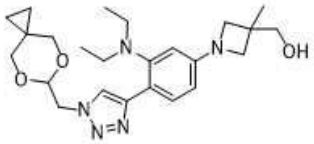
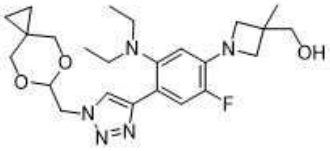
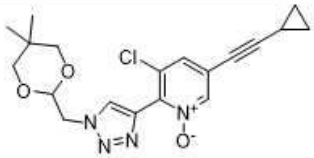
[1767]

I-809		430.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 2H), 3.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.32-1.34 (m, 6H), 1.27 (s, 3H).	22
I-821		454.4	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.59 (s, 6H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.18 (s, 6H).	6
I-786		432.3	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.26 (s, 1H), 7.64 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).	22

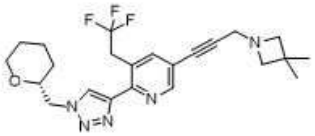
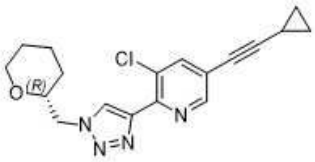
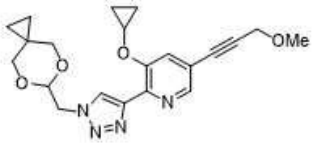
[1768]

I-798		392.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.6 Hz,, 8.0 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.83 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 1H), 0.73-0.93 (m, 8H).	2
I-810		427.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.72-0.86 (m, 4H).	22
I-799		468.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8.48 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.81 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 4H), 3.55 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.86-0.97 (m, 4H), 0.73 (s, 3H).	28
I-789		440.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d,	28

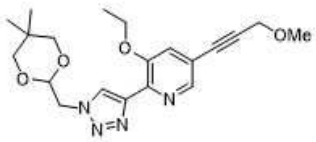
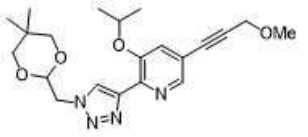
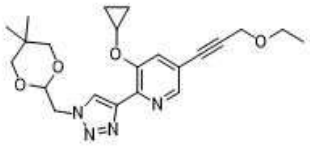
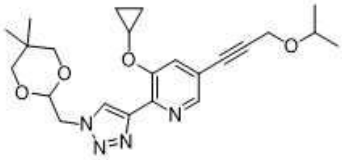
[1769]

			J = 4.4 Hz, 2H), 3.63-3.66 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.18-3.23 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).	
I-800		442.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19-6.24 (m, 2H), 5.02 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40-3.44 (m, 4H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.55-0.58 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	22
I-801		460.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.48 (s, 1H), 7.67 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 1.6 Hz, 6.8 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.54-0.58 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	22
I-817		389.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47	2

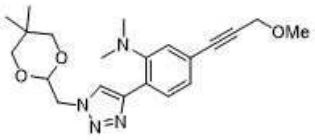
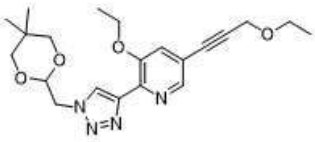
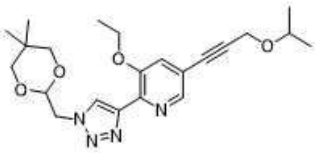
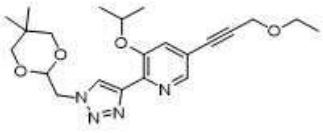
[1770]

			(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95-0.98 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).	
I-822		391.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.41-4.55 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 1H), 0.92-0.97 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H).	**4**
I-818		448.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.33-4.52 (m, 4H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 4H), 1.86-1.90 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.51-1.59 (m, 3H), 1.28-1.34 (m, 7H).	**28**
I-823		343.2	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) 8.59 (s, 2H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.45-4.51 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.39-1.48 (m, 3H), 1.16-1.24 (m, 1H), 0.94-0.97 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 2H).	**2**
I-833		397.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.11 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 0.83-0.95 (m, 4H), 0.69-0.73	**3**

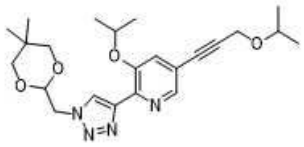
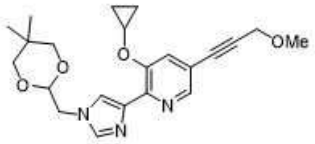
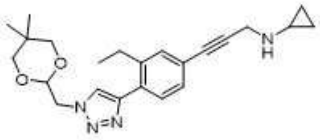
[1771]

			(m, 2H), 0.35-0.39 (m, 2H).	
I-834		387.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz 3H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**3**
I-837		401.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.92 (m, 2H), 4.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**3**
I-819		413.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.88-3.89 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.87-0.94 (m, 4H), 0.73 (s, 3H).	**3**
I-873		427.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.47 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.03 (s, 3	**28**

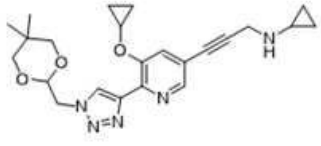
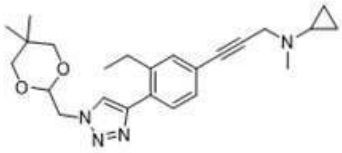
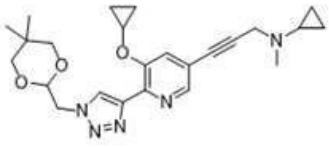
[1772]

			H), 0.81-0.90 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	
I-829		385.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 4.89 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	3
I-874		401.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	3
I-875		415.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.23 (q J = 6.8 Hz, 2H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	3
I-838		415.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.92 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.4	3

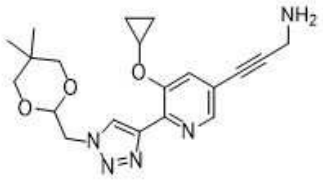
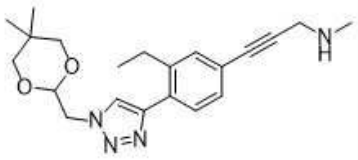
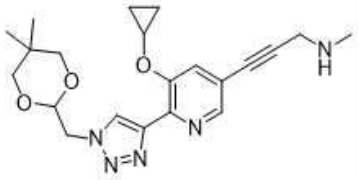
[1773]

			8 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	
I-846		429.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.92 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**3**
I-847		441.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.67 (s, 3 H).	**3**
I-848		398.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.73 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.76-0.89 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).	**23**
I-851		395.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58	**28**

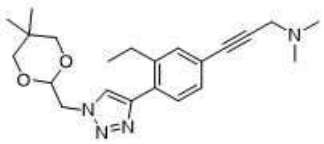
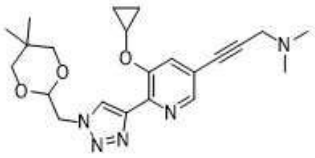
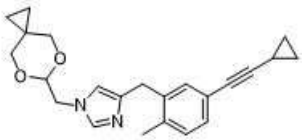
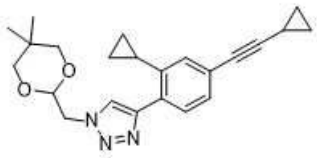
[1774]

			(d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29-2.32 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.39-0.42 (m, 2H), 0.26-0.30 (m, 2H).	**28**
I-856		424.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.82-2.89 (br, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.77-0.91 (m, 4H), 0.64 (s, 3H), 0.38-0.44 (m, 2H), 0.24-0.31 (m, 2H).	**28**
I-857		409.4	^{1}HNMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.46-0.49 (m, 2H), 0.36-0.38 (m, 2H).	**28**
I-858		438.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.80-0.89 (m, 4H), 0.68 (s, 3H), 0.47-0.50 (m, 2H), 0.37-0.39 (m, 2H).	**28**

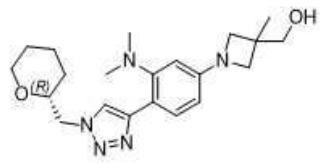
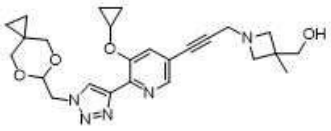
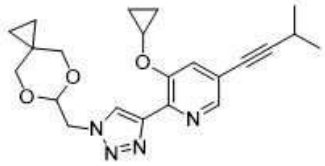
[1775]

I-876		384.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.24-3.41 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.79-0.91 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	**28**
I-859		369.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**28**
I-877		398.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39-8.41 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.12-4.35 (m, 2H), 3.56 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.16-3.17 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.38 (s, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.81-0.92 (m, 4H) , 0.68 (s, 3H).	**28**

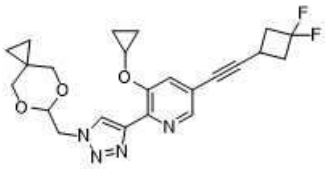
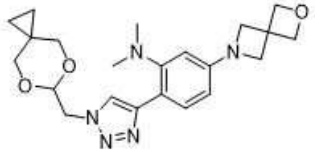
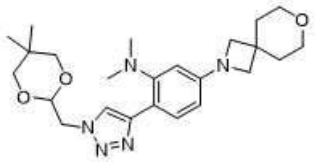
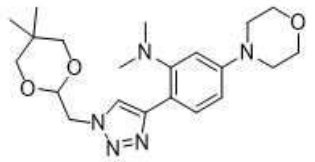
[1776]

I-852		383.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d d, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz, 1 H), 4.92 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 H z, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.47-3.52 (m, 4 H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).	**28**
I-878		412.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.14 -4.15 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.47 (d, J = 10.8 H z, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.0 4 (s, 3H), 0.81-0.89 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).	**28**
I-879		363.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 6.7 6 (s, 1H), 4.80 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.05 (s, 1 H), 3.70 (s, 2H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.2 6 (s, 3H), 1.46-1.53 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H), 0.28-0.32 (m, 2H).	**32**
I-880		378.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1 H), 4.82 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.64 (d, J = 10.8 H z, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.43-1.48 (m, 1H), 1.14	**4**

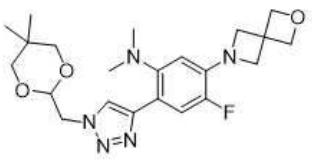
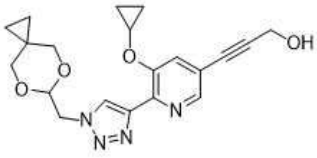
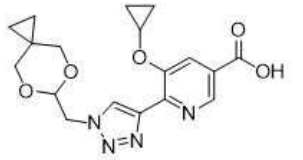
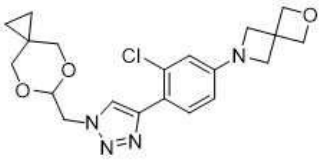
[1777]

			(s, 3H), 0.80-0.94 (m, 6H), 0.73 (s, 5H).	
I-860		386.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13-6.17 (m, 2H), 4.89 (br, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.41-1.51 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 1H).	**22**
I-881		466.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.81-0.91 (m, 4H), 0.57-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 2H).	**28**
I-861		395.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.80-0.90 (m, 4H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.31-0.34 (m, 2H).	**2**

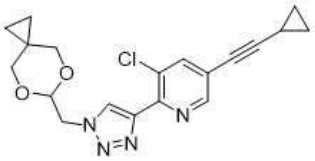
[1778]

I-862		443.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11-4.14 (m, 1H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 0.80-0.91 (m, 4H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.31-0.34 (m, 2H).	2
I-853		412.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17-6.21 (m, 2H), 5.03 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 0.54-0.58 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H).	5
I-854		442.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 6.18-6.20 (m, 2H), 4.86 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.55-3.57 (m, 6H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-863		402.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 6.68-6.71 (m, 2H), 4.87 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5

[1779]

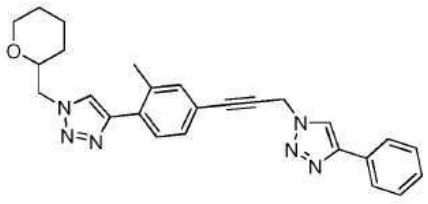
I-849		432.3	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.56 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).	5
I-839		383.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 0.83-0.95 (m, 4H), 0.69-0.73 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H).	28
I-855		373.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 3H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 0.84-0.89 (m, 4H), 0.57-0.61 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 2H).	27
I-882		403.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50-6.54 (m, 2H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 4.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.04-4.06 (m, 5H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 0.56-0.59 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	5

[1780]

I-883		371.2	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 2H), 0.56-0.59 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H).	2

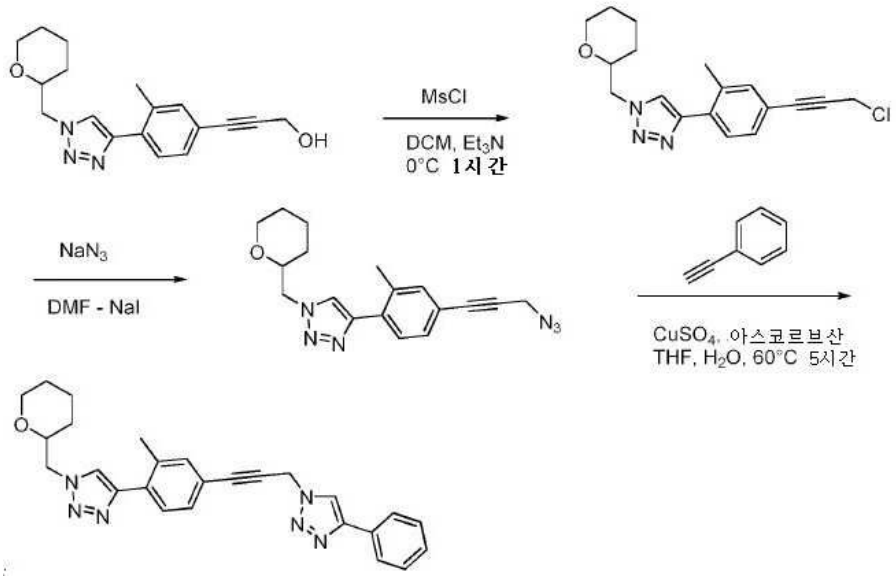
[1781]

[1782] **실시예 35: I-432의 합성**



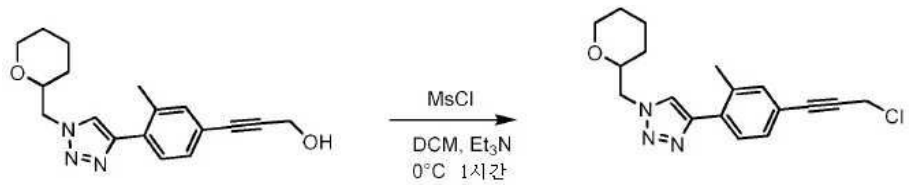
I-432

[1783]



[1784]

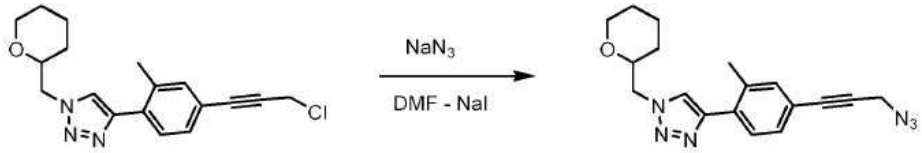
[1785] **단계 1:**



[1786]

[1787] 무수 디클로로메탄(3.3 ml) 중의 3-(3-메틸-4-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)프로프-2-인-1-올(238.3 mg, 0.76 mmol) 및 트리에틸아민(0.13 ml, 0.912 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드(59 *u*l, 0.76 mmol)로 처리한다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 4 ml 물에 붓는다. 유기 층이 분리된다. 수성 상을 디클로로메탄을 사용하여 재추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축한다. 미정제물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(4-(3-클로로프로프-1-이닐)-2-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-옥사트리아졸(39 mg, 15%)을 얻는다.

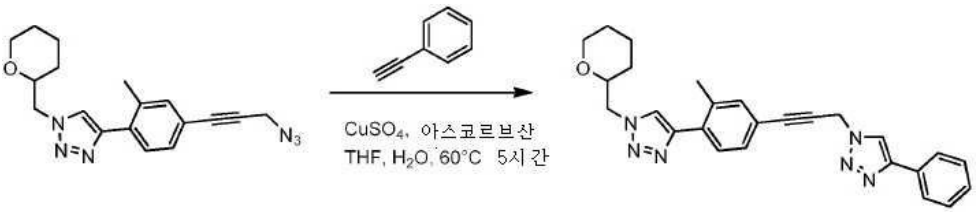
[1788] **단계 2:**



[1789]

[1790] DMF(80 *u*l) 중의 4-(4-(3-클로로프로프-1-이닐)-2-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸(38.5 mg, 0.12 mmol)의 용액을 아지드화나트륨(15.6 mg, 0.24 mmol) 및 아이오딘화나트륨(3.6 mg, 0.024 mmol)으로 처리한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하여 4-(4-(3-아지도프로프-1-이닐)-2-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸을 얻는다. 이것은 다음 단계에 바로 사용될 것이다.

[1791] **단계 3:**



[1792]

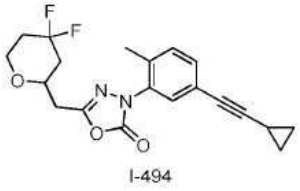
[1793] 불활성 분위기 하에, THF(0.78 ml) 중의 에티닐벤젠(13.8 mg, 0.132 mmol)의 용액을 4-(4-(3-아지도프로프-

1-이닐)-2-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸(40 mg, 0.12 mmol)에 첨가한다. 그런 다음, 수(0.26 ml) 중 황산구리(3.1 mg, 0.012 mmol)의 용액을 첨가한다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 아스코르브산(10.7 mg, 0.06 mmol)을 첨가한다. 반응물을 교반하고, 5시간 동안 60℃로 가열한다. 반응물을 수성의 포화 염화암모늄 용액에 붓는다. 유기 층이 분리되고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 재추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물을 얻는다. 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼(0-2% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 1-(3-(3-메틸-4-(1-((테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)프로프-2-이닐)-4-페닐-1H-1,2,3-트리아졸(11 mg, 21%)을 백색 고체로 얻었다.

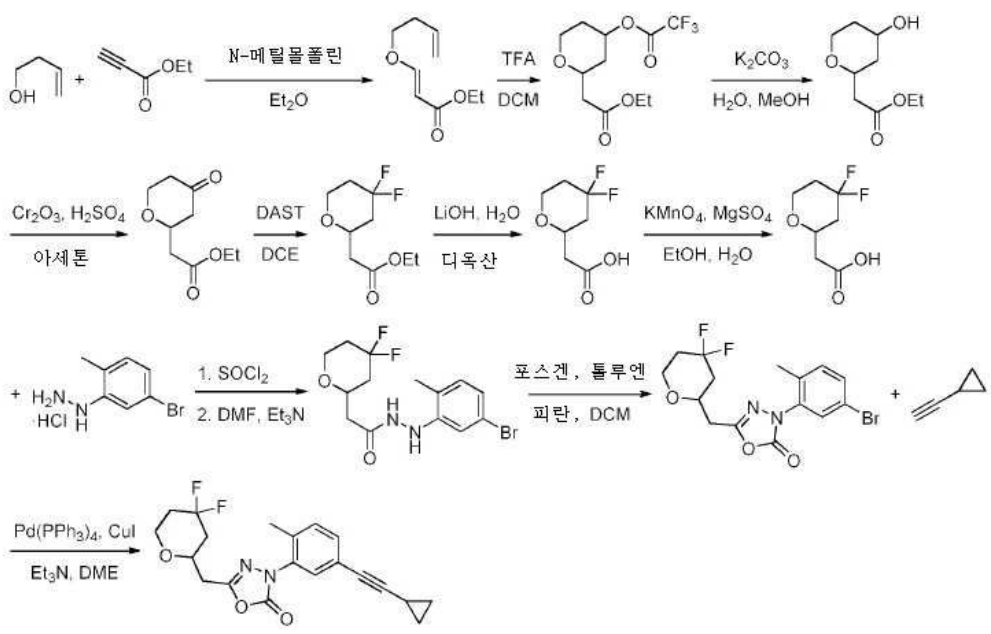
[1794] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.53 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (ddt, *J* = 10.1, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.67 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.41 - 1.12 (m, 3H), 1.01 - 0.74 (m, 1H).

[1795] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

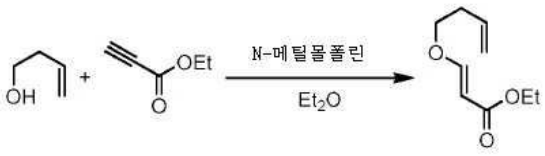
[1796] **실시예 36: I-494의 합성**



I-494

[1797] 

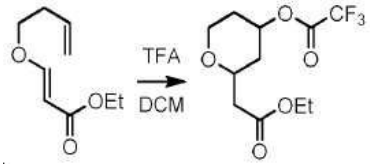
[1798] **단계 1**

[1799] 

[1800] 부트-3-엔-1-올(5.0 mL, 58.1 mmol, 1.0 eq.)을 Et_2O(80 mL) 중의 에틸 프로피올레이트(6.4 mL, 63.2 mmol, 1.09 eq.)와 N-메틸몰폴린(6.8 mL, 61.6 mmol, 1.06 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18

시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5M 수성 AcOH에 붓고, 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 (E,Z)-3-(부트-3-엔-1-일옥시)아크릴레이트를 황색 오일(9.1 g, 92%)로 얻었다.

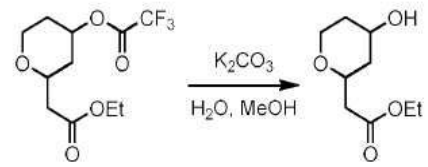
[1801] **단계 2**



[1802]

[1803] 0℃에서, TFA를 30분에 걸쳐 DCM(150 mL) 중의 에틸 (E,Z)-3-(부트-3-엔-1-일옥시)아크릴레이트(9.1 g, 53.5 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 이것을 4℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, EtOAc에 희석하였다. 유기 층을 차가운 수성의 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 0-20% EtOAc) 상에서 정제하여 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 무색 오일(11.72 g, 77%)로 얻었다.

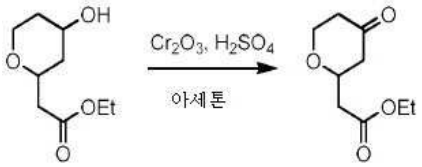
[1804] **단계 3**



[1805]

[1806] H_2O(140 mL) 중의 K_2CO_3(5.83 g, 42.2 mmol, 1.2 eq.)의 용액을 MeOH(56 mL) 중의 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일 2,2,2-트리플루오로아세테이트(9.99 g, 35.1 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후에, pH 7에 도달할 때까지 아세트산을 첨가하였다. DCM을 첨가하고, 유기 층이 분리되었다. 수성 층을 DCM을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 2-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트를 무색 오일(6.4 g, 97%)로 얻었다.

