



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월21일

(11) 등록번호 10-2012268

(24) 등록일자 2019년08월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 405/12* (2006.01) *A61K 31/529* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7020306  
(22) 출원일자(국제) 2012년12월20일  
심사청구일자 2017년11월23일  
(85) 번역문제출일자 2014년07월18일  
(65) 공개번호 10-2014-0117427  
(43) 공개일자 2014년10월07일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/076275  
(87) 국제공개번호 WO 2013/092791  
국제공개일자 2013년06월27일  
(30) 우선권주장  
61/578,979 2011년12월22일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2007027661 A1

(73) 특허권자  
**갈라파고스 엔.브이.**  
벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3  
(72) 발명자  
**라베구에레, 프레데릭 길버트**  
프랑스 로메인빌 에프-93230 가스톤 로우셀 에비뉴 102 갈라파고스 사수  
**뉴섬, 그레고리 존 로버트**  
프랑스 로메인빌 에프-93230 가스톤 로우셀 에비뉴 102 갈라파고스 사수  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**한라특허법인(유한)**

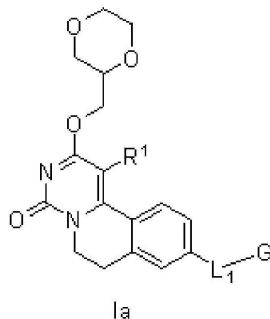
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **염증성 질환의 치료를 위한 신규의 다이하이드로피리미디노아이소퀴놀린 및 그의 약학 조성물**

## (57) 요약

하기 화학식 Ia에 따른 화합물:



상기 식에서

$L_1$  및  $G$  및  $R^1$ 은 본 발명에 개시한 바와 같다.

본 발명은 염증 상태에 관련된 G-단백질-결합된 수용체, GPR84를 길항하는 화학식 I에 따른 신규의 화합물, 및 상기 신규 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**알베이, 루크 조나단**

프랑스 로메인빌 에프-93230 가스톤 로우셀 에비뉴  
102 갈라파고스 사수

**산니에레, 로렌트 레이몬드 마우리스**

프랑스 로메인빌 에프-93230 가스톤 로우셀 에비뉴  
102 갈라파고스 사수

**플렛처, 스테판 로버트**

영국 허트포드셔셔 씨앰22 7이지 히트 비숍스 스톤  
트포드 클립드 헤지 햇필드 10

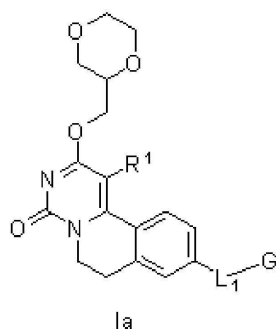
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 Ia에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:

화학식 Ia



상기 식에서,

$R^1$ 은 H, Me 또는 할로이고;

$L_1$ 은 존재하지 않거나 또는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>4a</sup>-이고;

G는  $R^2$ , -W-L<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, 또는 -W-L<sub>3</sub>-R<sup>3</sup>이고;

W는 C<sub>1-4</sub> 알킬렌, 하나의 이중 결합을 갖는 C<sub>2-4</sub> 알케닐렌, 또는 하나의 삼중 결합을 갖는 C<sub>2-4</sub> 알키닐렌이고;

L<sub>2</sub>는 존재하지 않거나 또는 -O-이고;

$R^2$ 는

- H,
- ·OH,
- 할로,
- CN,
- C<sub>1-6</sub> 알콕시,
- C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,
- S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬,
- N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및
- 페닐

중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬,

- 하나의 이중 결합을 포함하는 C<sub>4-7</sub> 사이클로알케닐,
- 하나의 이중 결합, 및 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐,

- 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬,
- N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴

이고;

$L_3$ 은  $-NR^{4b}-$ 이고;

$R^3$ 은

- 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴,
  - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 R 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴
- 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,

- N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는

- 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴

이고;

각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고;

$R^6$ 은

- OH,
- 할로,
- $-NO_2$ ,
- 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,
- $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- $-C(=O)OR^8$ ,
- $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,
- $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬,
- $-CN$ ,
- 페닐,

- -O-페닐,
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 또는
- N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, CN, 할로 및 -C(=O)OR<sup>11</sup>로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴

이고;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 할로이고,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

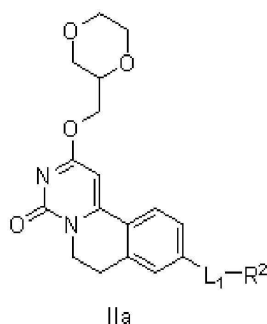
R<sup>1</sup>이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 3

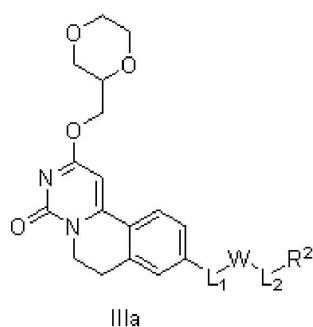
제 1 항에 있어서,

하기 화학식 IIa 또는 IIIa에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IIa



화학식 IIIa



상기 식들에서

L<sub>1</sub>, W, L<sub>2</sub> 및 R<sup>2</sup>는 제 1 항에 개시한 바와 같다.

## 청구항 4

제 3 항에 있어서,

화학식 IIa에 따르고  $L_1$ 이 존재하지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 5

제 3 항에 있어서,

화학식 IIIa에 따르고,  $L_1$ 이 존재하지 않거나 -O-이고; W가  $C_{1-4}$  알킬렌, 또는 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 6

제 3 항에 있어서,

화학식 IIIa에 따르고,  $L_1$ 이 존재하지 않고; W가 하나의 삼중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알키닐렌이고;  $L_2$  및  $R^2$ 가 제 1 항에 개시한 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 7

제 5 항에 있어서,

$L_2$ 가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 8

제 3 항에 있어서,

화학식 IIIa에 따르고,  $L_1$  및  $L_2$ 가 존재하지 않고, W가  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  또는  $C\equiv C-$ 이고,  $R^2$ 가 제 1 항에 개시한 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 9

제 3 항에 있어서,

$R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

$R^6$ 이 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 11

제 3 항에 있어서,

$R^2$ 가 OH, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 12

제 3 항에 있어서,

$R^2$ 가 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 13

제 1 항에 있어서,

하기 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

- 9-알틸옥시-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,  
 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,  
 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,  
 [2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일옥시]-아세트나이트릴,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(피리딘-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-(3,5-다이클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-벤조퓨란-2-일-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-(5-3급-부틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜트-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피라진-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인다졸-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤즈아미드,  
 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-2-플루오로-벤즈아미드,  
 N-{3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-페닐}-아세트아미드,  
 9-사이클로프로필에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-5-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-사이클로헥스-1-에닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-2-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-펜트-4-인나이트릴,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-N-메틸-벤즈아미드,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-(2-클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 9-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-모폴린-4-일-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,  
 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-4-플루오로-벤즈아미드,  
 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-5-플루오로-벤즈아미드,  
 9-(3,3-다이메틸-부트-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-



4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-아이속사졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카보나이트릴,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(2,3-다이메톡시-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(3-클로로-2-메톡시-피리딘-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메틸-피리딘-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-아이소니코티노나이트릴,

9-(2,5-다이메톡시-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리디닐-5'-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(2,6-다이메톡시-피리딘-3-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-니코티노나이트릴,

9-3급-부톡시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-페닐-옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(5-3급-부틸-옥사졸-2-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

- 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-에틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로펜틸에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로헥실에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-헥스-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-[3-(벤질-메틸-아미노)-프로프-1-이닐]-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-5-메틸-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로프로필-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-페닐-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-(3-벤질아미노-프로프-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[(퓨란-2-일메틸)-아미노]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[1-(3-메틸-부틸)-1H-피라졸-4-일]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-퓨란-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-[2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- 2-[2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리미딘-2-일-에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로프로필에티닐-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-이미다졸-1-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-알릴옥시-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-알릴옥시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-{3-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-프로프-1-이닐}-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜틸-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-사이클로프로필에티닐-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-

4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(2,2-다이메틸-부틸아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에틸-헥실아미노)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-사이클로프로필메톡시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-플루오로-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-에톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-플루오로-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(2,2-다이메틸-프로폭시메틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-사이클로헥실옥시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-사이클로프로필메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(4,4-다이메틸-펜틸옥시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-사이클로헥실아미노-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-

a]아이소퀴놀린-4-온,

9-사이클로펜틸메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(사이클로헥실-메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(사이클로헥실메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(2,2-다이메틸-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-테트라하이드로-피란-4-일메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-

온,

2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온, 및

2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 염증 상태의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 추가의 치료제를 더 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

제 14 항에 있어서,

염증 상태가 류마티스성 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 특발성 폐 섬유증, 건선, 크론병 및 궤양성 대장염 중 어느 하나 이상인, 약학 조성물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 염증 상태에 관련된 G-단백질-결합된 수용체, GPR84를 길항하는 신규의 화합물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 또한 상기 신규 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의

투여에 의한, 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

## 배경 기술

- [0003] GPR84는 최근에 분리되었으며, 발현된 서열 태그 데이터 마이닝 전략의 결과로서, 및 또한 호중구에서 발현되는 신규의 케모킨 수용체의 동정을 목적으로 하는 축퇴 프라이머 역전사효소-폴리머라제 체 반응(RT-PCR) 접근법을 사용하여 인간 B 세포(문헌[Wittenberger et al., 2001, J Mol Biol, 307, 799-813])로부터 특성화되었다(문헌[Yousefi S et al. 2001 J Leukoc Biol;69, 1045-52]).
- [0004] GPR84(또한 EX33으로서 공지됨)는 상기 수용체에 대한 리간드로서 9 내지 14의 탄소 체 길이를 갖는 중간-쇄 FFA의 동정시까지 고아 GPCR인 채로 있었다(문헌[Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64]). GPR84는 각각 5  $\mu$ M, 9  $\mu$ M 및 11  $\mu$ M의 효능으로 카프르산(C10:0), 운데카노산(C11:0) 및 라우르산(C12:0)에 의해 활성화되는 것으로 개시되었다. 2 개의 작은 분자, 즉 3,3'-다이-인돌릴메탄(DIM)(문헌[Wang et al. (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64] 및 엠벨린(WO 2007/027661)이 또한 약간의 GPR84 작용물질 활성을 갖는 것으로 개시되었다.
- [0005] GPR84 발현은 면역 세포, 적어도 비제한적으로 다형핵 백혈구(PMN), 호중구, 단핵구, T 세포, B 세포에서 발현되는 것으로 나타났다(문헌[Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464], [Yousefi et al., 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052], [Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO2007/027661 A2]). T-세포 및 B-세포에서보다 호중구 및 호산구에서 더 높은 수준의 GPR84가 측정되었다. GPR84 발현은 염증 반응의 전파에 한 역할을 할 수도 있는 조직들, 예를 들어 폐, 비장, 골수에서 입증되었다.
- [0006] 예를 들어, 최근의 평론에서, 뒤 부와(Du Bois)는 간질성 폐 질병, 예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)에 대한 요법의 현황을 보고하였다. 확산성 폐 반흔을 생성시킬 수 있는 간질성 폐 질병에 대해 거의 300 가지의 독특한 유해성 또는 염증성 원인들이 존재하며, 상기 IPF 병리의 초기 단계는 거의 염증을 수반하는 듯하고(문헌[Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129]), 소염 치료를 수반하는 복합 요법들이 유리하게 사용될 수 있었다.
- [0007] GPR84의 발현은 LPS 자극 시 단핵구/대식세포에서 매우 상향조절되었다(문헌[Wang et al., 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464]).
- [0008] GPR84 녹아웃(KO) 마우스는 생육가능하며 야생형 한배새끼 대조군과 구분이 되지 않는다(문헌[Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153]). 다양한 유사분열물질에 반응한 T 및 B 세포의 증식은 GPR84-결핍 마우스에서 정상인 것으로 보고된다(문헌[Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153]). GPR84 KO로부터 T 헬퍼 2(Th2) 분화된 T 세포는 야생형 한배새끼 대조군에 비해 더 높은 수준의, 3 개의 주요 Th2 사이토킨인 IL4, IL5, IL13을 분비하였다. 대조적으로, Th1 사이토킨, INF  $\gamma$  의 생산은 GPR84 KO 및 야생형 한배새끼로부터 Th1 분화된 T 세포에서 유사하였다(문헌[Venkataraman and Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153]).
- [0009] 또한, 카프르산, 운데카노산 및 라우르산 용량은 LPS로 자극된 RAW264.7 쥐 대식세포-유형 세포로부터 인터류킨-12 p40 서브유닛(IL-12 p40)의 분비를 의존적으로 증가시켰다. 염증-전 사이토킨 IL-12는 T 헬퍼 1( $T_H1$ ) 반응을 유도 및 유지시키고 T 헬퍼 2( $T_H2$ ) 반응은 억제시킴으로써, 병원체를 근절하기 위해서 세포-매개된 면역성을 촉진하는데 중요한 역할을 한다. 중간-쇄 FFA는 GPR84에 대한 그의 직접적인 작용을 통해  $T_H1/T_H2$  균형에 영향을 미칠 수 있다.
- [0010] 베리(Berry) 등은 활동성 결핵(TB)에 대한 전혈 393-유전자 전사 징후를 확인하였다(문헌[Berry et al., 2010, Nature, 466, 973-979]). GPR84는 상기 활동성 TB에 대한 전혈 393-유전자 전사 징후의 일부이었고, 이는 감염성 질병에 있어서 GPR84의 잠재적인 역할을 가리킨다.
- [0011] GPR84 발현은 또한 골수-단핵세포 기원의 중추 신경계(CNS)의 1차 면역 효과기 세포인 미세아교세포에서 개시되었다(문헌[Bouchard et al., 2007, Glia, 55:790-800]). 말초 면역 세포에서 관찰된 바와 같이, 미세아교세포

에서 GPR84 발현은 TNF $\alpha$  및 IL1 처리와 같은 염증 상태 하에서 뿐만 아니라, 또한 현저하게는 독소혈증 및 실험적인 자가면역 뇌척수염(EAE)에서 고도로 유도가능하며, 이는 신경-염증 과정에서의 역할을 암시한다. 상기 결과는 GPR84가 내독소혈증 및 다발성 경화증인 동안 뿐만 아니라 TNF $\alpha$  또는 IL1 $\beta$  염증전 사이토킨이 생산되는 모든 신경학적 상태, 예를 들어 뇌 손상, 감염, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD)에서 CNS 중에서 상향조절될 것임을 암시한다.

[0012] GPR84 발현은 또한 지방세포에서 관찰되었으며 염증 자극에 의해 증대되는 것으로 나타났다(문헌[Nagasaki et al., 2012]). 상기 결과는 GPR84가 대식세포 침윤으로부터 TNF $\alpha$ 에 반응하여 지방세포 중에 나타나고 비만증과 당뇨병 간의 나쁜 순환을 악화시키며, 따라서 GPR84 활성화의 억제제가 내분비 및/또는 대사 질환의 치료에 이로울 수 있음을 암시한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 따라서, 본 발명은 신규의 화합물, 그의 제조 방법, 및 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서 그의 용도를 제공한다.

### 과제의 해결 수단

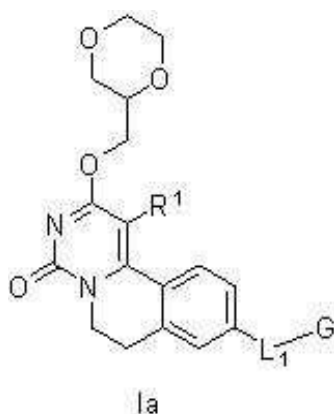
[0014] 발명의 요약

[0015] 본 발명은 GPR84를 길항하고 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 치료에 잠재적으로 유용한 신규의 다이하이드로피리미디노아이소퀴놀린 화합물에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 치료 방법을 제공한다.

[0017] 따라서, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 Ia를 갖는 본 발명의 화합물을 개시한다:

[0018] [화학식 Ia]



[0019]

[0020] 상기 식에서,

[0021] R<sup>1</sup>은 H, Me 또는 할로이고;

[0022] L<sub>1</sub>은 존재하지 않거나 또는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>4a</sup>-이고;



- [0023]  $G$ 는  $R^2$ ,  $-W-L_2-R^2$ , 또는  $-W-L_3-R^3$ 이고;
- [0024]  $W$ 는  $C_{1-4}$  알킬렌, 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌, 또는 하나의 삼중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알키닐렌이고;
- [0025]  $L_2$ 는 존재하지 않거나 또는  $-O-$ 이고;
- [0026]  $R^2$ 는
- [0027]  $-H$ ,
- [0028]  $-OH$ ,
- [0029] 할로,
- [0030]  $CN$ ,
- [0031]  $C_{1-6}$  알콕시,
- [0032]  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0033]  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬,
- [0034]  $N$ ,  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및
- [0035] 페닐
- [0036] 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬,
- [0037] 하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{4-7}$  사이클로알케닐,
- [0038] 하나의 이중 결합, 및  $N$ ,  $O$  및  $S$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐,
- [0039] 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0040]  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬,
- [0041]  $N$ ,  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- [0042] 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0043] 이고;
- [0044]  $L_3$ 은  $-NR^{4b}-$ 이고;
- [0045]  $R^3$ 은
- [0046] 하나의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴,
- [0047]  $N$ ,  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴
- [0048] 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0049]  $N$ ,  $S$  및  $O$  중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는

- [0050] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0051] 이고;
- [0052] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0053]  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고;
- [0054]  $R^6$ 은
- [0055] - OH,
- [0056] - 할로,
- [0057] -  $-NO_2$ ,
- [0058] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- [0059] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,
- [0060] -  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0061] -  $-C(=O)OR^8$ ,
- [0062] -  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,
- [0063] -  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬,
- [0064] -  $-CN$ ,
- [0065] - 페닐,
- [0066] -  $-O$ -페닐,
- [0067] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0068] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고; 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, CN, 할로 및  $-C(=O)OR^{11}$ 로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴
- [0069] 이고;
- [0070]  $R^7$ 은  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로이고,
- [0071]  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0072] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 더욱이, 본 발명에 개시된 약학 조성물 및 치료 방법에 유용한 본 발명의 화합물은 제조 및 사용시 약학적으로 허용 가능하다. 본 발명의 상기 태양에서, 상기 약학 조성물은 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 추가의 활성 성분들을 추가로 포함할 수도 있다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 태양에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 신규의 화합물을 제공한다.
- [0074] 본 발명의 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 나열된 것들 중의 상태, 및 특히 GPR84의 이상 활성 및/또는 GPR84 이상 발현 및/또는 GPR84 이상 분포와 관련될 수 있는 상태들, 예를 들어 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병에 민감하거나 또는 상기 상태를 앓고 있는 포유동물의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이

상을 투여함을 포함한다.

- [0075] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 나열된 것들 중에서 선택된 상태, 특히 GPR84의 이상 활성화 및/또는 GPR84 이상 발현 및/또는 GPR84 이상 분포와 관련될 수 있는 상태들, 예를 들어 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질환(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 간질성 폐 질환(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF))), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0076] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 개시된 전형적인 합성 프로토콜 및 경로와 함께, 본 발명 화합물의 합성 방법을 제공한다.
- [0077] 따라서, 본 발명의 주요 목적은, GPR84의 활성을 변형시킬 수 있고 따라서 인과관계로 관련될 수 있는 임의의 상태를 예방하거나 치료할 수 있는 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.
- [0078] 본 발명의 추가의 목적은 GPR84의 활성화 및/또는 발현 및/또는 분포와 인과관계로 관련될 수 있는 상태 또는 질병 또는 이들의 증상, 예를 들어 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질환(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 간질성 폐 질환(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF))), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병을 치료하거나 완화시킬 수 있는 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.
- [0079] 본 발명의 더욱 추가의 목적은 GPR84의 이상 활성화 및/또는 GPR84 이상 발현 및/또는 GPR84 이상 분포와 관련될 수 있는 상태들, 예를 들어 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질환(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 간질성 폐 질환(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF))), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병을 포함한 다양한 질병 상태들의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0080] 다른 목적 및 이점들은 이어지는 상세한 설명을 고려하여 당해 분야의 숙련가들에게 자명해질 것이다.

## 발명의 효과

- [0081] 본 발명은 염증 상태에 관련된 G-단백질-결합된 수용체, GPR84를 길항하는 신규의 화합물에 관한 것이다.
- [0082] 본 발명은 또한 상기 신규 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물의 투여에 의한, 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질환(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 간질성 폐 질환(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF))), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0083] **정의**
- [0084] 하기의 용어들은 하기에 함께 제공된 의미를 갖도록 되어 있으며 본 발명의 명세 및 의도된 범위를 이해하는데 유용하다.
- [0085] 화합물, 상기와 같은 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 상기와 같은 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수도 있는 본 발명을 개시하는 경우, 하기의 용어들(존재하는 경우)은 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 하기에 정의된 부분들 중 어느 하나는, 본 발명에서 개시되는 경우, 다양한 치환체들에 의해 치환될 수 있으며 각각의 정의를, 상기와 같이 대체된 부분을 하기에 나타내는 바와 같은 그들의 범위 내에 포함시키고자 함은 물론이다. 달리 나타내지 않는 한, '치환된'이란 용어는 하기에 나타낸 바와 같이 정의되는 것이다. '그룹' 및 '라디칼'이란 용어들은 본 발명에 사용될 때 호환 가능한 것으로 간주될 수 있음은 또한 물론이다.
- [0086] '하나의'란 관사는 본 발명에서 상기 관사의 문법적 목적어 중 하나 또는 하나보다 많음(즉 하나 이상)을 지칭할 수 있다. 예로서 '하나의 유사체'는 하나의 유사체 또는 하나보다 많은 유사체를 의미한다.
- [0087] '알킬'은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬 그룹은 1 내지 6 개의 탄소 원자 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 분지된 것은 하나 이상의 알킬 그룹, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 쇄에 결합됨을 의미한다. 특정한 알킬 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, n-헥실, 및 1,2-다이메틸부틸이다. 특정한 알킬 그룹은 1

내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0088] '알킬렌'은 직쇄이거나 또는 분지될 수 있는, 명시된 탄소 원자의 수, 특히 1 내지 6 개의 탄소 원자 및 보다 특히 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 2가 알칸 라디칼 그룹을 지칭한다. 상기 용어는 메틸렌( $-\text{CH}_2-$ ), 에틸렌( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 프로필렌 이성체(예를 들어  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ) 등과 같은 그룹에 의해 예시된다.

[0089] '알케닐렌'은 직쇄이거나 분지될 수 있는, 명시된 탄소 원자의 수 및 이중 결합의 수, 특히 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 보다 특히 2 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 2가 알켄 라디칼 그룹을 지칭한다. 상기 용어는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$ , 및  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  와 같은 그룹에 의해 예시된다.

[0090] '알키닐렌'은 직쇄이거나 분지될 수 있는, 명시된 탄소 원자의 수 및 삼중 결합의 수, 특히 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 보다 특히 2 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 2가 알킨 라디칼 그룹을 지칭한다. 상기 용어는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ , 및  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$  와 같은 그룹에 의해 예시된다.

[0091] '알콕시'는 그룹  $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬을 지칭하며 여기에서 상기 알킬 그룹은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 특히 알콕시는  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬을 지칭한다. 특정 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 3-급-부톡시, 2-급-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 및 1,2-다이메틸부톡시이다. 특정한 알콕시 그룹은 저급 알콕시, 즉 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이다. 추가의 특정한 알콕시 그룹은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0092] '아미노'는 라디칼  $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0093] '아릴'은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1가 방향족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 특히 아릴은 명시된 고리 구성원의 수를 포함하는 모노-사이클릭 또는 폴리-사이클릭 방향족 고리 구조를 지칭한다. 특정한 아릴 그룹은 6 내지 10 개의 고리 구성원을 갖는다. 상기 아릴 그룹이 모노사이클릭 고리 시스템인 경우, 상기 그룹은 우선적으로는 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 특히 아릴 그룹은 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다.

[0094] '카복시'는 라디칼  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 지칭한다.

[0095] '사이클로알킬'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 사이클릭 비-방향족 하이드로카빌 그룹을 지칭한다. 특정한 사이클로알킬 그룹은 3 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는다. 상기와 같은 사이클로알킬 그룹은 예로서 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

[0096] '시아노'는 라디칼  $-\text{CN}$ 을 지칭한다.

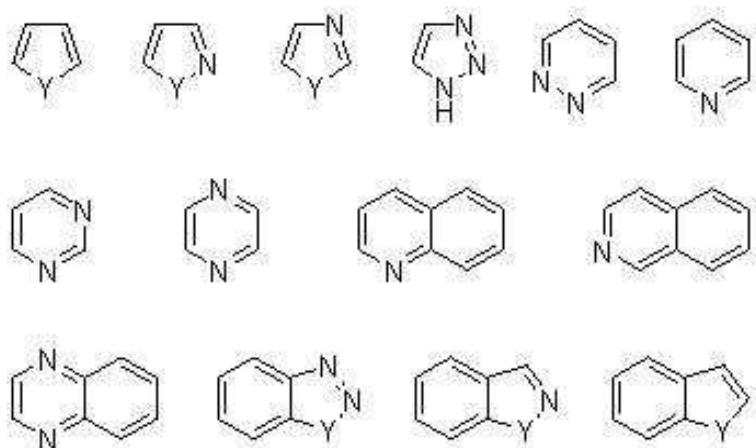
[0097] '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 요오도(I)를 지칭한다. 특정한 할로 그룹은 플루오로 또는 클로로이다.

[0098] '헤테로'는 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 그룹을 개시하는데 사용되는 경우, 상기 화합물 또는 그룹 중의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체되었음을 의미한다. 헤테로를 1 내지 5, 및 특히 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 상술한 하이드로카빌 그룹들 중 어느 하나, 예를 들어 알킬, 예를 들어 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예를 들어 헤테로사이클로알킬, 아릴, 예를 들어 헤테로아릴 등에 적용할 수 있다.

[0099] '헤테로아릴'은 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 구성원의 수를 포함하는 모노-사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 특정한 헤테로아릴 그룹은 5 내지 10 개의 고리 구성원, 또는 5 내지 6 개의 고리 구성원을 갖는다. 상기 헤테로아릴 그룹은 예를 들어 축합된 5 및 6원 고리 또는 2 개의 축합된 6원 고리로부터, 또는 추가의 예로서 2 개의 축합된 5원 고리로부터 형성된 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4 개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 상기 헤테로아릴 고리는 4 개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 3 개 이하의 헤테로원자, 보다 대개는 2 개 이하, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 상기 헤테로아릴 고리 중 질소 원자는, 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성이거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 상기 헤테로아릴 그룹 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 상기 고

리의 임의의 아미노 그룹 치환체를 포함하여, 5 미만일 것이다. 5원 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예는 비제한적으로 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 퓨라잔, 옥사졸, 옥사다리아졸, 옥사트리아졸, 아이속사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 피라졸, 트리아아졸 및 테트라졸 그룹을 포함한다. 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹의 예는 비제한적으로 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아아진을 포함한다. 또 다른 5원 고리에 축합된 5원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹의 특정한 예는 비제한적으로 이미다조티아졸 및 이미다조피리다졸을 포함한다. 5원 고리에 축합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹의 특정 예는 비제한적으로 벤즈푸란, 벤즈티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 아이소벤즈옥사졸, 벤즈아이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈아이소티아졸, 아이소벤조푸란, 인돌, 아이소인돌, 아이소인돌론, 인돌리진, 인돌린, 아이소인돌린, 퓨린(예를 들어 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘, 트리아아졸로피리미딘, 벤조다이옥솔 및 피라졸로피리딘 그룹을 포함한다. 2 개의 축합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹의 특정한 예는 비제한적으로 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 아이소크로멘, 크로만, 아이소크로만, 벤조다이옥산, 퀴놀리진, 벤즈옥사진, 벤조다리아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘 그룹을 포함한다. 특정한 헤테로아릴 그룹은 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 및 피라진으로부터 유도된 것들이다.

[0100] 전형적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:



[0101]

[0102] 상기에서, 각각의 Y는  $>C=O$ , NH, O 및 S 중에서 선택된다.

[0103]

본 발명에 사용된 바와 같이, '헤테로사이클로알킬'이란 용어는 안정한 헤테로사이클릭 비-방향족 고리를 지칭하고/하거나 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자가 축합된 고리를 포함하며, 여기에서 상기 그룹은 명시된 고리 구성원의 수를 함유한다. 특정한 헤테로사이클로알킬 그룹은 4 내지 10 개의 고리 구성원, 또는 5 내지 7 개의 고리 구성원, 또는 5 내지 6 개의 고리 구성원을 갖는다. 상기 헤테로사이클로알킬 그룹은 예를 들어 축합된 5 및 6원 고리 또는 2 개의 축합된 6원 고리로부터, 또는 추가의 예로서 2 개의 축합된 5원 고리로부터 형성된 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4 개 이하의 헤테로원자를 함유할 수도 있다. 전형적으로 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 4 개 이하의 헤테로원자, 보다 전형적으로는 3 개 이하의 헤테로원자, 보다 대개는 2 개 이하, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 헤테로사이클로알킬 고리는 하나 이상의 질소 원자를 함유한다. 축합된 헤테로사이클릭 고리 시스템은 카보사이클릭 고리를 포함할 수 있으며 단지 하나의 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것만이 필요할 수 있다. 헤테로사이클릭 고리의 예는 비제한적으로 모폴린, 피페리딘(예를 들어 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘(예를 들어 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피롤리돈, 피란(2H-피란 또는 4H-피란), 다이하이드로티오펜, 다이하이드로피란, 다이하이드로푸란, 다이하이드로티아졸, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 다이옥산, 테트라하이드로피란(예를 들어 4-테트라하이드로 피라닐), 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 티아졸린, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진 및 N-알킬 피페라진, 예를 들어 N-메틸 피페라진을 포함한다. 추가의 예는 티오모폴린 및 그의 S-옥사이드 및 S,S-다이옥사이드(특히 티오모폴린)를 포함한다. 더욱 추가의 예는 아제티딘, 피페리돈, 피페라존, 및 N-알킬 피페리딘, 예를 들어 N-메틸 피페리딘을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 특정한 예를 하기 예시적인 예로 나타낸다:





암모늄 등; 및 상기 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기산의 염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. '약학적으로 허용 가능한 양이온'이란 용어는 산성 작용기의 허용 가능한 양이온성 대이온을 지칭한다. 상기와 같은 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등에 의해 예시된다.

[0115] '약학적으로 허용 가능한 비히클'은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0116] '전구약물'은, 절단 가능한 그룹을 가지며 가용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 되는, 본 발명 화합물의 유도체를 포함한 화합물을 지칭한다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스터 유도체 등, N-알킬모폴린 에스터 등을 포함한다.

[0117] '용매화물'은 용매와, 대개는 가용매분해 반응에 의해 회합되는 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물을 예를 들어 결정성 형태로 제조할 수 있으며 용매화 또는 수화시킬 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물을 모두 추가로 포함한다. 몇몇 예에서, 상기 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 상기 결정성 고체의 결정 격자 중에 통합된 경우 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 전형적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0118] '환자'는 인간을 포함한다. '인간', '환자' 및 '피실험자'란 용어들은 본 발명에서 호환적으로 사용된다.

[0119] '유효량'은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여 시, 상기 질병에 대해 상기와 같은 치료를 수행하기에 충분한 본 발명 화합물의 양을 의미한다. '유효량'은 상기 화합물, 상기 질병 및 그의 중증도, 및 치료하려는 환자의 연령, 체중 등에 따라 변할 수 있다.

[0120] '예방하는' 또는 '예방'은 질병 또는 질환을 얻거나 상기가 발병할 위험을 감소시킴, 즉 질병 유발제에 노출되거나 또는 질병 개시에 앞서 상기 질병의 소인이 있을 수 있는 환자에게서 상기 질병의 임상적인 증상들 중 하나 이상이 발생하지 않게 함을 지칭한다.

[0121] '예방학'이란 용어는 '예방'과 관련되며, 질병의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 조치 또는 기술을 지칭한다. 예방학적 조치의 비제한적인 예는 백신의 투여; 예를 들어 고정화에 기인하여 혈전증의 위험이 있는 입원 환자에 대한 저 분자량 헤파린의 투여; 및 말라리아가 풍토병이거나 또는 말라리아와 접촉할 위험성이 높은 지리학적 지역의 방문에 앞서 항-말라리아제, 예를 들어 클로로퀸의 투여를 포함할 수 있다.

[0122] 하나의 실시태양에서, 임의의 질병 또는 질환을 '치료하는' 또는 '치료'는 상기 질병 또는 질환을 개선시킴(즉 상기 질병을 억제하거나 상기 질병의 임상적 증상들 중 하나 이상의 징후, 정도 또는 중증도를 감소시킴)을 지칭한다. 또 다른 실시태양에서 '치료하는' 또는 '치료'는 환자가 알아차릴 수 없는 하나 이상의 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 더욱 또 다른 실시태양에서, '치료하는' 또는 '치료'는 상기 질병 또는 질환을 물리적으로(예를 들어 알아차릴 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어 물리적 매개변수의 안정화), 또는 이들 둘 다에 의해 완화시킴을 지칭한다. 추가의 실시태양에서, "치료하는" 또는 "치료"는 상기 질병의 진행을 늦춤에 관한 것이다.

[0123] 본 발명에 사용된 바와 같이 '염증 질환(들)'은 류마티스성 관절염, 골관절염, 아동 특발성 관절염, 건선, 통풍, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식, 비염), 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염), 내독소-구동된 질병 상태(예를 들어 우회술 후 합병증 또는 예를 들어 만성 심부전에 기여하는 만성 내독소 상태), 및 연골 관련된 질병, 예를 들어 관절 질환을 포함하는 질환들의 그룹을 지칭한다. 특히 상기 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식) 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[0124] 본 발명에 사용된 바와 같이, '감염성 질병'이란 용어는 세균 감염성 질병을 지칭하며 비제한적으로 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예를 들어 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 중을 수반하는 다른 감염을 포함한다.

[0125] 본 발명에 사용된 바와 같이 '자가면역 질병(들)'은 폐쇄성 기도 질병(COPD(만성 폐쇄성 폐 질병)과 같은 질환 포함), 천식(예를 들어 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 소아 천식), 특히 만성 또는 고질성 천식(예를 들어 말기 천식 및 기도 과민반응), 기관지 천식을 포함한 기관지염, 전신 홍반성 루프스(SLE), 다발성 경화증,

I형 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 아토피성 습진(아토피성 피부염), 접촉 피부염 및 추가의 습진성 피부염, 염증성 장 질병(예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염), 죽상동맥경화증 및 근위축성 측삭 경화증을 포함한 질병의 그룹을 지칭한다. 특히 상기 용어는 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루프스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[0126] 본 발명에 사용된 바와 같이, '내분비 및/또는 대사 질병(들)'이란 용어는 신체의 몇몇 호르몬의 과잉- 또는 부족-생산을 수반하는 상태의 그룹을 지칭하는 반면, 대사 질환은 몇몇 영양소 및 비타민을 처리하는 신체의 능력에 영향을 미친다. 내분비 장애는 특히 갑상선 기능저하증, 선천성 부신피질형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 및 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군)를 포함한다. 대사 질환의 일부 예는 낭성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병을 포함한다.