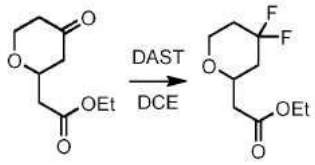
[1807] **단계 4**



[1808]

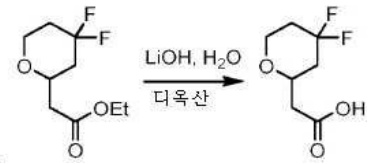
[1809] 0℃에서, Cr_2O_3(H_2SO_4 중의 2M, 17 mL, 34.0 mmol, 1.0 eq.)을 아세톤(136 mL) 중의 에틸 2-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트(6.4 g, 34.0 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, $NaHSO_3$의 수성의 포화 용액을 첨가하고, EtOAc을 첨가하였다. 층이 분리되고, 수성 층을 EtOAc을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고; Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 0-30% EtOAc) 상에서 정제하여 에틸 2-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트를 무색 오일(3.27g, 52%)로 얻었다.

[1810] **단계 5**

[1811] 

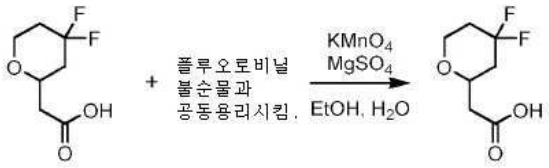
[1812] 0℃에서, DAST(2.84 mL, 21.5 mmol, 4.0 eq.)를 DCE(21 mL) 중의 에틸 2-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트(1.0 g, 5.37 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 70℃에서 45분 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각하였다. 수성의 포화 $NaHCO_3$을 조심스럽게 적가하고, 혼합물을 실온으로 데웠다. DCM을 첨가하고, 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카겔(0-20% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 에틸 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트를 무색 오일(846 mg, 76%)로 얻었다.

[1813] **단계 6**

[1814] 

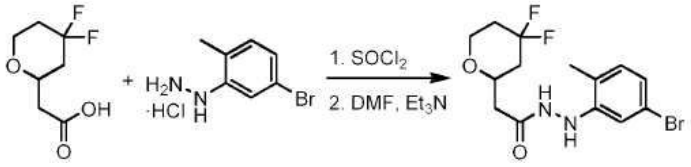
[1815] H_2O(12 mL) 중의 LiOH(554 mg, 13.2 mmol, 3.0 eq.)의 용액을 디옥산(24 mL) 중의 에틸 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세테이트(916 mg, 4.4 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. pH 2에 도달할 때까지 1N HCl을 첨가하고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 수성 층을 EtOAc을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산을 황색 고체(793 mg, 양)로 얻었다.

[1816] **7단계(정리(clean-up))**

[1817] 

[1818] -40℃에서, H_2O(1.0 mL) 중의 $KMnO_4$(73 mg, 0.46 mmol, 0.25 eq.)의 용액을 EtOH(5.0 mL) 중의 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산(278 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.)과 $MgSO_4$(46 mg, 0.46 mmol, 0.3 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 다음, $NaHSO_3$의 수성의 포화 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데운 다음, 이것을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔여물을 1N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산을 황색 고체(250 mg, 90%)로 얻었다.

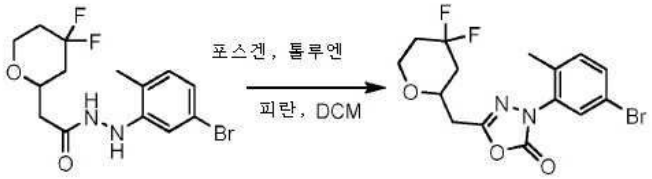
[1819] **단계 8**

[1820] 

[1821] 2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세트산(242 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.)과 설포닐 클로라이드

(0.72 mL, 11.2 mmol, 10 eq.)의 혼합물을 1시간 동안 환류 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 농축하고, DMF(1 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 0℃에서 DMF(1.8 mL) 중의 (5-브로모-2-메틸페닐)하이드라진 염산염(266 g, 1.12 mmol, 1.0 eq.)과 Et_3N(0.94 mL, 6.72 mmol, 6.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 수성 층을 EtOAc을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(20-70% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N'-(5-브로모-2-메틸페닐)-2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세토하이드라지드를 베이지색 고체(227 mg, 56%)로 얻었다.

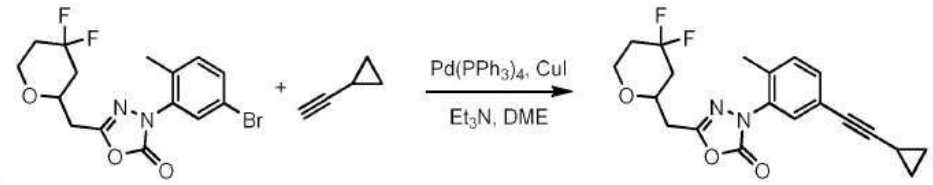
[1822] **단계 9**



[1823]

[1824] 0℃에서, 포스겐 용액(톨루엔 중의 20%, 1.64 mL, 3.11 mmol, 5.0 eq.)을 DCM(4.6 mL) 중의 N'-(5-브로모-2-메틸페닐)-2-(4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)아세토하이드라지드(226 mg, 0.622 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 75분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-30% EtOAc) 상에서 정제하여 3-(5-브로모-2-메틸페닐)-5-((4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온을 담황색 오일(192 mg, 79%)로 얻었다.

[1825] **단계 10**

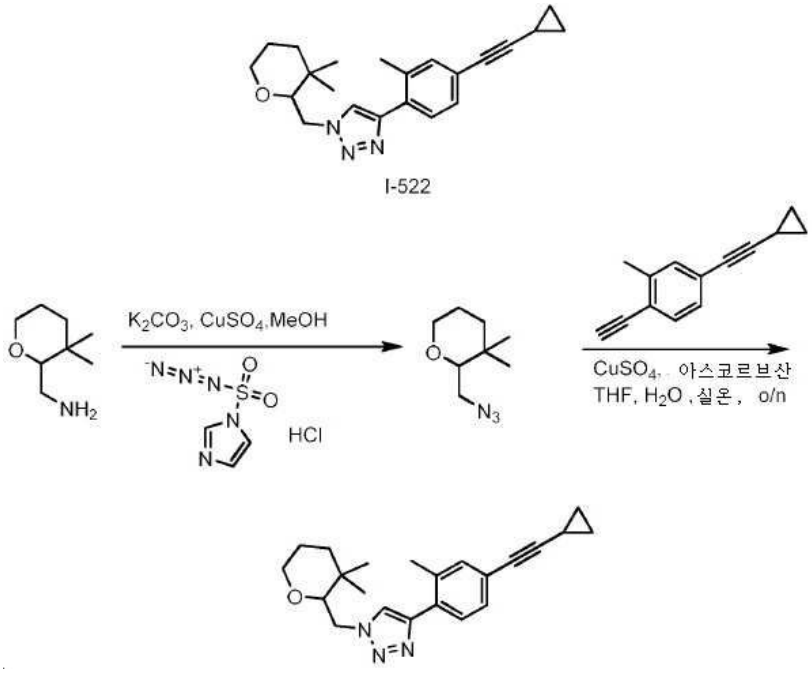


[1826]

[1827] 사이클로프로필아세틸렌(415 μL, 4.91 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(2.5 mL) 및 DME(2.5 mL) 중의 3-(5-브로모-2-메틸페닐)-5-((4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온(191 mg, 0.491mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(57 mg, 0.049 mmol, 0.1 eq.) 및 CuI(9 mg, 0.049 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 용액에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-30% EtOAc)로 정제하여 3-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-5-((4,4-디플루오로테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2(3H)-온을 황색 오일(163 mg, 89%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.5, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (tdt, J = 10.6, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (dddd, J = 32.8, 13.3, 11.7, 3.8 Hz, 1H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.71, 152.05, 134.19, 133.46, 132.24, 131.31, 129.35, 123.16, 122.76, 120.78, 118.33, 94.25, 74.38, 70.92, 70.82, 64.39, 64.30, 39.97, 39.76, 39.73, 39.52, 34.48, 34.27, 34.24, 34.03, 32.83, 32.82, 18.02, 8.59, 0.09.

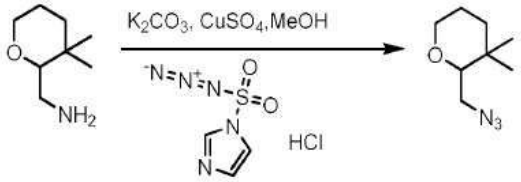
[1828] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1829] 실시예 37: I-522의 합성



[1830]

[1831] 단계 1:

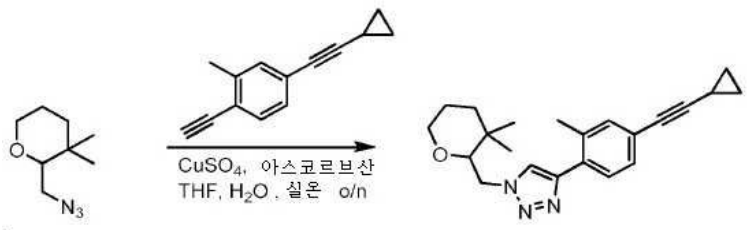


[1832]

[1833] 메탄올(10 ml) 중의 (3,3-디메틸옥산-2일)메탄아민 염산염(189 mg, 1 mmol)의 용액을 탄산칼륨(276.4 mg, 2 mmol), 황산구리 수화물(50.9 mg, 0.2 mmol) 및 이미다졸 1-설포닐 아지드 염산염(220.6 mg, 1 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물의 청색이 자색으로 변하였다. 가열하지 않고 용매를 증발시키고, 반응물을 3.5 ml 메탄올 및 2 ml 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 여과하였다. 그런 다음, 용매를 증발시키고, 미정제물을 최소량의 물에 용해시켰다. 3M 수성 HCl을 첨가하여 pH를 3으로 조정하였다. 그런 다음, 반응물을 에틸 아세테이트를 사용하여 3회 추출하였다.

[1834] 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 가열하지 않고 농축하여 미정제물 2-(아지도메틸)-3,3-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란을 얻었고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1835] 단계 2:



[1836]

[1837] 불활성 분위기 하에서, THF(6.5 ml) 중의 4-(사이클로프로필 에티닐)-1-에티닐-2-메틸벤젠(198.3 mg, 1.1 mmol)의 용액을 2-(아지도메틸)-3,3-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란(169 mg, 1.00 mmol)에 첨가하였다. 그런 다음, 수(2.2 ml) 중의 황산구리(25.5 mg, 0.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 아스코르브산(88.9 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화된 수성의 염화암모늄 용액에 부었다. 유기 층이 분리되고, 수성 상을 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 재추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정

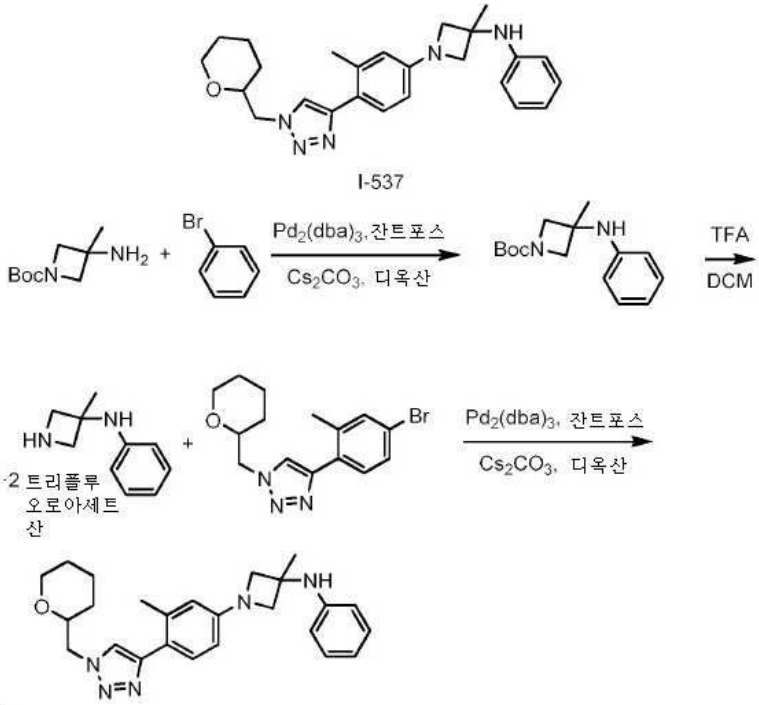
제 화합물을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼(헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 4-(4-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-1-((3,3-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(223 mg, 64%)을 백색 고체로 얻었다.

[1838] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-I) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.95 - 0.75 (m, 4H).

[1839] ^{13}C NMR (101 MHz, 클로로포름-d) δ 146.27, 135.16, 133.97, 129.48, 129.26, 128.53, 123.41, 123.26, 93.87, 84.30, 77.43, 77.12, 76.80, 75.77, 68.72, 51.04, 38.91, 32.35, 27.50, 22.72, 21.34, 19.15, 8.68, 0.27.

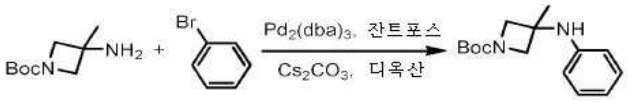
[1840] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1841] **실시예 38: I-537의 합성**



[1842]

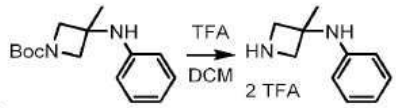
[1843] **단계 1:**



[1844]

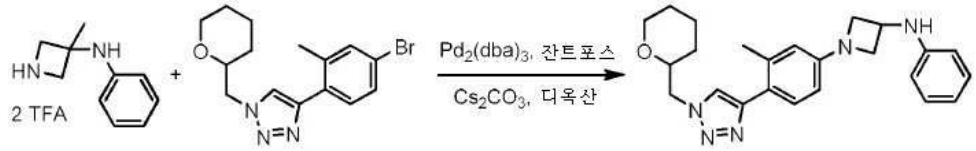
[1845] CS_2CO_3(1.75 g, 5.37 mmol, 2.0 eq.)을 디옥산(13.4 mL) 중의 브로모벤젠(282 μg, 2.68 mmol, 1.0 eq.), tert-부틸 3-아미노-3-메틸아제티딘-1-카복실레이트(500 mg, 2.68 mmol, 1.0 eq.), $Pd_2(dba)_3$(246 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq.) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(233 mg, 0.40 mmol, 0.15 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 상기 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-30% EtOAc) 상에서 정제하여 tert-부틸 3-메틸-3-(페닐아미노)아제티딘-1-카복실레이트를 황색 오일(489 mg, 70%)로 얻었다.

[1846] **단계 2**

[1847] 

[1848] TFA(2.5 mL)를 DCM(5.0 mL) 중의 tert-부틸 3-메틸-3-(페닐아미노)아제티딘-1-카복실레이트(488 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 그대로 다음 단계에 사용하였다.

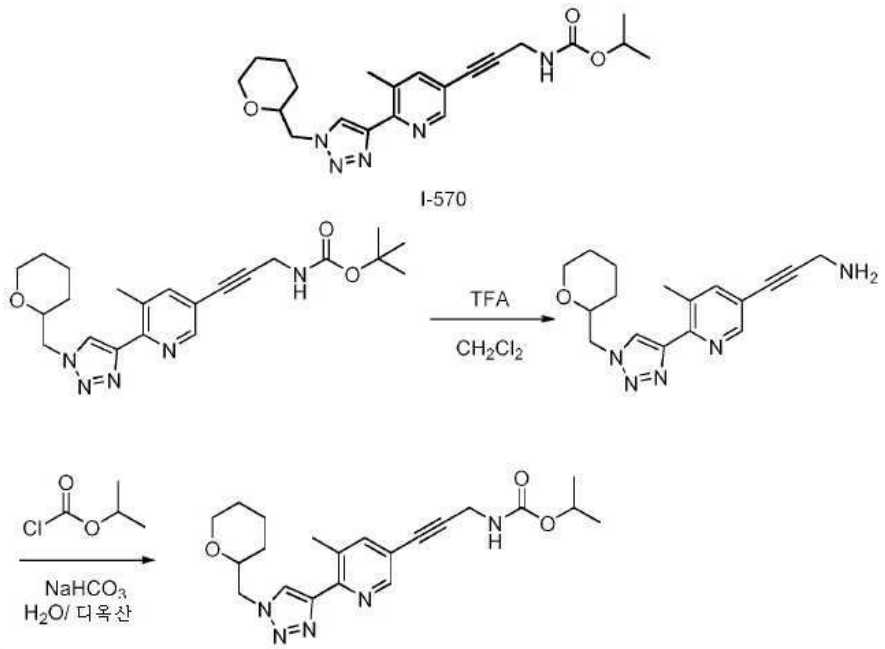
[1849] **단계 3**

[1850] 

[1851] CS_2CO_3(485 mg, 1.49 mmol, 5.0 eq.)을 디옥산(3.0 mL) 중의 4-(4-브로모-2-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(100 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), 3-메틸-N-페닐아제티딘-3-아민 비스트리플루오로아세트산(116 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), $Pd_2(dba)_3$(27 mg, 0.030 mmol, 0.1 eq.) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(26 mg, 0.045 mmol, 0.15 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 상기 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 10-60% EtOAc) 상에서 정제하여 3-메틸-1-(3-메틸-4-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)-N-페닐아제티딘-3-아민을 황색 고체(55 mg, 44%)로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 6H), 3.71 (dtd, J = 11.1, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.77, 147.15, 145.17, 136.37, 129.76, 129.34, 122.40, 119.76, 117.85, 114.06, 113.34, 109.27, 76.23, 68.45, 63.77, 55.01, 51.11, 28.77, 25.61, 24.83, 22.87, 21.65.

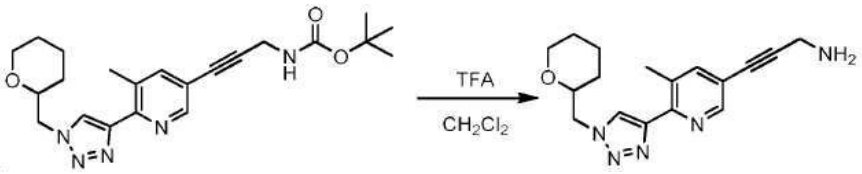
[1852] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1853] **실시예 39: I-570의 합성**



[1854]

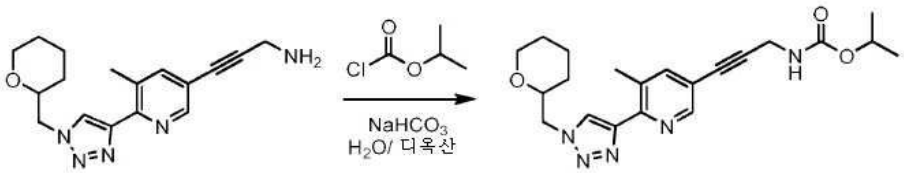
[1855] **단계 1:**



[1856]

[1857] 트리플루오로아세트산(1.26 mL, 16.5 mmol, 20.0 eq.)을 CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 tert-부틸 (3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(340 mg, 0.827 mmol, 1.00 eq.)의 빙냉(ice-cold) 용액에 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-아민을 호박색의 반고체(237 mg, 92%)로 얻었다.

[1858] **단계 2**



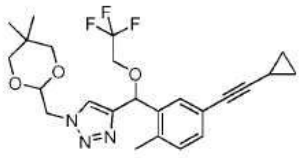
[1859]

[1860] 포화 $NaHCO_3$ 용액(0.32 mL)을 디옥산(0.32 mL) 중의 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-아민(100 mg, 0.322 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 이소프로필 클로로포르메이트(0.40 mL, 0.402 mmol, 1.25 eq., PhMe 중의 1.0M)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 20시간 동안 세게 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc를 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(15-100%)로 정제하여 이소프로필 (3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트를 담황색 고체(24 mg, 19%)로 얻었다.

[1861] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.70 (dtd, *J* = 10.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 149.06, 148.67, 147.80, 141.74, 131.10, 125.48, 117.97, 88.62, 80.09, 75.87, 68.70, 68.39, 55.06, 31.42, 28.77, 25.46, 22.78, 22.10, 20.64 ppm.

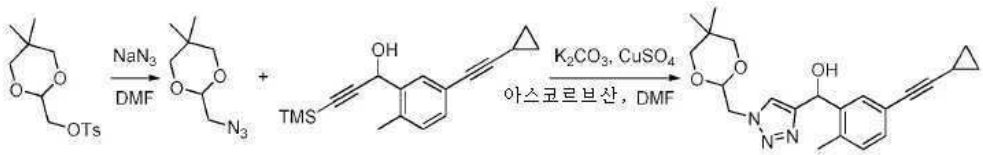
[1862] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

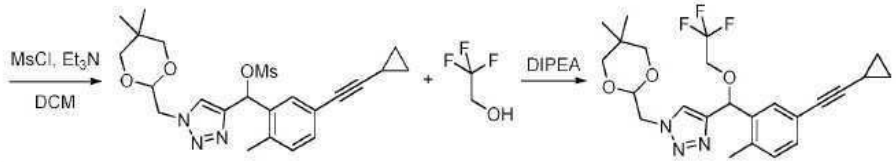
[1863] **실시예 40: I-617의 합성**



I-617

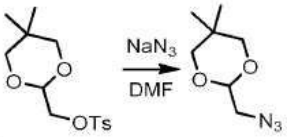
[1864]





[1865]

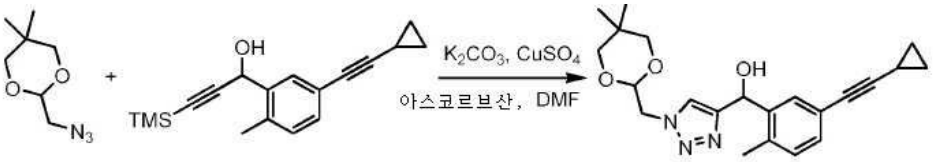
[1866] **단계 1**



[1867]

[1868] 아지드화나트륨(0.5 g, 7.72 mmol, 2.0 eq.)을 DMF(7.7 mL) 중의 (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(1.16 g, 3.86 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, H_2O 및 MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 수성 층을 MTBE를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 1N NaOH 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산을 담황색 고체(661 mg, 양)로 얻었다.