[0127] 본 발명에 사용된 바와 같이, '면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병'이란 용어는 재발 및 오래가는 바이러스 및 세균 감염과 같은 증상, 및 느린 회복을 갖는 질환을 포함한다. 다른 눈에 보이지 않는 증상은 장 또는 신체 전체를 통해 기생충, 효모 및 나쁜 세균을 죽이지 못하는 것일 수 있다.

[0128] 본 발명에 사용된 바와 같이 '신경염증 상태'란 용어는 염증, 탈수초 및 신경돌기 손상과 관련된 갑작스러운 신경학적 결손을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 지칭하며 비제한적으로 길랑-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 측삭변성, 자가면역 뇌척수염을 포함한다.

[0129] '본 발명의 화합물(들)' 및 동등한 표현들은 본 발명에 개시된 바와 같은 화학식(들)의 화합물을 포함함을 의미하며, 상기 표현은 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물, 및 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함한다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은, 상기 중간체 자체의 청구 여부에 관계 없이, 상기 중간체의 염, 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함함을 의미한다.

[0130] 본 발명에서 범위를 언급하는 경우, 예를 들어 비제한적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬의 경우, 범위의 인용은 상기 범위의 각 구성원들을 나타내는 것으로 간주해야 한다.

[0131] 본 발명 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 모두의 활성을 갖지만, 산 민감성 형태로 종종, 포유동물 유기체에 대한 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다(문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985]). 전구약물은 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스터, 또는 모 산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물 상에 매달린 산성 그룹으로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스터, 아마이드 및 무수물이 특히 유용한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스터 유형의 전구약물, 예를 들어 (아실옥시)알킬 에스터 또는 ((알콕시카보닐)옥시)알킬에스터를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 상기와 같은 전구약물은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 및 치환되거나 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 본 발명 화합물의 에스터이다.

[0132] 본 발명에 사용된 바와 같이, '동위원소 변체'란 용어는 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 상기와 같은 화합물을 지칭한다. 예를 들어 화합물의 '동위원소 변체'는 하나 이상의 비-방사성 동위원소, 예를 들어 중수소(<sup>2</sup>H 또는 D), 탄소-13(<sup>13</sup>C), 질소-15(<sup>15</sup>N) 등을 함유할 수 있다. 상기와 같은 동위원소 치환이 이루어지는 화합물에서, 하기의 원자들(존재하는 경우)은 다양할 수 있으며, 따라서 예를 들어 임의의 수소는 <sup>2</sup>H/D일 수 있거나, 임의의 탄소는 <sup>13</sup>C일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 <sup>15</sup>N일 수 있고, 상기와 같은 원자의 존재 및 위치는 당해 분야의 기술 내에서 측정될 수 있음을 알 것이다. 마찬가지로, 본 발명은, 예를 들어 생성되는 화합물을 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용할 수 있는 경우, 방사성 동위원소를 갖는 동위원소 변체의 제조를 포함할 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉 <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C가 그들의 통합 용이성 및 편리한 검출 수단에 비추어 상기 목적에 특히 유용하다. 더욱이, 양전자 방출 동위원소, 예를 들어 <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O 및 <sup>13</sup>N으로 치환된 화합물을 제조할 수 있으며, 이는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 것이다.

[0133] 본 발명에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변체는, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0134] 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 결합 성질 또는 순서 또는 상기 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물을 '이성



체'라 칭함을 또한 알아야 한다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성체를 '입체이성체'라 칭한다.

[0135] 서로 거울상이 아닌 입체이성체를 '부분입체이성체'라 칭하며 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 이성체를 '거울상 이성체'라 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4 개의 상이한 그룹에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상 이성체가 가능하다. 거울상 이성체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 이는 칸과 프레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-서열화 법칙에 의해서 또는 분자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 개시되고 우회전성 또는 좌회전성(즉 각각 (+) 또는 (-)-이성체)으로 표시된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 같은 비율의 거울상 이성체를 함유하는 혼합물을 '라세미 혼합물'이라 칭한다.

[0136] '토오토머'는 특정한 화합물 구조의 상호전환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 2 개의 구조는  $\pi$  전자 및 원자(대개는 H)의 이동을 통해 평형으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 토오토머이다. 토오토머화의 또 다른 예는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐나이트로메탄의 산- 및 질소-형태이다.

[0137] 토오토머 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물 활성의 획득에 적합할 수 있다.

[0138] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 상기와 같은 화합물은 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성체로서 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.

[0139] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에서 특정 화합물의 기술 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성체 및 이들의 라세미 또는 다른 혼합물 모두를 포함함을 의미한다. 입체이성체의 입체화학의 결정 및 분리를 위한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

[0140] 본 발명의 화합물이 대사되어 생물학적으로 활성인 대사산물을 제공할 수 있음을 알 것이다.

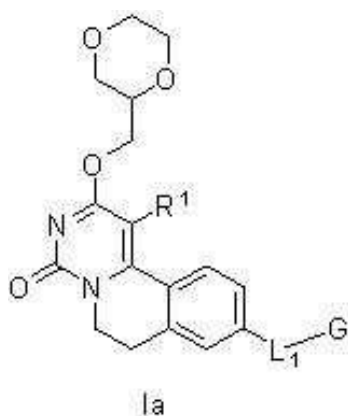
#### [0141] 화합물

[0142] 본 발명은 GPR84를 길항하고 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 치료에 유용할 수 있는 신규의 화합물에 관한 것이다.

[0143] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병을 포함한 질병들의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 GPR84의 억제제이다.

[0144] 따라서, 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 Ia를 갖는 본 발명의 화합물을 개시한다:

[0145] 화학식 Ia



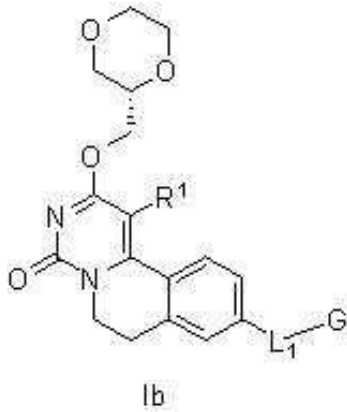
[0146]

[0147] 상기 식에서,

- [0148]  $R^1$ 은 H, Me 또는 할로이고;
- [0149]  $L_1$ 은 존재하지 않거나 또는 -O-, -S- 또는  $-NR^{4a}-$ 이고;
- [0150] G는  $R^2$ ,  $-W-L_2-R^2$ , 또는  $-W-L_3-R^3$ 이고;
- [0151] W는  $C_{1-4}$  알킬렌, 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌, 또는 하나의 삼중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알키닐렌이고;
- [0152]  $L_2$ 는 존재하지 않거나 또는 -O-이고;
- [0153]  $R^2$ 는
- [0154] - H,
- [0155] - · OH,
- [0156] · 할로,
- [0157] · CN,
- [0158] ·  $C_{1-6}$  알콕시,
- [0159] ·  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0160] · S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬,
- [0161] · N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및
- [0162] · 페닐
- [0163] 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬,
- [0164] - 하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{4-7}$  사이클로알케닐,
- [0165] - 하나의 이중 결합, 및 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐,
- [0166] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0167] - S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬,
- [0168] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- [0169] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0170] 이고;
- [0171]  $L_3$ 은  $-NR^{4b}-$ 이고;
- [0172]  $R^3$ 은
- [0173] - · 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴,
- [0174] · N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 R 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴

- [0175] 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0176] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- [0177] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0178] 이고;
- [0179] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0180]  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고;
- [0181]  $R^6$ 은
- [0182] - OH,
- [0183] - 할로,
- [0184] -  $-NO_2$ ,
- [0185] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- [0186] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,
- [0187] -  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0188] -  $-C(=O)OR^8$ ,
- [0189] -  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,
- [0190] -  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬,
- [0191] - CN,
- [0192] - 페닐,
- [0193] - O-페닐,
- [0194] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0195] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고; 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, CN, 할로 및  $-C(=O)OR^{11}$ 로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴
- [0196] 이고;
- [0197]  $R^7$ 은  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로이고,
- [0198]  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0199] 추가의 실시태양에서, 하기 화학식 Ib를 갖는 본 발명의 화합물을 개시한다:

[0200] [화학식 Ib]



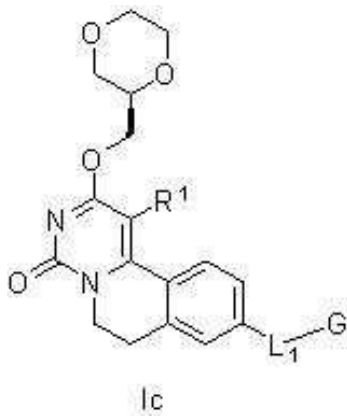
[0201]

[0202] 상기 식에서,

[0203]  $R^1$ ,  $L_1$  및  $G$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0204] 더욱 추가의 실시태양에서, 하기 화학식 Ic를 갖는 본 발명의 화합물을 개시한다:

[0205] [화학식 Ic]



[0206]

[0207] 상기 식에서,

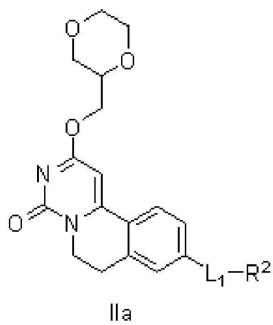
[0208]  $R^1$ ,  $L_1$  및  $G$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0209] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^1$ 이 Me, F 또는 Cl인 화학식 Ia, Ib 또는 Ic에 따른다.

[0210] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^1$ 이 H인 화학식 Ia, Ib 또는 Ic에 따른다.

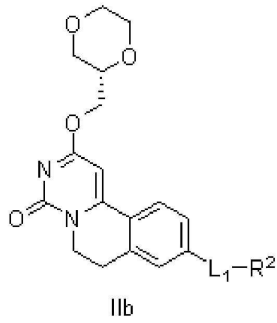
[0211] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc에 따른다:

[0212] [화학식 IIa]



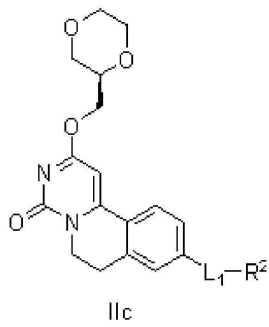
[0213]

[0214] [화학식 IIb]



[0215]

[0216] [화학식 IIc]



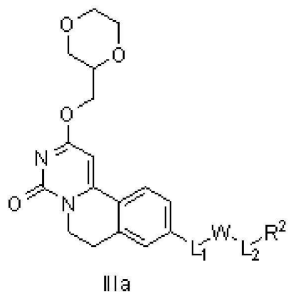
[0217]

[0218] 상기 식들에서

[0219]  $L_1$  및  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

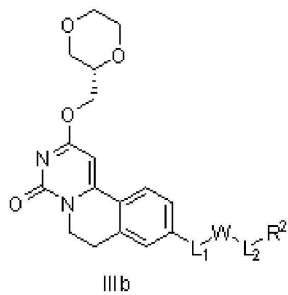
[0220] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IIIa, IIIb 또는 IIIc에 따른다:

[0221] [화학식 IIIa]



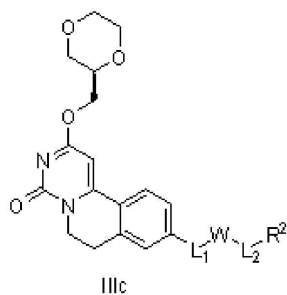
[0222]

[0223] [화학식 IIIb]



[0224]

[0225] [화학식 IIIc]



[0226]

[0227]

상기 식들에서

[0228]

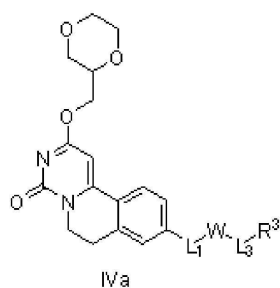
$L_1$ , W,  $L_2$  및  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0229]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 IVa, IVb 또는 IVc에 따른다:

[0230]

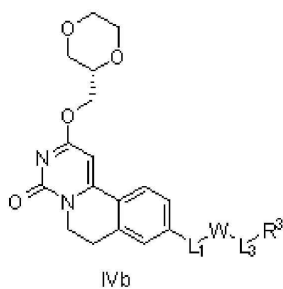
[화학식 IVa]



[0231]

[0232]

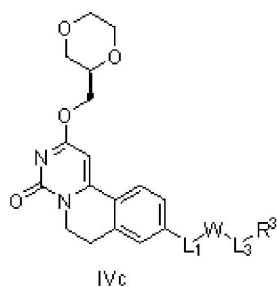
[화학식 IVb]



[0233]

[0234]

[화학식 IVc]



[0235]

[0236]

상기 식들에서

[0237]

$L_1$ , W,  $L_3$  및  $R^3$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0238]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$ 이 존재하지 않거나 또는 -O-인 화학식 Ia 내지 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $L_1$ 은 존재하지 않는다.

- [0239] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$ 이  $-NR^{4a}-$ 이고, 여기에서  $R^{4a}$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^{4a}$ 는 H, Me, Et, 또는 사이클로프로필이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^{4a}$ 는 H이다.
- [0240] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 W가  $C_{1-4}$  알킬렌인 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ , 또는  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-CH_2-$ 이다.
- [0241] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 W가 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌인 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ , 또는  $-CH=CH-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-CH=CH-$ 이다.
- [0242] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 W가 하나의 삼중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알키닐렌인 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ , 또는  $-C\equiv C-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-C\equiv C-$ 이다.
- [0243] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가 존재하지 않는 화학식 Ia 내지 Ic 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 또 다른 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-O-$ 이다.
- [0244] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$ 이 존재하지 않거나 또는  $-O-$ 이고, W가  $C_{1-4}$  알킬렌이고;  $L_2$  및  $R^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , 또는  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ 이다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-CH_2-$ 이다.
- [0245] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$ 이 존재하지 않거나 또는  $-O-$ 이고, W가 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌이고;  $L_2$  및  $R^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ , 또는  $-CH=CH-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-CH=CH-$ 이다.
- [0246] 더욱 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$ 이 존재하지 않고, W가 하나의 삼중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알키닐렌이고;  $L_2$  및  $R^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ , 또는  $-C\equiv C-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-C\equiv C-$ 이다.
- [0247] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$  및  $L_2$ 가 존재하지 않고, W가  $C_{1-4}$  알킬렌이고;  $R^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , 또는  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH_2-CH_2-$ 이다.
- [0248] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_1$  및  $L_2$ 가 존재하지 않고, W가 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌이고;  $R^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ , 또는  $-CH=CH-CH_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-CH=CH-$ 이

다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 이다.

[0249] 더욱 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$ 가 존재하지 않고, W가 하나의 삼중 결합을 갖는  $\text{C}_{2-4}$  알킬닐렌이고;  $\text{R}^2$ 가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, 및 IIIa 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, W는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ , 또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 이다. 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서, W는  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이다.

[0250] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^2$ 가 H인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다.

[0251] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^2$ 가  $\text{C}_{1-8}$  알킬인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 Me, Et, i-Pr 또는 t-Bu이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 t-Bu이다.

[0252] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^2$ 가 OH, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 치환된  $\text{C}_{1-8}$  알킬인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 OH, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 치환된 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, Oi-Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피랄롤일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 페닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 치환된  $\text{C}_{1-8}$  알킬이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피랄롤일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 페닐 중에서 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 치환된 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이다.

[0253] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{R}^2$ 가 OH, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $\text{C}_{1-8}$  알킬인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 OH, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피랄롤일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $\text{C}_{1-8}$  알킬이다.

보다 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는 OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피랄롤일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $\text{R}^2$ 는  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{OCH}_3)\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{사이클로프로필}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{사이클로펜틸}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{옥세타닐}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로푸라닐}$  또는  $-\text{CH}_2-\text{테트라하이드로피라닐}$ 이



다.

- [0254] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{4-7}$  사이클로알케닐인 화학식 Ia 내지 IIIC 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로헥세닐이다.
- [0255] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나의 이중 결합, 및 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐인 화학식 Ia 내지 IIIC 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 다이하이드로피라닐이다.
- [0256] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화학식 Ia 내지 IIIC 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필이다.
- [0257] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화학식 Ia 내지 IIIC 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹(여기에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다)으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^5$ 는  $R^6$ 이고,  $R^6$ 은 OH 중에서 선택된다.
- [0258] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬이다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 다이옥사닐이다.
- [0259] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 치환된, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬이다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬이며, 여기에서  $R^5$ 는 옥소 및  $R^6$  중에서 선택되고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 다이옥사닐이고, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 다이옥사닐이고, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되며,  $R^5$ 는 옥소 및  $R^6$  중에서 선택되고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다.
- [0260] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Ia 내지 IIIC 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디

닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이다.

[0261]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, -CN, 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다.

[0262]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{6-10}$  아릴인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 페닐이다.

[0263]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴인 화학식 Ia 내지 IIIc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및 -NHC(=O)- $C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>이고, 각각의 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 더욱 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및 -NHC(=O)-

C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의 R<sup>6</sup> 그룹은 -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>이고, 각각의 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의 R<sup>6</sup> 그룹은 F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt 및 -NHC(=O)Me 중에서 선택된다. 또 다른 추가의 가장 바람직한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된 R<sup>6</sup> 그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의 R<sup>6</sup> 그룹은 -C(=O)NH<sub>2</sub> 및 -C(=O)NHMe 중에서 선택된다.

[0264] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 L<sub>3</sub>이 -NR<sup>4b</sup>-이고, R<sup>4b</sup>가 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, R<sup>4b</sup>는 H, Me, Et 또는 사이클로프로필이다. 보다 바람직한 실시태양에서, R<sup>4a</sup>는 H이다.

[0265] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 또는 하나 이상의 R 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 Me 또는 Et이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 또는 하나 이상의 R 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 임의로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴로 치환된다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 페닐 또는 피리딜로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 임의로 치환된다. 보다 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 페닐 또는 피리딜로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 페닐 또는 피리딜로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 이들은 각각 Me, Et, F 또는 Cl로 치환된다. 가장 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 Me 또는 Et이고, 이들은 각각 페닐 또는 피리딜로 치환된다. 보다 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 Me 또는 Et이고, 이들은 각각 페닐 또는 피리딜로 치환되고, 이들은 각각 Me, Et, F 또는 Cl로 치환된다.

[0266] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3</sup>이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 피리딜이다.

[0267] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3</sup>이 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기에서 각각의 R<sup>7</sup> 그룹이 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 치환된 피리딜이고, 여기에서 각각의 R<sup>7</sup> 그룹은 앞서 개시한 바와 같다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기에서 각각의 R<sup>7</sup> 그룹은 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택된다. 보다 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>7</sup> 그룹으로 치환된 피리딜이고, 여기에서 각각의 R<sup>7</sup> 그룹은 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택된다. 가장 바람직한 실시태양에서, R<sup>3</sup>은 Me, Et, F, 및 Cl 중에서 선택된 하나의 R<sup>7</sup> 그룹으로 치환된 피리딜이다.

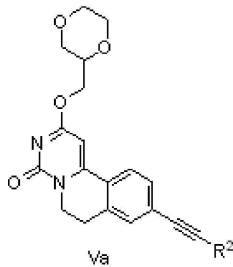
[0268] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>3</sup>이 C<sub>6-10</sub> 아릴인 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나

에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^3$ 은 페닐이다.

[0269] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^3$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^7$  그룹은 앞서 개시한 바와 같은 화학식 Ia 내지 Ic, IVa, IVb 및 IVc 중 어느 하나에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^3$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^7$  그룹은 앞서 개시한 바와 같다. 또 다른 바람직한 실시태양에서,  $R^3$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^7$  그룹은 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택된다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^3$ 은 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^7$  그룹은 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택된다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^3$ 은 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택된 하나의  $R^7$  그룹으로 치환된 페닐이다.

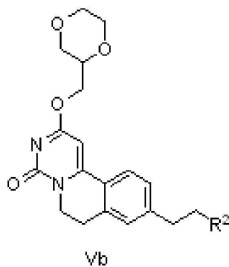
[0270] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Va, Vb, Vc 또는 Vd에 따른다:

[0271] [화학식 Va]



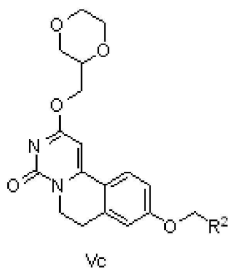
[0272]

[0273] [화학식 Vb]



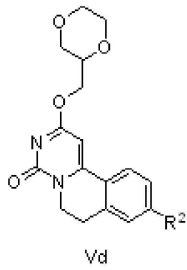
[0274]

[0275] [화학식 Vc]



[0276]

[0277] [화학식 Vd]



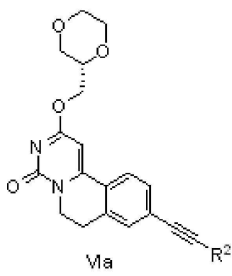
[0278]

[0279] 상기 식들에서 R<sup>2</sup>는 앞서 개시한 바와 같다.

[0280] 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Va, Vb, Vc 또는 Vd에 따르지 않는다.

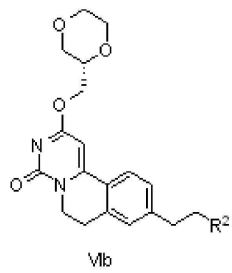
[0281] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VIa, VIb, VIc 또는 VId에 따른다:

[0282] [화학식 VIa]



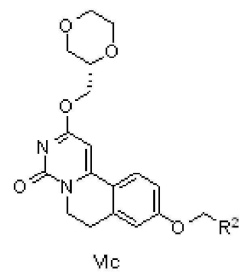
[0283]

[0284] [화학식 VIb]



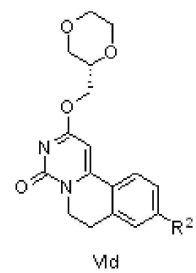
[0285]

[0286] [화학식 VIc]



[0287]

[0288] [화학식 VId]



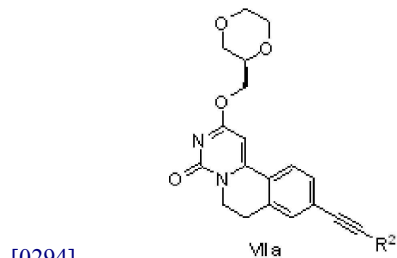
[0289]

[0290] 상기 식들에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

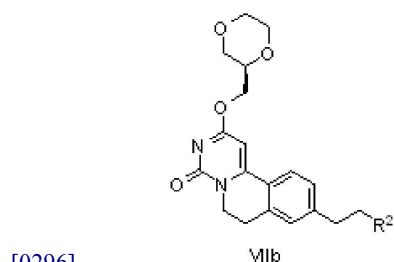
[0291] 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VIa, VIb, VIc 또는 VIId에 따르지 않는다.

[0292] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VIIa, VIIb, VIIc 또는 VIId에 따른다:

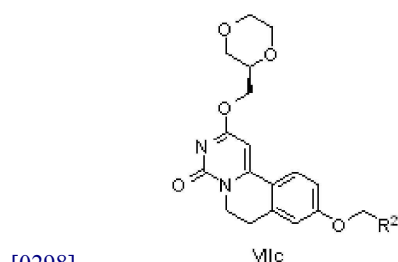
[0293] [화학식 VIIa]



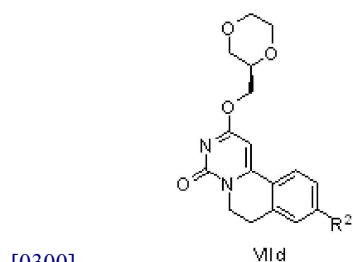
[0295] [화학식 VIIb]



[0297] [화학식 VIIc]



[0299] [화학식 VIId]



[0301] 상기 식들에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0302] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화학식 Va, Vb, VIa, VIb, VIIa 또는 VIIb에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필이다.

[0303] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{3-7}$  사이클로알킬이 아닌 화학식 Va, Vb, VIa, VIb, VIIa 또는

VIIb에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 이 아니다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필이 아니다.

[0304] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이 클로알킬인 화학식 Va, Vb, VIa, VIb, VIIa 또는 VIIb에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹 으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클 로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에 서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹(여기에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다)으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부 틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^5$ 는 OH이다.

[0305] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이 클로알킬이 아닌 화학식 Va, Vb, VIa, VIb, VIIa 또는 VIIb에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이 아니다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 이 아니며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^5$  그룹(여기에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알 킬 중에서 선택된다)으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬이 아니다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 사이클로프로 필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 이 아니며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기 에서  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양 에서,  $R^2$ 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 이 아니며, 이들은 각각 하나의  $R^5$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^5$ 는 OH이다.

[0306] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자 를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태 양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이다.

[0307] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자 를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이 아닌 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실 시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아 졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이 아니다.

[0308] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹 으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아 린이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 퓨라닐, 티에 닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피



리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, -CN, 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다.

[0309]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이 아닌 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이 아니다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이 아니다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이 아니며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴이 아니며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴이 아니며, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, Oi-Pr, -CN, 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸



릴이 아니며, 이들은 각각 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환되고, 여기에서 각각의  $R^6$ 은 OH, F, Cl, Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OEt$ ,  $-Oi-Pr$ ,  $-CN$ , 사이클로프로필, 피롤리디닐, 모폴리닐, 피페리디닐, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된다.

[0310] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{6-10}$  아릴인 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 페닐이다.

[0311] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $C_{6-10}$  아릴이 아닌 화학식 Vc, Vd, VIc 또는 VId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 페닐이 아니다.

[0312] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴인 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은  $-C(=O)NR^9R^{10}$  중에서 선택되고, 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은  $-C(=O)NR^9R^{10}$  중에서 선택되고, 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 F, Cl, CN, Me,  $-OMe$ ,  $-OEt$  및  $-NHC(=O)Me$  중에서 선택된다. 또 다른 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은  $C(=O)NH_2$  및  $-C(=O)NHMe$  중에서 선택된다.

[0313] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이 아닌 화학식 Vc, Vd, VIc, VId, VIIc 또는 VIId에 따른다. 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이 아니다. 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이 아니고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴이 아니고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은  $-C(=O)NR^9R^{10}$  중에서 선택되고, 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 더욱 또 다른 보다 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이 아니다. 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이 아니고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 또 다른 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이 아니고, 여기에서 각각의

$R^6$  그룹은  $-C(=O)NR^9R^{10}$  중에서 선택되고, 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이 아니고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은 F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt 및 -NHC(=O)Me 중에서 선택된다. 추가의 가장 바람직한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된 페닐이 아니고, 여기에서 각각의  $R^6$  그룹은  $-C(=O)NH_2$  및  $-C(=O)NHMe$  중에서 선택된다.

- [0314] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기 중에서 선택된다:
- [0315] 9-알틸옥시-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0316] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0317] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0318] 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- [0319] 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- [0320] 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- [0321] [2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일옥시]-아세트나이트릴,
- [0322] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0323] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(피리딘-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0324] 9-(3,5-다이클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0325] 9-벤조퓨란-2-일-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0326] 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터,
- [0327] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0328] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0329] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0330] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0331] 9-(5-3급-부틸-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0332] 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드,
- [0333] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜트-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0334] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0335] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피라진-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0336] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0337] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

- [0338] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0339] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인다졸-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0340] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0341] 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤즈아미드,
- [0342] 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-2-플루오로-벤즈아미드,
- [0343] N-{3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-페닐}-아세트아미드,
- [0344] 9-사이클로프로필에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0345] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0346] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리미딘-5-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0347] 9-사이클로헥스-1-에닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0348] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0349] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0350] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-2-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0351] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0352] 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-펜트-4-인 나이트릴,
- [0353] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0354] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0355] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0356] 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-N-메틸-벤즈아미드,
- [0357] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0358] 9-(2-클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0359] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0360] 9-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0361] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0362] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-[1,2,4]옥사다이아졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0363] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-모폴린-4-일-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0364] 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-4-플루오로-벤즈아미드,

- [0365] 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-5-플루오로-벤즈아미드,
- [0366] 9-(3,3-다이메틸-부트-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0367] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0368] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-아이속사졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0369] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0370] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0371] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0372] 9-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0373] 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카보나이트릴,
- [0374] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0375] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0376] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0377] 9-(2,3-다이메톡시-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0378] 9-(3-클로로-2-메톡시-피리딘-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0379] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메틸-피리딘-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0380] 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-아이소니코티노나이트릴,
- [0381] 9-(2,5-다이메톡시-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0382] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리디닐-5'-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0383] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0384] 9-(2,6-다이메톡시-피리딘-3-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0385] 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-니코티노나이트릴,
- [0386] 9-3급-부톡시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0387] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0388] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0389] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-페닐-옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-

4-온,

- [0390] 9-(5-3급-부틸-옥사졸-2-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0391] 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0392] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-에틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0393] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0394] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0395] 9-사이클로펜틸에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0396] 9-사이클로헥실에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0397] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0398] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-헥스-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0399] 9-[3-(벤질-메틸-아미노)-프로프-1-이닐]-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0400] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-5-메틸-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0401] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0402] 9-사이클로프로필-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0403] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0404] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0405] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0406] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-페닐-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0407] 9-(3-벤질아미노-프로프-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0408] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[(퓨란-2-일메틸)-아미노]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0409] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0410] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[1-(3-메틸-부틸)-1H-피라졸-4-일]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0411] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-퓨란-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0412] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

- [0413] 9-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0414] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0415] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0416] 2-[2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- [0417] 2-[2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴,
- [0418] 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일메톡시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0419] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0420] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리미딘-2-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0421] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0422] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0423] 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0424] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0425] 9-사이클로프로필에티닐-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0426] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0427] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-이미다졸-1-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0428] 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0429] 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0430] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0431] 9-알릴옥시-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0432] 9-알릴옥시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0433] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0434] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-{3-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-프로프-1-이닐}-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0435] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜틸-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0436] 9-사이클로프로필에티닐-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,



- [0437] 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0438] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0439] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0440] 9-(2,2-다이메틸-부틸아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0441] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0442] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에틸-헥실아미노)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0443] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0444] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0445] 9-사이클로프로필메톡시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0446] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-플루오로-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0447] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0448] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-에톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0449] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-플루오로-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0450] 9-(2,2-다이메틸-프로폭시메틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0451] 9-사이클로헥실옥시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0452] 9-사이클로프로필메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0453] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0454] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0455] 9-(4,4-다이메틸-펜틸옥시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0456] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0457] 9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,

- [0458] 9-사이클로헥실아미노-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0459] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0460] 9-사이클로펜틸메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0461] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0462] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0463] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0464] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0465] 9-(사이클로헥실-메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0466] 9-(사이클로헥실메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0467] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-((테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0468] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0469] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0470] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0471] 9-(2,2-다이메틸-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0472] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0473] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0474] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0475] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0476] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0477] 9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0478] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0479] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,



- [0480] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-테트라하이드로-피란-4-일에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [0481] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은
- [0482] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0483] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0484] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0485] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0486] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온,
- [0487] 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온, 및
- [0488] 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온
- [0489] 중에서 선택된다.
- [0490] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 9-사이클로프로필에틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온이다.
- [0491] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 9-사이클로프로필에틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온이 아니다.
- [0492] 하나의 실시태양에서 본 발명의 화합물은 동위원소 변체가 아니다.
- [0493] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.
- [0494] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0495] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다.
- [0496] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 용매화물이다.
- [0497] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물이다.
- [0498] 몇몇 태양에서, 본 발명은 상기 화학식들에 따른 본 발명의 화합물의 전구약물 및 유도체를 제공한다. 전구약물은, 대사에 의해 절단 가능한 그룹을 가지며 가용매 분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로되는 본 발명의 화합물의 유도체이다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스터 유도체 등, N-알킬모폴린 에스터 등을 포함한다.
- [0499] 본 발명의 화합물들의 다른 유도체들은 그들의 산 및 산 유도체 형태 모두에서 활성을 갖지만, 산 민감형 형태는 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성, 또는 지연된 방출의 이점들을 제공한다(문헌[Bundgard, H. Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985]을 참조하시오). 전구약물은 당해 분야의 전문가들에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스터, 또는 모산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아마이드, 또는 산 무수물, 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 대해 펜던트인 산성 그룹으로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스터, 아마이드 및 무수물이 바람직한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스터 유형의 전구약물, 예를 들어 (아실옥시)알킬 에스터 또는 ((알콕시카보닐)옥시)알킬에스터를 제조하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, 아릴, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 치환된 아릴, 및 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 아릴알킬 에스터가 특히 유용하다.
- [0500] 각각의 실시태양에 대해 명시된 그룹들을 일반적으로 상기에 별도로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 상기 화학식들뿐만 아니라 본 발명에 제공된 다른 화학식들에서 다수의 또는 각각의 실시태양이 각각의 변수에 대해 각

각 나타낸 특정한 구성원 및 그룹들 중 하나 이상으로부터 선택된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 그의 범위 내에 상기와 같은 실시태양들의 모든 조합을 포함하고자 한다.

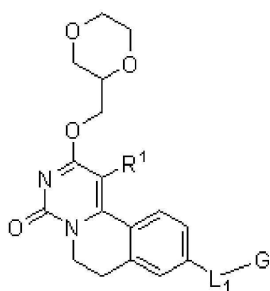
[0501] 각각의 실시태양에 대해 명시된 그룹들을 일반적으로 상기에 별도로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 변수(예를 들어 R 그룹)가 상기에 나열된 화학식들 중 어느 하나에 따른 하나 이상의 실시태양으로부터 선택되는 것일 수 있다. 따라서, 본 발명은 그의 범위 내에 개시된 실시태양들 중 어느 하나로부터의 변수들의 모든 조합을 포함하고자 한다.

[0502] 한편으로, 그룹 또는 실시태양, 또는 이들의 조합으로부터의 명시된 변수들 중 하나 이상의 제외가 또한 본 발명에 의해 고려된다.