[1869] **단계 2**

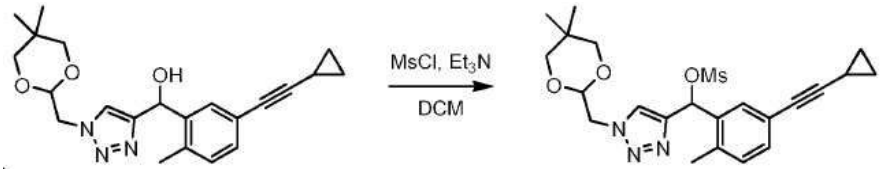


[1870]

[1871] K_2CO_3(646 mg, 4.67 mmol, 5.0 eq.)을 DMF(6.0 mL) 중의 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(160 mg, 0.935 mmol, 1.0 eq.), 1-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-3-(트리메틸실릴)프로프-2-인-1-올(264 mg, 0.935

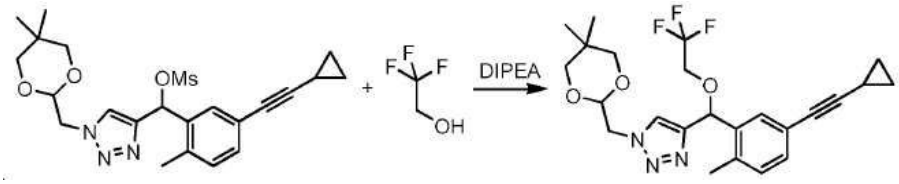
mmol, 1.0 eq.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(117 mg, 0.47 mmol, 0.5 eq.)과 아스코르브산(165 mg, 0.935 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 10-70% EtOAc)로 정제하여 (5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올을 백색 발포체(298 mg, 84%)로 얻었다.

[1872] **단계 3**

[1873] 

[1874] 0℃에서 메탄설포닐 클로라이드(47 μL, 0.610 mmol, 1.2 eq.)를 DCM(2.5 mL) 중의 (5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올(194 mg, 0.509 mmol, 1.0 eq.) 및 Et_3N(106 μL, 0.763 mmol, 1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데우고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물 및 DCM을 상기 혼합물에 첨가하고, 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 (5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트를 황색 고체(209 mg, 89%)로 얻었다.

[1875] **단계 4**

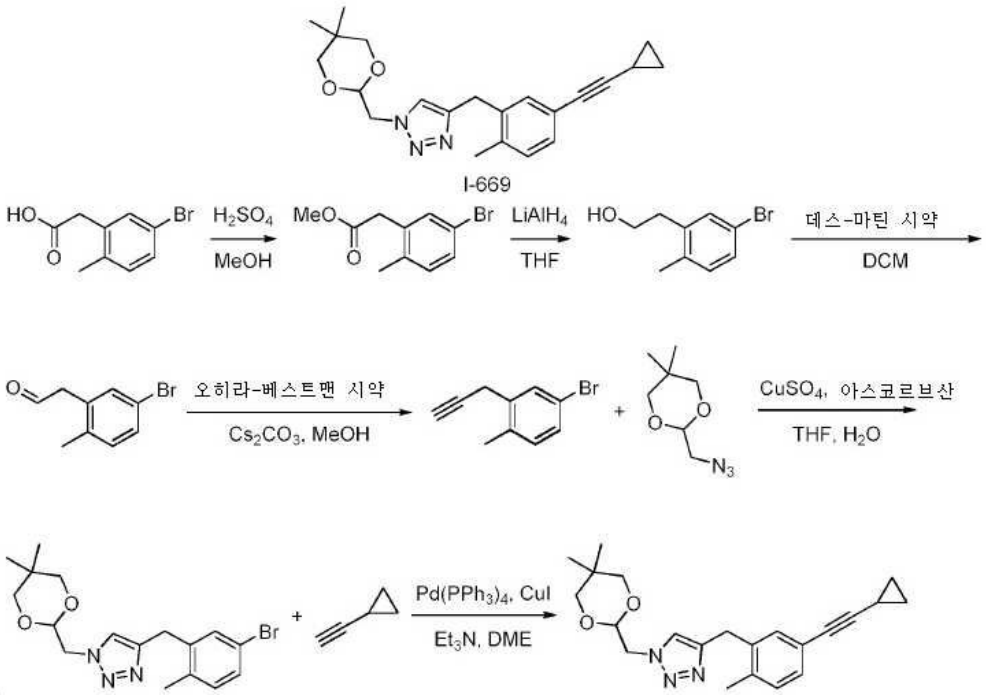
[1876] 

[1877] DIPEA(158 μL, 0.907 mmol, 4.0 eq.)을 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올(1.0 mL) 중의 (5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 메탄설포네이트(104 mg, 0.226 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 100분 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 4-((5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)(2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 무색 오일(86 mg, 82%)로 얻었다.

[1878] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.74 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.04 - 3.78 (m, 2H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.87 (ddd, J = 11.3, 5.4, 2.2 Hz, 2H), 0.82 (td, J = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 0.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147.30, 137.12, 135.13, 131.27, 130.66, 128.99, 127.98, 125.22, 124.13, 122.45, 121.85, 97.96, 93.10, 76.95, 76.93, 75.67, 74.46, 66.54, 66.19, 65.85, 65.51, 53.13, 30.11, 22.66, 21.60, 19.12, 8.55, 0.14.

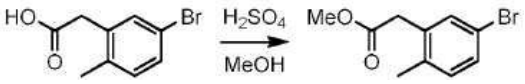
[1879] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1880] **실시예 41: I-669의 합성**



[1881]

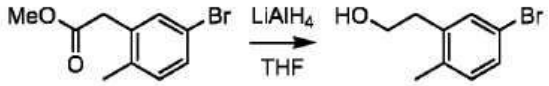
[1882] **단계 1**



[1883]

[1884] 진한 H_2SO_4(149 μL, 2.79 mmol, 0.4 eq.)을 MeOH(35 mL) 중의 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세트산(1.6 g, 6.98 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, MTBE에 용해시켰다. 물을 첨가하고, 유기 층이 분리되고, 물 및 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 메틸 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세테이트를 무색 오일(1.68 g, 99%)로 얻었다.

[1885] **단계 2**



[1886]

[1887] 0℃에서, THF(4.0 mL) 중의 메틸 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세테이트(1.68 g, 6.91 mmol, 1.0 eq)의 용액을 THF (10 mL) 중의 $LiAlH_4$(312 mg, 8.29 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 적가하였다. 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 후에, 수성의 포화 Na_2SO_4을 천천히 적가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여과액을 MTBE를 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(5-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-올을 무색 오일(955 mg, 64%)로 얻었다.

[1888] **단계 3**

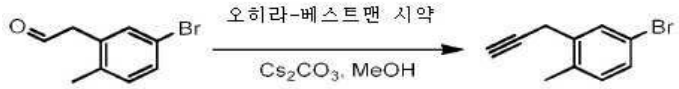


[1889]

[1890] 데스-마틴(Dess-Martin) 시약(3.77 g, 8.88 mmol, 2.0 eq.)을 DCM(22 mL) 중의 2-(5-브로모-2-메틸페닐)에탄-1-올(955 mg, 4.44 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수성의 포화 메타중아황산나트륨 및 DCM을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조

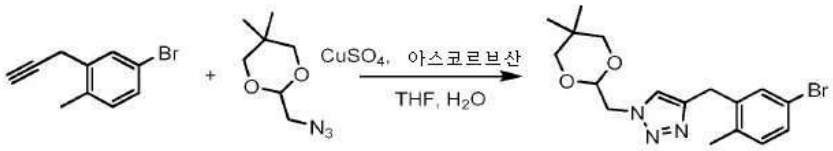
시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 0-15% EtOAc) 상에서 정제하여 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세트알데하이드를 무색 오일(403 mg, 45%)로 얻었다.

[1891] **단계 4**

[1892] 

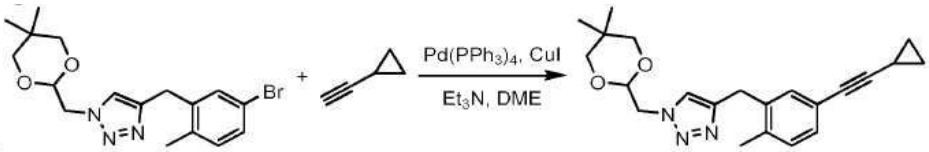
[1893] 오히라-베스트맨(Ohira-Bestmann) 시약(0.40 mL, 2.64 mmol, 1.4 eq.)을 MeOH(19 mL) 중의 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세트알데하이드(402 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq.)와 Cs_2CO_3(1.84 g, 5.66 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 헥산 및 H_2O을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 수성 층을 헥산을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-브로모-1-메틸-2-(프로프-2-인-1-일)벤젠을 황색 오일(356 mg, 90%)로 얻었다.

[1894] **단계 5**

[1895] 

[1896] H_2O(4.0 mL) 중의 $CuSO_4$(42 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq.)의 용액을 THF(12 mL) 중의 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(291 mg, 1.70 mmol, 1.0 eq.) 및 4-브로모-1-메틸-2-(프로프-2-인-1-일)벤젠(355 mg, 1.70 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1분 동안 교반한 후, 아스코르브산(150 mg, 0.85 mmol, 0.5 eq.)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(5-브로모-2-메틸벤질)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 황색 오일(334 mg, 52%)로 얻었다.

[1897] **단계 6**

[1898] 

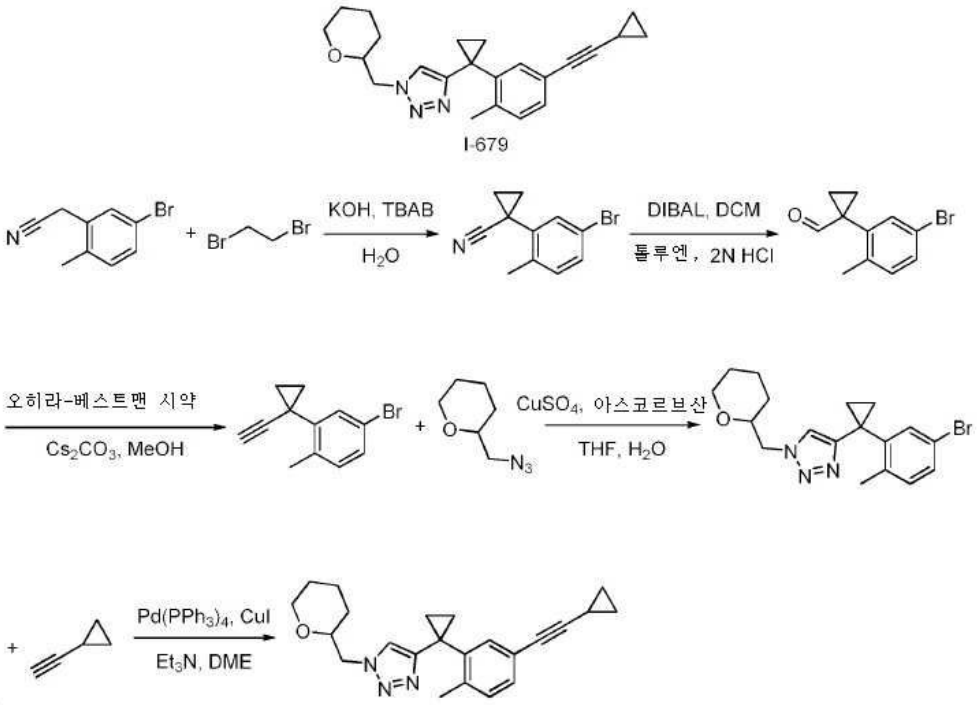
[1899] 사이클로프로필아세틸렌(0.25 mL, 2.92 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(1.5 mL) 및 DME(1.5 mL) 중의 4-(5-브로모-2-메틸벤질)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(111 mg, 0.292 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(34 mg, 0.029 mmol, 0.1 eq.) 및 CuI(6 mg, 0.029 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸벤질)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 황색 오일(80 mg, 75%)로 얻었다.

[1900] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.39 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.84 (ddt, J = 8.3, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 146.61, 137.29, 136.11, 132.54, 130.30, 129.94, 123.16, 121.49, 98.38, 92.69, 76.97, 75.71, 53.02, 30.16, 29.95, 22.79, 21.65, 19.45,

8.52, 0.13.

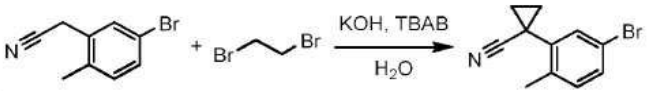
[1901] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1902] **실시예 42: I-679의 합성**



[1903]

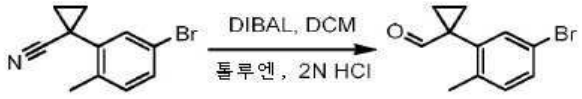
[1904] **단계 1**



[1905]

[1906] H_2O(0.57 mL) 중의 KOH(574 mg, 10.2 mmol, 4.3 eq.)의 혼합물을 2-(5-브로모-2-메틸페닐)아세토니트릴, 테트라메틸암모늄 브로마이드(115 mg, 0.357 mmol, 0.15 eq.)와 1,2-디브로모에탄(0.31 mL, 3.57 mmol, 1.5 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 1N HCl 및 MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 0-10% EtOAc) 상에서 정제하여 1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴을 회백색 고체(443 mg, 79%)로 얻었다.

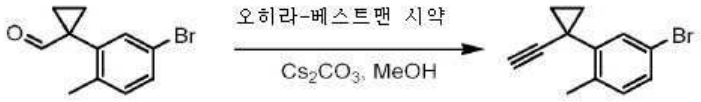
[1907] **단계 2**



[1908]

[1909] 0℃에서, 디이소부틸알루미늄 수소화물(1M/DCM, 2.48 mL, 2.48 mmol, 1.5 eq.)을 톨루엔(8.0 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로판-1-카보니트릴(390 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 2N HCl을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MTBE를 첨가하고, 유기 층이 분리되고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(헥산 중의 0-7% EtOAc) 상에서 정제하여 1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로판-1-카브알데하이드를 무색 오일(311 mg, 79%)로 얻었다.

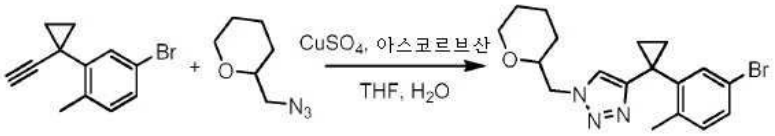
[1910] **단계 3**



[1911]

[1912] 오히라-베스트맨 시약(0.30 mL, 1.97 mmol, 1.4 eq.)을 MeOH(7.0 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로판-1-카브알데하이드(337 mg, 1.41 mmol, 1.0 eq.)와 Cs_2CO_3(1.38 g, 4.23 mmol, 3.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 헥산 및 H_2O을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 수성 층을 헥산을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-브로모-2-(1-에티닐사이클로프로필)-1-메틸벤젠을 무색 오일(277 mg, 84%)로 얻었다.

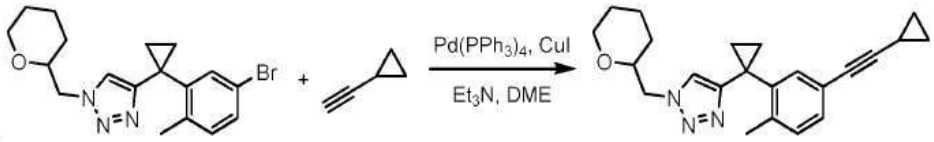
[1913] **단계 4**



[1914]

[1915] H_2O(3.0 mL) 중의 $CuSO_4$(29 mg, 0.12 mmol, 0.1 eq.)의 용액을 THF(9.0 mL) 중의 2-(아지도메틸)테트라하이드로-2H-피란(182 mg, 1.29 mmol, 1.1 eq.) 및 4-브로모-2-(1-에티닐사이클로프로필)-1-메틸벤젠(276 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 첨가하였다. 아스코르브산(103 mg, 0.59 mmol, 0.5 eq.)을 첨가하고, 상기 혼합물을 60℃에서 48시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로필)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸을 무색 오일(407 mg, 92%)로 얻었다.

[1916] **단계 5**

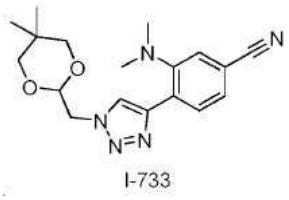


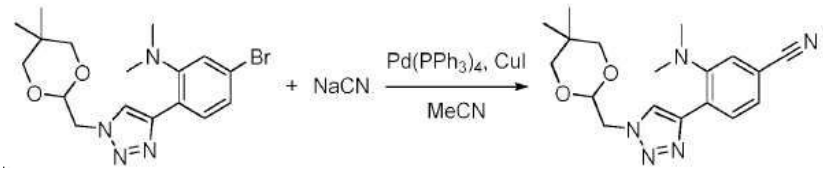
[1917]

[1918] 사이클로프로필아세틸렌(180 μL, 2.13 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(1.1 mL) 및 DME(1.1 mL) 중의 4-(1-(5-브로모-2-메틸페닐)사이클로프로필)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-피라졸(80 mg, 0.213 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(25 mg, 0.021 mmol, 0.1 eq.)과 CuI(4 mg, 0.021 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(1-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)사이클로프로필)-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 주황색 오일(63 mg, 82%)로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 4H), 1.25 - 1.09 (m, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.60, 141.14, 138.64, 133.75, 130.44, 130.29, 122.48, 121.27, 92.76, 75.99, 75.67, 68.30, 54.89, 28.76, 25.56, 22.80, 21.76, 19.41, 16.67, 16.54, 8.56, 0.13.

[1919] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1920] **실시예 43: I-733의 합성**

[1921] 

[1922] 

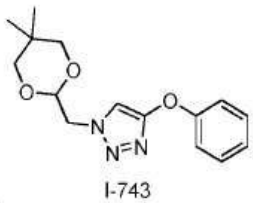
[1923] **단계 1**

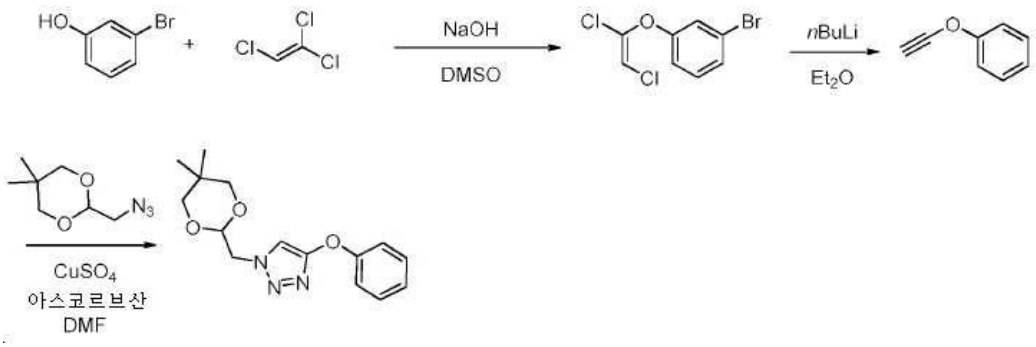
[1924] 시안화나트륨(22 mg, 0.455 mmol, 2.0 eq.)을 아세토니트릴(0.5 mL) 중의 5-브로모-2-(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-N,N-디메틸아닐린(90 mg, 0.228 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(26 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.) 및 아이오딘화구리(9 mg, 0.046 mmol, 0.2 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 상기 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 EtOAc을 사용하여 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 수성의 포화 NH_4Cl로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(0-50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 4-(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-3-(디메틸아미노)벤조니트릴을 황색 오일(60 mg, 77%)로 얻었다.

[1925] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.43, 143.57, 129.82, 129.63, 126.62, 125.23, 122.77, 119.13, 111.63, 98.50, 77.10, 53.11, 44.00, 30.23, 22.93, 21.68.

[1926] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

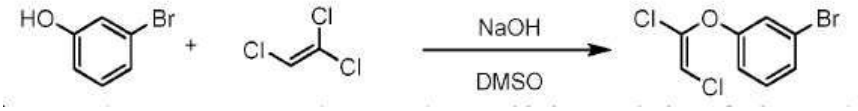
[1927] **실시예 44: I-743의 합성**

[1928] 



[1929]

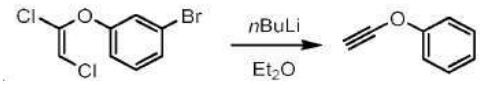
[1930] **단계 1**



[1931]

[1932] NaOH(116 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq.)을 DMSO(5.0 mL) 중의 3-브로모페놀(500 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 1,1,2-트리클로로에틸렌(253 μL, 2.89 mmol, 1.00 eq.)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2를 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-15% EtOAc) 상에서 정제하여 (*E*)-1-브로모-3-((1,2-디클로로비닐)옥시)벤젠을 무색 오일(520 mg, 67%)로 얻었다.

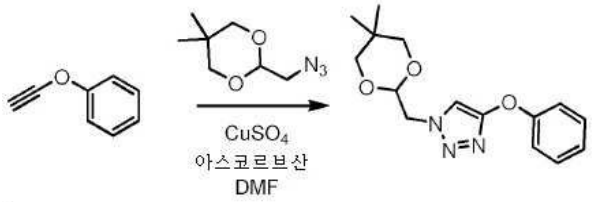
[1933] **단계 2**



[1934]

[1935] Et_2O(5.0 mL) 중의 (*E*)-1-브로모-3-((1,2-디클로로비닐)옥시)벤젠(250 mg, 0.936 mmol, 1.00 eq.)의 용액을 -40℃로 냉각하였다. *n*BuLi(1.50 mL, 3.75 mmol, 4.00 eq., 헥산 중의 2.5M)을 적가하고, 상기 혼합물을 0℃로 데우고, 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2를 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 혼합물(150 mg)을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[1936] **단계 3**



[1937]

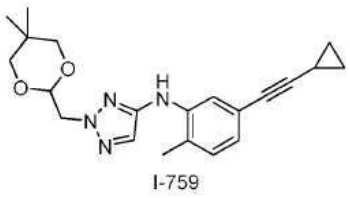
[1938] DMF(5.0 mL) 중의 이전의 미정제 혼합물(150 mg), 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(173 mg, 0.877 mmol, 1.00 eq.), $CuSO_4$(55 mg, 0.219 mmol, 0.25 eq.)와 아스코르브산(77 mg, 0.439 mmol, 0.50 eq.)의 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-페녹시-1*H*-1,2,3-트리아졸을 호박색 오일(45 mg, 18%)로 얻었다.

[1939] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 4.77 (t, J = 4.3 Hz,

1H), 4.47 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.73, 157.06, 129.61, 123.62, 117.37, 112.14, 98.18, 77.00, 53.95, 30.16, 22.81, 21.62 ppm.

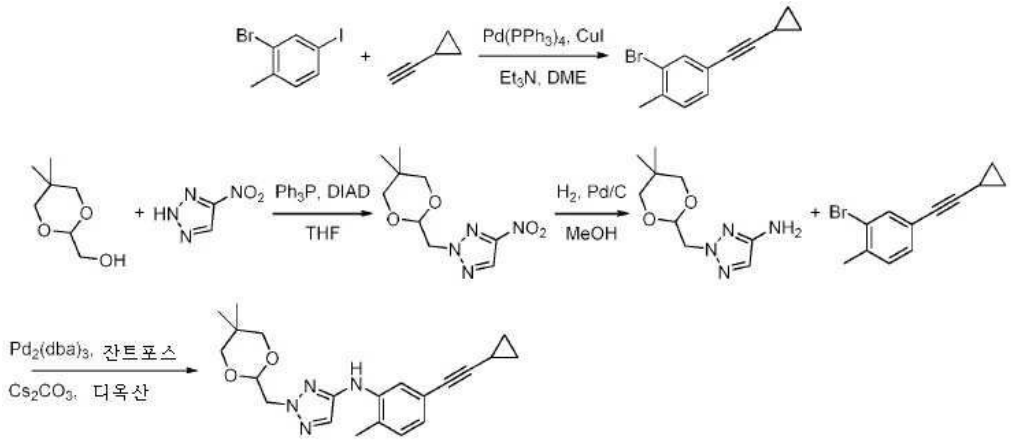
[1940] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1941] **실시예 45: I-759의 합성**



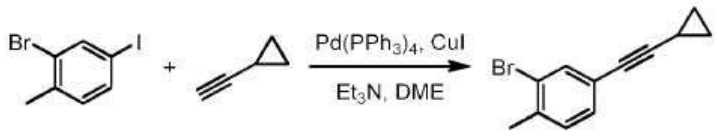
I-759

[1942]



[1943]

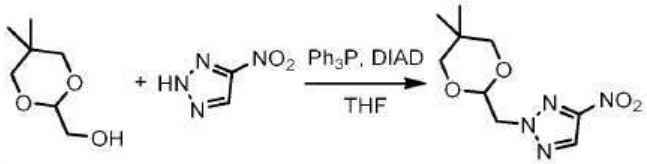
[1944] **단계 1**



[1945]

[1946] 사이클로프로필아세틸렌(5.7 mL, 67.4 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(33 mL) 및 DME(33 mL) 중의 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠(2.0 g, 6.74 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(779 mg, 0.674 mmol, 0.1eq.)과 CuI(128 mg, 0.674 mmol, 0.1eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 2분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(100% 헥산) 상에서 정제하여 2-브로모-4-(사이클로프로필에티닐)-1-메틸벤젠을 주황색 오일(1.57 g, 99%)로 얻었다.

[1947] **단계 2**

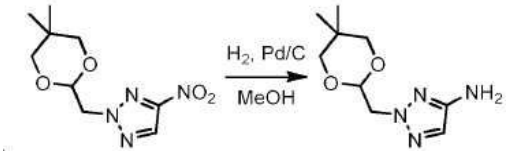


[1948]

[1949] 디이소프로필 아조디카복실레이트(295 μL, 1.5 mmol, 1.5 eq.)를 THF(2.5 mL) 중의 (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메탄올(219 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.), 4-니트로-2H-1,2,3-트리아졸(114 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.)과 트리페닐포스핀(393 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 66시간 동안

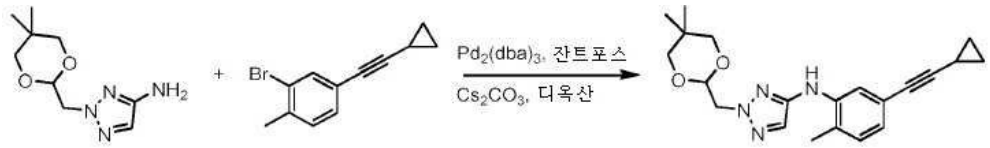
교반하였다. 혼합물을 실리카 겔(0-50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 2-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-니트로-2H-1,2,3-트리아졸을 백색 고체(159 mg, 66%)로 얻었다.

[1950] **단계 3**

[1951] 

[1952] 2-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-니트로-2H-1,2,3-트리아졸(158 mg, 0.652 mmol, 1.0 eq.)을 메탄올(7 mL) 중의 탄소상 팔라듐(10% w/w, 69 mg, 0.065 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. N_2를 제거하고, H_2를 5분 동안 혼합물에서 버블링하였다. 상기 혼합물을 H_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. H_2를 제거하고, N_2를 혼합물에서 버블링하였다. 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하여 2-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-아민을 담황색 고체(138 mg, 양)로 얻었다.

[1953] **단계 4**

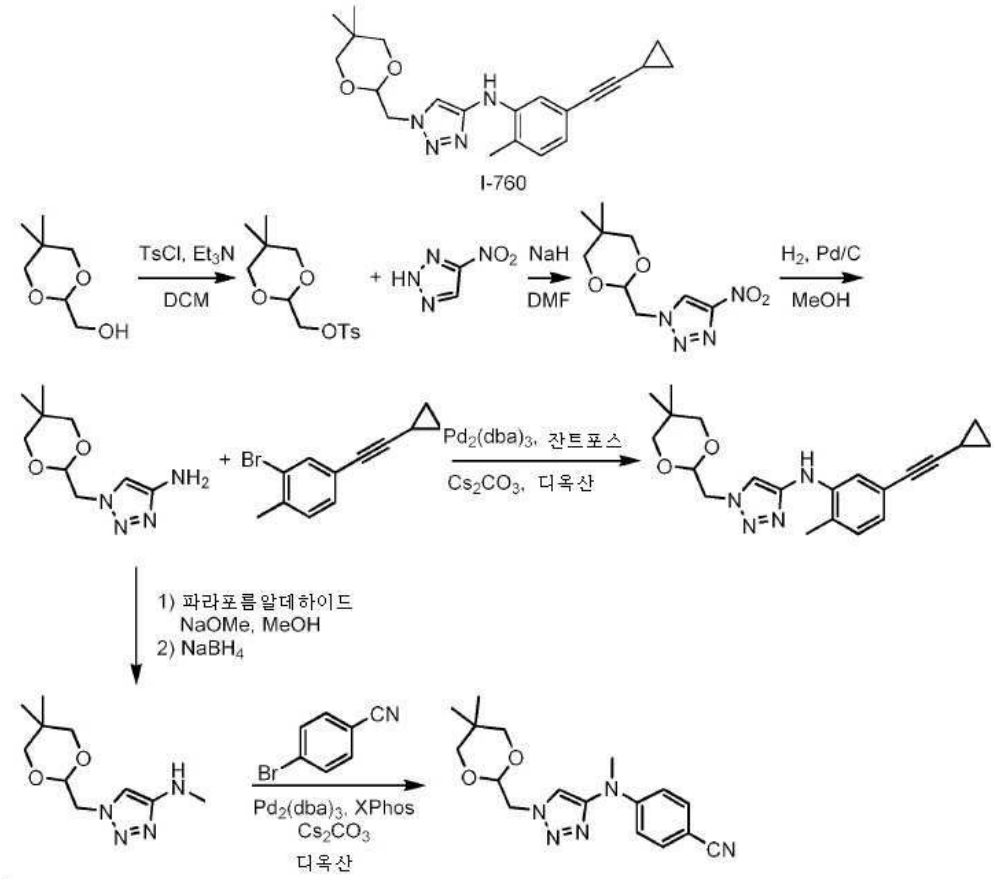
[1954] 

[1955] CS_2CO_3(322 mg, 0.989 mmol, 3.0 eq.)을 디옥산(3.3 mL) 중의 2-브로모-4-(사이클로프로필에티닐)-1-메틸벤젠(78 mg, 0.330 mmol, 1.0 eq.), 2-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-아민(70 mg, 0.330 mmol, 1.0 eq.), $Pd_2(dba)_3$(30 mg, 0.033 mmol, 0.1 eq.) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(28 mg, 0.049 mmol, 0.15 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 혼합물을 100 ℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-2-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-아민을 주황색 검(74 mg, 61%)으로 얻었다.

[1956] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.19 (s, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H), 0.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.33, 140.52, 130.57, 124.05, 124.03, 123.87, 122.43, 116.98, 98.91, 92.55, 77.14, 75.91, 57.57, 30.31, 22.90, 21.75, 17.58, 8.53, 0.15.

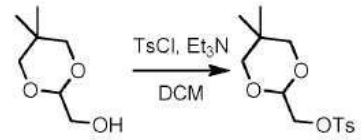
[1957] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1958] 실시예 46: I-760의 합성



[1959]

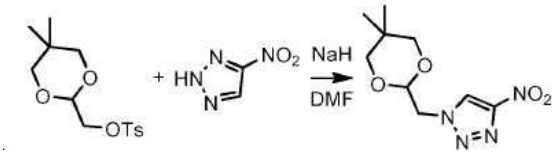
[1960] 단계 1



[1961]

[1962] 0℃에서, Et_3N(3.1 mL, 22.1 mmol, 2.5 eq.)을 DCM(22 mL) 중의 (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메탄올(1.29 g, 8.82 mmol, 1.0 eq.)과 토실 클로라이드(1.85 g, 9.71 mmol, 1.1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 데우고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 토실 클로라이드의 또 다른 부분(841 mg, 4.41 mmol, 0.5 eq.) 및 Et_3N(1.23 mL, 8.82 mmol, 1.0 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수성의 포화 $NaHCO_3$ 및 DCM을 첨가하고, 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(0-30% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 백색 고체(2.45 g, 92%)로 얻었다.

[1963] 단계 2

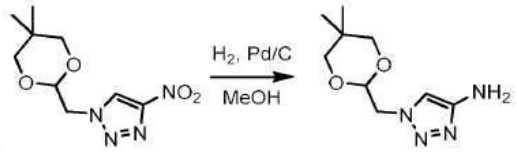


[1964]

[1965] 0℃에서, 4-니트로-2H-1,2,3-트리아졸(228 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.)을 DMF(10 mL) 중의 수소화나트륨(60% $^{w}/_{w}$오일 분산액, 84 mg, 2.1 mmol, 1.05 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후에, (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100℃에서 66시간 동안 교반하였다.

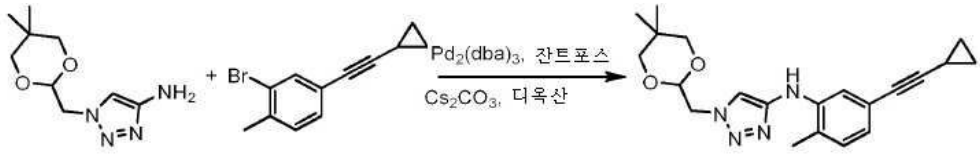
일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(0-40% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-니트로-1H-1,2,3-트리아졸을 백색 고체(210 mg, 43%)로 얻었다.

[1966] **단계 3**

[1967] 

[1968] 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-니트로-1H-1,2,3-트리아졸(209 mg, 0.863 mmol, 1.0 eq.)을 메탄올(9 mL) 중의 탄소상 팔라듐(10% w/w, 92 mg, 0.086 mmol, 0.1eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. N_2를 제거하고, H_2를 5분 동안 상기 혼합물에서 버블링하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. H_2를 제거하고, N_2를 혼합물에서 버블링하였다. 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-아민을 담황색 고체(177 mg, 97%)로 얻었다.

[1969] **단계 4**

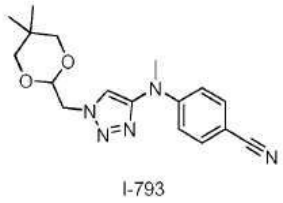
[1970] 

[1971] CS_2CO_3(926 mg, 2.84 mmol, 3.0 eq.)을 디옥산(9.5 mL) 중의 2-브로모-4-(사이클로프로필에티닐)-1-메틸벤젠(223 mg, 0.947 mmol, 1.0 eq.), 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-아민(201 mg, 0.947 mmol, 1.0 eq.), $Pd_2(dba)_3$(87 mg, 0.095 mmol, 0.1 eq.)과 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(82 mg, 0.142 mmol, 0.15 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 상기 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-아민을 황색 고체(174 mg, 50%)로 얻었다.

[1972] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.79 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.78 (tt, J = 5.1, 2.3 Hz, 2H), 0.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147.44, 141.10, 130.60, 123.76, 123.55, 122.29, 115.76, 112.71, 98.43, 92.34, 77.06, 76.07, 53.63, 30.23, 22.95, 21.68, 17.58, 8.50, 0.15.

[1973] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

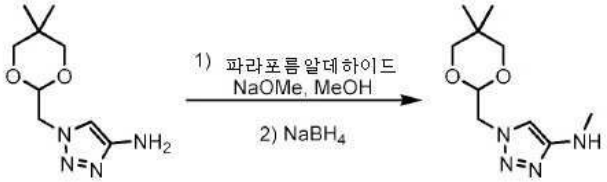
[1974] I-793의 합성



I-793

[1975]

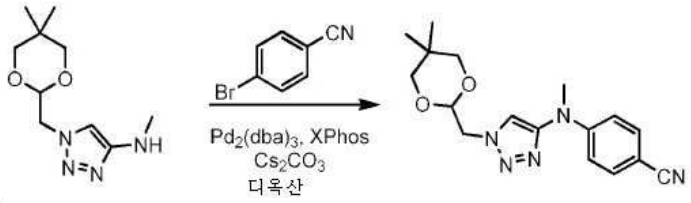
[1976] **단계 1**



[1977]

[1978] 파라포름알데하이드(373 mg, 12.4 mmol, 6.00 eq.) 및 NaOMe(1.04 mL, 6.24 mmol, 3.00 eq., 25% w/w)을 MeOH(7.0mL) 중의 1-((5,5-디메틸-1,3 -디옥산-2-일)메틸)-4-니트로-1*H*- 1,2,3-트리아졸(440 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. $NaBH_4$(196 mg, 5.20 mmol, 2.50 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$을 적가하고, 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH을 제거하였다. 수성 잔여물을 염수로 희석하고, CH_2Cl_2을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 20-100% EtOAc)로 정제하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-*N*-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-아민을 백색 고체(253 mg, 54%)로 얻었다.

[1979] **단계 2**



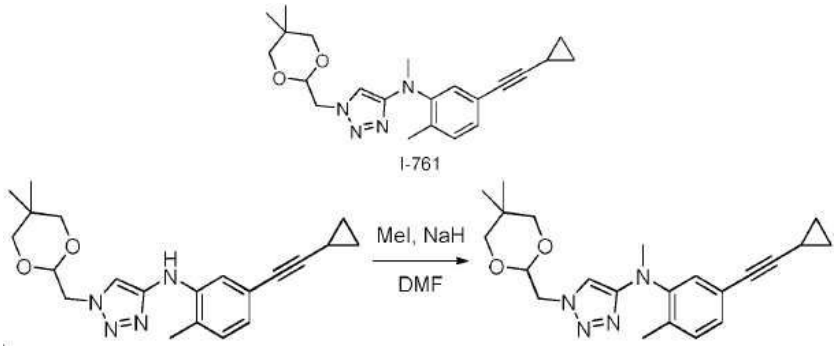
[1980]

[1981] 디옥산(1.0 mL) 중의 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-*N*-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-아민(40 mg, 0.177 mmol, 1.00 eq.), 4-브로모벤조니트릴(32 mg, 0.177 mmol, 1.00 eq.), Cs_2CO_3(144 mg, 0.443 mmol, 2.50 eq.), XPhos(17 mg, 0.0354 mmol, 0.20 eq.)와 $Pd_2(dba)_3$(16 mg, 0.0177 mmol, 0.10 eq.)의 혼합물을 10분 동안 N_2로 탈기시키고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 20-70% EtOAc)로 정제하여 4-((1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)(메틸)아미노)벤조니트릴을 주황색 오일(46 mg, 79%)로 얻었다.

[1982] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.63, 150.28, 133.25, 119.89, 117.71, 114.23, 101.01, 97.99, 77.00, 53.61, 39.03, 30.14, 22.76, 21.58 ppm.

[1983] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1984] **실시예 47: I-761의 합성**



[1985]

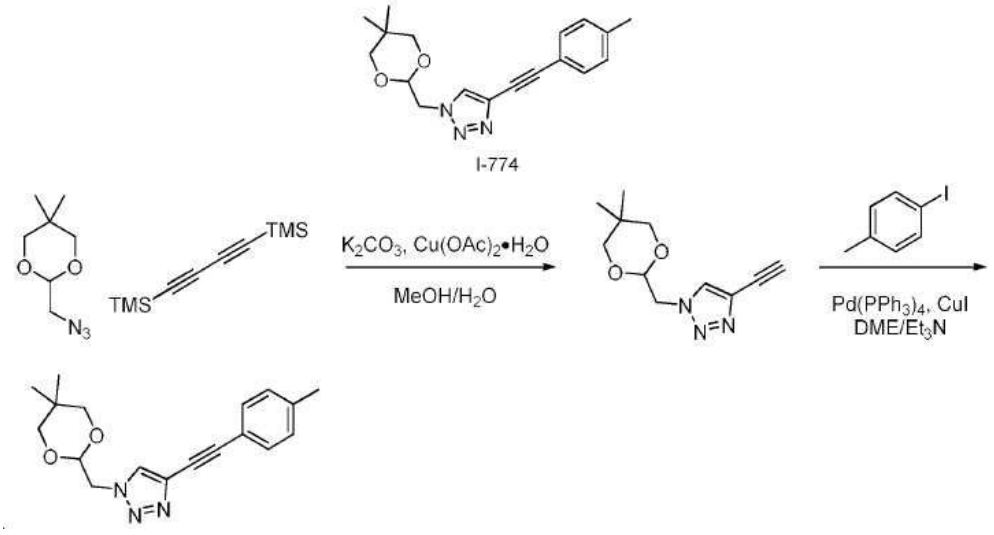
[1986] **단계 1**

[1987] 수소화나트륨(60% $^{w}/_{w}$ 오일 분산액, 7 mg, 0.164 mmol, 1.2 eq.)을 DMF(1.4 mL) 중의 N-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-아민(50 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 아세토니트릴에 용해시켰다. 생성된 용액을 헵탄으로 세척하고 농축하여 N-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-N-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-아민을 주황색 검(37 mg, 72%)으로 얻었다.

[1988] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (ddt, J = 8.3, 5.7, 3.2 Hz, 2H), 0.77 (tt, J = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 0.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.55, 146.54, 135.04, 131.33, 128.95, 128.60, 122.58, 108.90, 98.70, 93.04, 76.98, 75.29, 53.45, 39.26, 30.19, 22.86, 21.68, 17.91, 8.55, 0.10.

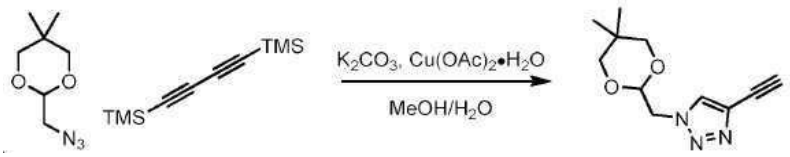
[1989] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[1990] **실시예 48: I-774의 합성**



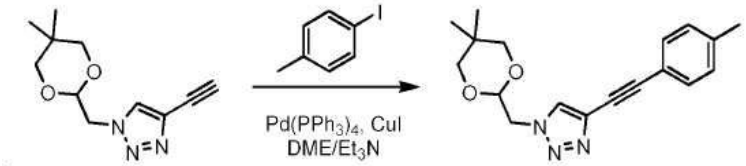
[1991]

[1992] **단계 1**

[1993] 

[1994] 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(300 mg, 1.75 mmol, 1.00 eq.), 1,4-비스(트리메틸실릴)부타-1,3-디인(880 mg, 4.53 mmol, 2.5 eq.) 및 K_2CO_3(1.2 g, 8.70 mmol, 5.0 eq.)을 MeOH(3.5 mL) 및 물(3.5 mL) 중의 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$(64 mg, 0.35 mmol, 0.20 eq.)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-에티닐-1H-1,2,3-트리아졸을 백색 고체(55 mg, 14%)로 얻었다.

[1995] **단계 2**

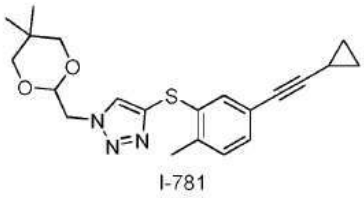
[1996] 

[1997] DME(0.8 mL) 및 Et_3N(0.2 mL) 중의 4-아이오도톨루엔(45 mg, 0.207 mmol, 1.00 eq.), 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-에티닐-1H-1,2,3-트리아졸(55 mg, 0.249 mmol, 1.20 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(24 mg, 0.021 mmol, 0.10 eq.)과 CuI(4 mg, 0.021 mmol, 0.10 eq.)의 혼합물을 10분 동안 N_2로 탈기시킨 다음, 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액에 붓고, 혼합물을 EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-50% EtOAc)로 정제하여 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-(p-톨릴에티닐)-1H-1,2,3-트리아졸을 황색 고체(47 mg, 73%)로 얻었다.

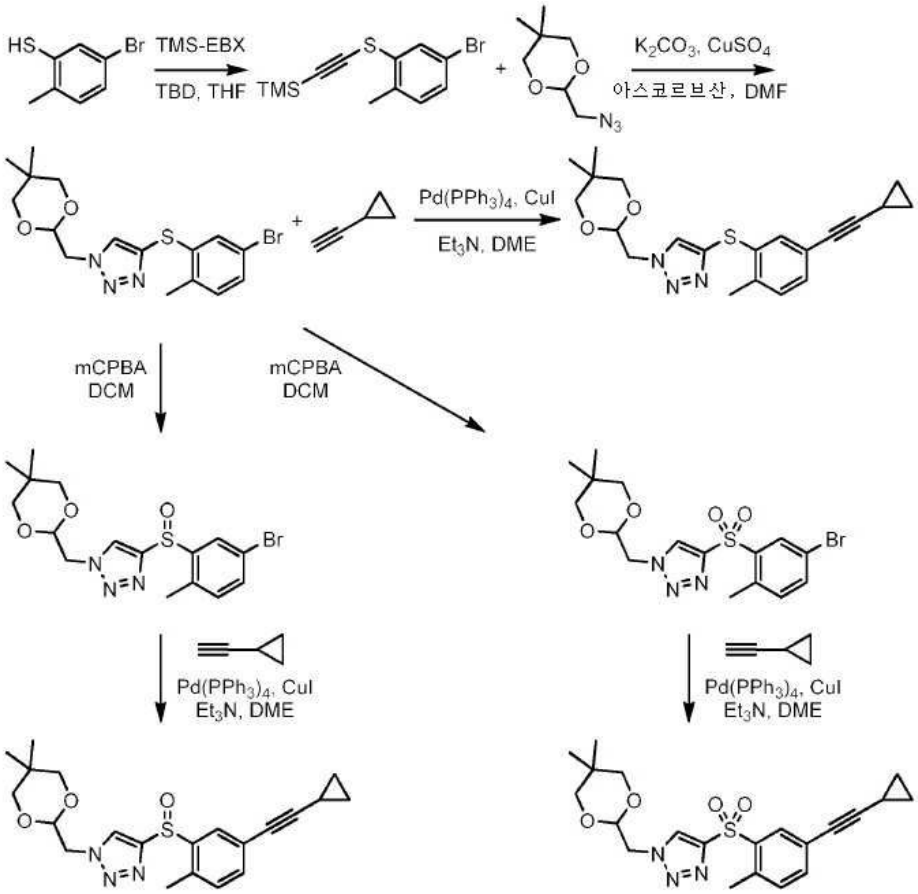
[1998] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.88, 131.46, 131.03, 129.09, 127.35, 119.26, 98.08, 92.49, 76.97, 53.07, 30.14, 22.83, 21.60, 21.49 ppm.