[0503] **조항**

[0504] 1. 하기 화학식 Ia에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:

[0505] 화학식 Ia



Ia

[0506]

[0507] 상기 식에서,

[0508]  $R^1$ 은 H, Me 또는 할로이고;

[0509]  $L_1$ 은 존재하지 않거나 또는 -O-, -S- 또는 -NR<sup>4a</sup>-이고;

[0510] G는  $R^2$ , -W-L<sub>2</sub>-R<sup>2</sup>, 또는 -W-L<sub>3</sub>-R<sup>3</sup>이고;

[0511] W는 C<sub>1-4</sub> 알킬렌, 하나의 이중 결합을 갖는 C<sub>2-4</sub> 알케닐렌, 또는 하나의 삼중 결합을 갖는 C<sub>2-4</sub> 알키닐렌이고;

[0512] L<sub>2</sub>는 존재하지 않거나 또는 -O-이고;

[0513]  $R^2$ 는

[0514] - H,

[0515] - · OH,

[0516] · 할로,

[0517] · CN,

[0518] · C<sub>1-6</sub> 알콕시,

[0519] · C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬,

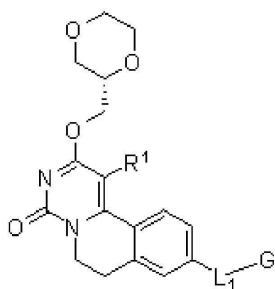
[0520] · S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬,

[0521] · N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및

[0522] · 페닐

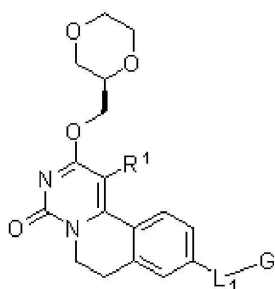
- [0523] 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알킬,
- [0524] - 하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{4-7}$  사이클로알케닐,
- [0525] - 하나의 이중 결합, 및 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐,
- [0526] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0527] - S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^5$  그룹으로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬,
- [0528] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 1 내지 3 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- [0529] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0530] 이고;
- [0531]  $L_3$ 은  $-NR^{4b}-$ 이고;
- [0532]  $R^3$ 은
- [0533] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴,
- [0534] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 R 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴
- [0535] 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0536] - N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는
- [0537] - 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴
- [0538] 이고;
- [0539] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0540]  $R^5$ 는 옥소 또는  $R^6$ 이고;
- [0541]  $R^6$ 은
- [0542] - OH,
- [0543] - 할로,
- [0544] -  $-NO_2$ ,
- [0545] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,
- [0546] - 할로 및 OH 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,
- [0547] -  $C_{3-7}$  사이클로알킬,
- [0548] -  $-C(=O)OR^8$ ,

- [0549] -  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,
- [0550] -  $-NHC(=O)-C_{1-4}$  알킬,
- [0551] -  $-CN$ ,
- [0552] - 페닐,
- [0553] -  $-O$ -페닐,
- [0554] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 또는
- [0555] - N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, CN, 할로 및  $-C(=O)OR^{11}$ 로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴
- [0556] 이고;
- [0557]  $R^7$ 은  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로이고,
- [0558]  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0559] 2. 제 1 항에 있어서,
- [0560] 하기 화학식 Ib에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:
- [0561] 화학식 Ib



Ib

- [0562]
- [0563] 상기 식에서,
- [0564]  $R^1$ ,  $L_1$  및 G는 앞서 개시한 바와 같다.
- [0565] 3. 제 1 항에 있어서,
- [0566] 하기 화학식 Ic에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:
- [0567] 화학식 Ic



Ic

[0568]

[0569] 상기 식에서,

[0570]  $R^1$ ,  $L_1$  및  $G$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0571] 4. 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0572]  $R^1$ 이 Me, F 또는 Cl인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

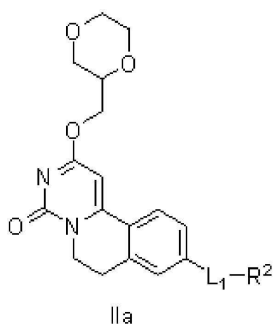
[0573] 5. 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0574]  $R^1$ 이 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0575] 6. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

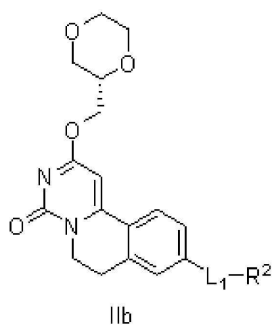
[0576] 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0577] 화학식 IIa



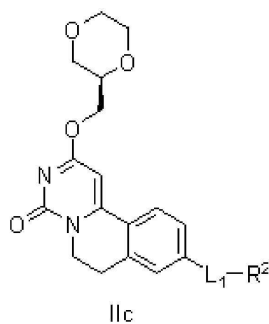
[0578]

[0579] 화학식 IIb



[0580]

[0581] 화학식 IIc



[0582]

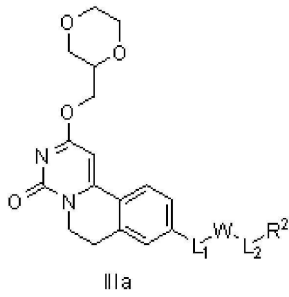
[0583] 상기 식들에서

[0584]  $L_1$  및  $R^2$ 는 제 1 항에 개시한 바와 같다.

[0585] 7. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

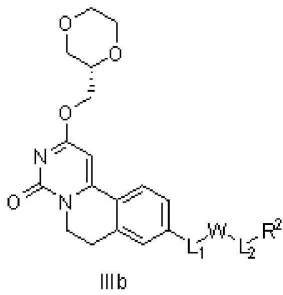
[0586] 하기 화학식 IIIa, IIIb 또는 IIIc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0587] 화학식 IIIa



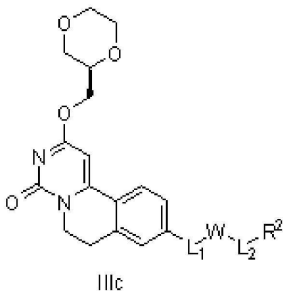
[0588]

[0589] 화학식 IIIb



[0590]

[0591] 화학식 IIIc



[0592]

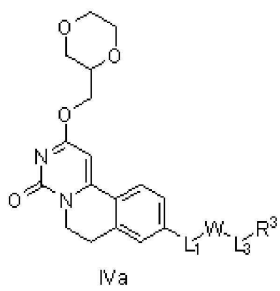
[0593] 상기 식들에서

[0594]  $L_1$ , W,  $L_2$  및  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0595] 8. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

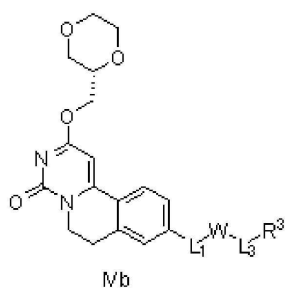
[0596] 하기 화학식 IVa, IVb 또는 IVc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0597] 화학식 IVa

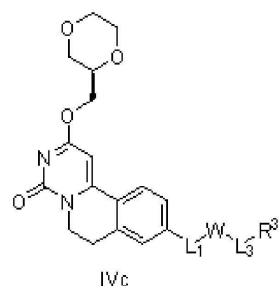


[0598]

[0599] 화학식 IVb



화학식 IVc



상기 식들에서

$L_1$ , W,  $L_3$  및  $R^3$ 는 제 1 항에 개시한 바와 같다.

9. 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 이 존재하지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

10. 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 이 -O-인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

11. 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 이  $-NR^{4a}-$ 이고,  $R^{4a}$ 가 H, Me, Et, 또는 사이클로프로필인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

12. 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$L_1$ 이  $-NR^{4a}-$ 이고,  $R^{4a}$ 가 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

13. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

W가  $C_{1-4}$  알킬렌인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

14. 제 13 항에 있어서,

W가  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , 또는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

15. 제 14 항에 있어서,

W가  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

16. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 하나의 이중 결합을 갖는  $C_{2-4}$  알케닐렌인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

17. 제 16 항에 있어서,

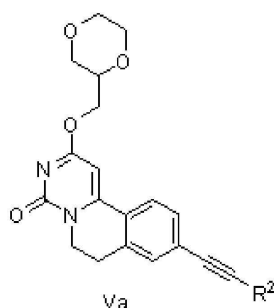
- [0622] W가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ , 또는  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0623] 18. 제 17 항에 있어서,
- [0624] W가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0625] 19. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 7 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0626] W가 하나의 삼중 결합을 갖는  $\text{C}_{2-4}$  알킬닐렌인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0627] 20. 제 19 항에 있어서,
- [0628] W가  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ , 또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0629] 21. 제 20 항에 있어서,
- [0630] W가  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0631] 22. 제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0632]  $\text{L}_2$ 가  $-\text{O}-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0633] 23. 제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0634]  $\text{L}_2$ 가 존재하지 않는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0635] 24. 제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0636]  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$ 가 존재하지 않고, W가  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , 또는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0637] 25. 제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0638]  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$ 가 존재하지 않고, W가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ , 또는  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0639] 26. 제 1 항 내지 제 5 항, 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0640]  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$ 가 존재하지 않고, W가  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ , 또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0641] 27. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0642]  $\text{R}^2$ 가 H인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0643] 28. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0644]  $\text{R}^2$ 가  $\text{C}_{1-8}$  알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0645] 29. 제 28 항에 있어서,
- [0646]  $\text{R}^2$ 가 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0647] 30. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0648]  $\text{R}^2$ 가 OH, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $\text{C}_{1-8}$  알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0649] 31. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,



- [0650]  $R^2$ 가 Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu 또는 t-Bu이고, 이들이 각각 OH, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬(S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 5 내지 6원 헤테로아릴(N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함한다), 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0651] 32. 제 30 항에 있어서,
- [0652]  $R^2$ 가 OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 피랄롤일, 이미다졸릴, 트리아아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 및 페닐 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $C_{1-8}$  알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0653] 33. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0654]  $R^2$ 가 하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{4-7}$  사이클로알케닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0655] 34. 제 33 항에 있어서,
- [0656]  $R^2$ 가 사이클로헥세닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0657] 35. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0658]  $R^2$ 가 하나의 이중 결합, 및 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클로알케닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0659] 36. 제 35 항에 있어서,
- [0660]  $R^2$ 가 다이하이드로피라닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0661] 37. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0662]  $R^2$ 가  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0663] 38. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0664]  $R^2$ 가 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0665] 39. 제 38 항에 있어서,
- [0666]  $R^5$ 가 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 이 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0667] 40. 제 37 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0668]  $R^2$ 가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0669] 41. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0670]  $R^2$ 가 S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0671] 42. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0672]  $R^2$ 가 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0673] 43. 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

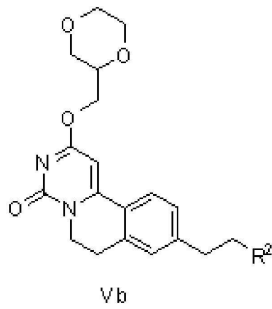
- [0674]  $R^5$ 가 옥소 및  $R^6$  중에서 선택되고, 여기에서  $R^6$ 은 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0675] 44. 제 41 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0676]  $R^2$ 가 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 다이옥사닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0677] 45. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0678]  $R^2$ 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0679] 46. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0680]  $R^2$ 가 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0681] 47. 제 46 항에 있어서,
- [0682] 각각의  $R^6$ 이 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0683] 48. 제 45 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0684]  $R^2$ 가 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0685] 49. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0686]  $R^2$ 가  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0687] 50. 제 1 항 내지 제 7 항 및 제 9 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0688]  $R^2$ 가 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0689] 51. 제 50 항에 있어서,
- [0690]  $R^6$ 이 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -NHC(=O)- $C_{1-4}$  알킬 및 -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 중에서 선택되고, 여기에서 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 이 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0691] 52. 제 49 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0692]  $R^2$ 가 페닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0693] 53. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0694]  $L_3$ 이 -NR<sup>4b</sup>-이고,  $R^{4b}$ 가 H, Me, Et 또는 사이클로프로필인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0695] 54. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0696]  $R^3$ 이 페닐 또는 피리딜로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0697] 55. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

- [0698]  $R^3$ 이 페닐 또는 피리딜로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 이들이 각각 Me, Et, F 또는 Cl로 치환되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0699] 56. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0700]  $R^3$ 이 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0701] 57. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0702]  $R^3$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0703] 58. 제 57 항에 있어서,
- [0704]  $R^7$ 이 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0705] 59. 제 56 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0706]  $R^3$ 이 피리딜인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0707] 60. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0708]  $R^3$ 이  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0709] 61. 제 1 항 내지 제 5 항 및 제 8 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0710]  $R^3$ 이 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^7$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0711] 62. 제 61 항에 있어서,
- [0712]  $R^7$ 이 Me, Et, F 및 Cl 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0713] 63. 제 60 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0714]  $R^3$ 이 페닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0715] 64. 제 1 항에 있어서,
- [0716] 하기 화학식 Va에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:
- [0717] 화학식 Va



- [0718]
- [0719] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.
- [0720] 65. 제 1 항에 있어서,
- [0721] 하기 화학식 Vb에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0722] 화학식 Vb



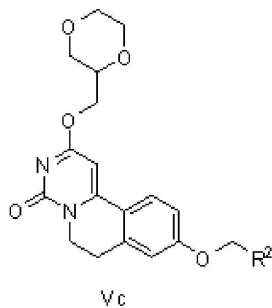
[0723]

[0724] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0725] 66. 제 1 항에 있어서,

[0726] 하기 화학식 Vc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0727] 화학식 Vc



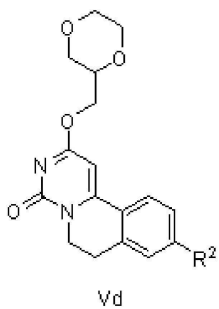
[0728]

[0729] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0730] 67. 제 1 항에 있어서,

[0731] 하기 화학식 Vd에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0732] 화학식 Vd



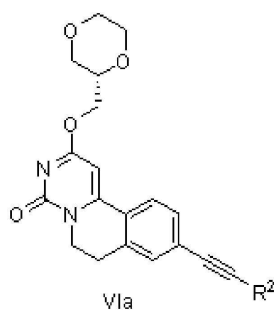
[0733]

[0734] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0735] 68. 제 1 항에 있어서,

[0736] 하기 화학식 VIa에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0737] 화학식 VIa



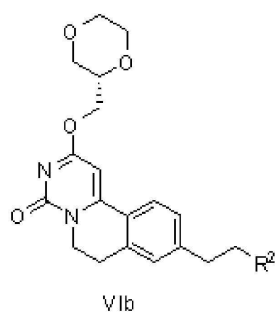
[0738]

[0739] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0740] 69. 제 1 항에 있어서,

[0741] 하기 화학식 VIb에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0742] 화학식 VIb



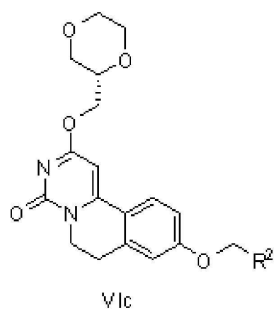
[0743]

[0744] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0745] 70. 제 1 항에 있어서,

[0746] 하기 화학식 VIc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0747] 화학식 VIc



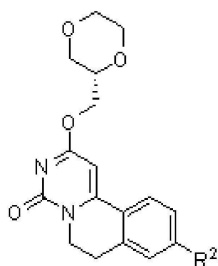
[0748]

[0749] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0750] 71. 제 1 항에 있어서,

[0751] 하기 화학식 VIId에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0752] 화학식 VIId



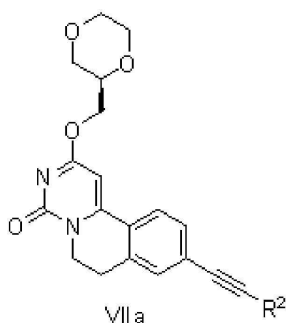
VIId

상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

72. 제 1 항에 있어서,

하기 화학식 VIIa에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 VIIa



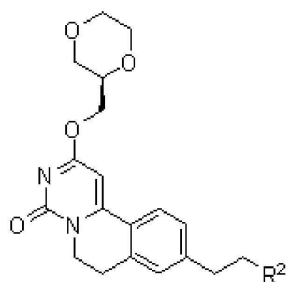
VIIa

상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

73. 제 1 항에 있어서,

하기 화학식 VIIb에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 VIIb



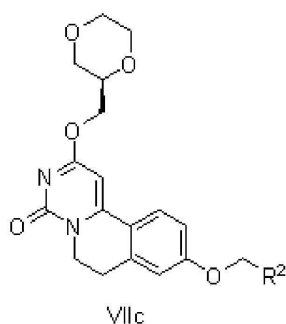
VIIb

상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

74. 제 1 항에 있어서,

하기 화학식 VIIc에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 VIIc



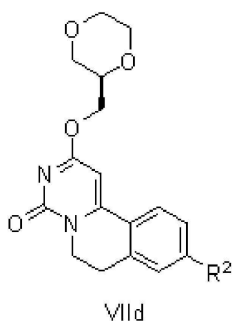
[0768]

[0769] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0770] 75. 제 1 항에 있어서,

[0771] 하기 화학식 VIId에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

[0772] 화학식 VIId



[0773]

[0774] 상기 식에서  $R^2$ 는 앞서 개시한 바와 같다.

[0775] 76. 제 64 항, 제 65 항, 제 68 항, 제 69 항, 제 72 항 및 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0776]  $R^2$ 가  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0777] 77. 제 64 항, 제 65 항, 제 68 항, 제 69 항, 제 72 항 및 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0778]  $R^2$ 가 하나의  $R^5$  그룹으로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0779] 78. 제 77 항에 있어서,

[0780]  $R^5$ 가 옥소 또는  $R^6$ 이고, 여기에서  $R^6$ 이 OH 및  $C_{1-6}$  알킬 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0781] 79. 제 76 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0782]  $R^2$ 가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0783] 80. 제 66 항, 제 67 항, 제 70 항, 제 71 항, 제 74 항 및 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0784]  $R^2$ 가 N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0785] 81. 제 66 항, 제 67 항, 제 70 항, 제 71 항, 제 74 항 및 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0786]  $R^2$ 가 1 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된, N, S 및 O 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [0787] 82. 제 81 항에 있어서,
- [0788]  $R^6$ 이 OH, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 하나 이상의 할로로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -CN,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬, 및 페닐 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0789] 83. 제 80 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0790]  $R^2$ 가 퓨라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 인다닐 또는 인다졸릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0791] 84. 제 66 항, 제 67 항, 제 70 항, 제 71 항, 제 74 항 및 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0792]  $R^2$ 가  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0793] 85. 제 66 항, 제 67 항, 제 70 항, 제 71 항, 제 74 항 및 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0794]  $R^2$ 가 하나 또는 2 개의 독립적으로 선택된  $R^6$  그룹으로 치환된  $C_{6-10}$  아릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0795] 86. 제 85 항에 있어서,
- [0796]  $R^6$ 이 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, -NHC(=O)- $C_{1-4}$  알킬 및 -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 중에서 선택되고, 각각의 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>이 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0797] 87. 제 84 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0798]  $R^2$ 가 페닐인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0799] 88. 제 1 항에 있어서,
- [0800] 9-사이클로프로필에티닐-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0801] 89. 제 1 항에 있어서,
- [0802] 9-사이클로프로필에티닐-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온이 아닌 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0803] **약학 조성물**
- [0804] 본 발명의 화합물은 약제로서 사용될 때, 전형적으로는 약학 조성물의 형태로 투여된다. 상기와 같은 조성물은 제약 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있으며 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로는 의사에 의해, 관련된 상황, 예를 들어 치료하려는 질환, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물, 개인 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등에 비추어 결정될 것이다.
- [0805] 본 발명의 약학 조성물을 경구, 직장, 경피, 피하, 관절-내, 정맥 내, 근육 내 및 비 내를 포함한 다양한 경로에 의해 투여할 수 있다. 의도하는 전달 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 바람직하게는 주사성 또는 경구 조성물로서 또는 연고로서, 로션으로서 또는 모든 경피 투여의 경우 패치로서 제형화한다.
- [0806] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, 상기 조성물을 단위 투여형으로 제공하여 정확한 투여를 용이하게 한다. "단위 투여형"이란 용어는 인간 환자 및 다른 포유동물에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 소정량의 활성 물질을, 적합한 약학 부형제, 비히클 또는 담체와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여형은 액체 조성물의 미리 충전되거나, 미리 측정된 앰플 또는 주사기 또는 고체 조성물의 경우에 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 상기와 같은 조성물에서, 본 발명의 화합물은 대개 소량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클



또는 담체 및 목적하는 투여형의 형성에 도움이 되는 가공 보조제이다.

- [0807] 경구 투여용으로 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁 및 분배제, 착색제, 풍미제 등과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 하기의 성분들 중 임의의 것 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토오스, 붕해제, 예를 들어 알긴산, 프리모젤, 또는 옥수수 전분; 율활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화 규소; 감미제, 예를 들어 슈크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향.
- [0808] 주사성 조성물은 전형적으로는 주사성 멸균 염수 또는 포스페이트-완충된 염수 또는 당해 분야에 공지된 다른 주사성 담체를 기본으로 한다. 이전과 같이, 상기와 같은 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로는 소량 성분(종종 약 0.05 내지 10 중량%)이며, 나머지는 주사성 담체 등이다.
- [0809] 경피 조성물을 전형적으로는 상기 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제형화한다. 연고로서 제형화 시, 상기 활성 성분을 전형적으로는 파라핀성 또는 수-혼화성 연고 베이스와 배합할 것이다. 한편으로, 상기 활성 성분을 예를 들어 수중 유적형 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화할 수도 있다. 상기와 같은 경피 제형은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 일반적으로는 상기 활성 성분 또는 상기 제형의 피부 침투 안정성을 증대시키기 위해서 추가적인 성분들을 포함한다. 모든 상기와 같은 공지된 경피 제형 및 성분들은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0810] 본 발명의 화합물을 또한 경피 장치에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 경피 투여를 수용조 또는 다공성 막 유형, 또는 고체 기질 작동사니의 패치를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0811] 경구 투여성, 주사성 또는 국소 투여성 조성물에 대한 상술한 성분들은 단지 예시적인 것이다. 다른 물질들뿐만 아니라 가공 기법 등이 본 발명에 참고로 인용된 문헌[Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 나열되어 있다.
- [0812] 본 발명의 화합물을 또한 서방성 형태로 또는 서방성 약물 전달 시스템으로부터 투여할 수 있다. 전형적인 서방성 물질에 대한 명세를 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾을 수 있다.
- [0813] 하기의 제형예들은 본 발명에 따라 제조될 수 있는 전형적인 약학 조성물들을 예시한다. 그러나, 본 발명을 하기의 약학 조성물들로 제한하지 않는다.
- [0814] **제형 1 - 정제**
- [0815] 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 율활제로서 첨가할 수도 있다. 상기 혼합물을 정제 프레스에서 240 내지 270 mg 정제(정제당 80 내지 90 mg의 활성 아마이드 화합물)로 형성시킬 수 있다.
- [0816] **제형 2 - 캡슐**
- [0817] 본 발명의 화합물을 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 상기 혼합물을 250 mg 캡슐에 충전할 수 있다(캡슐당 125 mg의 활성 아마이드 화합물).
- [0818] **제형 3 - 액체**
- [0819] 본 발명의 화합물(125 mg)을 슈크로스(1.75 g) 및 잔탄 검(4 mg)과 혼합하고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, 10 번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 이어서 앞서 제조된 미정질 셀룰로스와 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(11:89, 50 mg)의 수중 용액과 혼합할 수 있다. 나트륨 벤조에이트(10 mg), 풍미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가할 수도 있다. 이어서 충분한 물을 교반하면서 가할 수 있다. 이어서 충분한 물을 가하여 총 5 ml의 부피를 생성시킬 수 있다.
- [0820] **제형 4 - 정제**
- [0821] 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 율활제로서 첨가할 수 있다. 상기 혼합물을 정제 프레스에서 450 내지 900 mg 정제(150 내지 300 mg의 활성 아마이드 화합물)로 형성시킨다.
- [0822] **제형 5 - 주사액**

- [0823] 본 발명의 화합물을 대략 5 mg/ml의 농도로 완충된 멸균 염수 주사성 수성 매질에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다.
- [0824] **제형 6 - 국소용**
- [0825] 스테아릴 알콜(250 g) 및 백색 바셀린(250 g)을 약 75 °C에서 용융시키고 이어서 수(약 370 g) 중에 용해된 본 발명의 화합물(50 g), 메틸파라벤(0.25 g), 프로필파라벤(0.15 g), 나트륨 라우릴 설페이트(10 g), 및 프로필렌 글리콜(120 g)의 혼합물을 가하고, 생성되는 혼합물을 응결시까지 교반할 수 있다.
- [0826] **치료 방법**
- [0827] 본 발명의 화합물을 GPR84의 이상 활성 및/또는 GPR84의 이상 발현 및/또는 GPR84의 이상 분포와 인과관계로 관련되거나 이에 기인될 수 있는 포유동물의 상태의 치료를 위한 치료제로서 사용할 수 있다.
- [0828] 따라서, 본 발명의 화합물 및 약학 조성물은 인간을 포함한 포유동물에서, 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병을 예방 및/또는 치료하기 위한 치료제로서의 용도를 갖는다.
- [0829] 따라서, 하나의 태양에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0830] 또 다른 태양에서, 본 발명은 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0831] 더욱 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 개시된 질병이 있거나 또는 상기 질병이 발생할 위험이 있는 포유동물의 치료 방법을 제공한다. 특정한 태양에서, 본 발명은 인간을 포함한 포유동물에서, 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병이 있거나, 또는 상기 질병이 발생할 위험이 있는 포유동물의 치료 방법을 제공한다.
- [0832] 하나의 태양에서, 본 발명은 염증 상태의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 염증 상태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF) 중에서 선택된다.
- [0833] 또 다른 태양에서, 본 발명은 염증 상태의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 염증 상태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF) 중에서 선택된다.
- [0834] 추가적인 치료 방법의 태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함하는, 염증 상태에 민감하거나 또는 상기 상태를 앓고 있는 포유동물의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 염증 상태는 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 및 특발성 폐 섬유증(IPF) 중에서 선택된다.
- [0835] 또 다른 태양에서, 본 발명은 염증 상태(예를 들어 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 혈관염, 폐 질병(예를 들어 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 간질성 폐 질병(예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF)), 신경염증 상태, 감염성 질병, 자가면역 질병, 내분비 및/또는 대사성 질병, 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병 중에서 선택된 질병이 있거나, 또는 상기 질병이 발생할 위험이 있는 포유동물의 치료 방법을 제공한다.
- [0836] 하나의 태양에서, 본 발명은 염증 상태, 길랑-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭변성, 자가면역 뇌척수염의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0837] 또 다른 태양에서, 본 발명은 신경염증 상태, 길랑-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭변성, 자가면역 뇌척수염의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포

합하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0838] 추가적인 치료 방법의 태양에서, 본 발명은 신경염증 상태, 길랑-바레 증후군(GBS), 다발성 경화증, 축삭변성, 자가면역 뇌척수염에 민감하거나 또는 상기 질병을 앓고 있는 포유동물의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함한다.
- [0839] 하나의 태양에서, 본 발명은 감염성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 감염성 질병은 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예를 들어 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 중을 포함한 다른 감염들 중에서 선택된다.
- [0840] 또 다른 태양에서, 본 발명은 감염성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 감염성 질병은 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예를 들어 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 중을 포함한 다른 감염들 중에서 선택된다.
- [0841] 추가적인 치료 방법 태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함하는, 감염성 질병에 민감하거나 또는 상기 질병에 걸린 포유동물의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 감염성 질병은 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예를 들어 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 중을 포함한 다른 감염들 중에서 선택된다.
- [0842] 하나의 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병은 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환 중에서 선택된다.
- [0843] 또 다른 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병은 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환 중에서 선택된다.
- [0844] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병에 민감하거나 상기 질병에 걸린 포유동물의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 자가면역 질병 및/또는 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병은 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질환 중에서 선택된다.
- [0845] 하나의 태양에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 내분비 및/또는 대사 질병은 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함), 남성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병 중에서 선택된다.
- [0846] 또 다른 태양에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 내분비 및/또는 대사 질병은 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함), 남성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병 중에서 선택된다.
- [0847] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 내분비 및/또는 대사 질병에 민감하거나 상기 질병에 걸린 포유동물의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 내분비 및/또는 대사 질병은 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성, 부갑상선의 질병, 당뇨병, 부신의 질병(쿠싱 증후군 및 애디슨병 포함), 난소 기능장애(다낭성 난소 증후군 포함), 남성 섬유증, 페닐케톤뇨증(PKU), 당뇨병, 고지질혈증, 통풍 및 구루병 중에

서 선택된다.

- [0848] 본 발명의 추가의 태양으로서 특히 상기 언급한 질환 및 질병들의 치료 또는 예방에서 약제로서 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다. 또한 상기 언급한 질환 및 질병들 중 하나의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도를 또한 본 발명에서 제공한다.
- [0849] 본 발명 방법의 특정한 섭생은 염증 질환을 앓고 있는 환자에게, 상기 환자에게서 염증의 수준을 감소시키고, 바람직하게는 상기 염증에 기여하는 과정들을 종결시키기에 충분한 기간 동안 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함한다. 상기 방법의 특정한 실시태양은 염증 질환을 앓고 있거나 또는 상기 질환의 발병에 민감한 환자에게, 상기 환자의 염증을 각각 감소 또는 예방하고, 바람직하게는 상기 염증에 기여하는 과정을 종결시키기에 충분한 기간 동안 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0850] 주사 용량 수준은 약 1 내지 약 120 시간 동안 및 특히 24 내지 96 시간 동안 모두에 대해서, 약 0.1 mg/kg/h 내지 10 mg/kg/h 이상의 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 이상의 프리로딩 일시주사를 또한 적합한 정상상태 수준을 성취하기 위해서 투여할 수도 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 2 g/일을 초과하지 않을 것으로 예상된다.
- [0851] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 성취되는 것과 유사하거나 더 낮은 혈중 수준을 제공하도록 선택된다.
- [0852] 질환의 발병을 방지하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물을 상기 질환이 발병할 위험이 있는 환자에게, 전형적으로는 의사의 충고 및 감독 하에서, 상술한 투여량 수준으로 투여할 것이다. 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자는 일반적으로 상기 질환의 가족력이 있는 환자 또는 상기 질환의 발병에 특히 민감한 것으로 유전자 시험 또는 선별에 의해 확인된 환자를 포함한다.
- [0853] 본 발명의 화합물을 단독 활성제로서 투여하거나 또는 다른 치료제, 예를 들어 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타내고 병행 투여에 대해 안전하고 효능 있는 것으로 결정된 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 2 개(이상)의 작용제의 동시 투여는 각각 사용되는 경우의 현저하게 더 낮은 용량을 허용하며, 이에 의해 나타나는 부작용이 감소된다.
- [0854] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 염증 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 면역조절제, 예를 들어 아자티오프린, 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론 또는 텍사메타손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 뮤로모넵-CD3(OKT3, 예를 들어 오르쏘콜론(Orthocolone)(등록상표)), ATG, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 및 피록시캄을 포함한다.
- [0855] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 관절염(예를 들어 류마티스성 관절염)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 진통제, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAIDS), 스테로이드, 합성 DMARDs(예를 들어 비제한적으로 메토트렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 아우라노핀, 나트륨 아우로티오말레이트, 페니실라민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 및 사이클로스포린), 및 생물학적 DMARDs(예를 들어 비제한적으로 인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리유맵, 리툽시맵, 골리무맵, 세르톨리주맵, 페골, 토실리주맵, 인터류킨 1 차단제 및 아바타셉트)를 포함한다.
- [0856] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 자가면역 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드, 세포성장 억제제(예를 들어 퓨린 유사체), 알킬 화제(예를 들어 질소 겨자(사이클로포스파미드), 니트로소유레아, 백금 화합물 등), 대사길항물질(예를 들어 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 머캅토피린), 세포독성 항생제(예를 들어 닥티노마이신 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 및 미트라마이신), 항체(예를 들어 항-CD20, 항-CD25, 또는 항-CD3(OIK3) 단클론 항체, 아트감(Atgam)(등록상표) 및 티모글로불린(Thymoglobuline)(등록상표)), 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신(시로리무스), 인터페론(예를 들어 INF-β), TNF 결합 단백질(예를 들어 인플릭시맵(레미케이드(Remicade)(상표)), 에타너셉트(엔브렐(Enbrel)(상표)), 또는 아달리유맵(휴미라(Humira)(상표))), 마이코페놀레이트, 핑고리모드 및 미리오신을 포함한다.
- [0857] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 감염성 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 항생제를 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 인체의 임의의 기관의 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 아미노글리코사이드, 안사마이신, 카바세펜, 카바페넴, 세팔로스포린, 글리코펩타이드, 린코스아미드, 마크



로리드, 모노박탐, 나이트로퓨란, 페니실린, 폴리펩타이드, 퀴놀론, 설펜아미드, 테트라사이클린, 항결핵제뿐만 아니라 클로람페니콜, 포스포마이신, 리네졸리드, 메트로니다졸, 뮤피로신, 리파미신, 티아페니콜 및 티니다졸을 포함한다.

[0858] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 혈관염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 스테로이드(예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론), 사이클로포스파미드 및 결국 피부 감염의 경우에 항생제(예를 들어 세파렉신)를 포함한다.

[0859] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 IPF의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며, 특정한 작용제는 비제한적으로 퍼페니돈 및 보센탄을 포함한다.

[0860] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 비염 및/또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 작용제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 베타<sub>2</sub>-아드레날린 수용체 작용물질(예를 들어 살부타몰, 레발부테롤, 터부탈린 및 비툴테롤), 에피네프린(흡입형 또는 정제), 항콜린제(예를 들어 이프라트로피움 브로마이드), 글루코코르티코이드(경구 또는 흡입형), 오래 작용하는  $\beta_2$ -작용물질(예를 들어 살메테롤, 포모테롤, bam부테롤, 및 서방성 경구 알부테롤), 흡입형 스테로이드와 오래 작용하는 기관지 확장제의 조합(예를 들어 플루티카손/살메테롤, 부테소니드/포모테롤), 류코트리엔 길항물질 및 합성 억제제(예를 들어 몬테루카스트, 자피르류카스트 및 질류톤), 매개체 방출 억제제(예를 들어 크로모글리케이트 및 케토티펜), IgE 반응의 생물학적 조절제(예를 들어 오말리주맵), 항히스타민제(예를 들어 세테리진, 신나리진, 펙소페나딘), 및 혈관수축제(예를 들어 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 나파졸린 및 트라마졸린)를 포함한다.

[0861] 추가로, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 COPD에 대한 응급 요법과 함께 투여할 수도 있으며, 상기와 같은 요법은 산소 또는 헬리옥스 투여, 분무된 살부타몰 또는 터부탈린(항콜린제(예를 들어 이프라트로피움)와 임의로 병용됨), 전신 스테로이드(경구 또는 정맥 내, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 또는 하이드로코르티손), 정맥 내 살부타몰, 비-특이적 베타-작용물질, 주사제 또는 흡입제(예를 들어 에피네프린, 아이소에타린, 아이소프로테레놀, 메타프로테레놀), 항콜린제(IV 또는 분무형, 예를 들어 글리코피롤레이트, 아트로핀, 이프라트로피움), 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린, 바미필린), 기관지확장 효과를 갖는 흡입 마취제(예를 들어 아이소플루란, 할로탄, 엔플루란), 케타민, 및 정맥 내 황산 마그네슘을 포함한다.

[0862] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 염증성 장 질병(IBD)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 부테소니드) 합성 질병 변형, 면역조절제(예를 들어 메토티렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 메살라진, 아자티오프린, 6-머캅토피린 및 시클로스포린) 및 생물학적 질병 변형, 면역조절제(인플릭시맵, 아다리무맵, 리툽시맵 및 아바타셉트)를 포함한다.