[1999] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[2000] **실시예 49: I-781, I-782, 및 I-783의 합성**

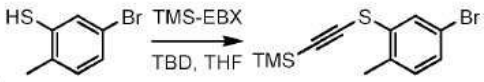
[2001] 

I-781



[2002]

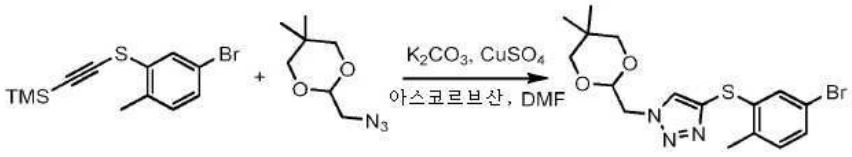
[2003] **단계 1**



[2004]

[2005] 1-[(트리메틸실릴)에티닐]-1,2-벤지오독솔-3(1H)-온(559 mg, 1.62 mmol, 1.1 eq.)을 THF(18 mL) 중의 5-브로모-2-메틸벤젠티올(300 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq.)과 트리아자바이사이클로데센(205 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔(0-10% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 (((5-브로모-2-메틸페닐)티오)에티닐)트리메틸실란을 무색 오일(421 mg, 95%)로 얻었다.

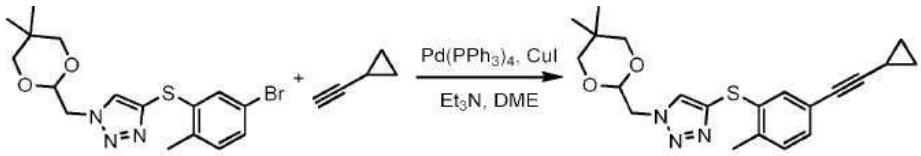
[2006] **단계 2**



[2007]

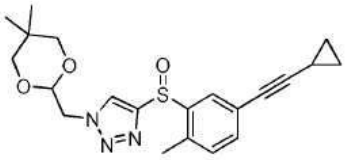
[2008] K_2CO_3(970 mg, 7.02 mmol, 5.0 eq.)을 DMF(7.0 mL) 중의 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(240 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq.), (((5-브로모-2-메틸페닐)티오)에티닐)트리메틸실란(420 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(175 mg, 0.70 mmol, 0.5 eq.)과 아스코르브산(247 mg, 0.935 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(0-40% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 4-((5-브로모-2-메틸페닐)티오)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 무색 오일(393 mg, 70%)로 얻었다.

[2009] **단계 3**



[2010]

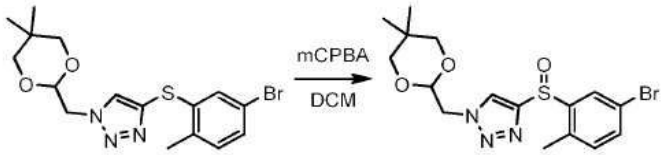
[2011] 사이클로프로필아세틸렌(149 μL, 1.76 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(0.9 mL) 및 DME(0.9 mL) 중의 4-((5-브로모-2-메틸페닐)티오)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(70 g, 0.176 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(21 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq.)과 CuI(3 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 4-((5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)티오)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 담황색 오일(46 mg, 68 %)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 4.79 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 5H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.11, 136.26, 135.01, 131.43, 130.07, 129.79, 129.68, 122.25, 97.97, 93.16, 77.02, 53.34, 30.18, 22.84, 21.65, 20.20, 8.49, 0.11.



I-782

[2012]

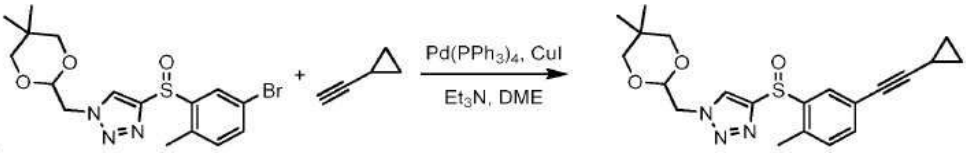
[2013] **단계 1**



[2014]

[2015] 0℃에서, mCPBA(~70%, 62 mg, 0.251 mmol, 1.0 eq.)을 DCM(2.5 mL) 중의 4-((5-브로모-2-메틸페닐)티오)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(100 mg, 0.251 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후에, 수성의 포화 $NaHCO_3$을 첨가하였다. DCM을 첨가하고, 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔(10-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 (RS)-4-((5-브로모-2-메틸페닐)설피닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 백색 발포체(94 mg, 90%)로 얻었다.

[2016] **단계 2**

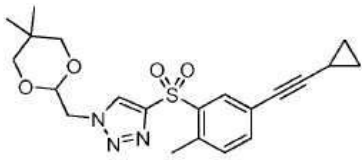


[2017]

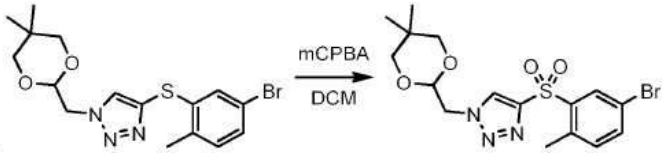
[2018] 사이클로프로필아세틸렌(192 μL, 2.27 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(1.15 mL) 및 DME(1.15 mL) 중의 (RS)-4-((5-브로모-2-메틸페닐)설피닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(94 g, 0.227 mmol, 1.0

eq.), $Pd(PPh_3)_4$(27 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.)과 CuI(4 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 (RS)-4-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)설피닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 황색 검(88 mg, 97%)으로 얻었다.

[2019] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 151.91, 141.46, 134.63, 133.86, 130.84, 126.68, 125.84, 123.20, 97.52, 94.78, 76.96, 76.93, 74.65, 53.42, 30.10, 22.74, 21.58, 18.26, 8.64, 0.12.

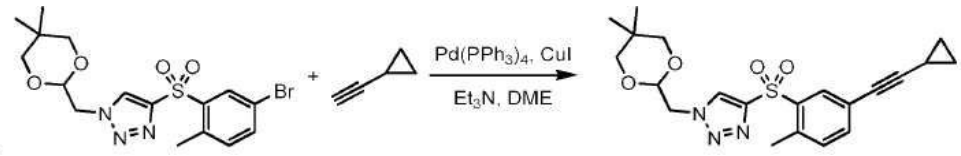
[2020] 
I-783

[2021] **단계 1**

[2022] 

[2023] 0℃에서, mCPBA (~70%, 124 mg, 0.502 mmol, 2.0 eq.)을 DCM(2.5 mL) 중의 4-((5-브로모-2-메틸페닐)티오)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸아민(100 mg, 0.251 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온까지 데우고, 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 수성의 포화 $NaHCO_3$ 및 DCM을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-((5-브로모-2-메틸페닐)설포닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 백색 발포체(108 mg, 양)로 얻었다.

[2024] **단계 2**

[2025] 

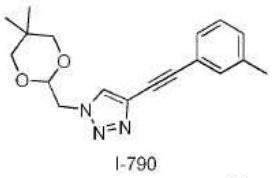
[2026] 사이클로프로필아세틸렌(210 μL, 2.49 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(1.25 mL) 및 DME(1.25 mL) 중의 4-((5-브로모-2-메틸페닐)설포닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸(107 g, 0.249 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(29 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.)과 CuI(5 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 4-((5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)설포닐)-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸을 황색 검(98 mg, 95%)으로 얻었다.

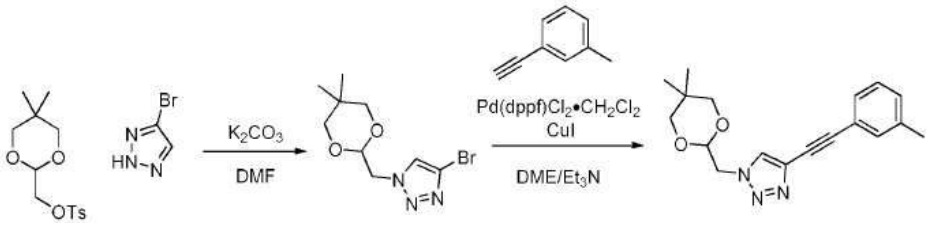
[2027] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.73, 138.19, 137.66, 136.47, 132.82, 132.64, 128.08, 122.90, 97.33, 95.34, 76.99, 74.01, 53.41, 30.13, 22.73, 21.59, 20.39, 8.67, 0.09.

[2028] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

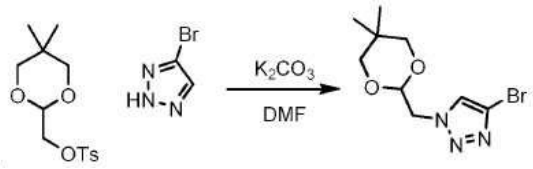
[2029] **실시예 50: I-790의 합성**





[2030]

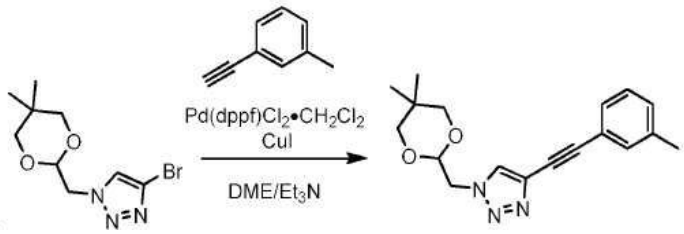
[2031] **단계 1**



[2032]

[2033] 탄산칼륨(275 mg, 2.00 mmol, 1.50 eq.)을 DMF(7.0 mL) 중의 4-브로모-2*H*-1,2,3-트리아졸(197 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 첨가하였다. (5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸 4-메틸벤젠 설포네이트(480 mg, 1.60 mmol, 1.20 eq.)를 첨가하고, 상기 혼합물을 50℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액에 붓고, EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 4-브로모-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸을 백색 고체(110 mg, 30%)로 얻었다.

[2034] **단계 2**



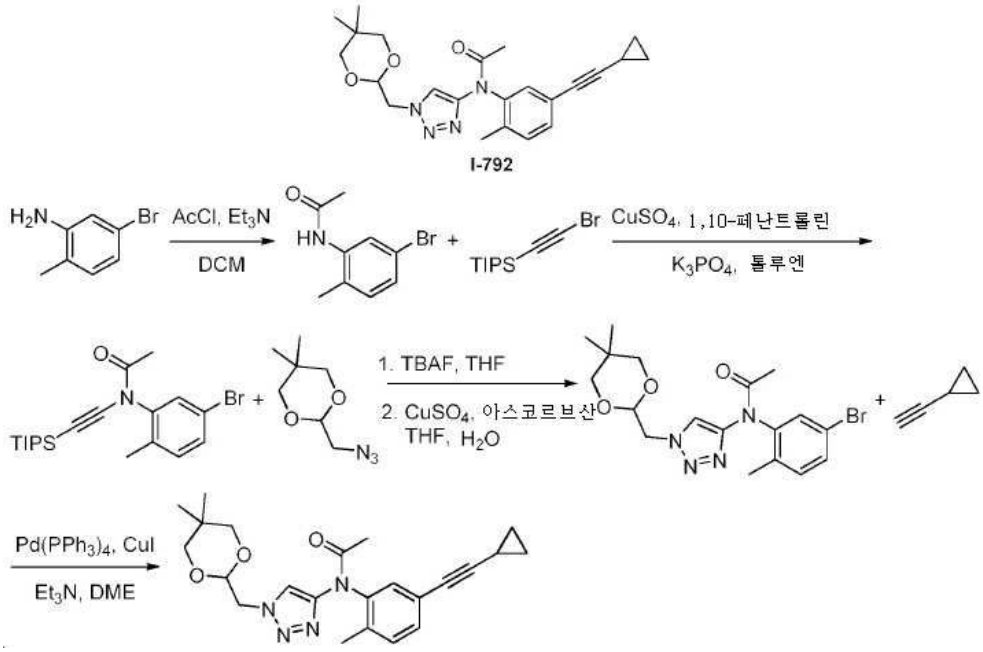
[2035]

[2036] DME(0.8 mL) 및 Et_3N(0.2 mL) 중의 4-브로모-1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1*H*-1,2,3-트리아졸(50 mg, 0.181 mmol, 1.00 eq.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(15 mg, 0.0181 mmol, 0.10 eq.)과 CuI(3.4 mg, 0.0181 mmol, 0.10 eq.)의 혼합물을 10분 동안 N_2로 탈기시켰다. 3-에티닐톨루엔(35 μL, 0.272 mmol, 1.50 eq.)을 첨가하고, 상기 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NH_4Cl 용액에 붓고, EtOAc을 사용하여 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)로 정제하여 황색 오일 1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-4-(m-톨릴에티닐)-1H-1,2,3-트리아졸(15 mg, 27%)을 얻었다.

[2037] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.73 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.04, 132.15, 131.00, 129.61, 128.68, 128.25, 127.47, 122.18, 98.13, 92.54, 78.24, 77.03, 53.12, 30.20, 22.87, 21.65, 21.23 ppm.

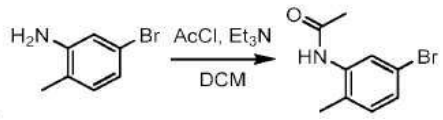
[2038] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[2039] **실시예 51: I-792의 합성**



[2040]

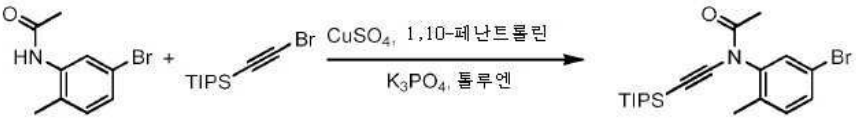
[2041] **단계 1**



[2042]

[2043] 0℃에서, Et_3N(1.5 mL, 10.7 mmol, 2.0 eq.)을 DCM(8.0 mL) 중의 5-브로모-2-메틸아닐린(1.0 g, 5.37 mmol, 1.0 eq.)과 아세틸 클로라이드(0.5 ml, 6.99 mmol, 1.3 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 상기 혼합물을 H_2O에 붓고, DCM을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 N-(5-브로모-2-메틸페닐)아세트아미드를 갈색 고체(1.23 g, 양)로 얻었다.

[2044] **단계 2**

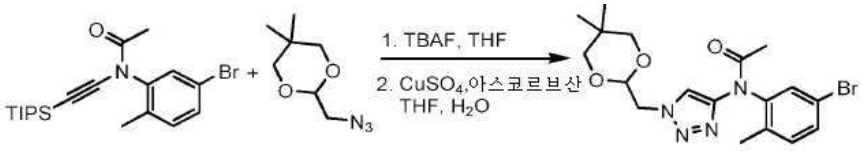


[2045]

[2046] (브로모에티닐)트리이소프로필실란(0.52 mL, 1.97 mmol, 1.5 eq.)을 톨루엔(5 mL) 중의 N-(5-브로모-2-메틸페닐)아세트아미드(300 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(66 mg, 0.263 mmol, 0.2 eq.), 1,10-페난트롤린(95 mg, 0.526 mmol, 0.4 eq.)과 K_3PO_4(558 mg, 2.63 mmol, 2.0 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 DCM을 사용하여

셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-6% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N-(5-브로모-2-메틸페닐)-N-((트리이소프로필실릴)에티닐)아세트아미드를 주황색 오일(330 mg, 61%)로 얻었다.

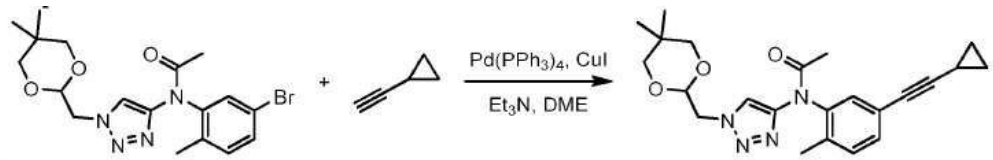
[2047] **단계 3**



[2048]

[2049] 0℃에서, TBAF(THF 중의 1M, 0.96 mL, 0.964 mmol, 1.2 eq.)을 THF(10 mL) 중의 N-(5-브로모-2-메틸페닐)-N-((트리이소프로필실릴)에티닐)아세트아미드(328 mg, 0.803 mmol, 1.0 eq.)의 혼합물에 적가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, MTBE를 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 THF(6 mL)에 이어서 2-(아지도메틸)-5,5-디메틸-1,3-디옥산(137 mg, 0.803 mmol, 1.0 eq.)에 용해시키고, H_2O(2 mL) 및 아스코르브산(71 mg, 0.402 mmol, 0.5 eq.) 중의 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(20 mg, 0.080 mmol, 0.1 eq.)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N-(5-브로모-2-메틸페닐)-N-(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아세트아미드를 무색 오일(52 mg, 15%)로 얻었다.

[2050] **단계 4**



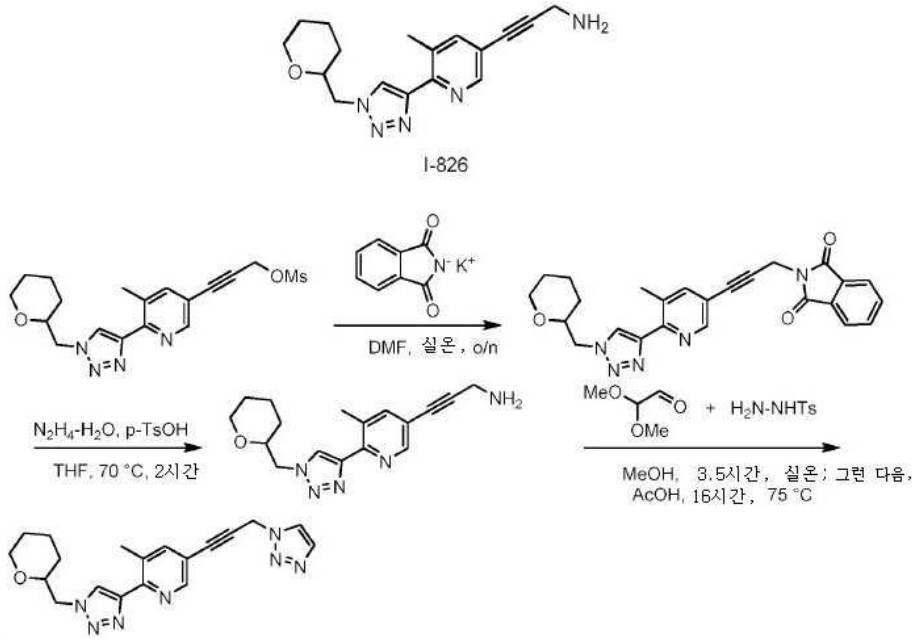
[2051]

[2052] 사이클로프로필아세틸렌(104 μL, 1.23 mmol, 10 eq.)을 Et_3N(0.6 mL) 및 DME(0.6 mL) 중의 N-(5-브로모-2-메틸페닐)-N-(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아세트아미드(52 mg, 0.123 mmol, 1.0 eq.), $Pd(PPh_3)_4$(14 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.)과 CuI(2 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq.)의 N_2 버블링한 혼합물에 첨가하였다. 1분 동안 N_2 버블링한 후에, 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 일단 실온에서, 상기 혼합물을 수성의 포화 NH_4Cl에 붓고, EtOAc을 첨가하였다. 유기 층이 분리되고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(10-60% EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 N-(5-(사이클로프로필에티닐)-2-메틸페닐)-N-(1-((5,5-디메틸-1,3-디옥산-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아세트아미드를 백색 고체(36 mg, 72%)로 얻었다.

[2053] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.77 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.42 (ddd, J = 13.1, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 168.93, 145.70, 138.95, 136.21, 132.34, 131.46, 123.38, 116.55, 98.46, 94.14, 76.97, 74.70, 53.52, 30.21, 23.15, 22.86, 21.71, 17.55, 8.58, 0.09.

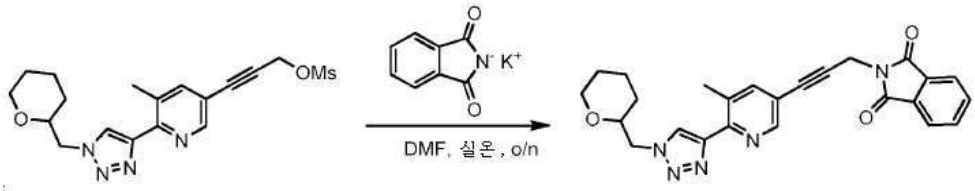
[2054] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[2055] **실시예 52: I-826 및 I-841의 합성**



[2056]

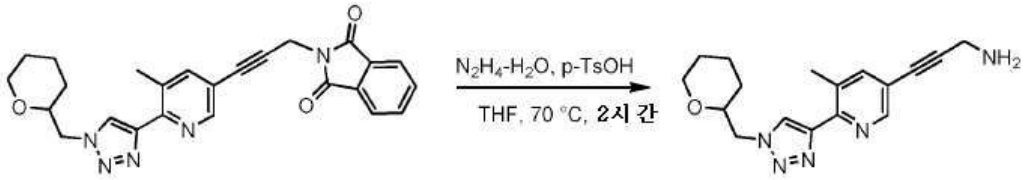
[2057] **단계 1**



[2058]

[2059] DMF(10 ml) 중의 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일 메탄설포네이트(1.36 g, 3.48 mmol, 1 eq)의 용액을 프탈이미드 칼륨 염(790 mg, 4.18 mmol, 1.2 eq)으로 처리하고, 실온에서 19시간 동안 밤새 교반한 다음, 포화된 수성의 NH_4Cl에 붓고, 에틸 아세테이트를 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제물을 얻었다. 헥산 중의 0-100% EtOAc을 사용하는 콤비-플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 2-(3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온(810 mg, 53%)을 얻었다.

[2060] **단계 2**

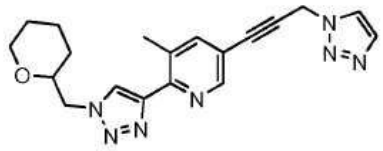


[2061]

[2062] THF(3.9 ml) 중의 2-(3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온(397 mg, 0.90 mmol, 1 eq)의 용액을 하이드라진 일수화물(0.17 ml, 3.60 mmol, 4 eq) 및 p-톨루엔 설폰산(12 mg, 0.064 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 70℃에서 2시간 동안 환류시킨 다음, 포화된 수성의 NH_4Cl에 붓고, 에틸아세테이트를 사용하여 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제물을 얻었다. DCM 중의 0-20% MeOH를 사용하는 콤비-플래시 크로마토그래피 상에서 정제하여 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-아민(162 mg, 58%)을 주황색 고체로 얻었다.

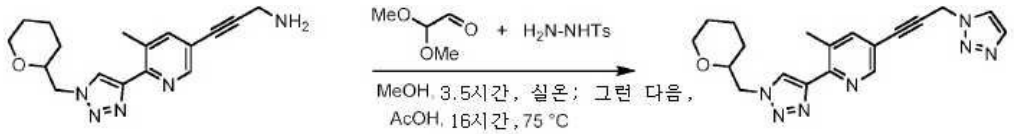
[2063] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 3.31 (q, J = 11.4, 10.2 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (q, J = 12.9, 12.2 Hz, 1H).

[2064] 13C NMR (101 MHz, cdcl3) δ 148.77, 148.05, 147.31, 141.75, 131.34, 125.50, 118.61, 92.64, 79.59, 77.46, 77.14, 76.82, 75.81, 68.34, 55.00, 49.43, 49.22, 49.00, 48.79, 48.58, 31.54, 28.67, 25.38, 22.69, 20.41.



[2065] I-841

[2066] **단계 1:**



[2067]

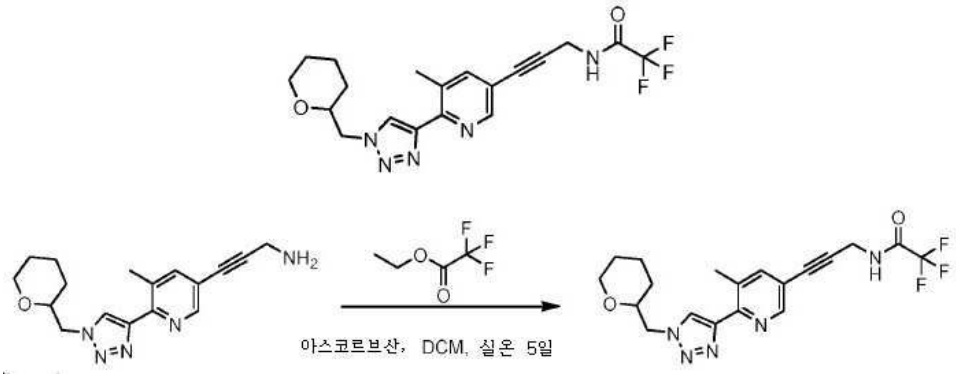
[2068] MeOH(0.51 ml) 중의 4-메틸 벤젠설포노하이드라지드(45 mg, 0.24 mmol, 1 eq)의 용액에 2,2-디메톡시아세트알데하이드(40 ul, 0.26 mmol, 1.10 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한다. 그런 다음, 0.5 ml MeOH 중의 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-아민(80 mg, 0.26 mmol, 1.1 eq)을 첨가한 다음, 빙초산(13.7 ul, 0.24 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 75℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하고, DCM/물(2 ml/2 ml)을 사용하여 분배하였다. 합한 유기 층을 10 ml(5% 수성 K_2CO_3)에 이어 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 헥산 중의 0-100% EtOAc을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피 상에서 정제하여 5-(3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로프-1-인-1-일)-3-메틸-2-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘(35 mg, 37%)을 황색 오일로 얻었다.

[2069] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (ddt, J = 10.4, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.36 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 1H).

[2070] ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.26, 149.10, 148.57, 148.35, 142.03, 134.18, 131.40, 125.79, 123.33, 116.82, 83.91, 83.59, 77.38, 77.06, 76.74, 75.87, 68.41, 60.41, 55.10, 53.43, 50.60, 40.45, 29.66, 28.77, 25.47, 22.78, 21.19, 21.01, 20.66, 17.37, 14.14.

[2071] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 실시예 53 다음의 표 24에 제공되어 있다.

[2072] **실시예 53: I-843의 합성**

[2073] 

[2074] **단계 1**

[2075] 에틸 트리플루오로아세테이트(31 *u*l, 0.26 mmol, 1 eq)를 0.5 ml DCM에 이어 아세트산(1.4 *u*l, 0.026 mmol, 0.1 eq) 중의 3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-아민(81 mg, 0.26 mmol, 1 eq)에 첨가하였다. 실온에서 5일 후, 용매를 증발시키고, 미정제물을 헥산 중의 0-80% EtOAc을 사용하는 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리플루오로-N-(3-(5-메틸-6-(1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)아세트아미드(22 mg, 21%)를 회백색 고체로 얻었다.

[2076] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 3H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (ddt, J = 11.0, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.87 (dq, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 4H).

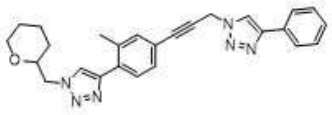
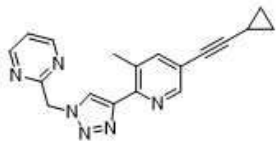
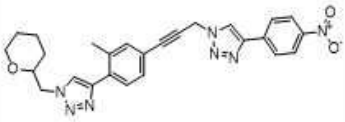
[2077] ^{13}C NMR (101 MHz, cdcl3) δ 157.09, 156.71, 149.13, 148.41, 141.91, 131.31, 125.63, 117.35, 117.09, 114.23, 85.83, 81.63, 77.33, 77.01, 76.69, 75.88, 68.44, 55.17, 30.42, 29.69, 28.81, 25.50, 22.82, 20.65.

[2078] ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -75.44, -75.66, -75.69, -75.76, -76.20, -189.55.

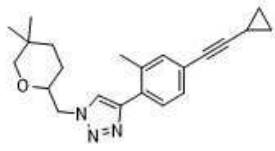
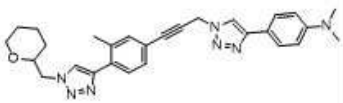
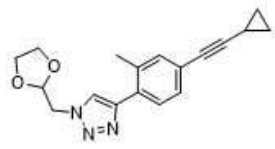
[2079] 위에서 그리고 본원에서 설명된 방법과 실질적으로 유사한 방법에 따라 추가의 예시적인 화합물을 제조하였다. 이들 화합물에 대한 데이터는 아래의 표 24에 제공되어 있다.

[2080] **본 발명의 예시적인 화합물에 대한 특성화**

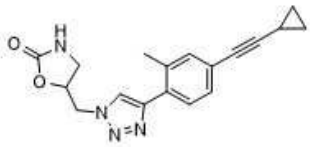
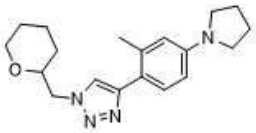
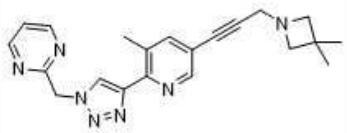
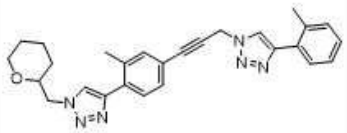
표 24

화합물 번호	화학 구조	M+1	^{1}H NMR (400 MHz)	합성 예
I-432		438.54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (ddt, J = 10.1, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.67 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.41 - 1.12 (m, 3H), 1.01 - 0.74 (m, 1H).	35
I-453		316.37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.11 - 0.86 (m, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H) ppm.	3
I-454		483.53	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.54 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (ddt, J = 10.7, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.58 -	35

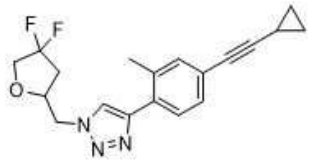
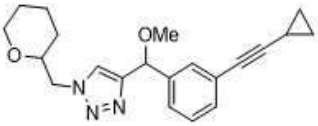
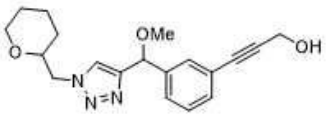
[2081]

			3.28 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.08 (m, 3H), 0.95 - 0.68 (m, 1H).	
I-455		349.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 10.1, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.64 - 1.35 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 5H).	**3**
I-456		481.60	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.53 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (ddt, *J* = 10.1, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 1H).	**35**
I-457		309.37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H).	**3**

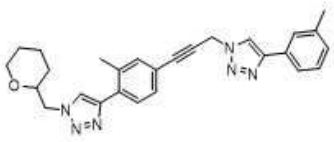
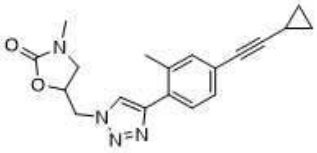
[2082]

I-458		322.37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.03 (ddt, J = 8.9, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 2H), 3.75 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (tt, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).	**3**
I-472		326.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.64 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (dtd, J = 10.9, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.66 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 1H).	**5**
I-473		373.46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.23 (s, 6H) ppm.	**6**
I-488		452.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.2	**35**

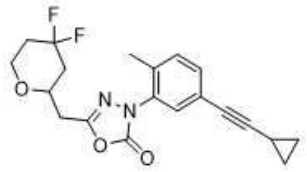
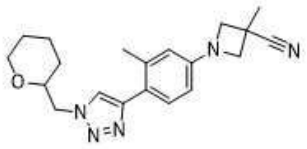
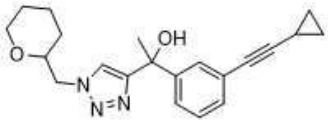
[2083]

			, 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 3H), 1.36 - 1.17 (m, 1H).	
I-489		343.38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (ddd, J = 15.3, 12.7, 10.7 Hz, 1H), 2.55 (tdd, J = 14.5, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).	**3**
I-490		351.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46- 7.43 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 5.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J = 26.8, 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.63 (dtd, J = 10.4, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 3H), 1.25 - 1.10 (m, 1H), 0.86 (ddt, J = 8.3, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H)	**34**
I-491		341.41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.30 -	**34**

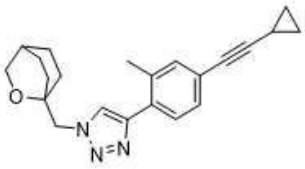
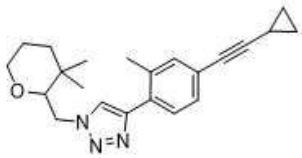
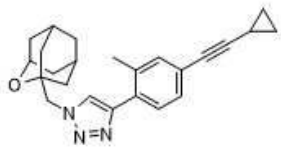
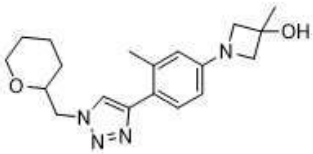
[2084]

			7.21 (m, 1H), 5.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.35 (td, J = 14.2, 3.2 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 27.3, 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (ddt, J = 8.8, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.35 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.46 (td, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.46 (dt, J = 7.0, 2.1 Hz, 3H), 1.29 - 1.10 (m, 1H)	
I-492		452.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).	**35**
I-493		336.40	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 14.7, 3.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 14.7, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H).	**3**

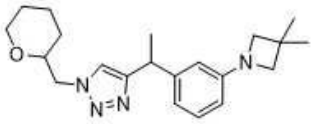
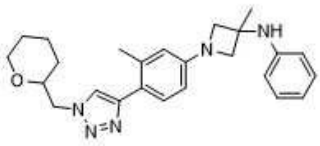
[2085]

I-494		374.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.5, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (tdt, J = 10.6, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (dddd, J = 32.8, 13.3, 11.7, 3.8 Hz, 1H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H).	**36**
I-495		351.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.2, 3.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (dtd, J = 11.0, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 1H).	**5**
I-496		351.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48- 7.44 (m, 2H), 7.40 (dq, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 4.40 (ddd, J = 14.1, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.56 -	**24**

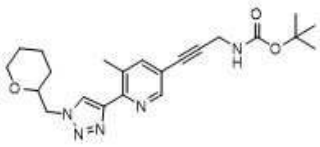
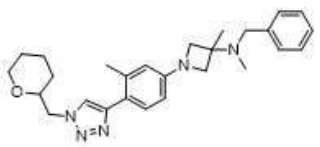
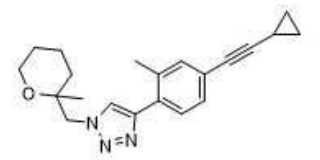
[2086]

			1.47 (m, 3H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)	
I-509		347.46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.81 - 1.60 (m, 9H), 1.46 (tt, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H).	3
I-522		349.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.97 - 1.73 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.95 - 0.75 (m, 4H).	37
I-523		373.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.47 (ddd, J = 13.2, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.88 (ddt, J = 8.3, 5.6, 2.5 Hz, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H).	3
I-524		342.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 14.2, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.8	5

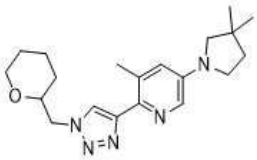
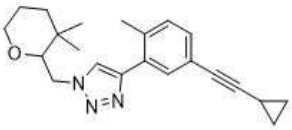
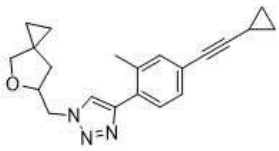
[2087]

			Hz, 2H), 3.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 10.3 Hz, 2H).	
I-536		354.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.35 - 6.31 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.25 - 1.10 (m, 1H)	25
I-537		417.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 6H), 3.71 (dtd, J = 11.1, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 1H).	38

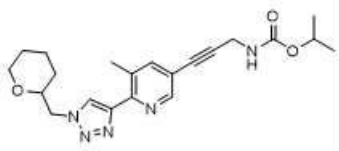
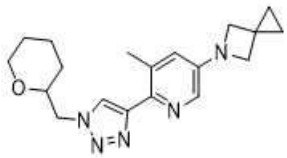
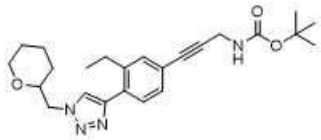
[2088]

I-538		411.51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.69 (dtd, *J* = 10.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.55-1.40 (m, 12H), 1.34 - 1.19 (m, 1H)	3
I-553		445.61	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 12.8, 7.3 Hz, 4H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.1, 3.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 5H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 1H).	5
I-554		335.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 11.8, 10.7, 3.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.68 (td, *J* = 8.8, 8.1, 4.6 Hz, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.94 - 0.72 (m, 4H).	37

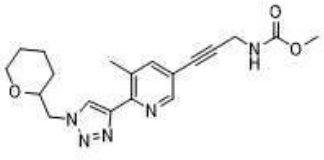
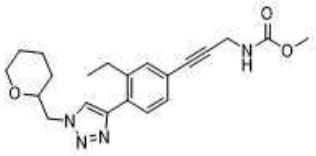
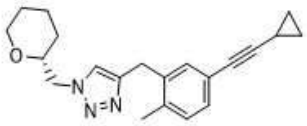
[2089]

I-565		355.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 14.1, 3.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)	5
I-568		349.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 14.1, 1.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 1H), 3.44 - 3.19 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 0.92 - 0.72 (m, 4H).	37
I-569		333.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.86 - 0.76 (m, 2H), 0.63 (ddd, J = 8.4, 5.9, 3.4 Hz, 1H), 0.58 - 0.47 (m, 3H).	3

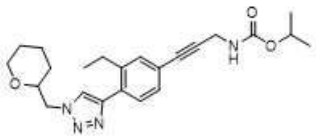
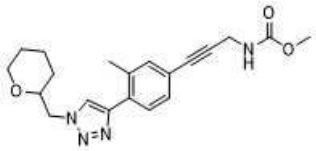
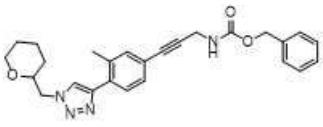
[2090]

I-570		397.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.70 (dtd, J = 10.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 7H)	39
I-571		339.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 4H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.71 (dddd, J = 9.7, 5.8, 3.7, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 0.69 (s, 4H).	5
I-572		424.55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 14.1, 2.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.1.55-1.40 (m, 12H), 1.36 - 1.09 (m, 4H)	3

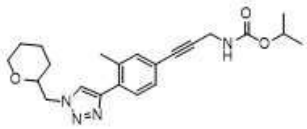
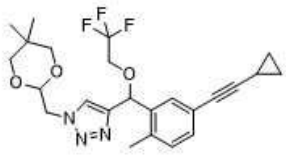
[2091]

I-573		369.43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.12 - 3.90 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.39 (td, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.39 - 1.21 (m, 1H)	39
I-586		382.46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.35 - 1.13 (m, 4H)	39
I-587		335.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.63 (dddd, J = 11.1, 7.5, 3.3, 2.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.23 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (tt, J = 6.5, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.57 -	13

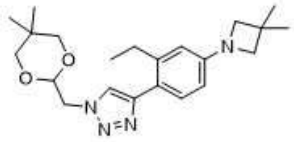
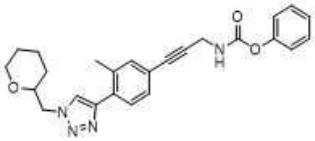
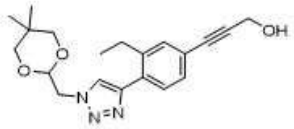
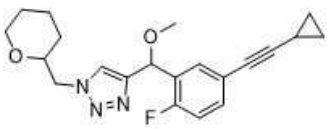
[2092]

			1.48 (m, 3H), 1.42 (tt, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 1H), 0.96 - 0.69 (m, 4H).	
I-598		410.52	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.70 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.34 (m, 1H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 3H), 1.37 - 1.14 (m, 10H).	39
I-607		368.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 4H), 3.53 - 3.33 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.40 - 1.17 (m, 1H).	39
I-608		444.54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.14 (m, 7H), 5.22 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H),	39

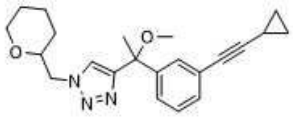
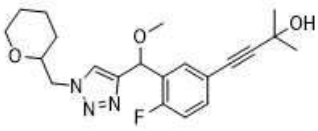
[2093]

			4.23 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.68 (dtd, J = 10.9, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.1, 9.8, 4.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.18 (m, 1H).	
I-616		396.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 5.09 - 4.86 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.69 (ddt, J = 10.6, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.2, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 1H), 1.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.34 - 1.16 (m, 7H)	**39**
I-617		463.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.74 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.04 - 3.78 (m, 2H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.87 (ddd, J = 11.3, 5.4, 2.2 Hz, 2H), 0.82 (td, J = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 0.70 (s, 3H).	**40**

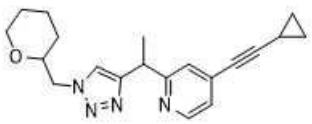
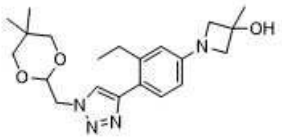
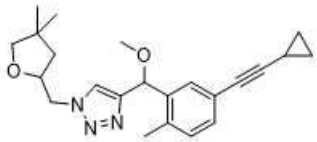
[2094]

I-618		384.52	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.39 - 6.27 (m, 2H), 4.80 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 6H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 5H), 0.72 (s, 3H).	**5**
I-619		430.51	.83 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.08 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 4.53 (dd, J = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 3H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.71 (dtd, J = 10.8, 4.9, 2.5 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 1H).	**39**
I-620		355.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J* = 11.2, 1.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	**6**
I-621		369.44	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (dd	**34**

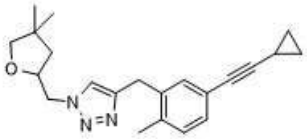
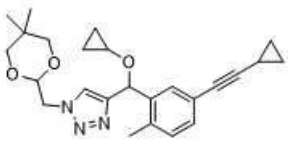
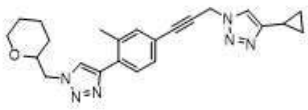
[2095]

			d, J = 14.4, 11.3, 3.2 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J = 19.8, 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.62 (dddd, J = 9.8, 7.6, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.40 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.26 - 1.11 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 2H)	
I-631		365.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 4.40 (ddd, J = 14.0, 9.4, 3.3 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 18.8, 14.1, 7.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.64 (ddt, J = 10.7, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.18 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.61 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.20 (ddt, J = 16.2, 8.7, 4.4 Hz, 1H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)	**24 & 34**
I-632		387.46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (dt, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.38 (ddd, J = 13.9, 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J = 20.4, 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.61 (dtd, J = 10.1, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3	**34**

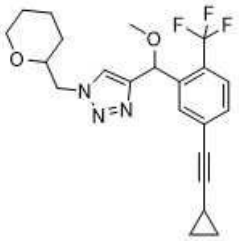
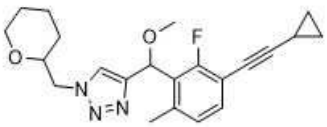
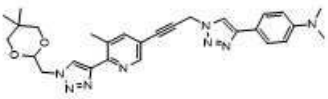
[2096]

			.37 - 3.28 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 7H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.28 - 1.09 (m, 1H)	
I-633		336.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 2H), 4.21 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.94 (dq, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.36 (tdd, *J* = 11.3, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.70 (dd, *J* = 7.2, 4.1 Hz, 3H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 4H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 0.94 - 0.75 (m, 4H).	**24**
I-641		386.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.43 (dd, *J* = 11.2, 1.5 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.19 - 1.08 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).	**5**
I-642		379.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.8, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.47 - 3.21 (m, 5H), 2.23 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.76 (ddd, J = 12.9, 9.4, 6.3 Hz, 1H), 1.49 - 1.21 (m, 2H), 1.06 (d, J =	**34**

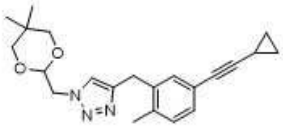
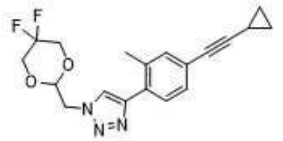
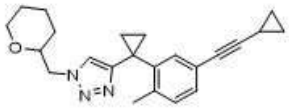
[2097]

			7.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 29.3 Hz, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).	
I-643		349.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (ddt, J = 8.2, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H).	**13**
I-644		421.54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 3.58 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.80 (td, J = 5.8, 5.2, 2.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.68 (m, 5H), 0.53 - 0.41 (m, 2H).	**40**
I-645		402.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (dd, *J* = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.69 (ddt, *J* = 12.8, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 11.3, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1	**35**

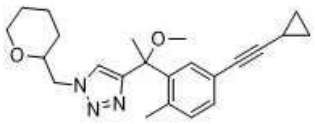
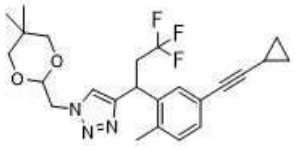
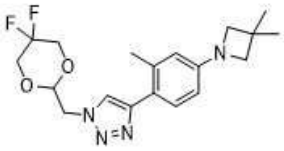
[2098]