[0863] 동시 투여는 숙련가에게 자명한 바와 같이 2 개 이상의 치료제를 동일한 치료 접생의 부분으로서 환자에게 전달하는 임의의 수단을 포함한다. 2 개 이상의 작용제를 단일 제형으로 동시에 투여할 수도 있지만, 이는 필수적인 것은 아니다. 상기 작용제를 상이한 제형으로 상이한 시점에서 투여할 수도 있다.

#### [0864] 일반적인 합성 과정

#### [0865] 일반적인 내용

[0866] 본 발명의 화합물을 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉 반응 온도, 시간, 반응물들의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다른 공정 조건들을 또한 사용할 수 있음을 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 상기와 같은 조건들은 통상적인 최적화 과정에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0867] 추가로, 당해 분야의 숙련가들에게 자명한 바와 같이, 몇몇 작용기들이 바람직하지 못한 반응을 겪지 않도록 하기 위해서 통상적인 보호 그룹이 필요할 수 있다. 특정 작용기에 적합한 보호 그룹뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호 그룹 및 그의 도입 및 제거가 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition edition (2006)] 및 상기 문헌 중에 인용된 참고문헌들에 개시되어 있다.

[0868] 하기의 방법들을 본 발명에서 상기에 나열한 전형적인 6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온의 제조에 관한 상세한 내용과 함께 제공한다. 본 발명의 화합물을 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 공지되거나

상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질 및 시약으로부터 제조할 수 있다.

[0869]

모든 시약들은 상업적인 등급의 것들이었으며 달리 나타내지 않는 한 추가의 정제 없이 제공받은 대로 사용되었다. 상업적으로 입수할 수 있는 무수 용매를 불활성 분위기 하에서 수행된 반응들에 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한 다른 모든 경우는 시약 등급 용매가 사용되었다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카 표준(30 내지 70  $\mu\text{m}$ ) 상에서 수행하였다. 박층 크로마토그래피를 사전-코팅된 실리카겔 60 F-254 플레이트(두께 0.25 mm)를 사용하여 수행하였다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 브루커 어드밴스(Bruker Advance) 400 NMR 분광계(400 MHz) 또는 브루커 어드밴스 300 NMR 분광계(300 MHz) 상에 기록되었다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에 대한 화학 이동( $\delta$ )은 내부 기준으로 테트라메틸실란( $\delta$  0.00) 또는 적합한 잔류 용매 피크에 대한 백만당 부(ppm)로 보고된다. 다중도는 단일선(s), 이중선(d), 이중선의 이중선(dd), 삼중선(t), 사중선(q), 다중선(m) 및 브로드(br)로서 제공된다. 전기분무 MS 스펙트럼을 워터스 플랫폼(Waters platform) LC/MS 분광계 상에서 또는 에이질런트(Agilent) 시리즈 LC/MSD 상에서 획득하였다. 분석학적 LCMS: 사용된 컬럼, 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 mm ID x 50 mm L 또는 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1 mm ID x 30 mm L 또는 워터스 엑스브리지(Waters XBridge) C18 3.5  $\mu\text{m}$ , 2.1 mm ID x 50 mm L. 상기 방법들은 모두 MeCN/H<sub>2</sub>O 구배를 사용한다. MeCN 및 H<sub>2</sub>O는 0.1% 폼산 또는 NH<sub>3</sub>(10 mM)를 함유한다. 예비 LCMS: 사용된 컬럼, 워터스 엑스브리지 프렙(XBridge Prep) C18 5  $\mu\text{m}$  ODB 30 mm ID x 100 mm L. 상기 방법들은 모두 MeOH/H<sub>2</sub>O 또는 MeCN/H<sub>2</sub>O 구배를 사용한다. MeOH, MeCN 및 H<sub>2</sub>O는 0.1% 폼산 또는 0.1% 다이에틸아민을 함유한다. 분석학적 키랄 LC: 사용된 컬럼, 키랄팩 IA 5  $\mu\text{m}$  250 x 4.6 mm. 극초단파 가열을 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator)로 수행하였다.

[0870]

하기는 실험 부분에 사용된 약어들의 목록이다:

**표 1**

[0871]

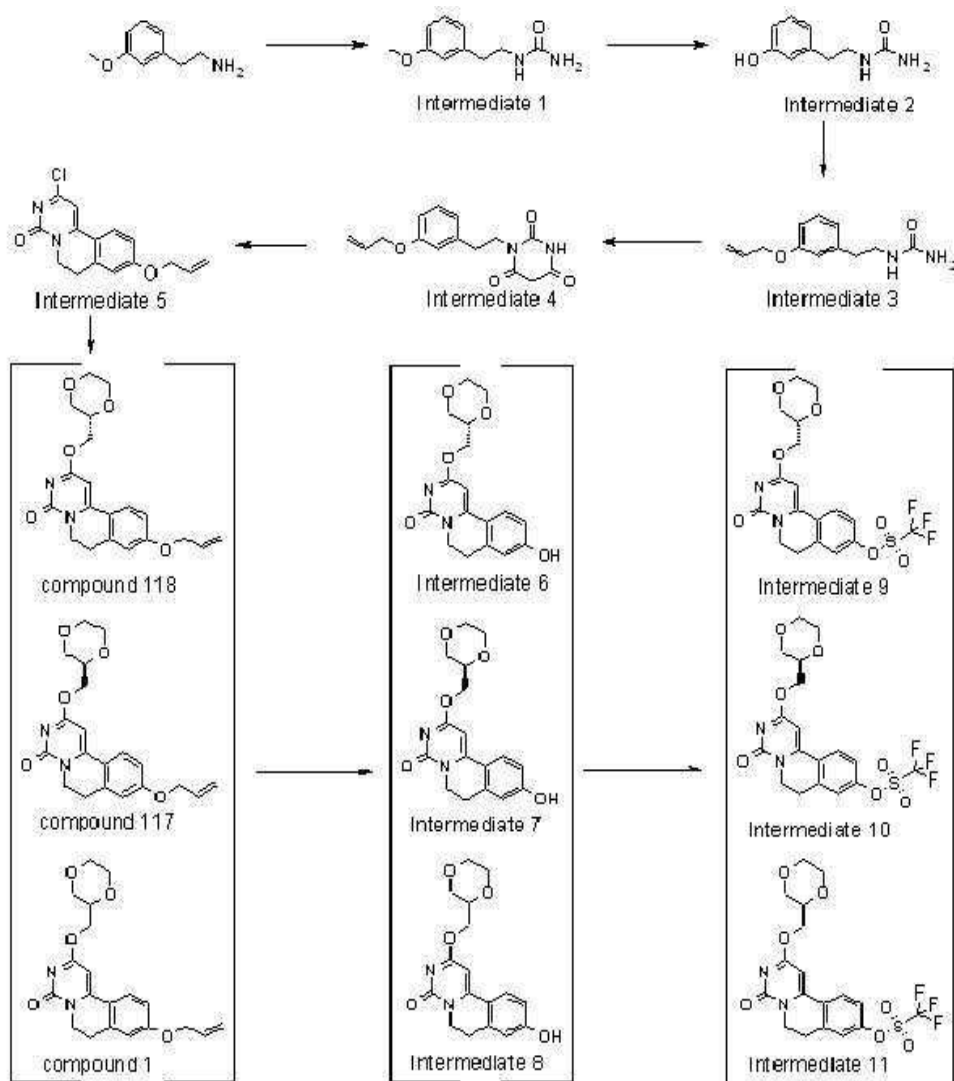
실험 부분에 사용된 약어들의 목록	
L	마이크로리터
AcOH	아세트산
Aq.	수성
ATP	아데노신 5'-트라이포스페이트
BINAP	2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-비나프틸
Boc	3급-부틸옥시-카보닐
Boc <sub>2</sub> O	다이-3급-부틸 다이카보네이트
br s	넓은 단일선
Calcd	계산치
Cat.	촉매량
D	이중선
Dd	이중선의 이중선
DCC	N,N-다이사이클로헥실카보다이이미드
DCE	1,2-다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
DIAD	다이아이소프로필 아조다이크복실레이트
DIPEA	N,N-다이아이소프로필에틸아민
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DME	다이메톡시에탄
DMF	N,N-다이메틸폼아미드
DMSO	다이메틸설폭사이드
DPBS	둘베코의 포스페이트-완충된 염수
DPPF	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
EtOAc	에틸 아세테이트
Et <sub>2</sub> O	다이에틸 에테르
eq.	당량
g	그램
GTPS	구아노신 5'-O-[감마-티오]트라이포스페이트
h	시간

H	헵탄
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
<i>i</i> PrOH	아이소프로판올
<i>i</i> Pr <sub>2</sub> O	다이아이소프로필 에테르
KHMDS	칼륨 헥사메틸다이실라잔
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석
L	리터
M	다중선
MeOH	메탄올
MeCN	아세트나이트릴
MeI	메틸 요오다이드
MEK	메틸 에틸 케톤
Mg	밀리그램
Min	분
mL	밀리리터
Mmol	밀리몰
MS	질량 분광분석
MW	분자량
MW (calc)	분자량 계산치
MW (obs)	분자량 실측치
NADP	니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트
NEAA	불필수 아미노산
NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
NMR	핵자기 공명
obsd	실측치
Pd(OAc) <sub>2</sub>	팔라듐(II) 아세테이트
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)
Pd/C	10% 탄소상 팔라듐
ppm	백만당 부
q	사중선
rpm	분당 회전수
RT	실온
Rt	체류 시간
RuPhos	2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이-아이소프로폭시-1,1'-바이페닐
s	단일선
SM	출발 물질
spA	섬광 근접 측정법
SPE	고상 추출
STAB	나트륨트라이아세톡시보로하이드라이드
t	삼중선
TBAF	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피

[0872] 일반적인 합성 방법

[0873] 중간체

[0874] 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위한 중간체들을 하기 반응식에 따라 생성시킬 수 있다.



[0875]

[0876] 중간체 1: [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-유레아

[0877] H<sub>2</sub>O(800 ml) 중의 3-메톡시페닐아민(100 g, 661.3 mmol, 1 당량), 유레아(157.3 g, 1619.0 mmol, 4 당량), AcOH(36 ml) 및 수성 HCl(12 ml)의 용액을 5일간 환류 하에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 중간체 1을 제공하였다.

[0878] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.24 (1H, t), 6.82-6.77 (3H, m), 5.10 (1H, br s), 4.52 (2H, br), 3.81 (1H, s), 3.42 (2H, br t), 2.80 (2H, t)

[0879] 중간체 2: [2-(3-하이드록시-페닐)-에틸]-유레아

[0880] 농축된 HBr(500 ml) 중의 중간체 1(72 g, 370.7 mmol)의 용액을 환류 하에서 밤새 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 염기성 pH로 만들고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 중간체 2를 제공하였다.

[0881] (<sup>1</sup>H, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm): 7.15 (1H, t), 6.76-6.68 (3H, m), 3.40-3.36 (2H, t), 2.77-2.74 (2H, t)

[0882] 중간체 3: [2-(3-알릴옥시-페닐)-에틸]-유레아

[0883] 질소 분위기 하에서 무수 DMF(300 ml) 중의 중간체 2(45 g, 249.7 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(103.5 g, 749.1 mmol, 3 당량)의 용액에 알릴브로마이드(50.5 ml, 499.4 mmol, 2 당량)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 2.5일 동안 교



반하였고, 이어서 DMF를 증발 건조시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시켰고, 포화된  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 중간체 3을 제공하였다.

[0884] ( $^1\text{H}, \text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$  (ppm): 7.24 (1H, t), 6.87-6.81 (3H, m), 6.16-6.06 (1H, m), 5.45 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 4.59-4.57 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.80 (2H, t)

[0885] 중간체 4: 1-[2-(3-알릴옥시-페닐)-에틸]-피리미딘-2,4,6-트라이온

[0886] 나트륨(20.06 g, 872 mmol, 1 당량)을 EtOH(1.4 L)에 용해시켰다. 다이에틸 말로네이트(132.4 mL, 872 mmol, 1 당량)를 가하고 상기 반응 혼합물을 환류 하에서 1 시간 동안 가열하였다. EtOH(300 mL) 중의 중간체 3(96 g, 436 mmol, 0.5 당량)을 가하고 상기 반응 혼합물을 환류 하에서 12 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, 1N 수성 HCl을 가하고 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 중간체 4를 제공하였다.

[0887] ( $^1\text{H}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.40 (1H, br s), 7.25 (1H, t), 6.88-6.82 (3H, m), 6.14-6.04 (1H, m), 5.45 (1H, dd), 5.32 (1H, dd), 4.58-4.56 (2H, m), 4.13 (2H, t), 3.64 (2H, s), 2.92 (2H, t)

[0888] MW (calcd): 288.3; MW (obsd): 289.3 (M + 1)

[0889] 중간체 5: 9-알릴옥시-2-클로로-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

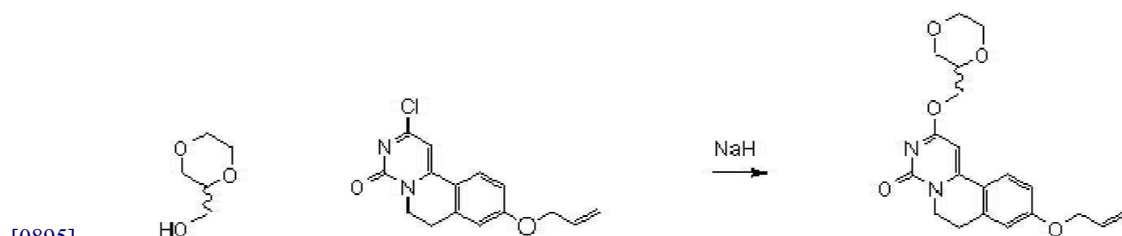
[0890]  $\text{POCl}_3$ (150 mL) 중의 중간체 4(20 g, 69.4 mmol, 1 당량)의 용액을 50 °C에서 3일간 교반하였다.  $\text{POCl}_3$ 을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 DCM에 용해시키고 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 농축시켜 중간체 5를 제공하였다.

[0891] ( $^1\text{H}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.71 (2H, d), 6.97 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.71 (1H, s), 6.13-6.04 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.36 (1H, dd), 4.67-4.65 (2H, m), 4.27 (2H, t), 3.05 (2H, t)

[0892] MW (calcd): 288.7; MW (obsd): 289.3 (M+1)

## [0893] 일반적인 방법

### [0894] 일반적인 방법 A:



[0896] 0 °C에서 무수 DCM 중의 NaH(2 당량, 무기 오일 중의 60%)의 용액에 적합한 키랄성을 갖는 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산(2 당량)을 가하고, 15 분 후에, 중간체 5(1 당량)를 0 °C에서 가하고 반응물을 완료시까지 RT에서 교반한다. 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 상기 반응 혼합물에 가하고, 유기층을 물로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시킨다. 목적하는 생성물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시킨다.

[0897] 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산, (R) 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산 및 (S) 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산을 상업적으로 입수하거나 또는 쉽게 제조할 수 있다(문헌[Young Kim et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667-2679]).

### [0898] 일반적인 방법 A의 예시적인 합성:

[0899] 화합물 118: 9-알릴옥시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

[0900] 무수 DCM(300 mL) 중의 (R) 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산(56.6 g, 479 mmol, 2 당량) 및 NaH(19.9 g, 479 mmol, 2 당량, 무기 오일 중의 60%)의 용액을 0 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 DCM(700 mL) 중의 중간체 5(69.2 g, 240 mmol, 1 당량) 용액을 0 °C에서 가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 포화

된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 가하고, 유기층을 물로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 상기 조 생성물을 실리카젤( $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 118을 제공하였다.

[0901] ( $^1\text{H}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.15-6.03 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.37 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.51-4.39 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.06-3.98 (1H, m), 3.92-3.47 (6H, m), 3.01 (2H, t)

[0902] 화합물 1: 9-알릴옥시-2-(1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

[0903] 화합물 1을 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산으로부터 출발하여 일반적인 방법 A를 사용하여 제조하였다.

[0904] ( $^1\text{H}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.11-6.04 (1H, m), 5.47 (1H, dd), 5.35 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.491-4.40 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.02-3.99 (1H, m), 3.90-3.46 (6H, m), 3.00 (2H, t)

[0905] MW (calcd): 370.4; MW (obsd): 371.4 (M+1)

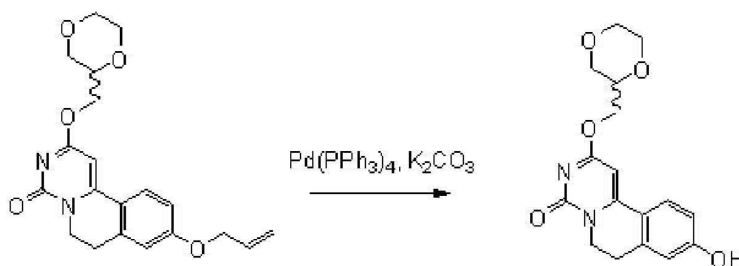
[0906] 화합물 117: 9-알릴옥시-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

[0907] 화합물 117을 (S) 2-하이드록시메틸-[1,4]다이옥산으로부터 출발하여 일반적인 방법 A를 사용하여 제조하였다.

[0908] ( $^1\text{H}, \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.12-6.04 (1H, m), 5.49 (1H, dd), 5.36 (1H, dd), 4.65-4.63 (2H, m), 4.50-4.42 (2H, m), 4.23 (2H, t), 4.04-4.00 (1H, m), 3.91-3.50 (6H, m), 3.01 (2H, t)

[0909] MW (calcd): 370.4; MW (obsd): 371.2 (M+1)

#### [0910] 일반적인 방법 B:



[0911]

[0912]  $\text{DCM}/\text{MeOH}(1:1)$ 의 혼합물 중의 화합물 1, 117 또는 118(1 당량)의 현탁액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2 당량) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 당량)를 가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 교반 전에 탈기시킨다. 완료 후에, 물을 상기 반응 혼합물에 가하고 수성층을 분리한다. 상기 수성 용액의 pH를 2M 수성  $\text{HCl}$ 로 pH 1로 조절한다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 중간체 6, 7 또는 8을 제공한다.

#### [0913] 일반적인 방법 B의 예시적인 합성:

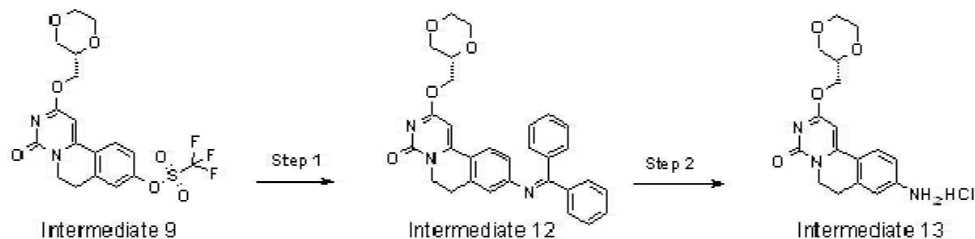
[0914] 중간체 6: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-하이드록시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

[0915]  $\text{DCM}/\text{MeOH}(1/1, 800 \text{ ml})$ 의 혼합물 중의 화합물 118(31.15 g, 84.2 mmol, 1 당량)의 현탁액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (23.2 g, 138.2 mmol, 2 당량) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.86 g, 4.21 mmol, 0.05 당량)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 2 시간 동안 교반하였다. 물(800 ml)을 가하고 수성층을 분리시켰다. 상기 수성 용액의 pH를 2M 수성  $\text{HCl}$ 로 pH 1로 조절한다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 중간체 6을 제공하였다.

[0916] ( $^1\text{H}, \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.45 (1H, s), 4.25-4.23 (2H, m), 3.99 (2H, t), 3.87-3.75 (3H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.30 (1H, m), 2.91 (2H, t)

- [0917] MW (calcd): 330.4; MW (obsd): 331.3 (M+1)
- [0918] 중간체 7: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-하이드록시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온
- [0919] 중간체 7을 화합물 117로부터 출발하여 일반적인 방법 B를 사용하여 제조하였다.
- [0920] ( $^1\text{H}$ , DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm): 7.83 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.44 (1H, s), 4.27-4.20 (2H, m), 3.98 (2H, t), 3.87-3.74 (3H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.91 (2H, t)
- [0921] 중간체 8: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-하이드록시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온
- [0922] 중간체 8을 화합물 1로부터 출발하여 일반적인 방법 B를 사용하여 제조하였다.
- [0923] ( $^1\text{H}$ , DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm): 7.84 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 6.45 (1H, s), 4.27-4.20 (2H, m); 3.99 (2H, t), 3.88-3.73 (3H, m), 3.68-3.58 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.91 (2H, t)
- [0924] MW (calcd): 330.4; MW (obsd): 331.0 (M+1)
- [0925] **일반적인 방법 C:**
- [0926] 질소 하에서 DCM 중의 중간체 6, 7 또는 8(1 당량), N-페닐-비스(트라이플루오로메탄설폰이미드)(1.2 당량) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (1.3 당량)의 용액을 완료시까지 RT에서 교반한다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 조 물질을 iPrOH로부터 결정화에 의해 정제시켜 중간체 9, 10 또는 11을 제공한다.
- [0927] **일반적인 방법 C의 예시적인 합성:**
- [0928] 중간체 9: 트라이플루오로-메탄설폰산 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일 에스터
- [0929] DCM(700 mL) 중의 중간체 6(24 g, 72.7 mmol, 1 당량), N-페닐-비스(트라이플루오로메탄설폰이미드)(31.15 g, 87.2 mmol, 1.2 당량) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (13.2 mL, 94.4 mmol, 1.3 당량)의 용액을 질소 분위기 하에서 RT에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 농축시킨다. 조 물질을 iPrOH(75 mL)에 용해시키고 환류 하에서 가열하고 RT로 냉각시킨다. RT에서 2일 후에, 고체를 여과하고 건조시켜 중간체 9를 제공한다.
- [0930] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.41 (1H, s), 4.51-4.42 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.06-4.01 (1H, m), 3.89-3.69 (5H, m), 3.52 (1H, m), 3.11 (2H, t)
- [0931] 중간체 10: 트라이플루오로-메탄설폰산 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일 에스터
- [0932] 중간체 10을 중간체 7로부터 출발하여 일반적인 방법 C를 사용하여 제조하였다.
- [0933] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 6.41 (1H, s), 4.51-4.41 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.05-4.00 (1H, m), 3.91-3.66 (5H, m), 3.52 (1H, t), 3.11 (2H, t)
- [0934] 중간체 11: 트라이플루오로-메탄설폰산 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일 에스터
- [0935] 중간체 11을 중간체 8로부터 출발하여 일반적인 방법 C를 사용하여 제조하였다.
- [0936] ( $^1\text{H}$ , DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm): 8.21 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.75 (1H, s), 4.28-4.26 (2H, m), 4.04 (2H, t), 3.90-3.84 (1H, m), 3.81-3.75(2H, m), 3.68-3.58(2H,m), 3.53-3.47(1H,m), 3.41-3.36(1H,m), 3.10(t, 2H)

[0937] MW (calcd): 462.4; MW (obsd): 463.3 (M+1)



[0938]

[0939] 중간체 13: 9-아미노-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온 하이드로클로라이드

[0940]

단계 1: 9-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 12)

[0941]

톨루엔(20 ml) 중의 중간체 9(1 g, 2.16 mmol, 1 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(24 mg, 0.11 mmol 0.05 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.11 g, 6.48 mmol, 3 당량), BINAP(134 mg, 0.21 mmol, 0.1 당량) 및 벤조페논이민(587 mg, 3.24 mmol, 1.5 당량)의 용액을 마이크로웨이브에서 150 °C에서 45 분간 가열하였다. 용매를 증발 건조시키고 조 혼합물을 물에 용해시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시킨 후에 9-(벤즈하이드릴리덴-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온 중간체 12를 수득하고 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0942]

단계 2: 9-아미노-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온 하이드로클로라이드(중간체 13)

[0943]

최소량의 DCM/Et<sub>2</sub>O 중의 중간체 12의 용액에 Et<sub>2</sub>O(4 ml) 중의 2N HCl을 가하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜 중간체 13을 제공하였다.

[0944]

(<sup>1</sup>H, DMSO-*d*6) δ (ppm): 7.82 (1H, d), 7.45 (3H, br), 6.68 (1H, d), 6.67 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.32 (2H, d), 3.99 (2H, t), 3.90-3.84 (1H, m), 3.82-3.35 (6H, m), 2.88 (2H, t)

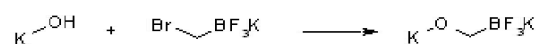
[0945]

MW (calcd): 329.4; MW (obsd): 330.2 (M+1)

[0946]

#### 일반적인 방법 D:

[0947]



[0948]

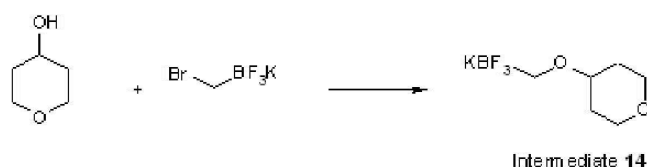
상응하는 알콜(2 당량)을 0 °C에서 THF 중의 NaH(2 당량, 무기 오일 중의 60%) 용액에 가한다. 상기 반응물을 30 분간 RT로 가온하고 이어서 0 °C로 다시 냉각시킨다. 브로모 메틸트라이플루오로보레이트(1 당량)를 상기 반응물에 한 번에 가하고 상기 혼합물을 RT에서 수 시간 내지 3일 동안 교반한다(<sup>19</sup>F-NMR에 의해 모니터링). 상기 반응물을 KHF<sub>2</sub>(1.5 M, 3 당량)의 용액으로 급냉시키고 혼합물을 증발 건조시킨다. 잔사를 아세톤에 현탁하고, 무기물질을 여과하고 상기 여액을 증발 건조시킨다. 잔사를 최소량의 아세톤에 현탁하고, Et<sub>2</sub>O를 가하고 생성물을 여과에 의해 수득한다.

[0949]

#### 일반적인 방법 D의 예시적인 합성:

[0950]

중간체 14: 테트라하이드로-2H-피란-4-올-메틸 트라이플루오로보레이트



[0951]

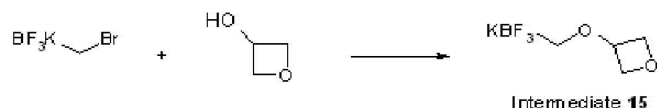
[0952]

테트라하이드로-피란-4-올(152 mg, 1.49 mmol, 2 당량)을 0 °C에서 THF(4 ml) 중의 NaH(60 mg, 1.49 mmol, 2

당량, 무기 오일 중의 60%) 용액에 가하였다. 상기 반응물을 RT로 30 분간 가온하고 이어서 0 ℃로 다시 냉각시켰다. 브로모 메틸트라이플루오로보레이트(150 mg, 0.75 mmol, 1 당량)를 상기 반응물에 한 번에 가하고 상기 혼합물을 RT에서 1 일 동안 교반하였다(<sup>19</sup>F-NMR에 의해 모니터링함). 상기 반응물을 KHF<sub>2</sub>(1.5 ml, 1.5 M, 3 당량)의 용액으로 급냉시키고 상기 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔사를 아세톤에 현탁하고, 무기물질을 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 최소량의 아세톤(1.5 ml)에 현탁하고, Et<sub>2</sub>O(6 ml)를 가하였다. 중간체 14를 여과에 의해 수득하였다.

[0953] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.78 (2 H, d), 3.31 - 3.21 (2 H, m), 3.18 - 3.08 (1 H, m), 2.50 - 2.45 (2 H, m), 1.86 - 1.74 (2 H, m), 1.34 - 1.19 (2 H, m)

[0954] 중간체 15: 칼륨 3-옥시-옥세탄메틸트라이플루오로보레이트

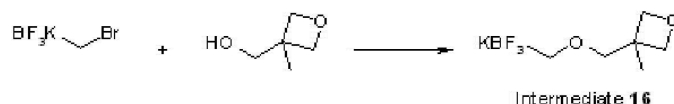


[0955]

[0956] 중간체 15를 옥세탄-3-올을 사용하여 일반적인 방법 D를 통해 제조하였다(트라이플루오로보레이트 시약을 여액보다는 무기물질로 회수하였다).

[0957] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4.56 (2 H, s), 4.32 (3 H, d), 2.40 (2 H, d)

[0958] 중간체 16: 칼륨 (3-메틸-3-메틸옥시-옥세탄-메틸트라이플루오로보레이트

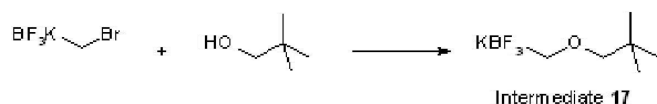


[0959]

[0960] 중간체 16을 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올을 사용하여 일반적인 방법 D를 통해 제조하였다(트라이플루오로보레이트 시약을 여액보다는 무기물질로 회수하였다).

[0961] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4.34 (2 H, d), 4.14 (2 H, d), 3.26 (2 H, s), 2.59 - 2.52 (2 H, m), 1.19 (3 H, s)

[0962] 중간체 17: 칼륨 2,2-다이메틸-프로필옥시-메틸트라이플루오로보레이트

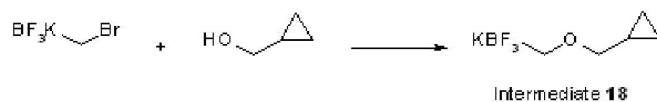


[0963]

[0964] 중간체 17을 2,2-다이메틸-프로판-1-올을 사용하여 일반적인 방법 D를 통해 제조하였다.

[0965] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.88 (2 H, s), 2.51 - 2.45 (2 H, m), 0.83 (9 H, s)

[0966] 중간체 18: 칼륨 사이클로프로필메톡시-메틸트라이플루오로보레이트

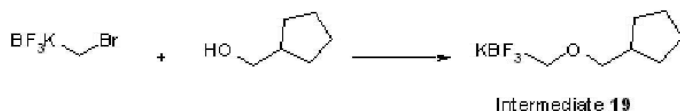


[0967]

[0968] 중간체 18을 사이클로프로필-메탄올을 사용하여 일반적인 방법 D를 통해 제조하였다.

[0969] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.00 (2 H, d), 2.46 (2 H, d), 1.00 - 0.82 (1 H, m), 0.46 - 0.31 (2 H, m), 0.13 - 0.00 (2 H, m)

[0970] 중간체 19: 사이클로펜틸메톡시-메틸트라이플루오로보레이트

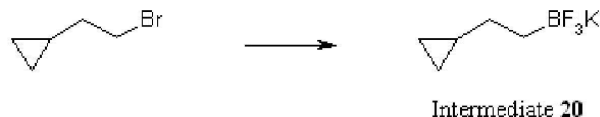


[0971]

[0972] 중간체 19를 사이클로펜틸-메탄올을 사용하여 일반적인 방법 D를 통해 제조하였다.

[0973] ( $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.04 (2 H, d), 2.46 (2 H, d), 2.08 - 1.94 (1 H, m), 1.47 (6 H, br. s.), 1.07 - 1.22 (2 H, m)

[0974] 중간체 20: 칼륨 2-사이클로프로필-에틸-트라이플루오로보레이트

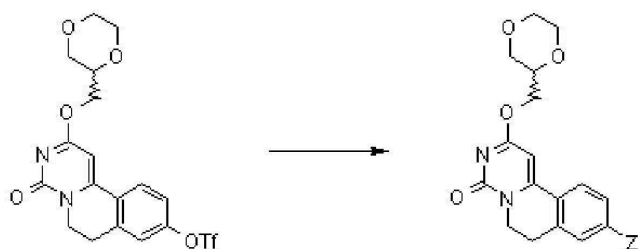


[0975]

[0976] 환류 냉각기 및 부가 깔때기가 구비된 2-목 환저 플라스크를  $\text{N}_2$  하에서 Mg(193 mg, 8.05 mmol, 3 당량) 및  $\text{Et}_2\text{O}$ (1 ml)로 충전하였다. 한 방울의 순수한 (2-브로모-에틸)-사이클로프로판을 가한 다음 두 방울의 다이브로 모에탄을 가하였다. 일단 첫 번째 기포가 나타났으면,  $\text{Et}_2\text{O}$ (5 ml) 중의 (2-브로모-에틸)-사이클로프로판(400 mg, 2.68 mmol, 1 당량)을 적가하였다. 상기 첨가의 완료 시, 생성 현탁액을 RT에서 1 시간 동안 교반하였다.  $\text{N}_2$ 로 퍼징시킨 별도의 플라스크에서, THF(6 ml) 중의  $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0.45 ml, 4.02 mmol, 1.5 당량)로 제조된 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상기 용액에, 2-사이클로프로필-에틸 마그네슘 브로마이드 현탁액을 이중 단부 바늘을 통해 적가하였다. 상기 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 RT로 1 시간 동안 가온하였다. 상기 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후에,  $\text{KHF}_2$ (2.5 ml, 4.5 M, 4.1 당량)의 포화된 수용액을 적가하고 반응 혼합물을 RT로 가온하였다. 30 분 후에, 상기 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 건조된 고체를 고온 아세톤으로 연마하고 여과하여 무기염을 제거하였다. 생성 여액을 농축시키고 고체 잔사를  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 연마하였다. 칼륨 2-사이클로 프로필-에틸-트라이플루오로보레이트를 여과하고 진공 하에서 건조시켰다.

[0977] ( $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.07 - 0.92 (2 H, m), 0.66 - 0.53 (1 H, m), 0.27 - 0.21 (2 H, m), 0.067 - -0.07 (2 H, m), -0.117 - -0.17 (2 H, m)

[0978] **일반적인 방법 E:**



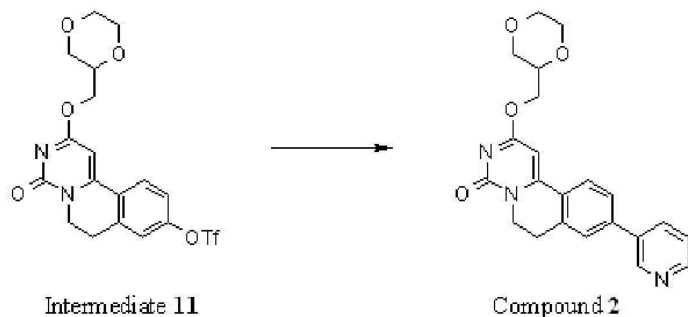
Intermediate 9, 10, 11

[0979]

[0980] 바이알을 1,4-다이옥산/ $\text{H}_2\text{O}$ (10/1, v/v) 중의 중간체 9, 10 또는 11(1 당량), 적합한 보론산, 보론산 에스터 또는 칼륨 트라이플루오로보레이트(4.4 당량),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.6 당량),  $(\text{DPPF})\text{PdCl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.05 당량)으로 충전하고, 상기 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기시킨다. 상기 바이알을 밀봉하고  $80^\circ\text{C}$ 에서 가열한다. 상기 반응이 완료되면, 상기 바이알을 RT로 냉각시키고 반응물을 후처리하거나 또는 휘발성 물질을 진공 하에서 증발시킨다. 이어서 생성물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피, 예비 TLC 또는 예비 HPLC-MS에 의해 정제 후 수득한다.