			.96 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 1H), 1.02 - 0.80 (m, 4H).	
I-655		419.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 5.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 14.2, 9.3, 7.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.26 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.22-1.10 (m, 1H), 0.98 - 0.75 (m, 4H) ppm. ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -57.97 (d, J = 21.4 Hz)	**34**
I-656		383.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.38 (ddd, J = 14.1, 12.2, 3.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.94 - 0.72 (m, 4H)	**34**
I-668		512.62	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 6.83 -	**35**

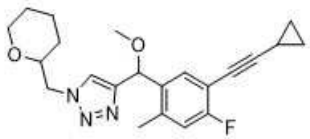
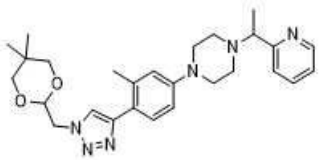
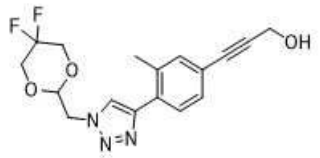
[2099]

			6.59 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.82 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.64 (dt, *J* = 11.2, 1.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	
I-669		365.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (s, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.39 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.84 (ddt, J = 8.3, 5.6, 2.8 Hz, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.70 (s, 3H).	**41**
I-670		359.38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.38 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.3, 1.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.99 - 0.74 (m, 4H)	**3**
I-679		361.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 4H), 1.25 -	**42**

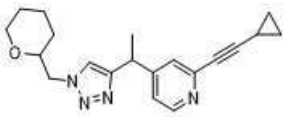
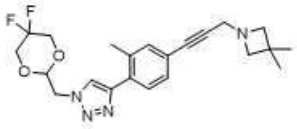
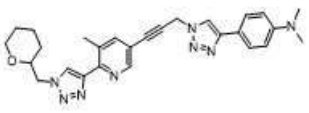
[2100]

			1.09 (m, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H).	
I-680		379.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (dd, J = 5.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.39 (dt, J = 14.1, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (ddd, J = 14.1, 9.3, 7.3 Hz, 1H), 3.92 (dq, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.61 (dddq, J = 10.9, 7.6, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 3H), 2.03 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 4H), 1.27 - 1.08 (m, 1H), 0.99 - 0.68 (m, 4H)	**24 & 34**
I-681		447.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 3.59 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.19 (m, 1H), 2.74 (dqd, J = 15.1, 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H), 0.70 (s, 3H).	**42**
I-687		378.42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64- 7.60 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 3.77 (	**5**

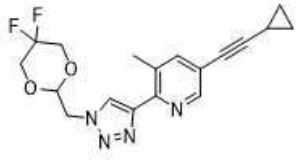
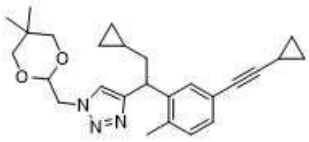
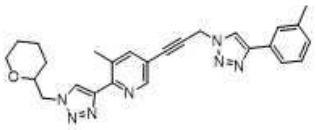
[2101]

			dd, J = 12.3, 1.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 4H)	
I-688		383.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 9.9, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 4H), 2.22 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 4H), 1.19 (ddt, J = 20.7, 12.8, 6.7 Hz, 1H), 0.97 - 0.73 (m, 4H)	**24 & 34**
I-691		476.63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 4.79 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 3.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.74 (dt, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 2.57 (dt, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).	**5**
I-692		349.34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.35 - 4.09 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)	**6**

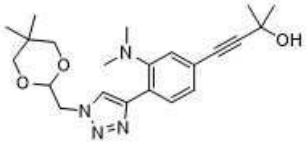
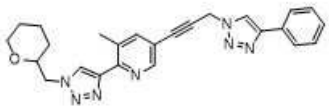
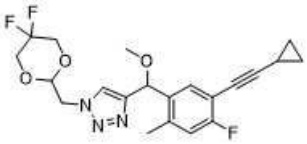
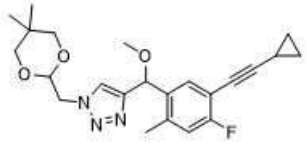
[2102]

I-699		336.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (dddt, J = 11.5, 7.4, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.97 - 0.71 (m, 4H).	24
I-700		416.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.40-1.32 (m, 2H), 4.99 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 1.25 (s, 6H)	6
I-712		482.59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 6.82 - 6.68 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.35 (td, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.50 (dtd, J = 12.2, 9.2, 5.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 1H).	35

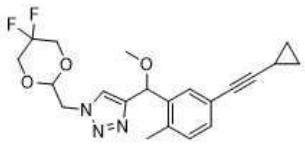
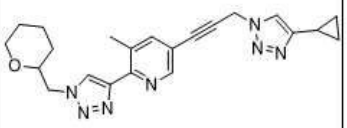
[2103]

I-713		360.36	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 - 7.43 (m, 1H), 4.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.97 - 0.76 (m, 4H)	**3**
I-714		419.57	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.84 (ddt, J = 8.1, 5.4, 2.4 Hz, 2H), 0.79 (td, J = 5.9, 5.3, 2.9 Hz, 2H), 0.71 (s, 3H), 0.69 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.13 - -0.01 (m, 2H).	**42**
I-718		453.55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.48 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.96 (ddt, *J* = 11.4, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.69 (dddd, *J* = 11.1, 7.6, 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.65 (dt, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 3H), 1.36 -	**35**

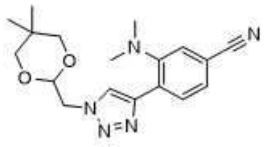
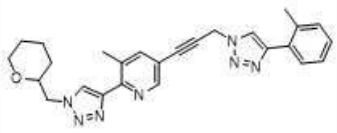
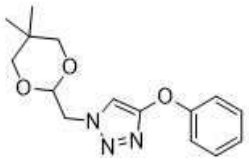
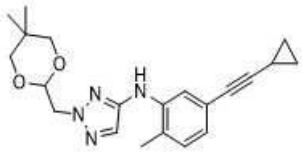
[2104]

			1.18 (m, 1H).	
I-719		398.51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 4.79 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.17 (s, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	4
I-720		439.52	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.70 (dtd, *J* = 10.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.51 (td, *J* = 12.3, 11.8, 6.3 Hz, 3H), 1.42 - 1.20 (m, 1H).	35
I-723		421.42	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.90 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (qd, J = 14.3, 4.7 Hz, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.91 - 3.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.59 - 1.40 (m, 1H), 0.98 - 0.74 (m, 4H)	24 & 34
I-724		413.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.73 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 4.1, 3.5 Hz, 2H), 3.63 -	24 & 34

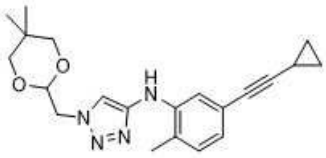
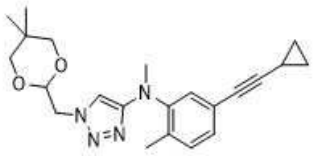
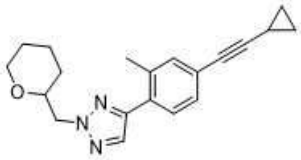
[2105]

			3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.30 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.93 - 0.78 (m, 4H), 0.70 (s, 3H)	
I-725		403.43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.89 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.99 - 0.73 (m, 4H)	24 & 34
I-732		403.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.70 (dtd, *J* = 10.9, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.96 (tt, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.51 (td, *J* = 11.9, 10.9, 6.3 Hz, 3H), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 0.94 (dtd, *J* = 9.8, 6.6, 6.2, 3.3 Hz, 2H), 0.86 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 3.6 Hz, 2H).	35

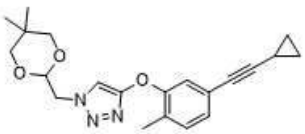
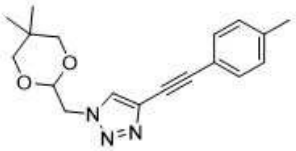
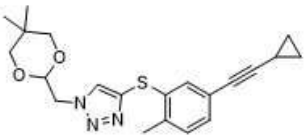
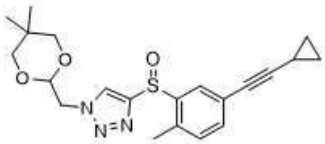
[2106]

I-733		341.42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 4.80 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	43
I-734		453.55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.16 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 4.51 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.72 (ddt, *J* = 11.0, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 2H).	35
I-743		289.34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 4.77 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)	44
I-759		366.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.19 (s, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.81 -	45

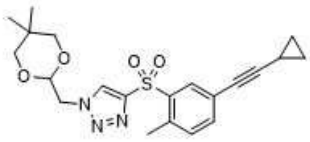
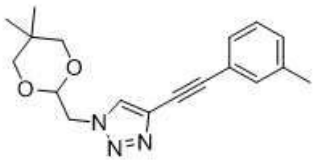
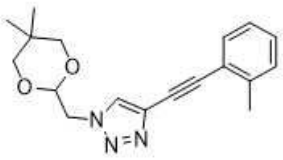
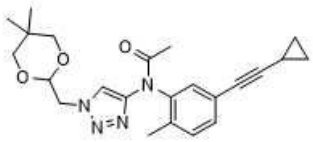
[2107]

			0.76 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).	
I-760		366.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.79 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.78 (tt, J = 5.1, 2.3 Hz, 2H), 0.73 (s, 3H).	46
I-761		380.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (ddt, J = 8.3, 5.7, 3.2 Hz, 2H), 0.77 (tt, J = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 0.71 (s, 3H).	47
I-766		321.42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.40 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.30 (m, 6H), 1.00 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)	7

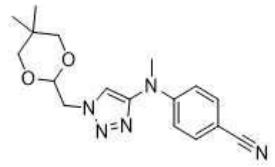
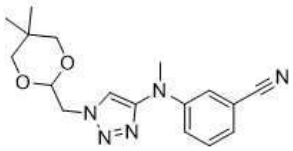
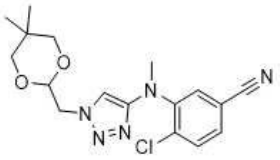
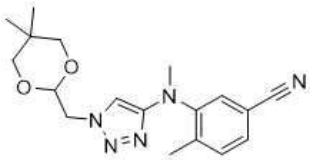
[2108]

I-773		367.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.79 - 0.69 (m, 5H)	**44**
I-774		311.39	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)	**48**
I-781		383.51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 4.79 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 5H).	**49**
I-782		399.51	%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.71 (s, 3H).	**49**

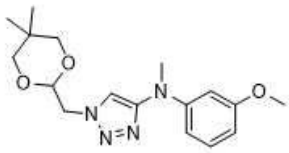
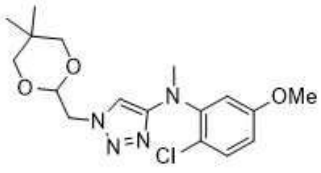
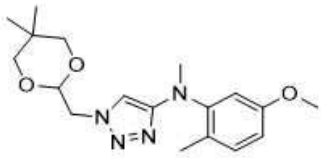
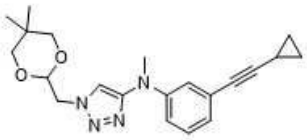
[2109]

I-783		415.51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).	49
I-790		311.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)	50
I-791		311.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 4.77 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)	50
I-792		408.50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 4.77 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.42 (ddd, J = 13.1, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).	51

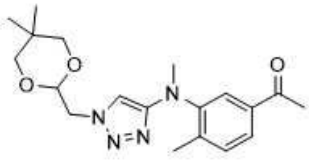
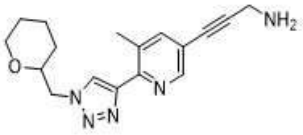
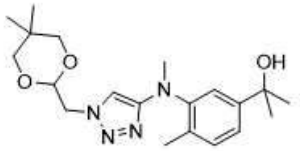
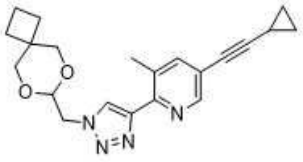
[2110]

I-793		327.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)	46
I-802		327.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 5.8, 2.4, 1.1 Hz, 2H), 7.11 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).	46
I-803		361.83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.3, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)	46
I-811		341.42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.73 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).	46

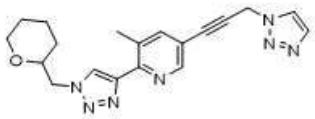
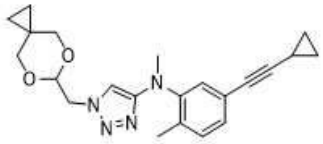
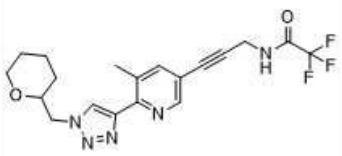
[2111]

I-812		332.40	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).	**46**
I-813		366.85	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)	**46**
I-814		346.43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).	**46**
I-824		366.47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.77 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.43 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.78 (tt, J = 5.1, 2.2 Hz, 2H), 0.72 (s	**46**

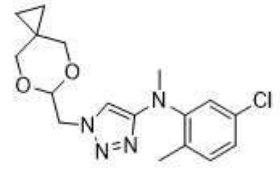
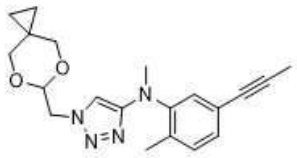
[2112]

			, 3H).	
I-825		358.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).	46
I-826		311.39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 18.1 Hz, 3H), 3.31 (q, *J* = 11.4, 10.2 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (q, *J* = 12.9, 12.2 Hz, 1H).	52
I-830		374.49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.72 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).	46
I-840		364.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.56 -	3

[2113]

			1.40 (m, 3H), 0.94 - 0.69 (m, 4H).	
I-841		363.43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.48 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (ddt, *J* = 10.4, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 1H).	**52**
I-842		378.48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 2H), 0.78 (dt, J = 5.4, 2.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H) ppm.	**46**
I-843		407.40	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 3H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (ddt, *J* = 11.0, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.87 (dq, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 4H).	**53**

[2114]

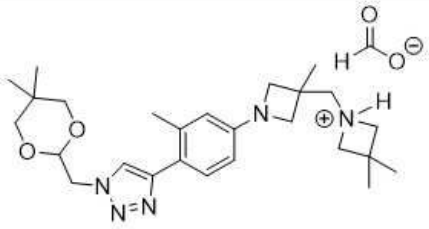
I-844		348.83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H).	46
I-850		352.44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.90 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.33 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H)	46

[2115]

[2116] **실시예 54: 표 1의 화합물의 염의 제조**

[2117] **표 1에서의 화합물의 제조된 염**

표 25

화합물	구조
I-884	

[2118]

[2119] **실시예 55: BRET 검정**

[2120] **배경** - 살아있는 HEK293 세포에서 GPR84 활성화를 결정하기 위해 하기 검정이 사용될 수 있다. $G\alpha_i$ BRET 바이오센서(Gagnon 등, 2018; Gales 등, 2006. *Nat Struct Mol Biol.* 13, 778-86; Saulieres 등, 2012. *Nat Chem Biol. 8, 622-30*)는 $G\alpha_i$의 GPR84 매개 활성화를 직접 모니터링 할 수 있다. $G\alpha_i$ 바이오센서는 Rluc8 태그 $G\alpha_{i2}$ 소단위, GFP10 태그 $G\gamma_2$ 소단위, 및 태그가 지정되지 않은 $G\beta_1$로 구성된다. 작용제 자극 및 GPR84 활성화는 RLuc8-$G\alpha_i$ 공여체와 GFP10-$G\gamma_2$ 수용체 사이의 물리적 분리를 유발하여 BRET 신호를 감소시키는데, 이것의 진폭은 리간드 효능과 서로 관련이 있다(Gales 등, 2006). 또한, GPCR의 신호전달 기능은 수용체의 엔도좀으로의 표적화 및 이것들의 리소좀으로의 분류 또는 원형질 막으로의 재사용인 엔도사이토시스(endocytosis)에 의해 엄격하게 조절된다. 초기 엔도좀(EE) 트래피킹 검정(Namkung 등, 2016. *Nat Commun.* 7, 12178)은 EE에서 포스파티딜이노시톨 3-포스페이트에 결합하는 인간 엔도핀/징크 핑거 FYVE 도메인 함유 단백질 16으로부터의 FYVE 도메인에 부착된 *Renilla* GFP(rGFP), 및 Rluc8 태그 GPR84를 사용한다. GPR84-Rluc8의 작용제 자극은 상기 수용체를 EE로 트래피킹시키고, 동일한 세포 구획에 고정된 rGFP-FYVE 수용체에 비해 공여체 농도를 증가시켜서 BRET 신호를 증가시킨다.

[2121] **플라스미드** - 인간 GPR84 수용체, 인간 $G\alpha_{i2}$, $G\beta_1$, 및 $G\gamma_2$ 에 대한 cDNA 클론은 cDNA 리소스 센터(the cDNA

Resource Center)(www.cdna.org)에서 입수했다. GFP10(*에쿼레아 빅토리아(Aequorea victoria)* 녹색 형광 단백질의 F64L, S147P, S202F 및 H231L 변종) gBlocks 유전자 단편(Integrated DNA Technologies, IA) 및 링커를 인간 $G\gamma_2$의 N-말단에 있는 프레임에 삽입하였다. Rluc8(바다 펜지(*Renilla reniformis*) 루시페라제의 A55T, C124A, S130A, K136R, A143M, M185V, M253L, 및 S287L 변종) gBlocks 유전자 단편을 $G\alpha_{i2}$의 잔기 91과 92 사이의 프레임에 또는 GPR84의 C-말단에 링커와 함께 삽입하였다. 인간화 *Renilla* GFP(rGFP)의 C 말단에 있는 프레임에 부착된 인간 엔도핀(잔기 Q739 내지 K806)의 FYVE 도메인을 gBlocks 유전자 단편으로 합성하였다.

[2122] **생물발광 공명 에너지 전달(BRET) 측정** - HEK293 세포를 EE 트래피킹 바이오센서에 대해서는 GPR84-Rluc8 및 rGFP-FYVE로 또는 $G\alpha_i$ 바이오센서에 대해서는 GPR84, $G\alpha_{i2}$-Rluc8, GFP10-$G\gamma_2$, 및 $G\beta_1$로 형질감염시켰다. 다음 날, 일시적으로 형질감염된 세포를 폴리-D-라이신으로 코팅된 96-웰 백색 투명 바닥 마이크로플레이트에 접종하고, 24시간 동안 배양물에 두었다. 세포를 Tyrode 완충액에서 검정을 수행하기 전에 Tyrode 완충액(140 mmol/L NaCl, 1 mmol/L $CaCl_2$, 2.7 mmol/L KCl, 0.49 mmol/L $MgCl_2$, 0.37 mmol/L NaH_2PO_4, 5.6 mmol/L 포도당, 12 mmol/L $NaHCO_3$, 및 25 mmol/L HEPES, pH 7.5)으로 1회 세척하였다. 시험 화합물을 세포와 함께 5분($G\alpha_i$) 또는 15분(EE) 동안 37℃에서 인큐베이션한 다음, 실온에서($G\alpha_i$) 5분 동안 또는 37℃에서(EE) 30분 동안 200 nmol/L의 GPR84 작용제 ZQ-16 (2-(헥실티오)-6-하이드록시-4(3H)-피리미디논)을 첨가하였다. Rluc8 기질 코엘렌테라진 400A(Prolume, Lakeside, AZ)를 5 μmol/L의 최종 농도로 첨가하고, BRET 판독값을 Infinite M1000 마이크로플레이트 판독기(Tecan, Morrisville, NC)를 사용하여 수집하였다. Rluc8과 GFP10 또는 rGFP 사이의 $BRET^2$ 판독값은 370 내지 450 nm(Rluc8) 및 510 내지 540 nm(GFP10, rGFP) 창에서 검출된 신호를 순차적으로 통합하여 수집하였다. BRET 신호는 공여체(Rluc8)에 의해 방출된 빛에 대한 수용체(GFP10, rGFP)에 의해 방출된 빛의 비율로 계산하였다. 상기 값은 Rluc8 작제물만으로 형질감염된 세포에서 얻은 배경 BRET 신호를 빼서 순(net) BRET로 보정하였다. 리간드-촉진 순 BRET 값은 리간드 유도된 순 BRET에서 비히클 유도된 순 BRET을 빼서 계산하였다.

[2123] **표 26**에는 단일 농도에서 시험하였을 때 Gαi 바이오센서 BRET 검정에서의 본 발명의 선택된 화합물의 활성이 나타나 있다. 화합물 번호는 **표 1**에서의 화합물 번호에 상응한다. 1 μM 미만의 농도에서 시험된 화합물은 "A*"로 표시되고; 1 μM 의 농도에서 시험된 화합물은 "A°"으로 표시되고; 2 μM 의 농도에서 시험된 화합물은 "A"로 표시되고; 3 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "B"로 표시되고; 3.3 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "C"로 표시되고; 5 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "D"로 표시되고; 6.00 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "D°"으로 표시되고; 6.25 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "E"로 표시되고; 10 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "F"로 표시되고; 12.5 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "G"로 표시되고; 15 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "H"로 표시되고; 25 μM의 농도에서 시험된 화합물은 "I"로 표시된다. "*"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 ≤ 25의 억제 백분율을 제공했고; "**"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >25 - ≤ 50의 억제 백분율을 제공했고; "***"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >50 - ≤ 75의 억제 백분율을 제공했고; "****"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >75의 억제 백분율을 제공했다.

[2124] **BRET 검정(억제 %)**

표 26

[2125]

화합물	농도	억제 %
I-1	I	*
I-2	I	*
I-3	I	*
I-4	I	**
I-5	I	**
I-6	I	*
I-7	I	****
I-8	I	*
I-9	F	*
I-10	I	*
I-11	I	**
I-12	F	**
I-13	F	**
I-14	F	****
I-15	F	*
I-16	F	**
I-17	F	****
I-18	F	***
I-19	F	****
I-20	F	****
I-22	I	*
I-23	I	*
I-24	I	****
I-25	G	*
I-26	I	*
I-27	I	**
I-28	I	**
I-29	I	***
I-31	I	*
I-32	F	*
I-33	I	**
I-34	E	***
I-35	I	*
I-36	I	**
I-37	I	***
I-38	I	***
I-39	I	****
I-40	I	**
I-41	I	*
I-42	I	*
I-43	I	*
I-44	F	*

화합물	농도	억제 %
I-45	G	**
I-46	D	*
I-47	I	*
I-48	H	*
I-50	I	**
I-51	I	*
I-52	I	*
I-53	I	*
I-54	I	***
I-56	I	*
I-57	I	*
I-58	I	*
I-62	F	****
I-63	I	*
I-65	I	****
I-68	D	***
I-69	I	*
I-72	I	*
I-73	I	*
I-74	I	**
I-75	I	****
I-76	D	****
I-77	D	****
I-79	H	****
I-80	I	*
I-81	F	***
I-82	F	**
I-83	I	**
I-85	I	**
I-90	I	***
I-92	I	**
I-93	F	*
I-94	F	****
I-95	F	*
I-96	F	*
I-97	F	*
I-98	F	*
I-99	F	*
I-100	F	*
I-101	F	**
I-102	F	**
I-103	F	*

[2126]

화합물	농도	억제 %
I-104	F	*
I-105	F	*
I-106	F	*
I-107	F	****
I-109	F	**
I-110	F	*
I-111	F	*
I-112	F	*
I-113	F	**
I-114	F	*
I-115	F	*
I-116	F	**
I-118	F	****
I-121	F	****
I-122	F	**
I-123	F	*
I-124	F	**
I-125	F	*
I-126	F	*
I-128	F	*
I-129	F	*
I-130	F	*
I-131	F	*
I-132	F	**
I-133	F	***
I-134	F	*
I-135	F	*
I-136	F	*
I-137	F	*
I-138	F	***
I-139	F	*
I-140	F	**
I-141	F	*
I-142	F	*
I-143	F	*
I-144	F	*
I-145	F	*
I-146	F	**
I-147	F	*
I-148	F	***
I-149	A	**
I-150	F	*

화합물	농도	억제 %
I-151	F	*
I-153	F	*
I-154	F	**
I-155	F	*
I-156	F	***
I-157	F	***
I-158	F	*
I-159	F	*
I-160	F	****
I-161	F	*
I-162	F	**
I-163	F	*
I-164	F	****
I-166	F	****
I-167	F	*
I-168	F	*
I-169	F	*
I-170	F	*
I-171	F	****
I-172	F	*
I-173	F	*
I-174	D	*
I-175	D	***
I-177	F	***
I-178	F	*
I-179	F	**
I-180	F	*
I-181	F	*
I-182	F	*
I-183	F	*
I-184	F	*
I-185	F	*
I-186	D	*
I-190	F	*
I-191	F	*
I-192	F	*
I-193	F	**
I-194	F	*
I-196	F	*
I-197	F	***
I-198	F	**
I-199	F	*

[2127]

화합물	농도	억제 %
I-200	F	**
I-201	F	*
I-202	F	****
I-203	A	****
I-204	F	**
I-205	F	**
I-206	F	***
I-207	F	***
I-208	F	**
I-212	F	*
I-213	F	*
I-214	F	*
I-215	F	***
I-216	F	*
I-217	F	**
I-218	F	*
I-219	F	*
I-220	F	****
I-222	F	***
I-223	F	*
I-224	F	**
I-225	F	**
I-226	F	****
I-227	F	**
I-229	F	*
I-230	F	*
I-233	F	***
I-234	F	*
I-235	F	**
I-236	F	***
I-237	F	****
I-238	F	***
I-240	F	****
I-241	F	*
I-242	F	*
I-243	F	**
I-244	F	**
I-245	F	****
I-246	F	****
I-247	F	*
I-248	F	*
I-249	F	***

화합물	농도	억제 %
I-250	F	***
I-251	F	****
I-252	F	**
I-253	C	****
I-254	F	**
I-255	F	**
I-256	F	*
I-257	F	*
I-258	F	***
I-260	F	***
I-261	F	*
I-262	F	***
I-263	F	****
I-264	F	***
I-265	F	**
I-266	A	****
I-267	F	**
I-268	F	*
I-269	F	*
I-270	F	*
I-271	A	****
I-272	F	***
I-273	F	***
I-274	F	***
I-275	F	****
I-276	F	****
I-277	F	****
I-279	F	****
I-280	F	****
I-281	F	***
I-282	F	****
I-283	A	****
I-284	F	****
I-285	F	****
I-287	F	*
I-288	F	**
I-289	F	**
I-290	F	**
I-291	F	***
I-293	A	****
I-294	I	*
I-295	I	*

[2128]

화합물	농도	억제 %
I-296	I	*
I-297	I	*
I-298	F	**
I-300	F	**
I-301	F	***
I-302	F	****
I-303	F	*
I-305	F	*
I-306	F	**
I-309	F	*
I-310	F	***
I-311	F	***
I-312	F	**
I-313	F	***
I-314	F	**
I-315	I	****
I-316	I	*
I-317	I	*
I-318	I	*
I-319	I	*
I-320	I	*
I-321	I	**
I-322	I	*
I-323	I	*
I-324	I	*
I-325	F	*
I-326	F	*
I-327	F	*
I-328	F	*
I-329	F	**
I-330	F	*
I-331	F	*
I-332	F	*
I-333	H	*
I-334	I	****
I-335	I	**
I-336	I	*
I-337	D	*
I-339	F	**
I-340	F	**
I-341	F	***
I-342	F	*

화합물	농도	억제 %
I-343	F	***
I-344	I	*
I-345	F	*
I-346	I	**
I-355	F	***
I-356	F	**
I-357	F	***
I-358	A	*
I-363	B	**
I-364	F	**
I-379	F	****
I-380	F	****
I-394	F	****
I-406	F	*
I-407	F	*
I-409	F	**
I-410	A	**
I-411	F	****
I-412	F	*
I-413	A	****
I-414	F	***
I-415	F	**
I-416	F	**
I-417	A	****
I-418	A	****
I-419	F	**
I-420	F	***
I-421	F	****
I-422	F	*
I-423	D°	****
I-424	F	****
I-425	F	**
I-426	F	**
I-427	F	**
I-428	F	**
I-429	F	**
I-430	F	**
I-431	F	*
I-432	F	****
I-433	F	*
I-434	F	*
I-435	F	*

[2129]

화합물	농도	억제 %
I-436	F	*
I-437	F	**
I-438	F	**
I-439	F	**
I-440	F	*
I-441	F	***
I-443	F	*
I-444	F	*
I-445	F	***
I-446	F	**
I-447	F	**
I-448	F	***
I-449	F	**
I-450	F	**
I-451	F	****
I-452	F	****
I-453	F	*
I-454	F	****
I-455	F	****
I-456	A	****
I-457	F	*
I-458	F	*
I-459	F	****
I-460	F	****
I-461	F	****
I-462	F	****
I-463	A	*
I-464	A	****
I-465	F	*
I-466	F	*
I-467	F	*
I-468	F	**
I-469	F	*
I-470	F	*
I-471	F	****
I-472	F	**
I-473	F	*
I-474	A	****
I-475	A	**
I-476	A	*
I-477	F	***
I-478	F	****

화합물	농도	억제 %
I-479	F	*
I-480	A	*
I-481	A	*
I-482	F	*
I-483	F	*
I-484	F	*
I-485	F	*
I-486	F	*
I-487	F	*
I-488	F	***
I-489	A	*
I-490	F	****
I-491	F	*
I-492	F	****
I-493	F	*
I-494	F	****
I-495	F	**
I-496	F	**
I-497	F	**
I-498	A	***
I-499	F	****
I-500	F	****
I-501	F	****
I-502	F	****
I-503	F	****
I-504	F	*
I-505	A	*
I-506	F	***
I-507	F	**
I-508	F	***
I-509	A	*
I-510	A	***
I-511	A	****
I-512	A	****
I-513	A	**
I-514	A	*
I-515	F	*
I-516	F	*
I-517	F	*
I-518	F	****
I-519	F	**
I-520	F	***

[2130]

화합물	농도	억제 %
I-521	F	*
I-522	F	***
I-523	A	*
I-524	F	*
I-525	F	*
I-526	F	***
I-527	F	*
I-528	F	*
I-529	F	*
I-530	F	****
I-531	F	****
I-532	F	**
I-533	F	*
I-534	F	*
I-535	F	****
I-536	F	*
I-537	F	****
I-538	F	****
I-539	F	*
I-540	F	****
I-541	F	**
I-542	A	*
I-543	A	*
I-544	F	**
I-545	F	*
I-546	F	***
I-547	F	**
I-548	F	***
I-549	F	***
I-550	F	***
I-551	F	**
I-552	A	**
I-553	F	**
I-554	A	****
I-555	F	*
I-556	A	*
I-557	A	*
I-558	F	*
I-559	F	*
I-560	F	**
I-561	F	****
I-562	F	****

화합물	농도	억제 %
I-563	F	*
I-564	F	*
I-565	F	***
I-566	F	**
I-567	F	***
I-568	F	*
I-569	F	****
I-570	F	****
I-571	F	*
I-572	F	****
I-573	F	****
I-574	F	*
I-575	F	****
I-576	F	***
I-577	F	**
I-578	F	***
I-579	F	****
I-580	F	**
I-581	F	*
I-582	F	****
I-583	F	*
I-584	F	****
I-585	F	****
I-586	F	****
I-587	F	***
I-588	A°	****
I-589	A°	****
I-590	F	*
I-591	F	****
I-592	F	***
I-593	F	*
I-594	F	****
I-595	F	****
I-596	F	****
I-597	F	***
I-598	F	****
I-599	F	*
I-600	F	****
I-601	F	*
I-602	F	*
I-603	F	***
I-604	F	****

[2131]

화합물	농도	억제 %
I-605	F	****
I-606	F	***
I-607	F	**
I-608	F	****
I-609	F	***
I-610	A	*
I-611	F	**
I-612	F	****
I-613	F	*
I-614	F	***
I-615	F	***
I-616	F	****
I-617	F	****
I-618	F	****
I-619	F	****
I-620	F	****
I-621	F	***
I-622	A	*
I-623	F	***
I-624	F	*
I-625	F	***
I-626	F	**
I-627	F	****
I-628	F	****
I-629	F	*
I-630	F	****
I-631	F	****
I-632	F	*
I-633	F	***
I-634	F	****
I-635	F	***
I-636	F	****
I-637	A	****
I-638	F	*
I-639	F	*
I-640	F	****
I-641	F	****
I-642	F	****
I-643	A	***
I-644	A	****
I-645	F	****
I-646	A	****

화합물	농도	억제 %
I-647	A	****
I-648	F	****
I-649	A	****
I-650	A	****
I-651	A	****
I-652	F	*
I-653	F	****
I-654	F	****
I-655	F	***
I-656	F	****
I-657	F	*
I-658	F	****
I-659	F	****
I-660	F	*
I-661	F	*
I-662	F	****
I-663	F	****
I-664	F	****
I-665	F	****
I-666	A	****
I-667	F	****
I-668	A	****
I-669	A	****
I-670	F	***
I-671	F	****
I-672	F	*
I-673	A	****
I-674	A	****
I-675	F	****
I-676	A	****
I-677	A	****
I-678	A	****
I-679	F	****
I-680	F	***
I-681	A	****
I-682	F	****
I-683	F	*
I-684	F	****
I-685	F	****
I-686	F	****
I-687	F	***
I-688	F	****

[2132]

화합물	농도	억제 %
I-689	F	****
I-690	F	**
I-691	F	****
I-692	F	***
I-749	F	***
I-694	F	****
I-695	F	*
I-696	F	**
I-697	F	****
I-698	F	****
I-699	F	*
I-700	A	***
I-701	A	****
I-702	A	****
I-703	F	****
I-704	F	*
I-705	F	*
I-706	F	****
I-707	F	****
I-708	F	****
I-709	A	****
I-710	A	****
I-711	A	****
I-712	A	****
I-713	F	***
I-714	A	****
I-715	F	****
I-716	F	****
I-717	F	*
I-718	A	****
I-719	F	****
I-720	F	****
I-721	A	****
I-722	A	****
I-723	F	****
I-724	A	****
I-725	F	****
I-726	F	****
I-727	A	****
I-728	F	****
I-729	F	****
I-730	F	****

화합물	농도	억제 %
I-731	F	****
I-732	F	*
I-733	F	***
I-734	F	****
I-735	A	****
I-736	F	*
I-737	F	****
I-738	A	*
I-739	A	****
I-740	A	****
I-741	F	****
I-742	F	****
I-743	F	*
I-744	F	****
I-745	A	****
I-746	A	****
I-747	A	****
I-748	A	****
I-749	A	****
I-750	F	****
I-751	F	**
I-752	F	**
I-753	F	****
I-754	F	****
I-755	F	****
I-756	F	****
I-757	A	****
I-758	A	****
I-759	F	*
I-780	F	****
I-781	F	****
I-782	F	****
I-783	F	*
I-871	F	**
I-785	A	****
I-786	F	****
I-787	F	*
I-788	F	****
I-789	F	***
I-790	F	*
I-791	A	****
I-792	A	****

화합물	농도	억제 %
I-793	A	****
I-794	A	****
I-795	F	**
I-796	A*	****
I-797	F	****
I-798	F	****
I-799	F	****
I-800	F	***
I-801	A	****
I-802	F	****
I-803	F	****
I-804	A°	**
I-805	A	****
I-806	A	****
I-807	F	****
I-808	A	****
I-809	A	****
I-810	F	****
I-811	F	*
I-812	F	*
I-813	F	****
I-814	F	*
I-815	A	****
I-816	F	****
I-817	F	****
I-818	F	****
I-819	F	****
I-820	A	****
I-821	F	****
I-822	A	****
I-823	F	*
I-824	F	*
I-825	A	****
I-826	F	****
I-827	F	***
I-828	F	***
I-829	F	****

화합물	농도	억제 %
I-830	F	***
I-831	A	****
I-832	F	*
I-833	F	*
I-834	F	*
I-835	F	*
I-836	F	***
I-837	F	*
I-838	F	***
I-839	F	****
I-840	A	****
I-841	A	****
I-842	A	***
I-843	F	****
I-844	F	***
I-845	F	****
I-846	F	*
I-847	F	*
I-848	F	*
I-849	F	****
I-850	F	****
I-851	F	*
I-852	A	****
I-853	F	*
I-854	A	****
I-855	A	****
I-856	F	****
I-857	F	*
I-858	A	****
I-859	A	****
I-860	A*	****
I-861	F	****
I-862	F	***
I-863	A	****
I-864	F	**
I-865	F	*

[2133]

[2134] **표 27**에는 Gαi 바이오센서 BRET 검정에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성이 나타나 있다. 화합물 번호는 **표 1**에서의 화합물 번호에 상응한다. "A"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 ≤ 0.3 μM의 IC_{50}을 제공했고; "B"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 0.3-1 μM의 IC_{50}을 제공했고; "C"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 1-3 μM의 IC_{50}을 제공했고; "D*"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >2 μM의 IC_{50}을 제공했지만, 정확한 양은 측정되지 않았고; "D"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 > 3 μM의 IC_{50}을 제공했다.

[2135] **BRET 검정(IC_{50})**

표 27

[2136]

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-4	A
I-7	D
I-14	C
I-17	B
I-24	D
I-27	D
I-34	D
I-36	D
I-37	D
I-39	D
I-54	B
I-60	D
I-62	D
I-65	C
I-66	D
I-67	C
I-68	C
I-75	B
I-76	B
I-77	B
I-78	C
I-79	D
I-81	D

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-82	D
I-86	B
I-87	C
I-88	C
I-90	D
I-91	C
I-94	C
I-107	C
I-118	D
I-119	C
I-120	A
I-121	B
I-138	C
I-144	C
I-160	D
I-164	C
I-166	B
I-171	C
I-174	D
I-175	C
I-177	C
I-187	D
I-188	D

[2137]

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-202	C
I-203	C
I-209	D*
I-210	B
I-220	B
I-226	C
I-236	C
I-237	C
I-238	C
I-245	C
I-246	B
I-253	A
I-299	D
I-310	C
I-315	D
I-329	B
I-330	B
I-346	D
I-411	A
I-413	B
I-417	B
I-418	B
I-423	B
I-424	C
I-427	D
I-430	B
I-432	B
I-441	C
I-451	B

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-452	B
I-454	A
I-455	C
I-456	A
I-459	C
I-460	B
I-462	C
I-464	B
I-474	B
I-478	A
I-488	A
I-490	B
I-492	A
I-498	B
I-499	B
I-500	C
I-501	C
I-502	C
I-510	B
I-511	A
I-512	B
I-513	D*
I-518	C
I-526	A
I-530	A
I-531	A
I-535	A
I-537	B
I-538	B

[2138]

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-548	D
I-549	C
I-553	B
I-561	D
I-562	A
I-567	C
I-569	C
I-570	D
I-572	B
I-578	D
I-585	A
I-586	C
I-587	B
I-588	A
I-589	A
I-591	B
I-594	A
I-596	B
I-598	C
I-600	C
I-603	D
I-604	C
I-605	B
I-608	B
I-609	D
I-612	B
I-616	D
I-617	A
I-618	A

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-619	A
I-620	A
I-634	A
I-635	A
I-636	A
I-637	B
I-641	B
I-642	C
I-644	B
I-646	B
I-647	B
I-649	C
I-650	B
I-651	A
I-654	A
I-656	B
I-658	D
I-659	A
I-662	D
I-663	D
I-664	A
I-665	A
I-666	A
I-667	B
I-668	A
I-669	A
I-671	C
I-673	A
I-674	B

[2139]

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-676	A
I-677	A
I-678	B
I-681	B
I-682	B
I-685	C
I-686	B
I-688	B
I-689	C
I-691	B
I-697	B
I-698	B
I-701	A
I-702	A
I-703	B
I-706	B
I-707	A
I-708	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A
I-712	A
I-713	B
I-714	C
I-716	B
I-718	B
I-719	C
I-720	B
I-721	B

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-722	A
I-724	A
I-725	B
I-727	B
I-730	B
I-731	B
I-734	B
I-735	A
I-737	B
I-739	A
I-740	A
I-744	B
I-745	B
I-746	A
I-747	A
I-748	A
I-749	A
I-750	A
I-754	B
I-756	B
I-757	A
I-758	A
I-761	B
I-762	A
I-764	B
I-765	C
I-767	B
I-770	A
I-771	A

[2140]

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-772	A
I-773	B
I-775	A
I-777	C
I-780	B
I-784	A
I-785	A
I-786	B
I-787	B
I-788	A
I-789	B
I-792	B
I-794	A
I-795	A
I-796	A
I-797	A
I-799	A

화합물	BRET IC_{50} (μM)
I-800	B
I-801	A
I-804	B
I-808	B
I-810	B
I-819	A
I-820	B
I-822	A
I-828	B
I-829	A
I-831	A
I-833	A
I-834	A
I-864	B
I-865	B
I-866	C
I-867	A

[2141] **실시예 56: 호중구 이동 검정**

[2142] **호중구 이동 검정.** 단리 후, 호중구를 8.9 × 10^6 세포/ml의 농도로 주화성 완충액(10 mM HEPES가 보충된 DMEM)에 재현탁시켰다. 96웰 플레이트에서, 화학주성 완충액 중의 화합물 용액 20 μl를 180 μl의 세포 현탁액에 첨가한다. 37℃에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 75 μl의 세포 현탁액을 5 μm 공극 크기의 Corning HTS 트랜스웰의 상부 챔버로 옮긴다. 화학주성제(embelin)를 함유하는 235 μl의 화학주성 완충액을 트랜스웰의 하부 챔버에 첨가한다. 5% CO_2에서 37℃에서 60분의 인큐베이션시킨 후에, 트랜스웰의 상부 챔버를 제거하고, 상기 플

레이트를 1500 rpm에서 6분 동안 원심분리한다. 상청액을 제거하고, 세포를 100 ul의 PBS에 재현탁시킨다. ATP 함량은 제조업체 지침(Perkin Elmer, Buckinghamshire, UK)에 따라 ATPlite Luminescence Assay System®을 사용하여 평가하였다. 간단히 말해, 50 μl의 ATPlite 완충액 및 50 μl의 용해 용액을 트랜스웰의 하부 챔버에 첨가한다. 실온에서 인큐베이션한 후에, 어두운 곳에서 5분 동안 일정하게 진탕시키면서, 150 μL의 세포 용해물을 96웰 백색 플레이트에 옮기고, 어두운 곳에서 10분 동안 인큐베이션한다. 발광은 TECAN 플레이트 판독기, Infinite M1000(Tecan, Morrisville, NC)에서 판독한다.

[2143] **표 28**에는 호중구 이동 검정에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성이 나타나 있다. 화합물 번호는 **표 1**에서의 화합물 번호에 상응한다. 호중구 이동 결과를, 호중구 이동 검정(n = 26)에서 131 nM의 평균 IC_{50} 값 및 15 nM 내지 553 nM의 IC_{50} 범위를 제공했던 GPR84 길항제 대조 화합물로 정규화한다. 결과의 정규화는 공여체의 변화를 고려한다. "A"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 ≤ 300 nM의 IC_{50}을 제공했고; "B"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >300 -≤ 1,000 nM의 IC_{50}을 제공했고; "C"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >1,000 - 3,000 nM의 IC_{50}을 제공했고; "D"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 >3,000 nM의 IC_{50}을 제공했다. "C"로 표시된 대조군 화합물에 비해 이동 억제 효능을 갖는 화합물은 대조군 화합물에 비해 ≤ 0.5배의 IC_{50}을 제공했고; "B"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 대조군 화합물에 비해 >0.5 - ≤ 1.0배의 IC_{50}을 제공했고; "A"로 표시된 활성을 갖는 화합물은 대조군 화합물에 비해 >1.0배의 IC_{50}을 제공했다.

[2144] **호중구 이동 검정**

표 28

화합물	인간 호중구 이동 억제 IC_{50}	대주군 화합물에 대한 인간 호중구 이동 억제 배수 효능
I-7	D	C
I-14	A	A
I-17	A	B
I-34	C	C
I-65	C	C
I-66	C	C
I-67	B	B
I-68	B	B
I-75	A	B
I-76	A	B
I-77	A	A
I-79	B	C
I-81	B	C
I-86	B	C
I-87	C	C
I-88	C	C
I-94	C	C
I-107	A	A
I-118	A	C
I-119	B	C
I-120	A	B
I-121	B	C
I-138	C	C
I-144	C	C
I-149	C	C
I-166	A	A
I-177	A	A
I-187	A	B
I-188	A	A
I-245	B	C
I-315	B	C
I-411	B	B
I-413	A	B
I-417	A	A
I-418	C	C
I-423	A	A
I-424	A	A

화합물	인간 호중구 이동 억제 IC_{50}	대주군 화합물에 대한 인간 호중구 이동 억제 배수 효능
I-441	A	A
I-451	A	A
I-452	A	A
I-454	A	A
I-455	A	B
I-456	A	A
I-459	A	C
I-460	A	A
I-462	A	C
I-464	A	C
I-474	A	A
I-478	A	B
I-499	A	A
I-510	A	B
I-511	A	A
I-512	A	C
I-530	A	A
I-531	A	A
I-535	A	B
I-553	A	B
I-562	A	A
I-572	A	A
I-585	A	A
I-588	A	A
I-589	A	A
I-596	A	A
I-612	A	A
I-618	A	A
I-620	A	A
I-634	A	A
I-635	B	C
I-636	A	A
I-637	A	A
I-644	A	A
I-650	A	A
I-651	A	A

[2145]

[2146] 본 발명의 다수의 실시양태를 설명하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하는 다른 실시양태를 제공하도록 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예로 표시된 특정 실시양태에 의해서가 아니라, 첨부된 청구범위에 의해 규정되어야 함이 인식될 것이다.