[0981] **일반적인 방법 E의 예시적인 합성:**

[0982] 화합물 2: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

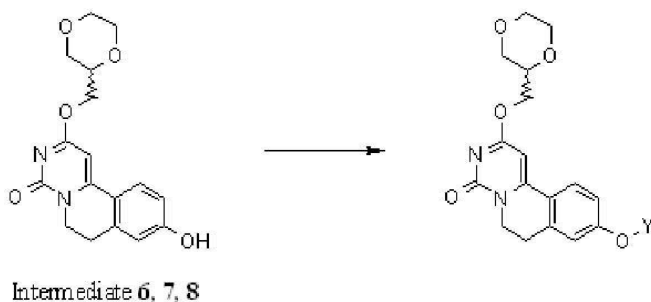


[0983]

[0984] 바이알을 1,4-다이옥산(1 ml) 및 H<sub>2</sub>O(0.1 ml) 중의 중간체 11(84 mg, 0.074 mmol, 1 당량), 피리딘-3-보론산(40 mg, 0.327 mmol, 4.4 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(62 mg, 0.190 mmol, 2.6 당량), (DPPF)PdCl<sub>2</sub>.DCM(3.3 mg, 0.004 mmol, 0.05 당량)으로 충전하고, 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고 80 °C에서 가열하였다. 1 시간 후에, 상기 바이알을 RT로 냉각시키고 휘발성 물질을 진공 하에서 증발시켰다. 이어서 잔사를 7.5% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 2를 제공하였다.

[0985] (<sup>1</sup>H,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.67 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd), 6.43 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.49 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)

[0986] 일반적인 방법 F:

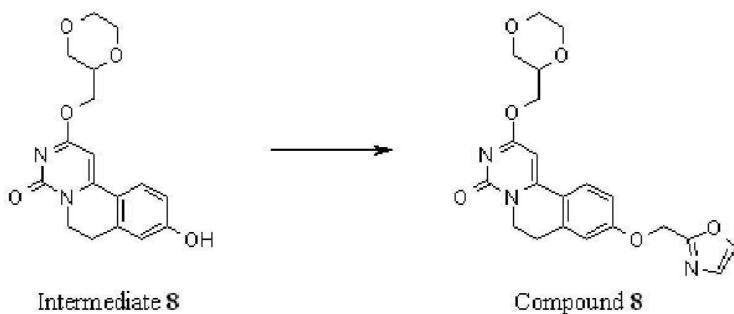


[0987]

[0988] MEK 중의 중간체 6, 7 또는 8(1 당량), 적합한 알킬화제(1.5 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 당량), KI(1 당량)의 용액을 80 °C에서 가열한다. 반응이 완료되면, 휘발성 물질을 증발 건조시키고 잔사를 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공한다.

[0989] 일반적인 방법 F의 예시적인 합성:

[0990] 화합물 8: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



[0991]

[0992] MEK(2 ml) 중의 중간체 8(40 mg, 0.12 mmol, 1 당량), 2-클로로메틸옥사졸(21 mg, 0.18 mmol, 1.5 당량),

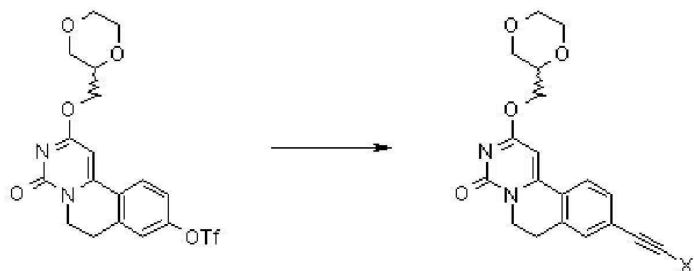


$K_2CO_3$ (33 mg, 0.24 mmol, 2 당량), KI(20 mg, 0.12 mmol, 1 당량)의 용액을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 증발 건조시키고 잔사를 4% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 8을 제공하였다.

[0993] ( $^1H$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.72 (1 H, d), 7.68 - 7.60 (1 H, m), 7.18 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.23 (2 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)

[0994] MW (calcd): 411.4; MW (obsd): 412.4 (M+1)

[0995] **일반적인 방법 G:**

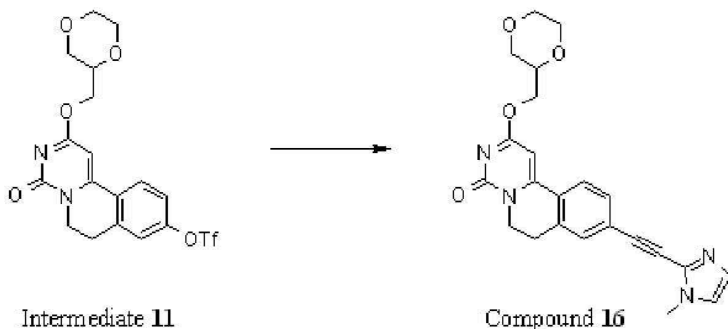


[0996] **Intermediate 9, 10, 11**

[0997] 중간체 9, 10, 11(1 당량)을 DMF에 용해시키고, 적합한 알킨(3 당량)을 가한 다음 TEA(3.5 당량)를 가하고 상기 혼합물을 탈기시킨다.  $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (0.05 당량)를 CuI(0.2 당량)와 함께 가하고 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 가열한다. 상기 반응이 완료되면, RT로 냉각시키고 후처리하거나 휘발성 물질을 증발 건조시킨다. 이어서 생성물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피, 예비 TLC 또는 예비 HPLC-MS에 의해 정제 후 수득한다.

[0998] **일반적인 방법 G의 예시적인 합성:**

[0999] 화합물 16: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일에틸닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



[1000] **Intermediate 11**

**Compound 16**

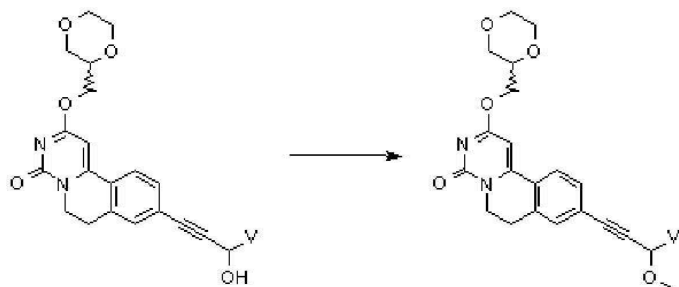
[1001] 중간체 11(1.4 g, 3.03 mmol, 1 당량)을 DMF(20 mL)에 용해시키고, 5-에틸닐-1-메틸-1H-이미다졸(0.92 mL, 9.09 mmol, 3 당량)을 가한 다음 TEA(1.48 mL, 10.61 mmol, 3.5 당량)를 가하였다. 상기 혼합물을 탈기시키고  $Pd(PPh_3)_3Cl_2$ (106 mg, 0.15 mmol, 0.05 당량)를 CuI(115 mg, 0.61 mmol, 0.2 당량)와 함께 가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고 염수로 급냉시키고, 이어서 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 이어서 조 생성물을 0 내지 5% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 16을 제공하였다.

[1002] ( $^1H$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.73 (1 H, d), 7.57 - 7.50 (2 H, m), 7.48 - 7.45 (1 H, m), 7.42 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.28 - 4.23 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.06 (2 H, t)



[1003] MW (calcd): 418.4; MW (obsd): 419.4 (M+1)

[1004] **일반적인 방법 H:**

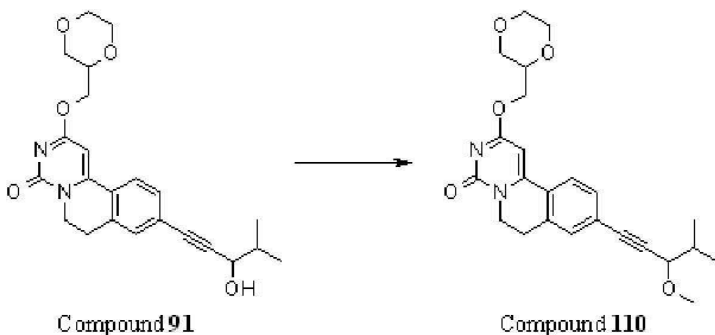


[1005]

[1006] tBuOK(3 당량)를 THF 중의 상응하는 아세틸렌 알콜(1 당량)의 용액에 가하고, 이어서 MeI(10 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 교반한다. 상기 반응이 완료되었으면, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시킨다. 예비 TLC에 의해 정제 후 생성물을 수득한다.

[1007] **일반적인 방법 H의 예시적인 합성:**

[1008] 화합물 110: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



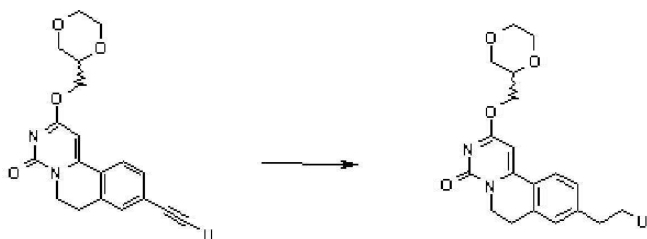
[1009]

[1010] tBuOK(5.19 mg, 0.046 mmol, 0.95 당량)를 THF(2 ml) 중의 화합물 90(20 mg, 0.049 mmol, 1 당량)의 용액에 가하고, 이어서 MeI(0.030 ml, 0.487 mmol, 10 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 약간 더 많은 tBuOK(11 mg, 0.097 mmol, 2 당량)를 가하고 상기 반응물을 추가로 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 상기 조 생성물을 2% MeOH/DCM으로 용출시키면서 예비 TLC에 의해 정제시켜 화합물 110을 수득하였다.

[1011] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.70 - 7.60 (1 H, d), 7.50 - 7.42 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (2 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.56 - 3.45 (4 H, m), 3.05 - 3.95 (2 H, m), 2.15 - 1.95 (1 H, m), 1.15 - 1 (6 H, t)

[1012] MW (calcd): 424.5; MW (obsd): 425.2 (M+1)

[1013] **일반적인 방법 I:**



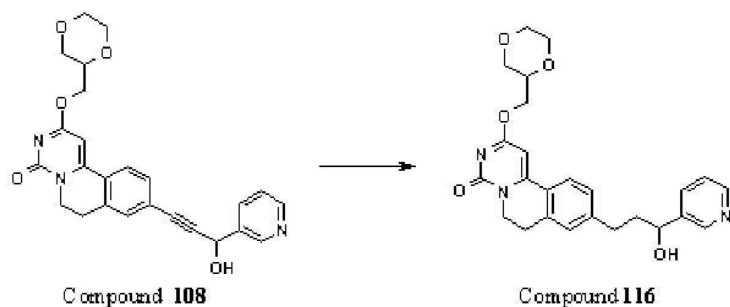
[1014]

[1015] 바이알을 Pd/C(10% w/w)로 충전하고 MeOH 중의 적합한 알킨(1 당량) 용액을 가한다. 상기 시스템을  $\text{N}_2$ 로 퍼징

시킨 후에 H<sub>2</sub>로 충전하고 이어서 상기 반응물을 완료시까지 RT에서 교반한다. 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 상기 여액을 증발 건조시킨다. 실리카젤 상에서의 플래시 크로마토그래피, 예비 TLC 또는 예비 HPLC-MS에 의해 정제 후 깨끗한 생성물을 수득한다.

**일반적인 방법 I의 예시적인 합성:**

화합물 116: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도 [6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

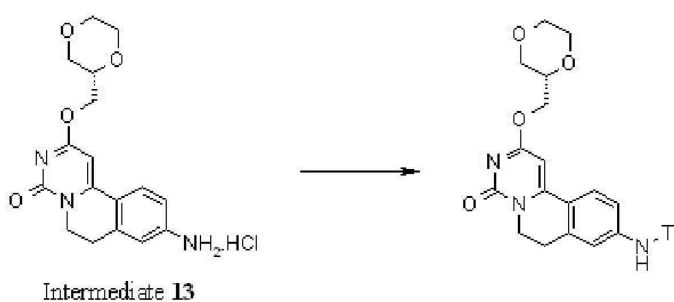


바이알을 Pd/C(9 mg, 10% w/w)로 충전하고 MeOH(10 ml) 중의 화합물 108(87 mg, 0.20 mmol, 1 당량) 용액을 가 하였다. 상기 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징시킨 후에 H<sub>2</sub>로 충전하고 이어서 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 상기 여액을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 화합물 116을 제공하였다.

<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.60 - 8.48 (2 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.77 (1 H, dd), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 3.97 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 2.90 - 2.70 (2 H, m), 2.15 (1 H, m), 2.10 1.98 (1 H, m), 1.38 (1 H, t)

MW (calcd): 449.5; MW (obsd): 450.1 (M+1)

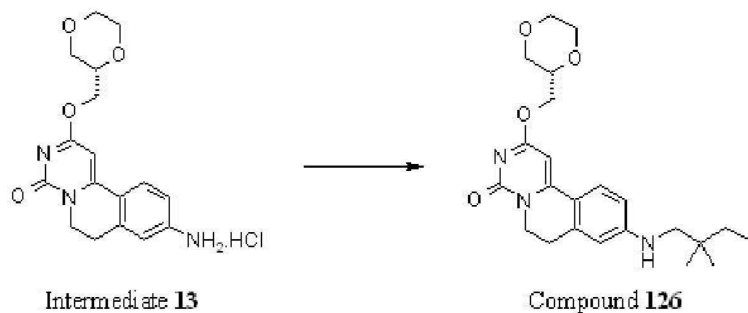
**일반적인 방법 J:**



중간체 13(1 당량)을 DMF에 용해시키고, 적합한 알데하이드(4 당량)를 가한 다음 KOH(1 당량)를 가한다. 상기 반응물을 RT에서 15 분간 교반한 후에 STAB(10 당량)를 가하고, 이어서 상기 혼합물을 상기 반응의 완료시까지 RT에서 교반한다. 이어서 상기 혼합물을 염수로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 증발 건조시킨다. 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 상응하는 생성물을 제공한다.

**일반적인 방법 J의 예시적인 합성:**

화합물 126: 9-(2,2-다이메틸-부틸아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도 [6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



[1027]

[1028]

중간체 13(50 mg, 0.14 mmol, 1 당량)을 DMF(2 ml)에 용해시키고, 2,2-다이메틸부탄알(56 mg, 0.56 mmol, 4 당량)을 가한 다음 KOH(8 mg, 0.14 mmol, 1 당량)를 가하였다. 상기 반응물을 RT에서 15 분간 교반한 후에 STAB(297 mg, 1.40 mmol, 10 당량)를 가하고, 이어서 상기 혼합물을 RT에서 2일 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응물을 염수로 급냉시키고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 화합물 126을 제공하였다.

[1029]

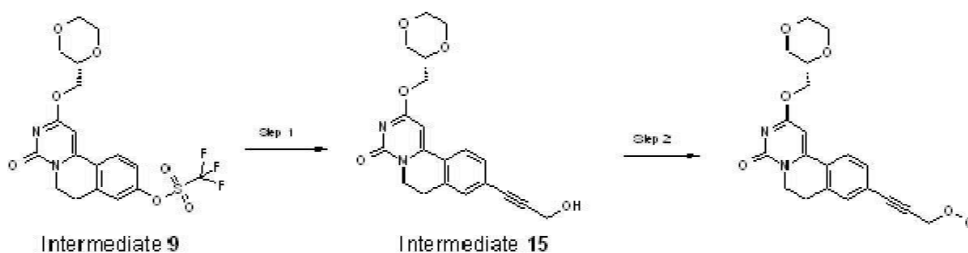
(<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.50 (1 H, d), 6.63 (1 H, dd), 6.48 (1 H, s), 6.21 (1 H, s), 4.47 – 4.34 (2 H, m), 4.21 – 4.14 (2 H, m), 4.01 – 3.91 (1 H, m), 3.89 – 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, s), 2.90 (2 H, t), 1.36 (2 H, dd), 0.96 (6 H, s), 0.87 (3 H, t)

[1030]

MW (calcd): 413.5; MW (obsd): 414.4 (M+1)

[1031]

일반적인 방법 K:



[1032]

[1033]

단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온 (중간체 15)

[1034]

중간체 15 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도 [6,1-a]아이소퀴놀린-4-온을 중간체 9 및 프로프-2-인-1-올을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 합성하였다.

[1035]

단계 2:

[1036]

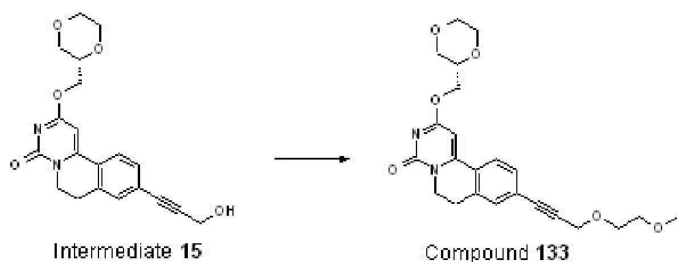
중간체 15(1 당량)를 THF/DMF(1/1)의 혼합물에 용해시키고, NaH(1.1 당량, 무기 오일 중의 60%)를 가한 다음 적합한 알킬화제(1 당량)를 가하고 상기 반응물을 70 °C에서 교반한다. 상기 반응이 완료되었으면, 상기 혼합물을 염수 및 EtOAc로 후처리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시킨다. 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 상응하는 생성물을 제공한다.

[1037]

일반적인 방법 K의 예시적인 합성:

[1038]

화합물 133: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



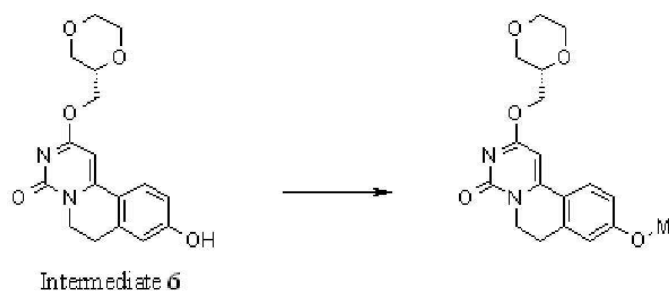
[1039]

[1040]

중간체 15(92 mg, 0.25 mmol, 1 당량)를 THF/DMF(6 ml, 1/1)의 혼합물에 용해시키고, NaH(11 mg, 0.275 mmol, 1.1 당량, 무기 오일 중의 60%)를 가한 다음 1-브로모-2-메톡시-에탄(35 mg, 0.25 mmol, 1 당량)을 가하고 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안, 이어서 70 °C에서 1일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 염수 및 EtOAc로 후처리하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 화합물 133을 제공하였다.

[1041]

#### 일반적인 방법 L:



[1042]

[1043]

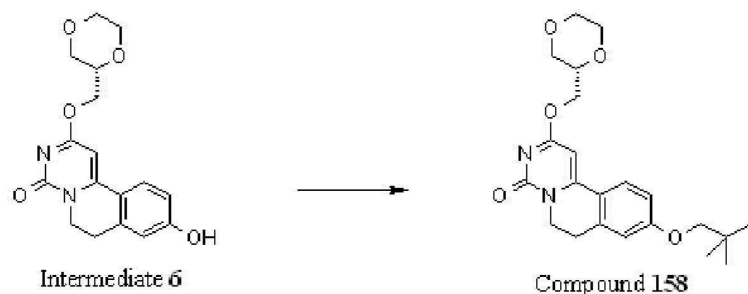
DMF 중의 tBuOK(2.2 당량) 용액에 0 °C에서 DMF 중의 중간체 6(1 당량)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반한다. DMF 중의 적합한 알킬화제(10 당량) 용액을 0 °C에서 선행 용액에 적가하고, 이어서 상기 반응물을 80 °C에서 교반한다. 상기 반응이 완료되었으면, 상기 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시킨다. 생성물을 예비 TLC에 의한 정제에 의해 분리시킨다.

[1044]

#### 일반적인 방법 L의 예시적인 합성:

[1045]

화합물 158: 9-(2,2-다이메틸-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온



[1046]

[1047]

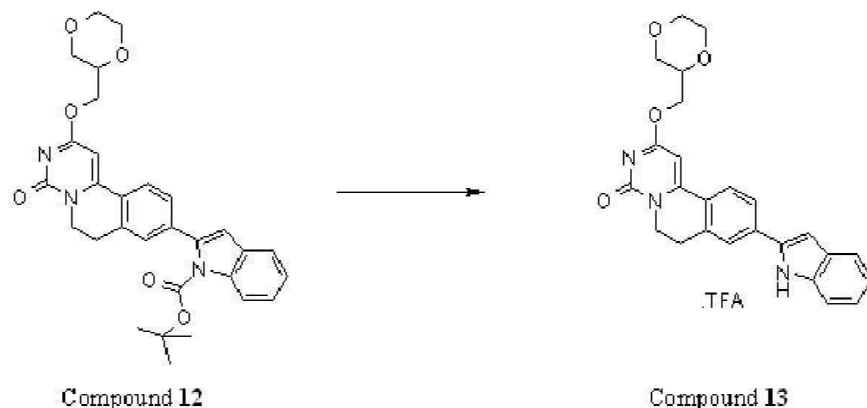
DMF(2 ml) 중의 tBuOK(19 mg, 0.166 mmol, 1.1 당량) 용액에 0 °C에서 DMF(2 ml) 중의 중간체 6(50 mg, 0.151 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하고 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. DMF(2 ml) 중의 1-요오도-2,2-다이메틸-프로판(0.021 ml, 0.159 mmol, 1.05 당량)의 용액을 0 °C에서 선행 용액에 적가하고, 이어서 상기 반응물을 80 °C에서 1일 동안 교반하였다. 추가의 시약들, 1-요오도-2,2-다이메틸-프로판(0.4 ml, 10 당량) 및 tBuOK(19 mg, 0.166 mmol, 1.1 당량)를 가하고 상기 반응물을 80 °C에서 하루 더 교반하였다. 상기 혼합물을 RT로 냉각시키고, 물로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 화합물 158을 예비 TLC[DCM/MeOH, 98/2]에 의한 정제에 의해 수득하였다.

- [1048] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.70 - 7.56 (1 H, d), 6.95 - 6.85 (1 H, d), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.10 - 3.57 (8 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 1.05 (9H, s).
- [1049] MW (calcd): 400.5; MW (obsd): 401.2 (M+1)
- [1050] **본 발명의 화합물**
- [1051] 본 발명에 따른 화합물들을 하기에 개시하는 바와 같이 생성시킬 수 있다.
- [1052] 화합물 1: 9-알릴옥시-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1053] 합성은 상기에 충분히 개시되었다.
- [1054] 화합물 2: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1055] 합성은 상기에 충분히 개시되었다.
- [1056] 화합물 3: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1057] 상기 화합물을 중간체 11 및 피리딘-4-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1058] 화합물 4: 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴.
- [1059] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-시아노페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1060] 화합물 5: 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴.
- [1061] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-시아노페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1062] 화합물 6: 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴.
- [1063] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-시아노페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1064] 화합물 7: [2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일옥시]-아세트나이트릴.
- [1065] 상기 화합물을 중간체 8 및 브로모-아세트나이트릴을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하며, KI를 실험에 사용하지 않았다.
- [1066] 화합물 8: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1067] 합성은 상기에 충분히 개시되었다.
- [1068] 화합물 9: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(피리딘-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1069] 상기 화합물을 중간체 8 및 피리딘-2-일-메탄올 하이드로클로라이드를 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1070] 화합물 10: 9-(3,5-다이클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1071] 상기 화합물을 중간체 11 및 3,5-다이클로로페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1072] 화합물 11: 9-벤조퓨란-2-일-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1073] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-벤조퓨란-2-일보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1074] 화합물 12: 2-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-

인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터.

[1075] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-(3급-부톡시카보닐)-1H-인돌-2-일보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1076] 화합물 13: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1077]

[1078] 화합물 12(57 mg, 0.11 mmol)를 DCM/TFA(1/1, 2 ml)의 혼합물에 용해시키고 반응물을 RT에서 6 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 증발 건조시켜 TFA 염으로서 화합물 13을 회수하였다.

[1079] (<sup>1</sup>HMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.11 (1 H, d), 7.95 - 7.86 (2 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.43 (1 H, d), 7.15 (1 H, t), 7.10 (1 H, d), 6.71 (1 H, s), 4.31 - 4.25 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.92 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.71 - 3.57 (2 H, m), 3.55 - 3.46 (1 H, m), 3.40 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)

[1080] MW (calcd): 429.5 MW (obsd): 430.5 (M+1)

[1081] 화합물 14: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1082] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메톡시-5-피리딘보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1083] 화합물 15: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1084] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-(트라이플루오로메틸)-피리딘-5-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1085] 화합물 16: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1086] 합성은 상기에 충분히 개시되었다.

[1087] 화합물 17: 9-(5-3급-부틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1088] 상기 화합물을 중간체 8 및 5-(3급-부틸)-3-(클로로메틸)-1,2,4-옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.

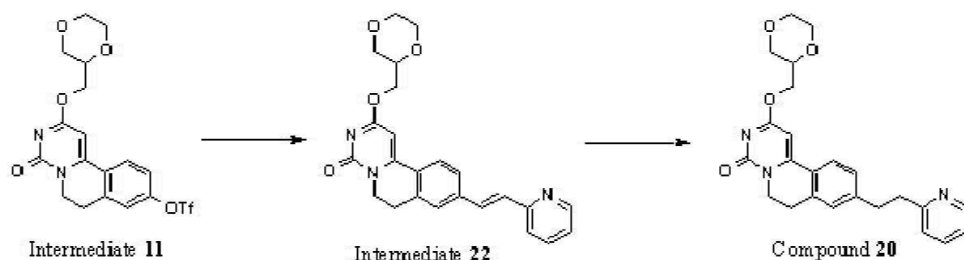
[1089] 화합물 18: 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카복실산 메틸아미드.

[1090] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-(N-메틸아미노카보닐)피리딘-5-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1091] 화합물 19: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜트-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1092] 상기 화합물을 중간체 11 및 펜트-1-인을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1093] 화합물 20: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1094]

[1095] 단계 1: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 22)

[1096] 환저 플라스크를  $N_2$  하에서 중간체 11(50 mg, 0.11 mmol, 1 당량), 2-비닐-피리딘(0.014 ml, 0.13 mmol, 1.2 당량), (DPPF)PdCl<sub>2</sub>.DCM(4.4 mg, 0.0054 mmol, 0.05 당량) 및 TEA(0.03 ml, 0.22 mmol, 2 당량)로 충전하고, 이어서 상기 플라스크를 탈기시켰다. 이어서 DMF(2 ml)를 가하고 반응물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고 증발 건조시키고, 이어서 잔사를 0 내지 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 22 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온을 제공하였다.

[1097] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.66 - 8.59 (1 H, m), 7.74 - 7.53 (4 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.39 (1 H, d), 7.30 - 7.15 (2 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.53 - 3.42 (1 H, m), 3.03 (2 H, m)

[1098] MW (calcd): 417.5; MW (obsd): 418.4 (M+1)

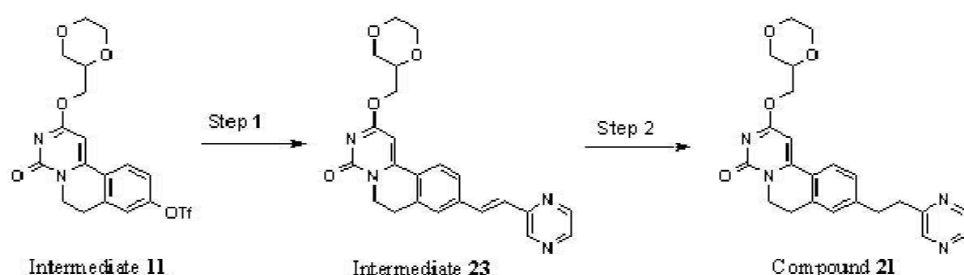
[1099] 단계 2: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 20)

[1100] 환저 플라스크를 중간체 22(45 mg, 0.11 mmol, 1 당량)로 충전하고, PtO<sub>2</sub>(6 mg, 0.025 mmol, 0.23 당량) 및 THF(2 ml)를 가하였다. 상기 시스템을  $N_2$ 로 퍼징한 후에 H<sub>2</sub>로 충전하고 이어서 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 SPE 구아니딘 카트리지를 통해 여과하고 용매를 증발 건조시켰다. 조 생성물을 1 내지 10% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 20을 제공하였다.

[1101] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.58 (1 H, dd), 7.66 - 7.56 (2 H, m), 7.22 (1 H, dd), 7.19 - 7.09 (3 H, m), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.14 (4 H, s), 2.98 (2 H, t)

[1102] MW (calcd): 419.5; MW (obsd): 420.5 (M+1)

[1103] 화합물 21: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피라진-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1104]

[1105] 단계 1: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-((E)-2-피라진-2-일-비닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴



놀린-4-온(중간체 23)

- [1106] 환저 플라스크를 N<sub>2</sub> 하에서 중간체 11(50 mg, 0.11 mmol, 1 당량), 2-비닐-피리딘(0.014 ml, 0.13 mmol, 1.2 당량), (DPPF)PdCl<sub>2</sub>.DCM(4.4 mg, 0.0054 mmol, 0.05 당량) 및 TEA(0.03 ml, 0.22 mmol, 2 당량)로 충전하고, 이어서 상기 플라스크를 탈기시켰다. 이어서 DMF(2 ml)를 가하고 반응물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고 증발 건조시키고, 이어서 잔사를 0 내지 4% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 23 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-((E)-2-피라진-2-일-비닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온을 제공하였다.
- [1107] (<sup>1</sup>H,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.69 (1 H, m), 8.63 - 8.58 (1 H, m), 8.49 (1 H, m), 7.84 - 7.71 (2 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.39 (2 H, m), 4.30 - 4.22 (2 H, m), 4.02 (1 H, dd), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, m)
- [1108] MW (calcd): 418.5; MW (obsd): 419.4 (M+1)
- [1109] 단계 2: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피라진-2-일-에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 21)
- [1110] 환저 플라스크를 중간체 23(38 mg, 0.09 mmol, 1 당량)로 충전하고, PtO<sub>2</sub>(5 mg, 0.021 mmol, 0.23 당량) 및 THF(2 ml)를 가하였다. 상기 시스템을 N<sub>2</sub>로 퍼징한 후에 H<sub>2</sub>로 충전하고 이어서 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 SPE 구아니딘 카트리지를 통해 여과하고 용매를 증발 건조시켰다. 조 생성물을 1 내지 10% MeOH/DCM으로 용출시키면서 실리카젤 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 21을 제공하였다.
- [1111] (<sup>1</sup>H,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.55 (1 H, dd), 8.44 (2 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.22 (1 H, dd), 7.15 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.36 - 4.53 (2 H, m), 4.17 - 4.26 (2 H, m), 3.95 - 4.07 (1 H, m), 3.61 - 3.93 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.17 (4 H, s), 2.99 (2 H, t)
- [1112] MW (calcd): 420.5; MW (obsd): 421.5 (M+1)
- [1113] 화합물 22: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1114] 상기 화합물을 중간체 11 및 5-인돌릴보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1115] 화합물 23: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1116] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메톡시페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1117] 화합물 24: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1118] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-메톡시-5-피리딘보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1119] 화합물 25: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-인다졸-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1120] 상기 화합물을 중간체 11 및 1H-인다졸-5-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1121] 화합물 26: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1122] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-메톡시페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1123] 화합물 27: 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤즈아미드.



- [1124] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-아미노카보닐페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1125] 화합물 28: 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-2-플루오로-벤즈아미드.
- [1126] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-(아미노카보닐)-4-플루오로벤젠보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1127] 화합물 29: N-{3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-페닐}-아세트아미드.
- [1128] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-아세트아미도페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1129] 화합물 30: 9-사이클로프로필에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1130] 상기 화합물을 중간체 11 및 에티닐-사이클로프로판을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1131] 화합물 31: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1132] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-에티닐-사이클로펜탄올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1133] 화합물 32: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리미딘-5-일-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1134] 상기 화합물을 중간체 11 및 5-피리미디닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1135] 화합물 33: 9-사이클로헥스-1-에닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1136] 상기 화합물을 중간체 11 및 사이클로헥센-1-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1137] 화합물 34: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-인돌-5-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1138] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-메틸인돌-5-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1139] 화합물 35: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-메틸-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1140] 상기 화합물을 중간체 11 및 6-메틸피리딘-3-일보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1141] 화합물 36: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-2-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1142] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-에티닐-피리딘을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1143] 화합물 37: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1144] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-메톡시-프로핀을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1145] 화합물 38: 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-펜트-4-인나이트릴.
- [1146] 상기 화합물을 중간체 11 및 펜트-4-인나이트릴을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1147] 화합물 39: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1148] 상기 화합물을 중간체 11 및 프로프-2-인-1-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1149] 화합물 40: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-페닐에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴

놀린-4-온.

- [1150] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-에티닐-4-메톡시-벤젠을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1151] 화합물 41: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-3-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1152] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-에티닐-피리딘을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1153] 화합물 42: 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-N-메틸-벤즈아미드.
- [1154] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-(N-메틸아미노카보닐)페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1155] 화합물 43: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1156] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-메톡시페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1157] 화합물 44: 9-(2-클로로-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1158] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-클로로페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1159] 화합물 45: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1160] 상기 화합물을 중간체 11 및 부트-3-인-1-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1161] 화합물 46: 9-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1162] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-1,5-다이메틸-1H-피라졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1163] 화합물 47: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-메틸-1H-피라졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1164] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-1-메틸-1H-피라졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1165] 화합물 48: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1166] 상기 화합물을 중간체 8 및 5-클로로메틸-3-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1167] 화합물 49: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-모폴린-4-일-페닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1168] 상기 화합물을 염기로서 CsF 및 용매로서 DMF와 함께 중간체 11 및 4-모폴리노페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1169] 화합물 50: 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-4-플루오로-벤즈아미드.
- [1170] 상기 화합물을 염기로서 CsF 및 용매로서 DMF와 함께 중간체 11 및 5-카바모일-2-플루오로벤젠보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1171] 화합물 51: 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-5-플루오로-벤즈아미드.
- [1172] 상기 화합물을 염기로서 CsF 및 용매로서 DMF와 함께 중간체 11 및 3-(아미노카보닐)-5-플루오로벤젠보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1173] 화합물 52: 9-(3,3-다이메틸-부트-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아

이소퀴놀린-4-온.

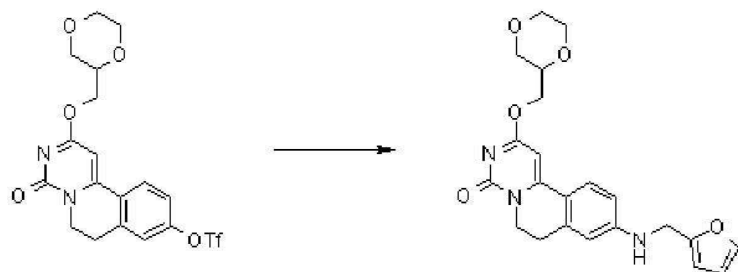
- [1174] 상기 화합물을 중간체 11 및 3,3-다이메틸-부트-1-인을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1175] 화합물 53: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리딘-4-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1176] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-에티닐-피리딘을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1177] 화합물 54: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-아이속사졸-5-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1178] 상기 화합물을 중간체 8 및 5-클로로메틸-3-메틸-아이속사졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1179] 화합물 55: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1180] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메틸-부트-3-인-2-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1181] 화합물 56: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1182] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메톡시-3-피리디닐 보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1183] 화합물 57: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1184] 상기 화합물을 중간체 11 및 칼륨 (시아노메틸)트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1185] 화합물 58: 9-(3,6-다이하이드로-2H-피란-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1186] 상기 화합물을 중간체 11 및 3,6-다이하이드로-2H-피란-4-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1187] 화합물 59: 5-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-피리딘-2-카보나이트릴.
- [1188] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-시아노피리딘-5-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1189] 화합물 60: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-아이소프로폭시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1190] 상기 화합물을 중간체 11 및 6-아이소프로폭시피리딘-3-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1191] 화합물 61:
- [1192] 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1193] 상기 화합물을 중간체 11 및 6-에톡시피리딘-3-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1194] 화합물 62: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-모폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1195] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-2-피리디닐]모폴린을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1196] 화합물 63: 9-(2,3-다이메톡시페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1197] 상기 화합물을 중간체 11 및 2,3-다이메톡시페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1198] 화합물 64: 9-(3-클로로-2-메톡시-피리딘-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-

a]아이소퀴놀린-4-온.

- [1199] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-클로로-2-메톡시피리딘-4-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1200] 화합물 65: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메틸-피리딘-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1201] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메틸피리딘-4-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1202] 화합물 66: 3-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-아이소니코티노나이트릴.
- [1203] 상기 화합물을 중간체 11 및 4-시아노피리딘-3-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1204] 화합물 67: 9-(2,5-다이메톡시-페닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1205] 상기 화합물을 중간체 11 및 2,5-다이메톡시페닐보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1206] 화합물 68: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']바이피리디닐-5'-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1207] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)-2-피리디닐]피페리딘을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1208] 화합물 69: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1209] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-에톡시피리딘-3-보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1210] 화합물 70: 9-(2,6-다이메톡시-피리딘-3-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1211] 상기 화합물을 중간체 11 및 2,6-다이메톡시-3-피리딘보론산을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1212] 화합물 71: 4-[2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-니코티노나이트릴.
- [1213] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-시아노피리딘-4-보론산, 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1214] 화합물 72: 9-3급-부톡시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1215] 상기 화합물을 중간체 11 및 칼륨 3급-부톡시메틸트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1216] 화합물 73: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1217] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-(피롤리딘-1-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)피리딘을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1218] 화합물 74: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(6-피롤리딘-1-일-피리딘-3-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1219] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-(1-피롤리디닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로란-2-일)피리딘을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1220] 화합물 75: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-페닐-옥사졸-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

- [1221] 상기 화합물을 중간체 8 및 2-클로로메틸-5-페닐-옥사졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1222] 화합물 76: 9-(5-3급-부틸-옥사졸-2-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1223] 상기 화합물을 중간체 8 및 5-3급-부틸-2-클로로메틸-옥사졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1224] 화합물 77: 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1225] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1226] 화합물 78: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-에틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1227] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-5-에틸-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1228] 화합물 79: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1229] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-5-메틸-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1230] 화합물 80: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1231] 상기 화합물을 중간체 8 및 3-클로로메틸-5-아이소프로필-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.
- [1232] 화합물 81: 9-사이클로펜틸에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1233] 상기 화합물을 중간체 11 및 에티닐-사이클로펜탄을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1234] 화합물 82: 9-사이클로헥실에티닐-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1235] 상기 화합물을 중간체 11 및 에티닐-사이클로헥산을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1236] 화합물 83: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1237] 상기 화합물을 중간체 11 및 3-메틸-부트-1-인을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1238] 화합물 84: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-헥스-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1239] 상기 화합물을 중간체 11 및 헥스-1-인을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1240] 화합물 85: 9-[3-(벤질-메틸-아미노)-프로프-1-이닐]-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1241] 상기 화합물을 중간체 11 및 벤질-메틸-프로프-2-이닐-아민을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1242] 화합물 86: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-5-메틸-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1243] 상기 화합물을 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 5-메틸-헥스-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1244] 화합물 87: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

- [1245] 상기 화합물을 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 부트-3-인-2-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1246] 화합물 88: 9-사이클로프로필-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1247] 상기 화합물을 중간체 11 및 칼륨 사이클로프로필트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1248] 화합물 89: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1249] 상기 화합물을 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 펜트-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1250] 화합물 90: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1251] 상기 화합물을 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 4-메틸-펜트-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1252] 화합물 91: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1253] 상기 화합물을 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 3-에틸-펜트-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1254] 화합물 92: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-페닐-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1255] 상기 화합물을 염기로서  $Cs_2CO_3$  및 용매로서 MeCN과 함께 중간체 11 및 2-페닐-부트-3-인-2-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1256] 화합물 93: 9-(3-벤질아미노-프로프-1-이닐)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1257] 상기 화합물을 염기로서  $Cs_2CO_3$  및 용매로서 MeCN과 함께 중간체 11 및 벤질-프로프-2-이닐-아민을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1258] 화합물 94: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[(퓨란-2-일메틸)-아미노]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



Intermediate 11

Compound 94

- [1259]
- [1260] 톨루엔(4 ml) 중의 중간체 11(200 mg, 0.433 mmol, 1 당량), 퓨란-2-일메탄아민(0.038 ml, 0.433 mmol, 1 당량) 및  $Cs_2CO_3$ (0.17 g, 0.519 mmol, 1.2 당량)의 현탁액을 30 분간 Ar로 탈기시킨 후에 BINAP(+/-)(16 mg, 0.026 mmol, 0.06 당량) 및  $Pd(OAc)_2$ (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 당량)를 가하였다. 상기 반응물을 65 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, BINAP(+/-)(16 mg, 0.026 mmol, 0.06 당량) 및



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 당량)를 가하고 반응물을 탈기시켰다. 상기 반응물을 80 °C로 하루 더 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, BINAP(+/-) (16 mg, 0.026 mmol, 0.06 당량) 및  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3.88 mg, 0.017 mmol, 0.04 당량)를 가하고 반응물을 탈기시켰다. 상기 반응물을 80 °C로 하루 더 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, DCM으로 희석하고 0.5N 수성  $\text{KHSO}_4$ 로 세척하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층들을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC-MS [ $\text{H}_2\text{O}$  (98→2):MeCN (2→98)/0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ]에 의해 정제시켜 화합물 94를 제공하였다.

- [1261] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.57 - 7.48 (1 H, d), 7.38 (1 H, s), 6.68 - 6.55 (1 H, d), 6.49 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.20 (1 H, s), 4.60 - 4.50 (1 H, m), 4.38 - 4.30 (4 H, m), 4.22 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, t), 2.98 - 2.85 (2 H, m)
- [1262] MW (calcd): 409.4; MW (obsd): 410.2 (M+1)
- [1263] 화합물 95: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1264] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-에틸-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1265] 화합물 96: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[1-(3-메틸-부틸)-1H-피라졸-4-일]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1266] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-(3-메틸부틸)-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1267] 화합물 97: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(5-메틸-퓨란-2-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1268] 상기 화합물을 중간체 11 및 2-메틸퓨란-5-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1269] 화합물 98: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-헥스-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1270] 상기 화합물을 환류 하에서 염기로서  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  및 용매로서 MeCN과 함께 중간체 11 및 헥스-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.
- [1271] 화합물 99: 9-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1272] 상기 화합물을 중간체 11 및 3,5-다이메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1273] 화합물 100: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1274] 상기 화합물을 중간체 11 및 피라졸-4-보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1275] 화합물 101: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1276] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-프로필-1H-피라졸-4-보론산, 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1277] 화합물 102: 2-[2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴.
- [1278] 상기 화합물을 중간체 10 및 2-시아노페닐보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1279] 화합물 103: 2-[2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-4-옥소-6,7-다이하이드로-4H-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-9-일]-벤조나이트릴.

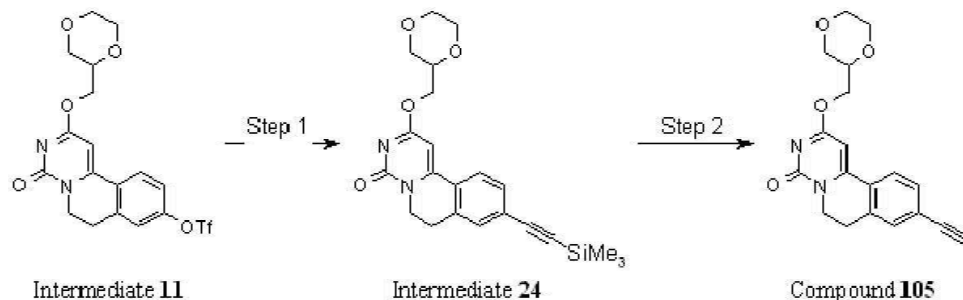
린-9-일]-벤조나이트릴.

상기 화합물을 중간체 9 및 2-시아노페닐보론산 피나콜 에스터를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

화합물 104: 9-(5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일메톡시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

상기 화합물을 중간체 7 및 3-클로로메틸-5-사이클로프로필-[1,2,4]옥사다리아졸을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조한다.

화합물 105: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



단계 1: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-프로프-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온 (중간체 24).

중간체 24 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-프로프-1-이닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온  
를 중간체 11 및 에티닐-트라이메틸-실란을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 합성한다.

<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.66 – 7.61 (1 H, m), 7.47 – 7.43 (1 H, m), 7.42 – 7.38 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.50 – 4.36 (2 H, m), 4.23 – 4.16 (2 H, m), 4.04 – 3.93 (1 H, m), 3.90 – 3.60 (4 H, m), 3.53 – 3.44 (1 H, m), 3.02 – 2.97 (1 H, m), 0.27 (7 H, s)

MW (calcd): 410.5; MW (obsd): 411.4 (M+1)

단계 2: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 105).

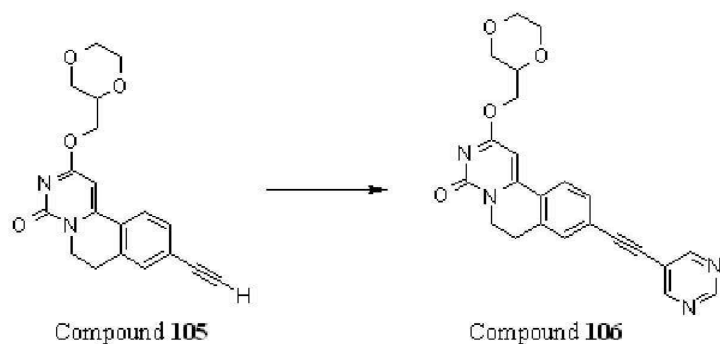
TBAF(4.06 ml, 4.06 mmol, 1.2 당량)를 0 ℃에서 THF(40 ml) 중의 중간체 24(1.39 g, 3.39 mmol, 1 당량)의 용액에 적가하고 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응물을 증발 건조시키고, 잔사를 1N HCl에 재용해시켰다. 수성상을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 0 내지 5% MeOH/DCM으로 용출하면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 105를 제공하였다.

<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.65 (1 H, s), 7.51 – 7.46 (1 H, m), 7.45 – 7.41 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.49 – 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, s), 4.04 – 3.94 (1 H, m), 3.90 – 3.61 (5 H, m), 3.53 – 3.44 (1 H, m), 3.25 (1 H, s), 3.00 (2 H, s)

MW (calcd): 330.3; MW (obsd): 331

화합물 106: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-피리미딘-2-일에티닐-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.





[1294]

[1295] 화합물 105(50 mg, 0.15 mmol, 1 당량)를 DMF(3 ml)에 용해시키고, 5-브로모-피리미딘(47 mg, 0.30 mmol, 2 당량)을 가한 다음 TEA(0.062 ml, 0.44 mmol, 3 당량)를 가하고, 상기 혼합물을 탈기시켰다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mg, 0.0074 mmol, 0.05 당량)를 CuI(6 mg, 0.029 mmol, 0.2 당량)와 함께 가하고, 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발 건조시키고 조 생성물을 0 내지 5% MeOH/DCM으로 용출시키면서, 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 106을 제공하였다.

[1296] 화합물 107: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1297] 상기 화합물을 염기로서 iPr<sub>2</sub>NH 및 용매로서 THF와 함께 중간체 11 및 페닐-프로프-2-이닐-아민을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1298] 화합물 108: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1299] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-피리딘-3-일-프로프-2-인-1-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1300] 화합물 109: 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1301] 상기 화합물을 중간체 11 및 칼륨 사이클로펜톡시메틸트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1302] 화합물 110: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1303] 합성을 상기에 충분히 개시하였다.

[1304] 화합물 111: 9-사이클로프로필에틸닐-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1305] 상기 화합물을 중간체 10 및 에틸닐-사이클로프로판을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

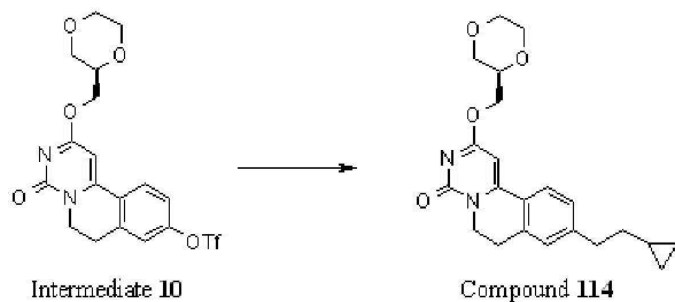
[1306] 화합물 112: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1307] 상기 화합물을 중간체 9 및 3-메틸-부트-1-인을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1308] 화합물 113: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-이미다졸-1-일-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1309] 상기 화합물을 중간체 11 및 1-프로프-2-이닐-1H-이미다졸을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1310] 화합물 114: 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1311]

[1312]

환저 플라스크를 중간체 10(2 g, 4.33 mmol, 1 당량), 중간체 20(1.1 g, 6.5 mmol, 1.5 당량),  $K_2CO_3$ (1.8 g, 13 mmol, 3 당량),  $Pd(OAc)_2$ (19 mg, 0.087 mmol, 0.02 당량), RuPhos(81 mg, 0.173 mmol, 0.04 당량), 톨루엔(30 ml) 및  $H_2O$ (3 ml)로 충전하였다. 상기 혼합물을  $N_2$ 로 탈기시키고, 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, 염수로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 조 생성물을 70 내지 90% EtOAc/H<sub>2</sub>O 용출하면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 114를 제공하였다.

[1313]

$^1H$ ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.72 (2 H, m), 1.59 - 1.49 (2 H, m), 0.77 - 0.64 (1 H, m), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.10 - 0.02 (2 H, m)

[1314]

MW (calcd): 382.5; MW (obsd): 383.4 (M+1)

[1315]

화합물 115: 9-사이클로펜틸옥시메틸-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1316]

상기 화합물을 중간체 10 및 칼륨 사이클로펜톡시메틸트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1317]

화합물 116: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-피리딘-3-일-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1318]

합성을 상기에 충분히 개시하였다.

[1319]

화합물 117: 9-알릴옥시-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1320]

합성을 상기에 충분히 개시하였다.

[1321]

화합물 118: 9-알릴옥시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1322]

합성을 상기에 충분히 개시하였다.

[1323]

화합물 119: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1324]

상기 화합물을 중간체 10 및 중간체 14를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1325]

화합물 120: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-{3-[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-프로프-1-이닐}-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1326]

상기 화합물을 중간체 11 및 프로프-2-인-1-일(피리딘-3-일메틸)아민을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1327]

화합물 121: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-펜틸-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1328]

상기 화합물을 화합물 111을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

[1329] 화합물 122: 9-사이클로프로필에틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

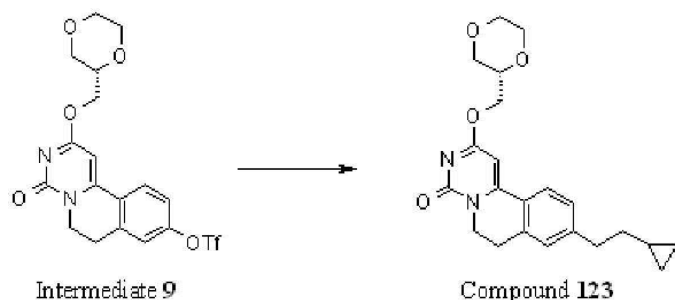
[1330] 중간체 9(13.5 g, 29.20 mmol, 1 당량)를 질소 분위기 하에서 탈기된 DMF(1000 ml) 중에 용해시키고, 에틸 사이클로프로판(3.5 g, 53.00 mmol, 1.8 당량)을 가한 다음 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>(1.11 g, 1.58 mmol, 0.05 당량), CuI(1.9 g, 9.98 mmol, 0.34 당량) 및 TEA(12.5 ml, 89.7 mmol, 3.1 당량)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 3 시간 동안 및 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 진공 하에서 농축시켰다. 이어서 조 생성물을 고온 iPrOH 중에서 연마에 의해 정제시켜 화합물 122를 제공하였다.

[1331] (<sup>1</sup>H,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.59 - 1.48 (1 H, m), 0.98 - 0.81 (4 H, m)

[1332] MW (calcd): 378.4; MW (obsd): 379.4

[1333] ee = 98.3%

[1334] 화합물 123: 9-(2-사이클로프로필-에틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1335]

[1336] 환저 플라스크를 중간체 9(2.08 g, 4.51 mmol, 1 당량), 중간체 20(1.35 g, 7.67 mmol, 1.7 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.87 g, 13.53 mmol, 3 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(20 mg, 0.09 mmol, 0.02 당량), RuPhos(84 mg, 0.18 mmol, 0.04 당량), 톨루엔(30 ml) 및 H<sub>2</sub>O(3 ml)로 충전하였다. 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고 80 °C에서 1.5일 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, 약간 더 많은 시약들, 칼륨 2-사이클로프로필-에틸-트라이플루오로보레이트(0.3 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.02 당량), RuPhos(0.04 당량)를 가하고, 반응물을 탈기시키고 상기 반응물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 RT로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 조 생성물을 80 내지 90% EtOAc/H로 용출하면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 123을 제공하였다.

[1337] (<sup>1</sup>H,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.73 (2 H, m), 1.59 - 1.50 (2 H, m), 0.71 (1 H, s), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)

[1338] MW (calcd): 382.5; MW (obsd): 383.4

[1339] 화합물 124: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일옥시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1340] 상기 화합물을 중간체 9 및 중간체 15를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

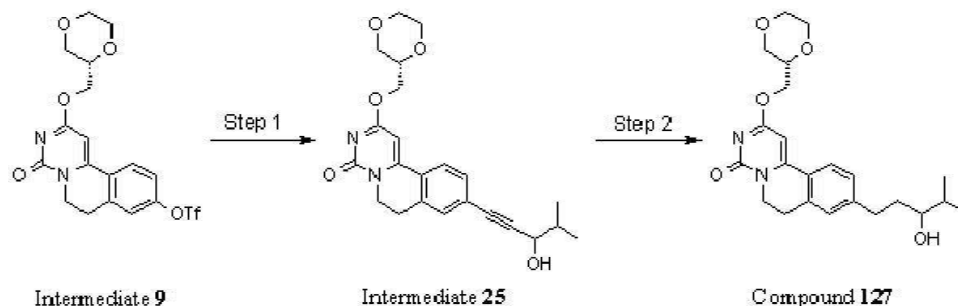
[1341] 화합물 125: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메틸-옥세탄-3-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1342] 상기 화합물을 중간체 9 및 중간체 16를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1343] 화합물 126: 9-(2,2-다이메틸-부틸아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1344] 합성을 상기에 충분히 개시하였다.

[1345] 화합물 127: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1346]

[1347] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 25)

[1348] 중간체 25를 중간체 9, 4-메틸-펜트-1-인-3-올, 염기로서  $iPr_2NH$  및 용매로서 THF를 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1349] ( $^1H$ ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.65 - 7.60 (1 H, d), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.37 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.30 (3 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (6 H, m), 3.68 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 2.10 - 1.95 (1 H, m), 1.93 - 1.80 (1 H, m), 1.15 - 1.00 (6 H, m)

[1350] MW (calcd): 410.5; MW (obsd): 411.2 (M+1)

[1351] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 127)

[1352] 화합물 127을 중간체 25를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

[1353] 화합물 128: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에틸-헥실아미노)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1354] 상기 화합물을 중간체 13 및 2-에틸-헥산알을 사용하여 일반적인 방법 J를 통해 제조한다.

[1355] 화합물 129: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-메톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1356] 상기 화합물을 중간체 6 및 1-브로모-2-메톡시-에탄을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하였으며, KI는 상기 실험에 사용하지 않았다.

[1357] 화합물 130: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-에톡시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

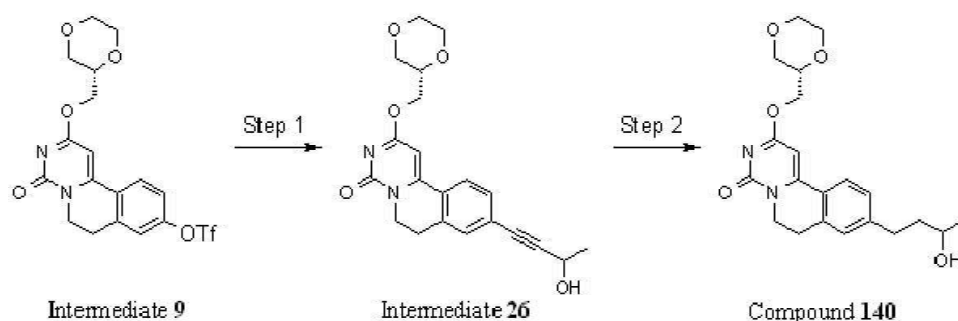
[1358] 상기 화합물을 중간체 6 및 1-브로모-2-에톡시-에탄을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하였으며, KI는 상기 실험에 사용하지 않았다.

[1359] 화합물 131: 9-사이클로프로필메톡시-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1360] 상기 화합물을 중간체 6 및 브로모메틸-사이클로프로판을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하였으며, KI는 상기 실험에 사용하지 않았다.

[1361] 화합물 132: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-플루오로-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

- [1362] 상기 화합물을 중간체 6 및 1-브로모-2-플루오로-에탄을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하였으며, KI는 상기 실험에 사용하지 않았다.
- [1363] 화합물 133: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-메톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1364] 합성을 상기에 충분히 개시하였다.
- [1365] 화합물 134: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-에톡시-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1366] 상기 화합물을 중간체 21 및 1-브로모-2-에톡시-에탄을 사용하여 일반적인 방법 K를 통해 제조한다.
- [1367] 화합물 135: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[3-(2-플루오로-에톡시)-프로프-1-이닐]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1368] 상기 화합물을 중간체 21 및 1-브로모-2-플루오로-에탄을 사용하여 일반적인 방법 K를 통해 제조한다.
- [1369] 화합물 136: 9-(2,2-다이메틸-프로폭시메틸)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1370] 상기 화합물을 120 °C에서 마이크로웨이브에서 20 분간 DME/H<sub>2</sub>O(2/1)의 혼합물 중에서 중간체 9 및 중간체 17을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1371] 화합물 137: 9-사이클로헥실옥시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1372] 상기 화합물을 120 °C에서 마이크로웨이브에서 20 분간 DME/H<sub>2</sub>O(2/1)의 혼합물 중에서 중간체 9 및 칼륨 사이클로헥실옥시메틸트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1373] 화합물 138: 9-사이클로프로필메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1374] 상기 화합물을 120 °C에서 마이크로웨이브에서 20 분간 DME/H<sub>2</sub>O(2/1)의 혼합물 중에서 중간체 9 및 중간체 18을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.
- [1375] 화합물 139: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1376] 상기 화합물을 중간체 6 및 2-브로모메틸-테트라하이드로-피란을 사용하여 일반적인 방법 F를 통해 제조하며, KI는 상기 실험에 사용하지 않았다.
- [1377] 화합물 140: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

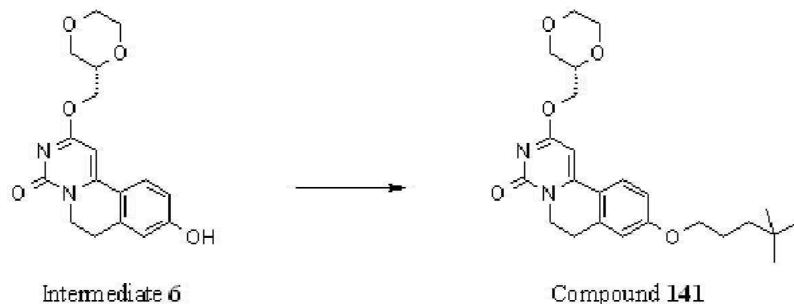


- [1378]
- [1379] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 26)
- [1380] 중간체 26을 중간체 9 및 부트-3-인-2-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조하였으며, 조 생성물을 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1381] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 140)

[1382] 화합물 140을 중간체 26을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조하였다.

[1383] 화합물 141: 9-(4,4-다이메틸-펜틸옥시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



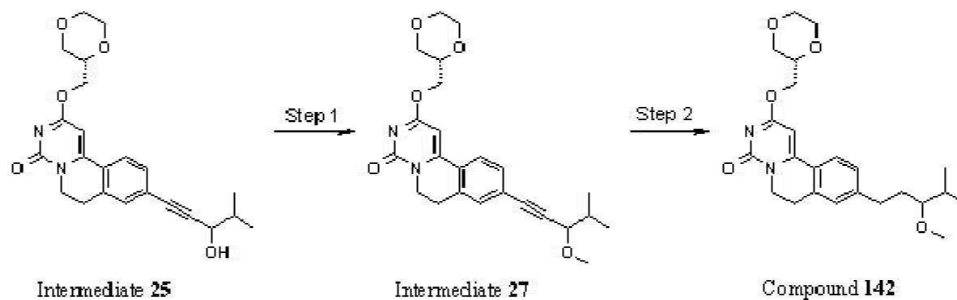
[1384]

[1385] 중간체 6(0.1 g, 0.303 mmol, 1 당량), 4,4-다이메틸-펜탄-1-올(35 mg, 0.303 mmol, 1 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(95 mg, 0.363 mmol, 1.2 당량)를 1,4-다이옥산(5 ml)에 현탁하고 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. DIAD(0.065 ml, 0.333 mmol, 1.1 당량)를 적가하고 상기 반응물을 RT에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 EtOAc로 용출시키면서 예비 TLC에 의해 정제시켜 화합물 141을 제공하였다.

[1386] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, d), 6.95 - 6.82 (1 H, d), 6.77 (1 H, s), 6.27 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.38 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (3 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, t), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 1.85 - 1.70 (2 H, m), 1.40 - 1.30 (2 H, m), 0.92 (9 H, s)

[1387] MW (calcd): 428.5; MW (obsd): 429.2 (M+1)

[1388] 화합물 142: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1389]

[1390] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 27)

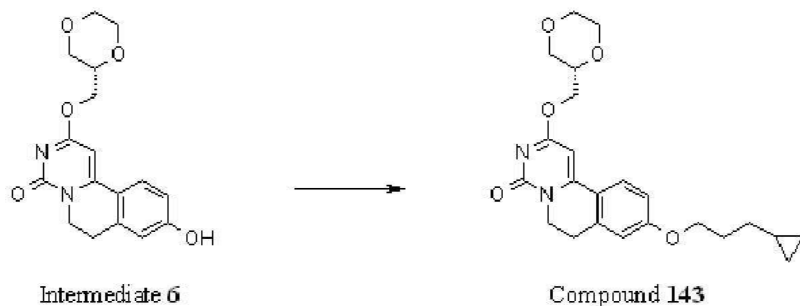
[1391] 중간체 27을 중간체 25를 사용하여 일반적인 방법 H를 통해 제조한다.

[1392] MW(calcd): 424.5; MW(obsd): 425.2(M+1)

[1393] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 142)

[1394] 화합물 142를 중간체 27을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

[1395] 화합물 143: 9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



중간체 6(2.12 g, 2.42 mmol, 1 당량), 4,4-다이메틸-펜탄-1-올(0.77 g, 7.71 mmol, 1.2 당량) 및  $\text{PPh}_3$ (2.02 g, 7.71 mmol, 1.2 당량)를 1,4-다이옥산(50 ml)에 현탁하고 상기 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 탈기시켰다. DIAD(1.56 ml, 7.71 mmol, 1.1 당량)를 적가하고 상기 반응물을 RT에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염수로 급냉시키고 EtOAc로 추출하고, 유기상을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 화합물 143을 60 내지 100% EtOAc/H로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 수득하였다.

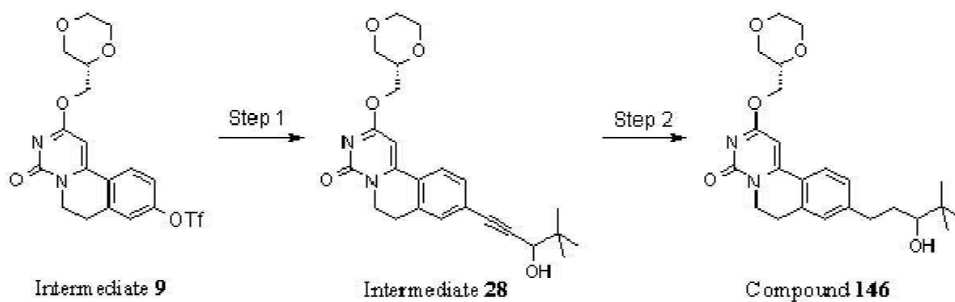
$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.66 - 7.60 (1 H, m), 6.91 - 6.86 (1 H, m), 6.80 - 6.76 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.11 - 4.04 (2 H, m), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.03 - 2.94 (2 H, m), 1.98 - 1.88 (2 H, m), 1.45 - 1.36 (2 H, m), 0.78 - 0.66 (1 H, m), 0.50 - 0.43 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)

MW (calcd): 412.5; MW (obsd): 413.5

화합물 145: 9-사이클로헥실아미노-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

상기 화합물을 중간체 13 및 사이클로헥산온을 사용하여 일반적인 방법 J를 통해 제조한다.

화합물 146: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4,4-다이메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 28)

중간체 28을 중간체 9를 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

MW(calcd): 424.5; MW(obsd): 425.4(M+1)

단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 146)

화합물 146을 중간체 28을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

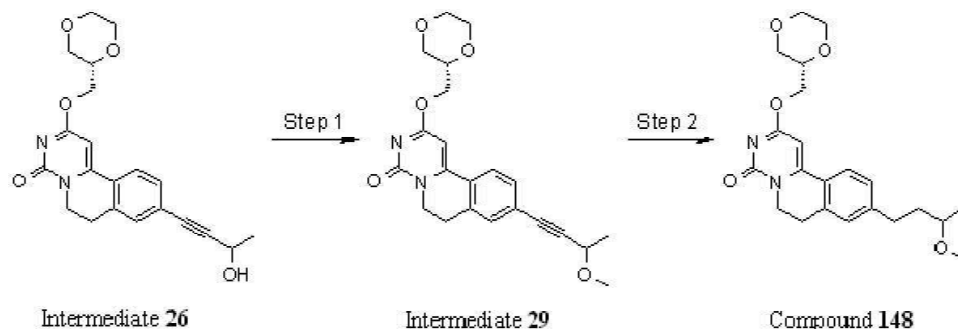
화합물 147: 9-사이클로헥실메톡시메틸-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

상기 화합물을 120 °C에서 마이크로웨이브에서 20 분간 DME/ $\text{H}_2\text{O}$ (2/1)의 혼합물 중에서 중간체 9, 및 중간체 19



를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

- [1411] 화합물 148: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1412]

- [1413] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 29)

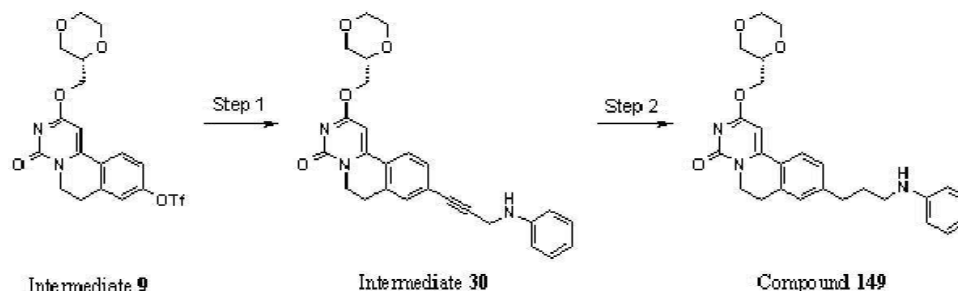
- [1414] 중간체 29를 중간체 26을 사용하여 일반적인 방법 H를 통해 제조한다.

- [1415] MW(calcd): 396.4; MW(obsd): 397.2(M+1)

- [1416] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 148)

- [1417] 화합물 148을 중간체 29를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

- [1418] 화합물 149: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1419]

- [1420] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 30)

- [1421] 중간체 30을 중간체 9 및 페닐-프로프-2-이닐-아민을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

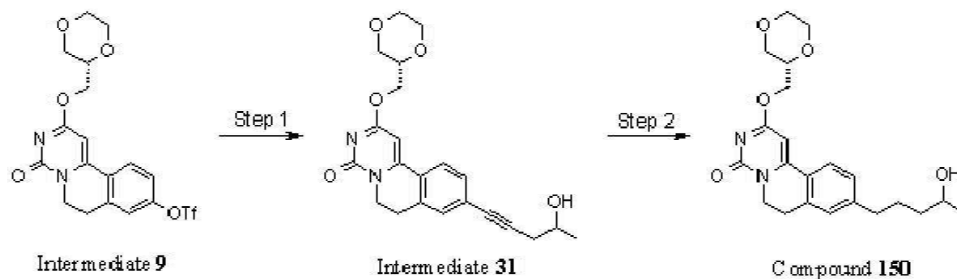
- [1422] MW(calcd): 443.5; MW(obsd): 444.2(M+1)

- [1423] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-페닐아미노-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 149)

- [1424] 화합물 149를 중간체 30을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

- [1425] 화합물 150: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.





단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 31)

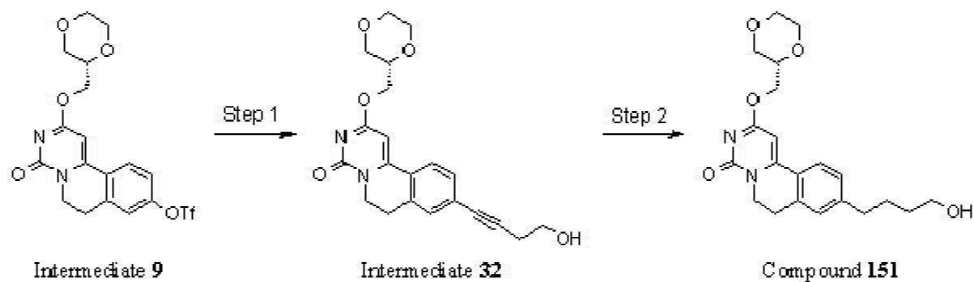
중간체 31을 중간체 9, 펜트-4-인-2-올, 염기로서  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  및 용매로서 THF를 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

MW(calcd): 396.4; MW(obsd): 397.2(M+1)

단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 150)

화합물 150을 중간체 31을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

화합물 151: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 32)

중간체 32를 중간체 9, 부트-3-인-1-올, 염기로서  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  및 용매로서 THF를 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

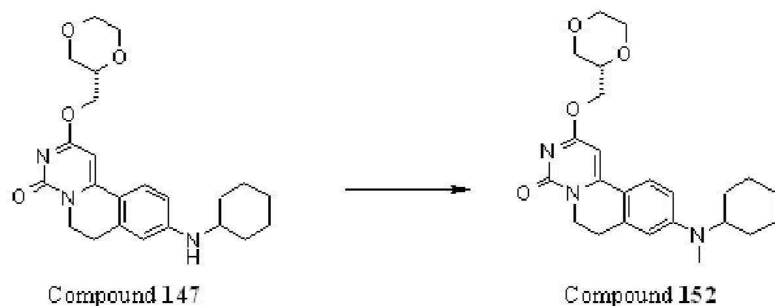
$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.70 - 7.65 (1 H, m), 7.45 - 7.35 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.28 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.90 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (7 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 2.80 - 2.65 (2 H, m), 2.00 - 1.80 (1 H, m)

MW (calcd): 382.4; MW (obsd): 383.2 (M+1)

단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 151)

화합물 151을 중간체 32를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

화합물 152: 9-(사이클로헥실-메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1441]

[1442] MeI(0.007 mg, 0.11 mmol, 1.2 당량)를 DMF(5 ml) 중의 화합물 147(38 mg, 0.092 mmol, 1 당량) 및 NaH(6 mg, 0.15 mmol, 1.6 당량)에 가하고 상기 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. NaH(6 mg, 0.15 mmol, 1.6 당량) 및 MeI(0.07 mg, 0.11 mmol, 1.2 당량)를 조금 더 상기 반응 혼합물에 가하고 추가로 2 일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 염수로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 상기 잔사를 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 화합물 152를 제공하였다.

[1443] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.57 - 7.50 (1 H, m), 6.71 (1 H, d), 6.53 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 4.51 - 4.33 (2 H, m), 4.26 - 4.14 (2 H, m), 4.06 - 3.93 (1 H, m), 3.92 - 3.56 (6 H, m), 3.56 - 3.41 (1 H, m), 3.00 - 2.90 (2 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.04 - 1.63 (2 H, m), 1.60 - 1.31 (5 H, m), 1.28 - 1.08 (1 H, m)

[1444] MW (calcd): 425.5; MW (obsd): 426.4

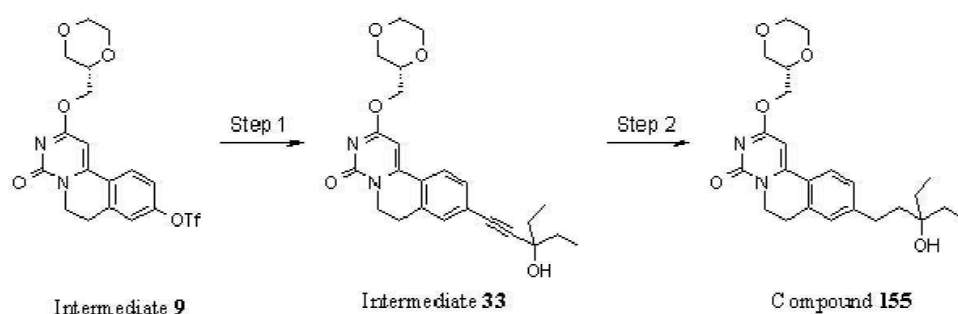
[1445] 화합물 153: 9-(사이클로헥실메틸-아미노)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1446] 상기 화합물을 중간체 13 및 사이클로헥산카브알데하이드를 사용하여 일반적인 방법 J를 통해 제조한다.

[1447] 화합물 154: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미노]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1448] 상기 화합물을 중간체 13 및 테트라하이드로-피란-4-카브알데하이드를 사용하여 일반적인 방법 J를 통해 제조한다.

[1449] 화합물 155: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1450]

[1451] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 33)

[1452] 중간체 33을 중간체 9 및 3-에틸-펜트-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

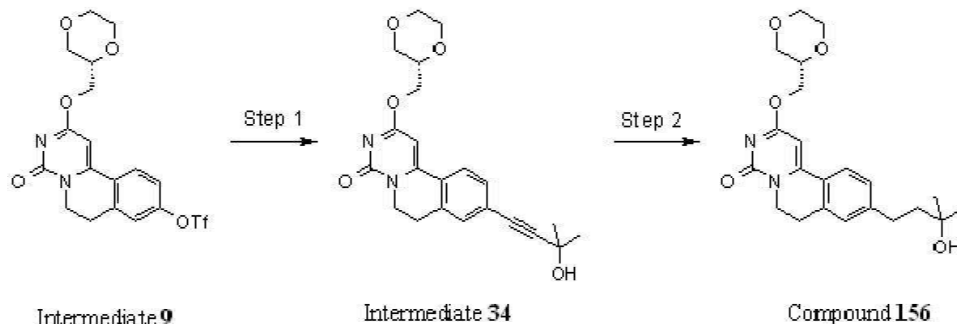
[1453] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.51 - 7.46 (1 H, m), 7.28 - 7.24 (1 H, m), 7.22 - 7.19 (1 H, m), 6.20 (1 H, s), 4.30 - 4.19 (2 H, m), 4.08 - 4.00 (2 H, m), 3.87 - 3.79 (1 H, m), 3.75 - 3.47 (5 H, m), 3.39 - 3.30 (1 H, m), 3.03 (1 H, br. S), 2.88 - 2.80 (2 H, m), 1.746 - 1.56 (4 H, m), 0.97 (6 H, s)

[1454] MW (calcd): 424.5; MW (obsd): 425.5 (M+1)

[1455] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-에틸-3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 155)

[1456] 화합물 155를 중간체 33을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

[1457] 화합물 156: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1458]

[1459] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 34)

[1460] 중간체 34를 중간체 9 및 2-메틸-부트-3-인-2-올을 사용하여 일반적인 방법 H를 통해 제조한다.

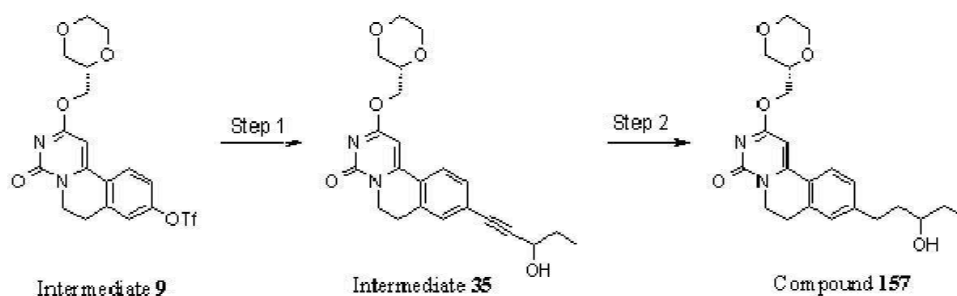
[1461] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.38 - 7.33 (1 H, m), 7.32 - 7.29 (1 H, m), 6.32 (1 H, s), 4.43 - 4.32 (2 H, m), 4.18 - 4.12 (2 H, m), 3.99 - 3.91 (1 H, m), 3.87 - 3.58 (5 H, m), 3.50 - 3.42 (1 H, m), 2.97 - 2.90 (2 H, m), 1.60 (6 H, s)

[1462] MW (calcd): 396.4; MW (obsd): 397.3 (M+1)

[1463] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-3-메틸-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 156)

[1464] 화합물 156을 중간체 34를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.

[1465] 화합물 157: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1466]

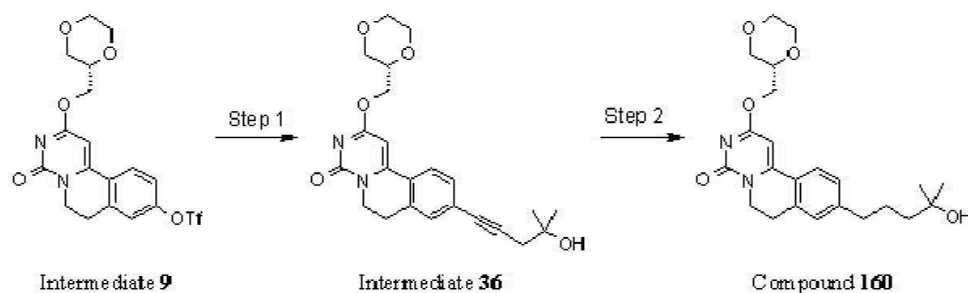
[1467] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 35)

[1468] 중간체 35를 중간체 9 및 펜트-1-인-3-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1469] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.62 - 7.57 (1 H, m), 7.41 - 7.35 (1 H, m), 7.33 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.60 - 4.53 (1 H, m), 4.45 - 4.33 (2 H, m), 4.20 - 4.14 (2 H, m), 4.00 - 3.92 (1 H, m), 3.88 - 3.59 (5 H, m), 3.51 - 3.42 (1 H, m), 2.99 - 2.90 (2 H, m), 1.90 - 1.74 (2 H, m), 1.07 (3 H, t)

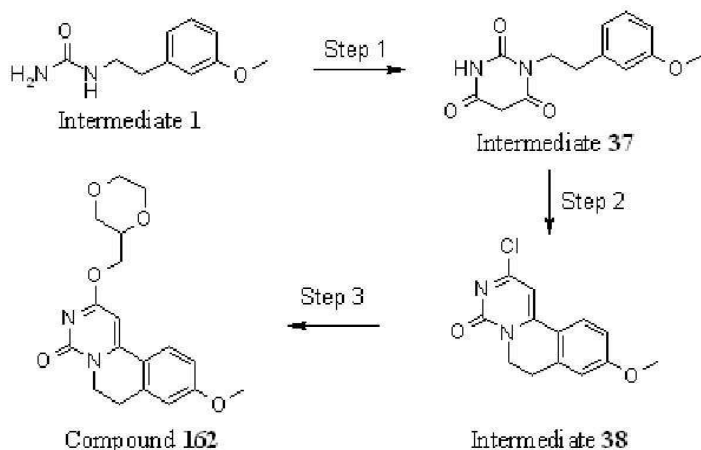
[1470] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-하이드록시-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 157)

- [1471] 화합물 157을 중간체 35를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.
- [1472] 화합물 158: 9-(2,2-다이메틸-프로폭시)-2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1473] 합성을 상기에 충분히 개시하였다.
- [1474] 화합물 159: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1475] 상기 화합물을 중간체 6 및 메탄설폰산 테트라하이드로-피란-4-일메틸 에스터를 사용하여 일반적인 방법 L을 통해 제조한다.
- [1476] 화합물 160: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



- [1477]
- [1478] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 36)
- [1479] 바이알을 중간체 9(0.15 g, 0.324 mmol, 1 당량), 2-메틸-5-트라이메틸실라닐-펜트-4-인-2-올(66 mg, 0.389 mmol, 1.2 당량), CuI(2.5 mg, 0.013 mmol, 0.04 당량), iPr<sub>2</sub>NH(0.41 ml, 2.92 mmol, 9 당량) 및 THF(2 ml)로 충전하였다. 상기 용액을 Ar로 15 분 동안 퍼징하고, Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(11 mg, 0.016 mmol, 0.05 당량)을 TBAF(0.39 ml, 0.39 mmol, 1.2 당량, THF 중의 1M)와 함께 가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 상기 반응물을 80 °C로 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 예비 TLC[DCM/MeOH, 98/2]에 의해 정제시켜 중간체 36 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜트-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온을 제공하였다.
- [1480] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, m), 7.45 - 7.38 (1 H, m), 7.35 (1 H, s), 6.37 (1H, s), 4.50 - 4.30 (2 H, m), 4.28 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.95 - 3.55 (5 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.95 (2 H, m), 2.62 (2 H, s), 1.39 (6 H, s)
- [1481] MW (calcd): 410.5; MW (obsd): 411.4
- [1482] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-4-메틸-펜틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 160)
- [1483] 화합물 160을 중간체 36를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조한다.
- [1484] 화합물 161: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(테트라하이드로-피란-4-일메톡시메틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.
- [1485] 상기 화합물을 중간체 9 및 칼륨 4-(테트라하이드로피라닐메톡시)메틸트라이플루오로보레이트를 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

[1486] 화합물 162: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1487]

[1488] 단계 1: 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-피리미딘-2,4,6-트라이온(중간체 37)

[1489] 나트륨(236 mg, 10.2 mmol, 2 당량)을 탈기된 EtOH(18 ml)에 가하고, 나트륨이 완전히 용해되었을 때, 에틸 말로네이트(1.56 ml, 10.2 mmol, 2 당량)를 가하고 상기 반응물을 1 시간 동안 환류시켰다. 이어서 EtOH(4 ml) 중의 중간체 1(995 mg, 5.12 mmol, 1 당량)을 가하고 반응물을 1일 동안 환류시켰다. 2N 수성 HCl의 첨가 시 목적하는 중간체 37 1-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-피리미딘-2,4,6-트라이온이 침전되었으며, 이를 여과하고 H<sub>2</sub>O로 세척하고 최종적으로 건조시켰다.

[1490] (<sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.27 - 7.18 (1 H, m), 6.84 - 6.72 (3 H, m), 3.92 - 3.83 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.62 (2 H, s), 2.80 - 2.70 (2 H, m)

[1491] MW (calcd): 262.3; MW (obsd): 263.3 (M+1)

[1492] 단계 2: 2-클로로-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 38)

[1493] 중간체 37(920 mg, 3.51 mmol, 1 당량)을 50 °C에서 2 일 동안 POCl<sub>3</sub>(5 ml) 중에서 가열하였다. 휘발성 물질을 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액으로 세척한 후에, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 유기상을 증발시켜 중간체 38 2-클로로-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1494] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.73 - 7.66 (1 H, m), 6.98 - 6.90 (1 H, m), 6.85 - 6.80 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 4.00 - 4.20 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.04 (2 H, m)

[1495] 단계 3: 2-([1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-메톡시-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 162)

[1496] [1,4]다이옥산-2-일-메탄올(42 mg, 0.36 mmol, 2 당량)을 NaH(14 mg, 0.36 mmol, 2 당량, 무기 오일 중의 60%)와 함께 DCM(3 ml)에 용해시켰다. 30 분 후에, 중간체 38(50 mg, 0.18 mmol, 1 당량)을 상기 혼합물에 가하고 반응물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 예비 HPLC-MS에 의해 정제시켜 화합물 162를 제공하였다.

[1497] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.68 - 7.62 (1 H, m), 6.95 - 6.87 (1 H, m), 6.82 - 6.77 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 4.51 - 4.35 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (8 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.04 - 2.94 (2 H, m)

[1498] MW (calcd): 344.4; MW (obsd): 345.0

[1499] 화합물 163: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(옥세탄-3-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1500] 상기 화합물을 중간체 6 및 메탄설폰산 옥세탄-3-일메틸 에스터를 사용하여 일반적인 방법 L을 통해 제조한다.

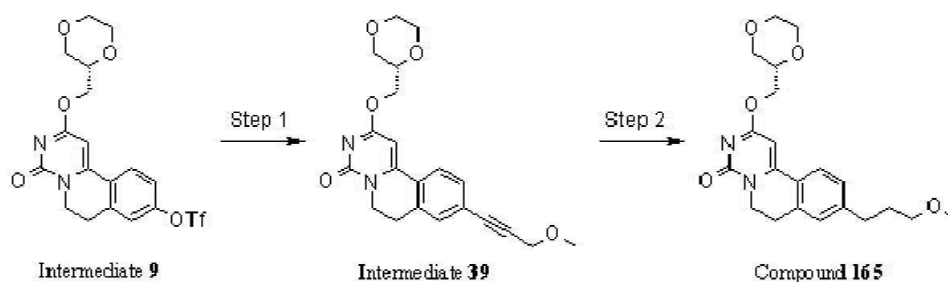
[1501] 화합물 164: 9-(3-사이클로프로필-프로폭시)-2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1502] 1,4-다이옥산 중의 중간체 6(1.15 g, 3.48 mmol, 1 당량) 및 3-사이클로프로판-1-올(0.349 g, 3.48 mmol, 1 당량)의 용액을 아르곤으로 10 분간 탈기시켰다. PPh<sub>3</sub>(1.096 g, 4.18 mmol, 1.2 당량)를 가하고 반응 혼합물을 추가로 5 분 아르곤으로 탈기시켰다. DIAD(0.745 ml, 3.83 mmol, 1.1 당량)를 0 °C에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 3-사이클로프로필프로판-1-올(0.150 mg, 1.49 mmol, 0.43 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(0.30 g, 1.14 mmol, 0.33 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 DIAD(0.350 ml, 1.80 mmol, 5.2 당량)를 가하였다. RT에서 1 시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 조 생성물을 실리카 젤 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 164를 제공하였다.

[1503] (<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.93(1H, d), 6.97-6.92(2H, m), 6.53(1H, s), 4.24-4.23(2H, m), 4.08(2H, t), 4.00(2H, t), 3.98-3.74(3H, m), 3.68-3.57(2H, m), 3.51-3.48(1H, m), 3.37(1H, t), 2.96(2H, t), 1.84-1.80(2H, m), 1.36-1.30(2H, m), 0.81-0.63(1H, m), 0.42-0.39(2H, m), 0.04-0.02(2H, m)

[1504] MW (calcd): 412.5; MW (obsd): 413.0 (M+1)

[1505] 화합물 165: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1506]

[1507] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 39)

[1508] 중간체 39를 중간체 9 및 3-메톡시-프로핀을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조하였다.

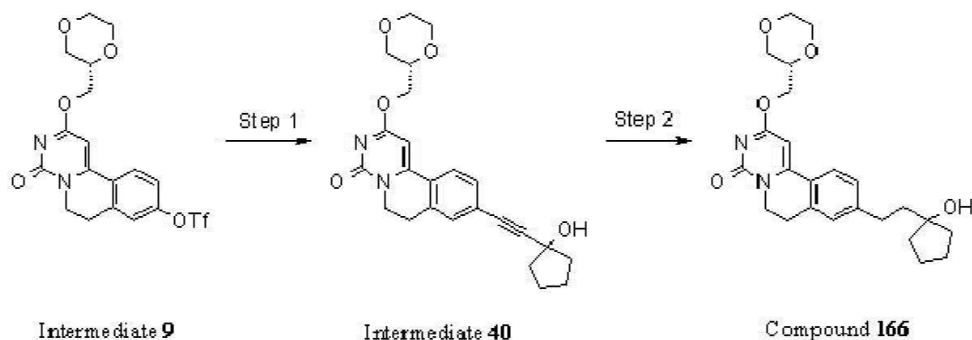
[1509] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.48 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.50 - 4.41 (2 H, m), 4.38 (2 H, s), 4.23 (2 H, t), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.70 (5 H, m), 3.55 - 3.50 (4 H, m), 3.03 (2 H, t)

[1510] MW (calcd): 382.4; MW (obsd): 383.4 (M+1)

[1511] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 165)

[1512] 화합물 165를 중간체 39를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조하였다.

[1513] 화합물 166: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1514]

[1515] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 40)

[1516] 중간체 40을 중간체 9 및 3-메톡시-프로핀을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1517] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.54 (1 H, d), 7.31 (1 H, d), 7.26 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.39 - 4.30 (2 H, m), 4.12 (2 H, t), 3.95 - 3.91 (1 H, m), 3.82 - 3.58 (5 H, m), 3.50 (1 H, m), 3.16 (1 H, s), 2.89 (2 H, t), 2.05 - 1.98 (4 H, m), 1.90 - 1.70 (4H, m)

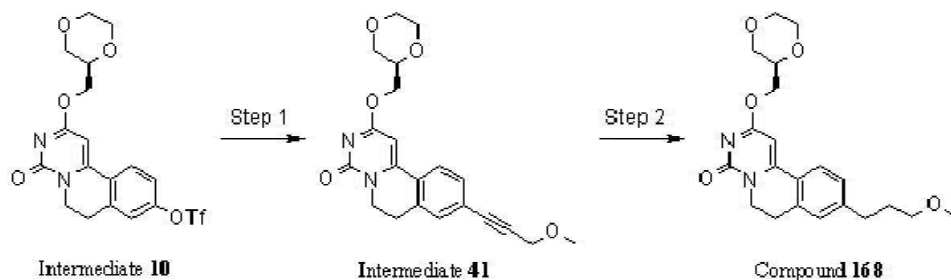
[1518] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 166)

[1519] 화합물 166을 중간체 40을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조하였다.

[1520] 화합물 167: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-하이드록시-테트라하이드로-피란-4-일에틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1521] 상기 화합물을 중간체 10 및 4-에틸-테트라하이드로-피란-4-올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1522] 화합물 168: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1523]

[1524] 단계 1: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로프-1-이닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 40)

[1525] 중간체 41을 중간체 10 및 3-메톡시-프로핀을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

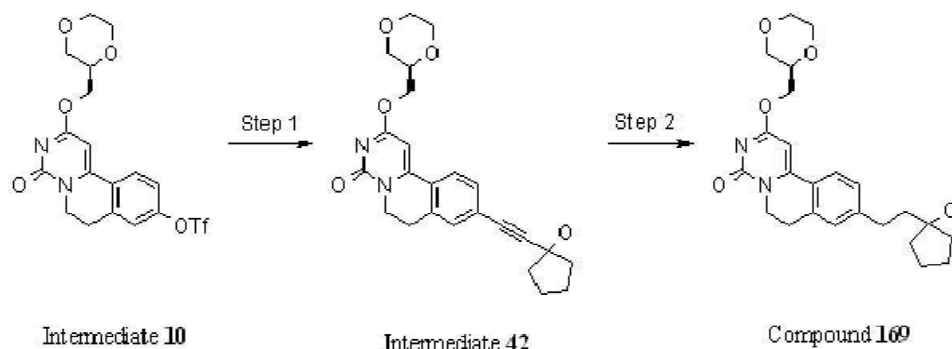
[1526] ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.56(1H,d), 7.48(1H,d), 7.33(1H,s), 6.27(1H,s), 4.32 - 4.27 (2 H, m), 4.23 (2 H, s), 4.08 (2 H, t), 3.88 - 3.85 (1 H, m), 3.76 - 3.49 (5 H, m), 3.40 - 3.34 (4 H, m), 2.90 (2 H, t)

[1527] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(3-메톡시-프로필)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 165)

[1528] 화합물 168을 중간체 41을 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조하였다.

[1529] 화합물 169: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-[2-(1-하이드록시-사이클로펜틸)-에틸]-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.





[1530]

[1531] 단계 1: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(중간체 42)

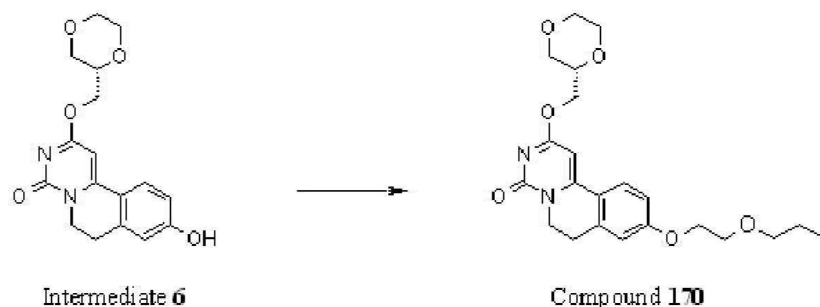
[1532] 중간체 42를 중간체 10 및 1-에티닐-사이클로펜탄올을 사용하여 일반적인 방법 G를 통해 제조한다.

[1533] (<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.47 (1 H, d), 7.25 (1 H, d), 7.20 (1 H, s), 6.22 (1 H, s), 4.32 - 4.24 (2 H, m), 4.05 (2 H, t), 3.88 - 3.85 (1H, m), 3.77 - 3.52 (5 H, m), 3.38 (1H, t), 2.83 (2 H, t), 2.02 - 1.90 (4H, m), 1.85 - 1.67 (4H, m)

[1534] 단계 2: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(1-하이드록시-사이클로펜틸에티닐)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온(화합물 169)

[1535] 화합물 169를 중간체 42를 사용하여 일반적인 방법 I를 통해 제조하였다.

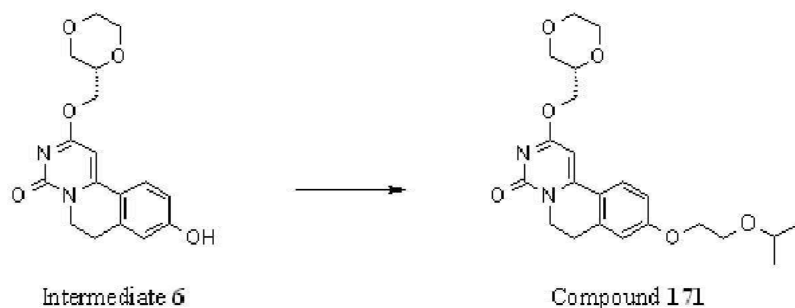
[1536] 화합물 170: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1537]

[1538] 중간체 6(0.15 g, 0.45 mmol, 1 당량), 2-프로폭시-에탄올(63  $\mu$ l, 0.55 mmol, 1.2 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(144 mg, 0.55 mmol, 1.2 당량)을 1,4-다이옥산(5 ml)에 현탁시키고 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. DIAD(0.108 ml, 0.55 mmol, 1.2 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 0.5 당량의 DIAD 및 PPh<sub>3</sub>를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켜 화합물 170을 제공하였다.

[1539] 화합물 171: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



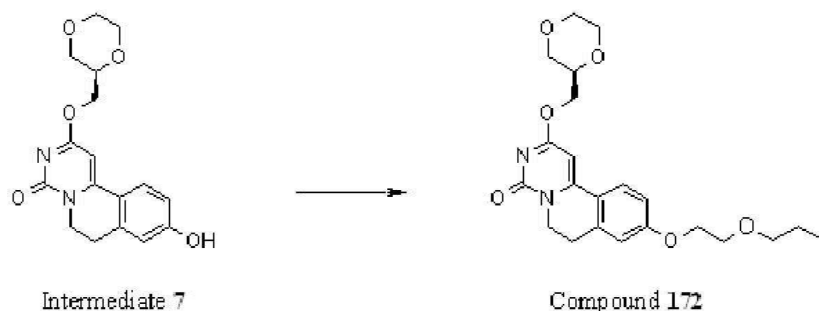
[1540]

[1541]

중간체 6(0.15 g, 0.45 mmol, 1 당량), 2-아이소프로폭시-에탄올(63  $\mu$ l, 0.55 mmol, 1.2 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(144 mg, 0.55 mmol, 1.2 당량)을 1,4-다이옥산(5 ml)에 현탁시키고 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. DIAD(0.108 ml, 0.55 mmol, 1.2 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 5 시간 동안 교반하였다. 0.5 당량의 DIAD 및 PPh<sub>3</sub>를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켜 화합물 171을 제공하였다.

[1542]

화합물 172: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



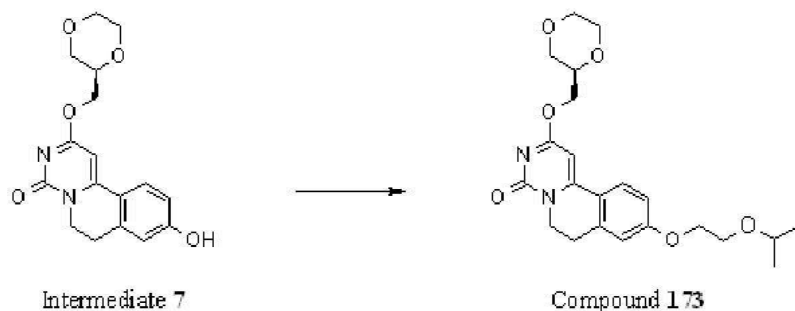
[1543]

[1544]

중간체 7(0.25 g, 0.76 mmol, 1 당량), 2-프로폭시-에탄올(105  $\mu$ l, 0.91 mmol, 1.2 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(238 mg, 0.91 mmol, 1.2 당량)을 1,4-다이옥산(10 ml)에 현탁시키고 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. DIAD(0.180 ml, 0.91 mmol, 1.2 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 0.3 당량의 DIAD 및 PPh<sub>3</sub>를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켜 화합물 172를 제공하였다.

[1545]

화합물 173: 2-((R)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(2-아이소프로폭시-에톡시)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.



[1546]

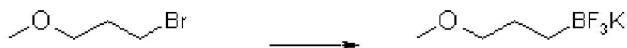
[1547]

중간체 7(0.25 g, 0.76 mmol, 1 당량), 2-프로폭시-에탄올(105  $\mu$ l, 0.91 mmol, 1.2 당량) 및 PPh<sub>3</sub>(238 mg, 0.91 mmol, 1.2 당량)을 1,4-다이옥산(10 ml)에 현탁시키고 상기 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. DIAD(0.180 ml, 0.91 mmol, 1.2 당량)를 가하고 상기 반응물을 RT에서 5 시간 동안 교반하였다. 0.3 당량의 DIAD 및 PPh<sub>3</sub>를 가

하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켜 화합물 173을 제공하였다.

[1548] 화합물 174: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온.

[1549] 단계 1: 칼륨 3-메톡시-프로필-트라이플루오로보레이트



[1550] Intermediate 43

[1551] 환류 냉각기 및 부가 깔때기가 구비된 2-목 환저 플라스크를 N<sub>2</sub> 하에서 Mg(471 mg, 19.20 mmol, 3 당량) 및 Et<sub>2</sub>O(2 ml)로 충전하였다. 한 방울의 순수한 (2-브로모-에틸)-사이클로프로판을 가한 다음 두 방울의 다이브로 모에탄을 가하였다. 일단 첫 번째 기포가 나타났으면, Et<sub>2</sub>O(10 ml) 중의 1-브로모-3-메톡시-프로판(1 g, 6.54 mmol, 1 당량)을 적가하였다. 상기 첨가의 완료 시, 생성 현탁액을 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. N<sub>2</sub>로 퍼 징시킨 별도의 플라스크에서, THF(12 ml) 중의 B(OMe)<sub>3</sub>(1.1 ml, 9.81 mmol, 1.5 당량)로 제조된 용액을 -78 °C 로 냉각시켰다. 상기 용액에, 3-메톡시-프로필 마그네슘 브로마이드 현탁액을 이중 단부 바늘을 통해 적가하였다. 상기 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 RT로 1 시간 동안 가온하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후에, KHF<sub>2</sub>(5.8 ml, 4.5 M, 4.1 당량)의 포화된 수용액을 적가하고 반응 혼합물을 RT로 가온하였다. 30 분 후에, 상기 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 건조된 고체를 고온 아세톤으로 연마하고 여과하여 무기염을 제거하였다. 생성 여액을 농축시키고 고체 잔사를 Et<sub>2</sub>O로 연마하였다. 칼륨 3-메톡시-프로필-트라이플루오로보레이트, 중간체 43을 여과하고 진공 하에서 건조시켰다.

[1552] (<sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.19 - 3.13 (5 H, m), 1.38 - 1.29 (2 H, m), -0.1 - 0.19 (2 H, m)

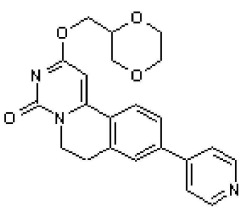
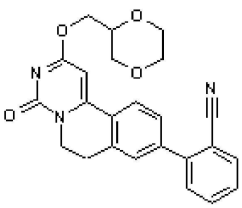
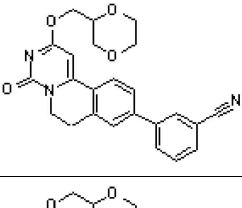
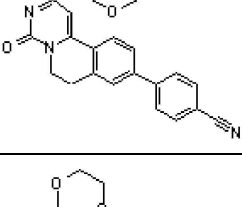
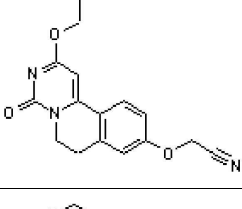
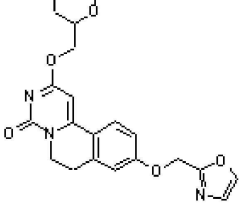
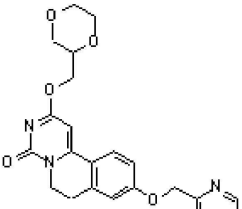
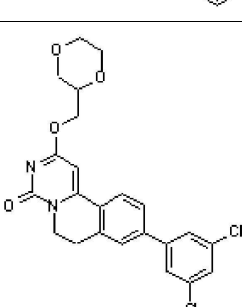
[1553] 단계 2: 2-((S)-1-[1,4]다이옥산-2-일메톡시)-9-(4-메톡시-부틸)-6,7-다이하이드로-피리미도[6,1-a]아이소퀴놀린-4-온

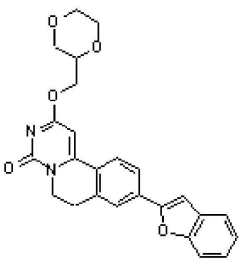
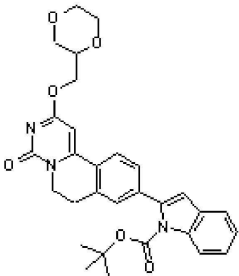
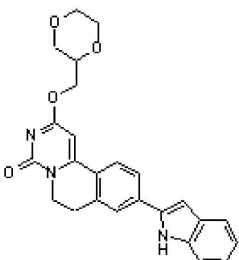
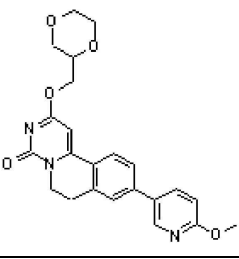
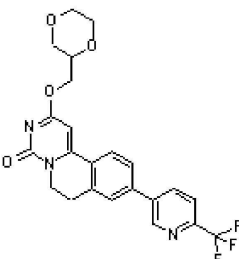
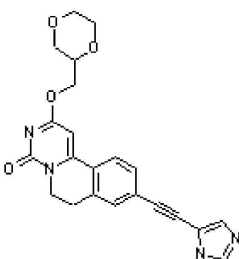
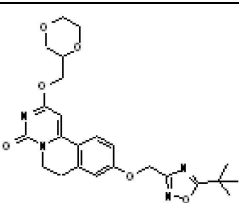
[1554] 화합물 174를 중간체 9 및 43을 사용하여 일반적인 방법 E를 통해 제조한다.

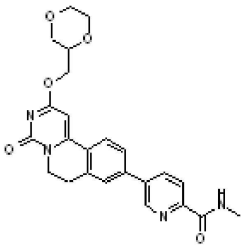
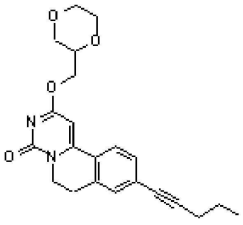
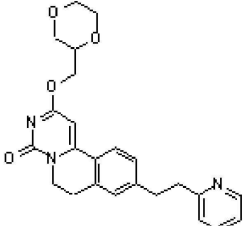
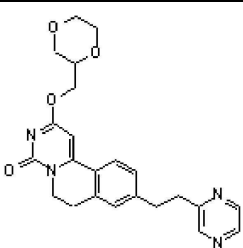
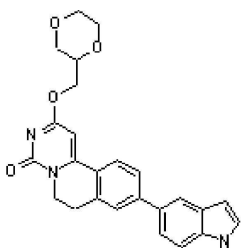
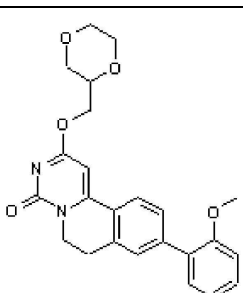
## 표 2

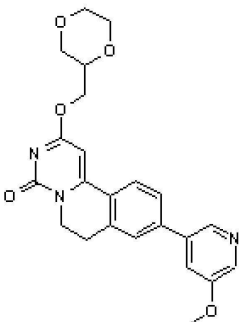
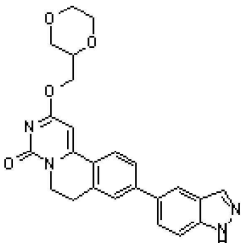
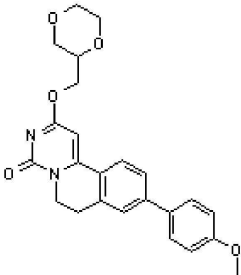
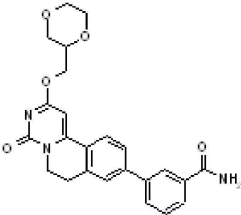
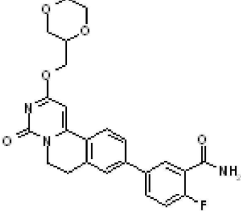
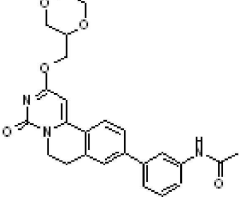
[1555] 본 발명 화합물들의 질량 스펙트럼 데이터

Cpd#	Structures	Name	MW (calc)	MW (obsd)
1		9-Allyloxy-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	370	371
2		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-3-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	391	NA

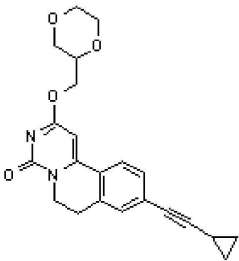
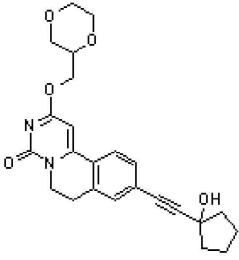
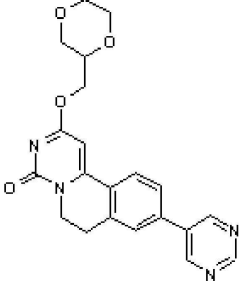
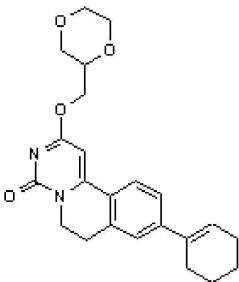
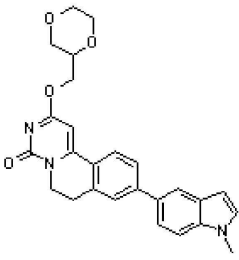
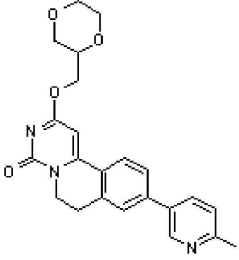
3		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-4-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	391	392
4		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitrile	415	416
5		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitrile	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitrile	415	416
7		[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yloxy]-acetonitrile	369	370
8		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	411	412
9		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(pyridin-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	421	422
10		9-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	458	459

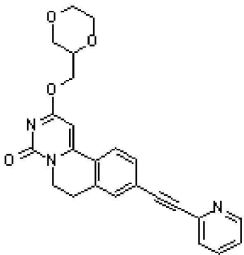
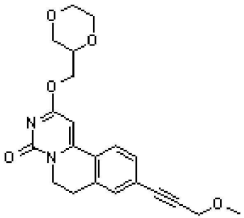
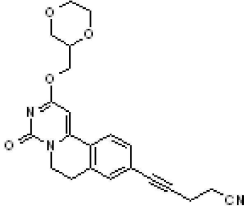
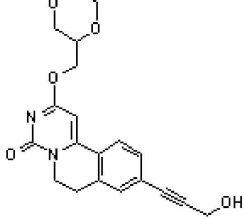
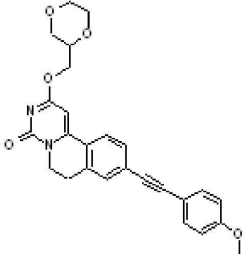
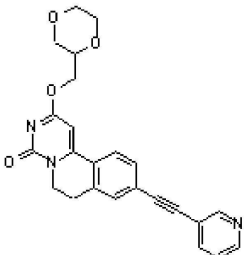
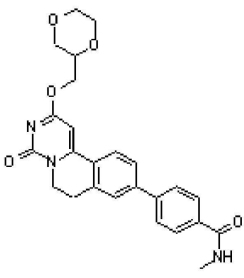
11		9-(2-((1,4)dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	430	NA
12		2-([2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	529	530
13		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	429	430
14		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	421	422
15		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	459	460
16		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylethynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	418	419
17		9-(5-tert-Butyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	468	469

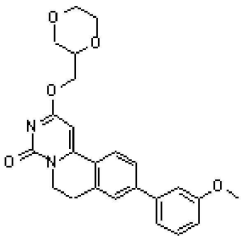
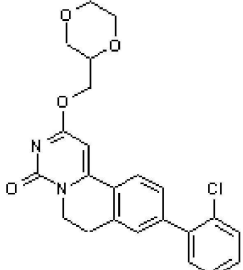
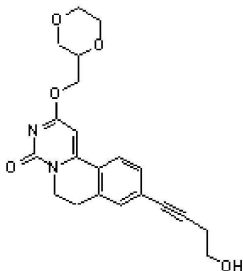
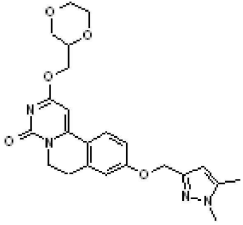
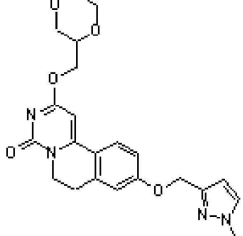
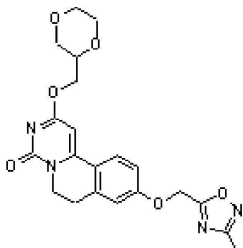
18		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridine-2-carboxylic acid methylamide	448	449
19		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pent-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	380	381
20		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	419	420
21		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrazin-2-yl-ethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	420	421
22		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	429	430
23		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	420	421

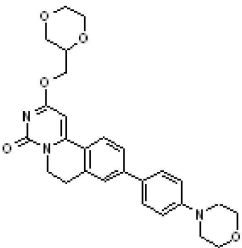
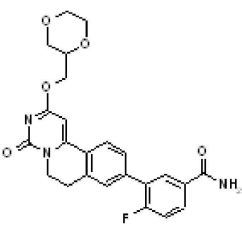
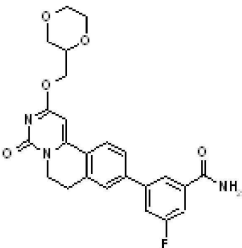
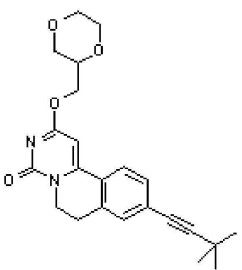
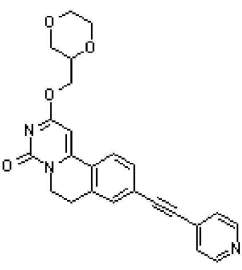
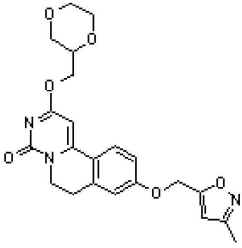
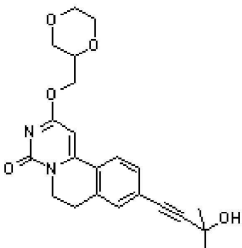
24		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	421	422
25		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-indazol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	430	431
26		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	420	421
27		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzamide	433	434
28		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-2-fluoro-benzamide	451	452
29		N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-phenyl}-acetamide	447	448

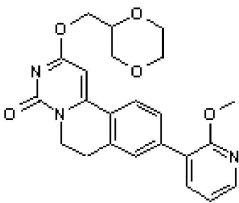
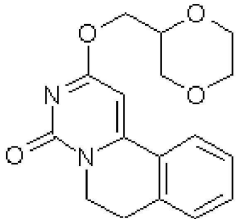
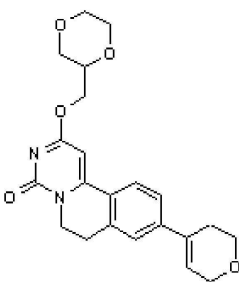
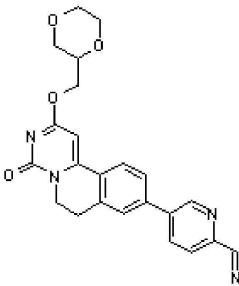
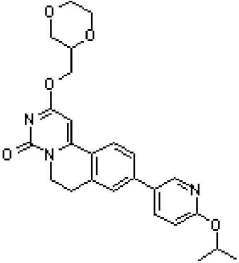
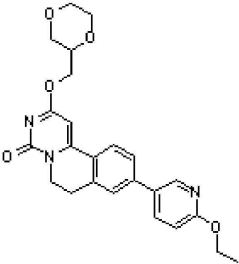


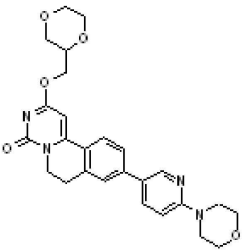
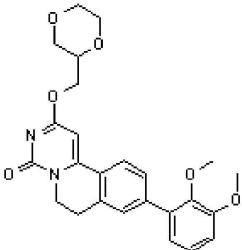
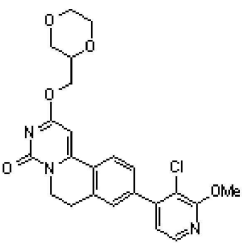
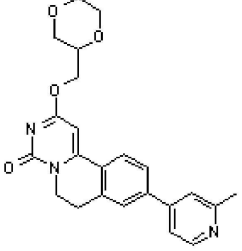
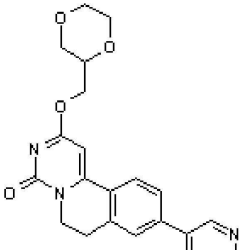
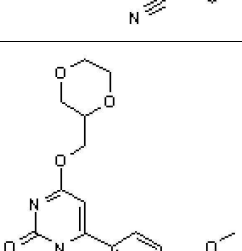
30		9-Cyclopropylethynyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	378	379
31		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-hydroxy-cyclopentylethynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	422	423
32		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-5-yl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	392	393
33		9-Cyclohex-1-enyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	394	395
34		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	443	444
35		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-methyl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	405	406

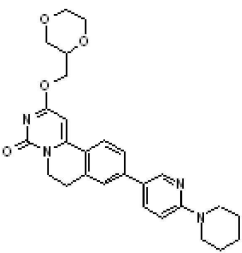
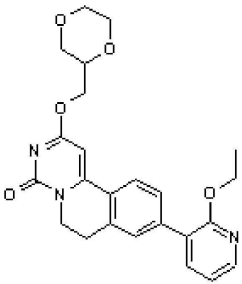
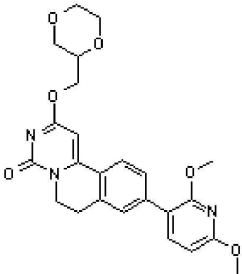
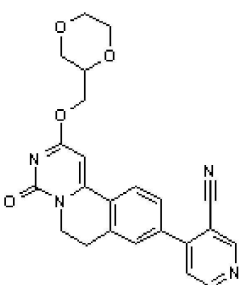
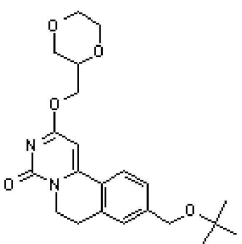
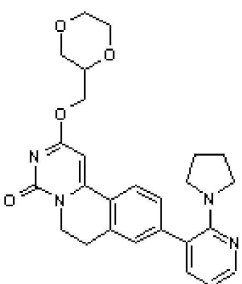
36		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-2-ylethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	415	416
37		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	382	383
38		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pent-4-ynenitrile	391	392
39		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	368	369
40		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-phenylethynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	444	445
41		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-3-ylethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	415	416
42		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-N-methylbenzamide	447	NA

43		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	420	421
44		9-(2-Chloro-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	424	425
45		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	382	NA
46		9-(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	438	439
47		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	424	425
48		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427

49		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-4-fluoro-benzamide	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-5-fluoro-benzamide	451	452
52		9-(3,3-Dimethyl-but-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	394	395
53		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyridin-4-ylethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	415	416
54		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	425	426
55		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	396	397

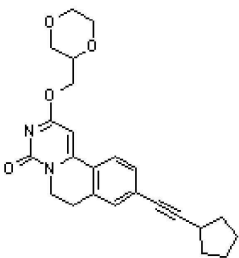
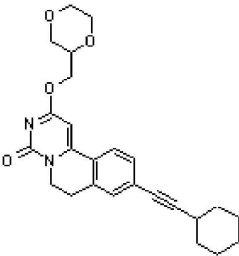
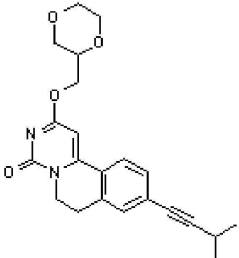
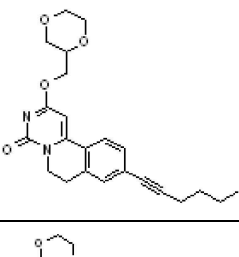
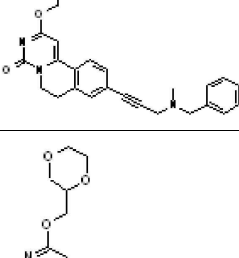
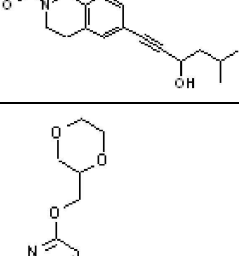
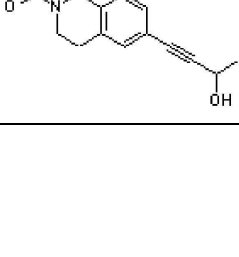
56		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	421	422
57		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	314	NA
58		9-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	396	397
59		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-pyridine-2-carbonitrile	416	417
60		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	449	450
61		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	435	436

62		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	476	477
63		9-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	450	451
64		9-(3-Chloro-2-methoxy-pyridin-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	455	456
65		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methyl-pyridin-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	405	406
66		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-isonicotinonitrile	416	417
67		9-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	450	451

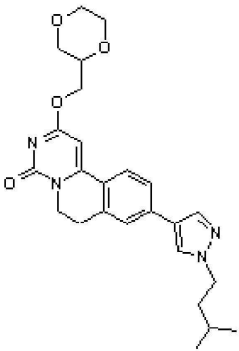
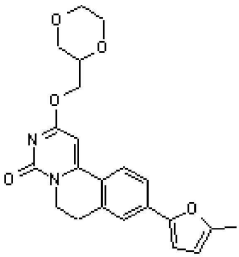
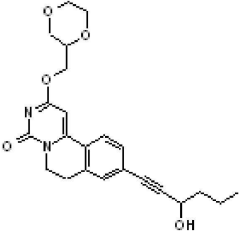
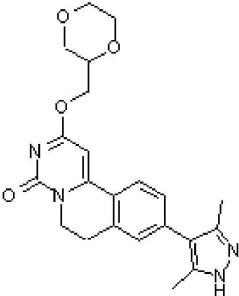
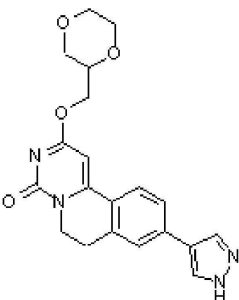
68		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	474	475
69		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-ethoxy-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	435	436
70		9-(2,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	451	452
71		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-nicotinonitrile	416	417
72		9-tert-Butoxymethyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
73		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	460	461

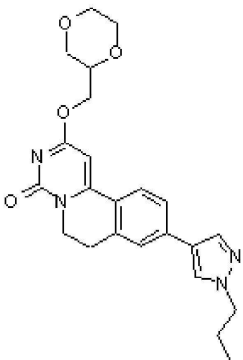
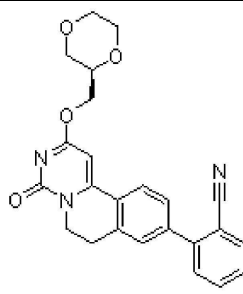
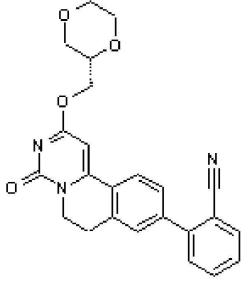
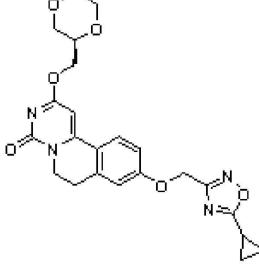
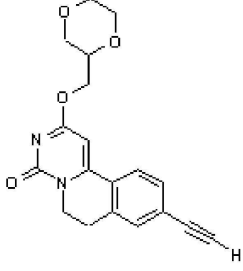
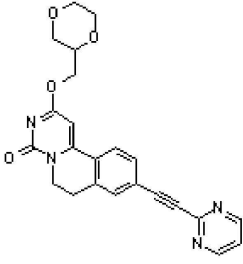


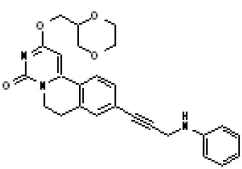
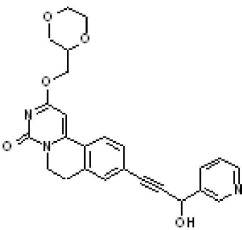
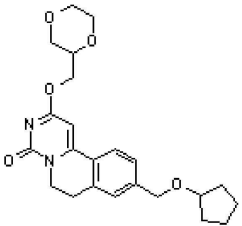
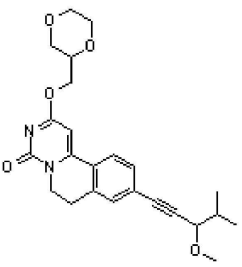
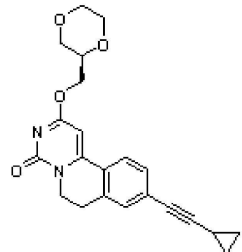
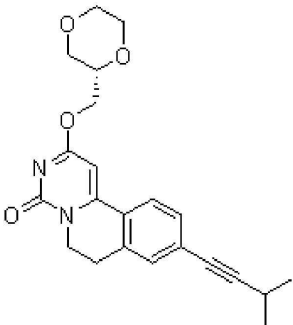
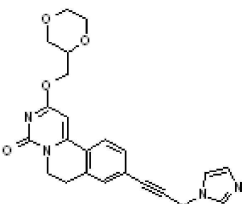
74		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(6-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	460	461
75		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-phenyl-oxazol-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	487	488
76		9-(5-tert-Butyl-oxazol-2-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	467	NA
77		9-(5-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	452	453
78		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	440	441
79		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
80		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	454	455

81		9-(Cyclopentylethynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	406	407
82		9-(Cyclohexylethynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	420	421
83		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	380	381
84		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-hex-1-ynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	394	395
85		9-[3-(Benzyl-methyl-amino)-prop-1-ynyl]-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	471	472
86		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-5-methyl-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	424	425
87		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	382	383

88		9-Cyclopropyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	354	355
89		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	396	397
90		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	410	411
91		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-ethyl-3-hydroxy-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	424	425
92		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-phenyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	458	459
93		9-(3-Benzylamino-prop-1-ynyl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	457	458
94		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	409	410
95		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	408	409

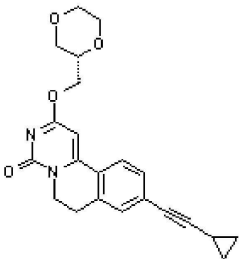
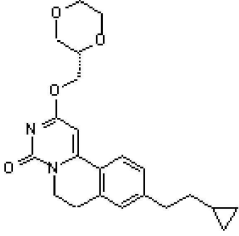
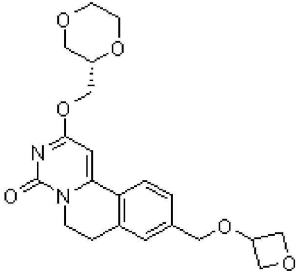
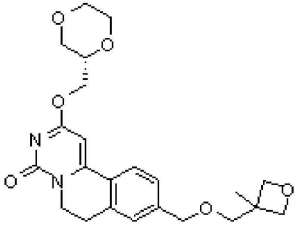
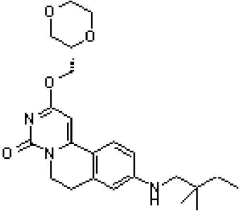
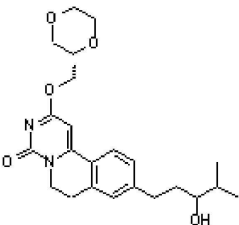
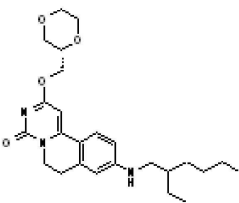
96		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[1-(3-methyl-butyl)-1H-pyrazol-4-yl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	450	451
97		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(5-methyl-furan-2-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	394	395
98		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-hex-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	410	411
99		9-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	408	409
100		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	380	381

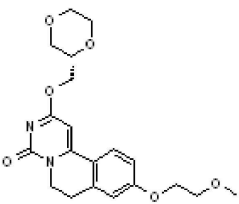
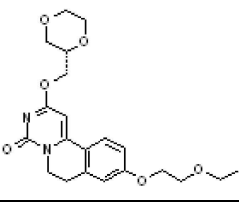
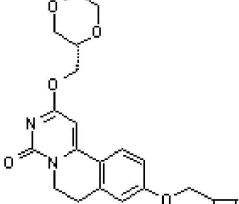
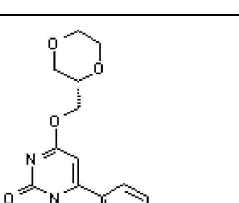
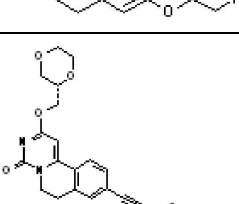
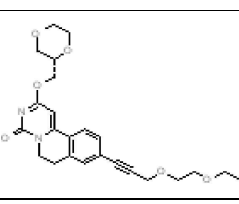
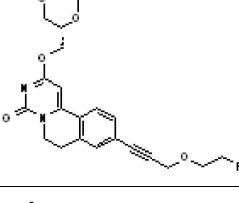
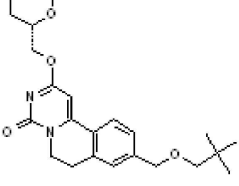
101		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitrile	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-benzonitrile	415	416
104		9-(5-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	452	453
105		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-ethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	338	331
106		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pyrimidin-2-ylethynyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	416	417

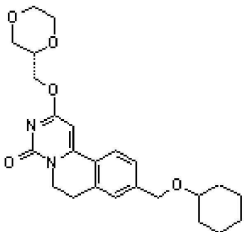
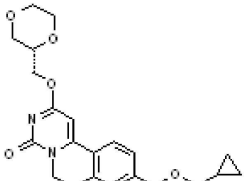
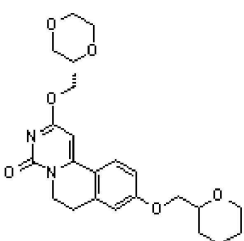
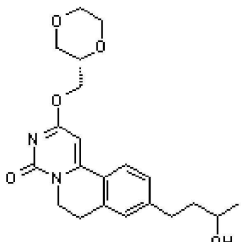
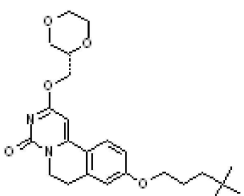
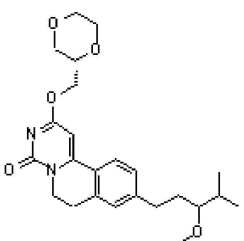
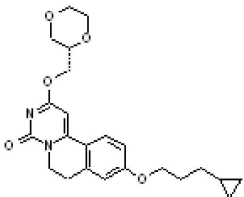
107		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	443	444
108		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	445	446
109		9-Cyclopentylloxymethyl-2-([1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	412	413
110		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pent-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	424	425
111		9-Cyclopropylethynyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-but-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	380	381
113		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	418	419

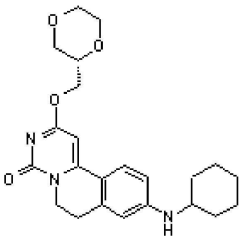
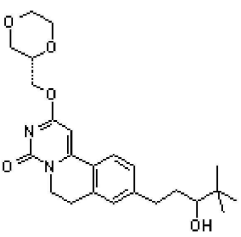
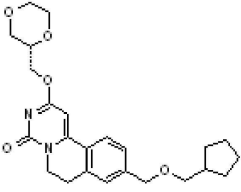
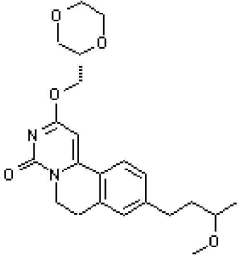
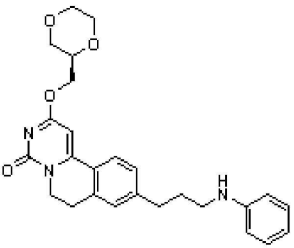
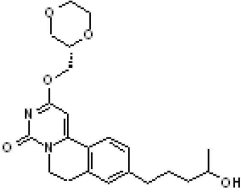
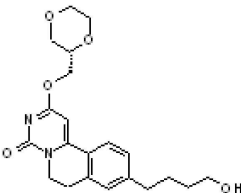
114		9-(2-Cyclopropyl-ethyl)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	382	383
115		9-Cyclopentylloxymethyl-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	412	413
116		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	449	450
117		9-Allyloxy-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	370	371
118		9-Allyloxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	370	371
119		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
120		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-prop-1-ynyl}-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	458	459
121		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-pentyl-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	384	385

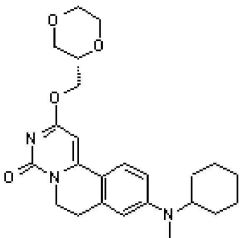
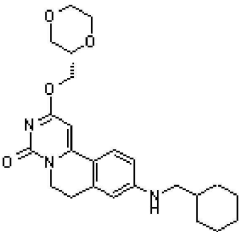
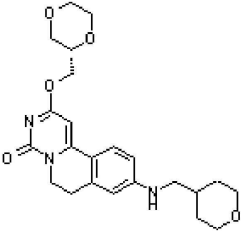
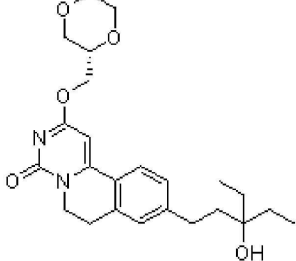
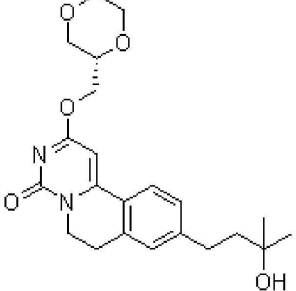
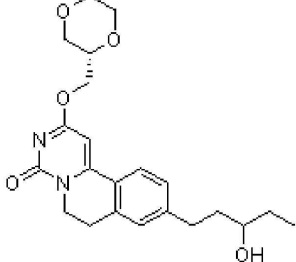


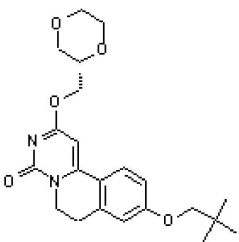
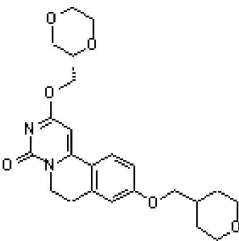
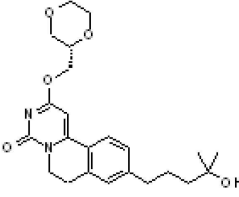
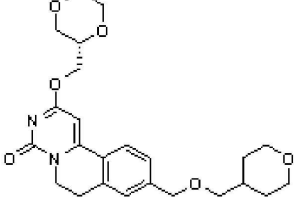
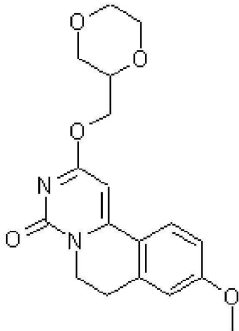
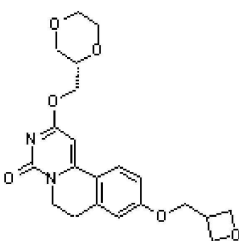
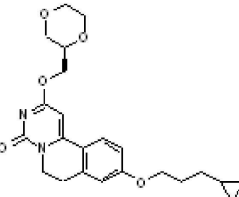
122		9-Cyclopropylethynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	378	379
123		9-(2-Cyclopropyl-ethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	382	383
124		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-yloxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
126		9-(2,2-Dimethyl-butylamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	414	415
128		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-ethyl-hexylamino)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	441	442

129		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-methoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-ethoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	402	403
131		9-Cyclopropylmethoxy-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	384	385
132		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-fluoro-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-methoxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-ethoxy-ethoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[3-(2-fluoro-ethoxy)-prop-1-ynyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	414	415
136		9-(2,2-Dimethyl-propoxymethyl)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	414	415

137		9-Cyclohexyloxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
138		9-Cyclopropylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	398	399
139		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	386	387
141		9-(4,4-Dimethyl-pentyloxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
143		9-(3-Cyclopropyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	412	413

145		9-Cyclohexylamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
147		9-Cyclopentylmethoxymethyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-phenylamino-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
151		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	386	387

152		9-(Cyclohexyl-methyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	425	426
153		9-(Cyclohexylmethyl-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	427	428
155		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-ethyl-3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-hydroxy-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401

158		9-(2,2-Dimethyl-propoxy)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
159		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-4-methyl-pentyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxymethyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	442	443
162		2-([1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-methoxy-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(oxetan-3-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401
164		9-(3-Cyclopropyl-propoxy)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	412	413

165		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	386	387
166		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylethynyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(3-methoxy-propyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	386	387
169		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-[2-(1-hydroxy-cyclopentyl)-ethyl]-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-propoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-isopropoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-propoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	416	417

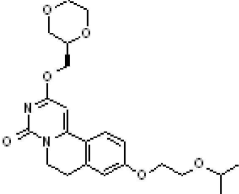
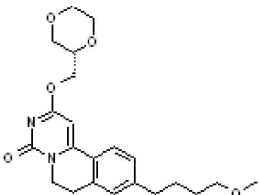
173		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(2-isopropoxy-ethoxy)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmethoxy)-9-(4-methoxy-butyl)-6,7-dihydro-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	400	401

표 3

본 발명 화합물들의 NMR 데이터

[1556]

Cpd#	NMR data (δ)
1	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 6.89 (1 H, dd), 6.78 (1 H, d), 6.26 (1 H, s), 6.13 5.94 (1 H, m), 5.48 - 5.24 (2 H, m), 4.59 (2 H, dt), 4.48 - 4.30 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.10 - 4.02 (1 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.89 - 3.57 (4 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.95 (2 H, t)
2	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.89 (1 H, s), 8.67 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.53 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd), 6.43 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.49 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)
3	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.77 (2 H, br. s.), 7.86 (1 H, d), 7.76 - 7.46 (4 H, m), 6.48 (1 H, br. s.), 4.60 - 4.36 (2 H, m), 4.30 (2 H, br. s.), 4.04 (1 H, br. s.), 3.94 - 3.67 (5 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.15 (2 H, br. s.)
4	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.83 - 7.94 (2 H, m), 7.78 - 7.71 (1 H, m), 7.67 7.53 (4 H, m), 6.48 (1 H, s), 4.53 - 4.43 (2 H, m), 4.34 - 4.27 (2 H, m), 4.07 - 4.01 (1 H, m), 3.93 - 3.67 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.14 (2 H, t)
5	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.90 (1 H, d), 7.87- 7.79(2 H, m), 7.73 - 7.69 (1 H, m), 7.65 - 7.56 (2 H, m), 7.52 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.06 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
6	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.85 - 7.68 (5 H, m), 7.61 (1 H, dd), 7.54 (1 H, d), 6.44 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
7	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.71 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.31 (1 H, s), 4.86 (2 H, s), 4.51 - 4.34 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 3.99 (1 H, m), 3.92 - 3.58 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 (2 H, t)
8	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.72 (1 H, d), 7.68 - 7.60 (1 H, m), 7.18 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.23 (2 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 3.94 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)
9	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.63 (1 H, d), 7.75 (1 H, td), 7.64 (1 H, d), 7.50 (1 H, d), 7.29 - 7.24 (1 H, m), 6.99 (1 H, dd), 6.89 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.29 (2 H, d), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t)
10	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.79 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.49 (3 H, d), 7.40 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (5 H, m), 3.50 (1 H, t), 3.09 (2 H, t)
11	<sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.87 (1 H, d), 7.83 - 7.76 (2 H, m), 7.64 (1 H, d), 7.56 (1 H, d), 7.41 - 7.32 (1 H, m), 7.31 - 7.23 (3 H, m), 7.18 (1 H, s), 6.43 (1 H, s), 4.46 (2 H, br. s.), 4.27 (2 H, t), 4.06 3.96 (1 H, m), 3.97 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 3.11 (2 H, t)



12	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.60 (1 H, d), 7.47 (1 H, dd), 7.42 - 7.35 (2 H, m), 7.336 - 7.26 (1 H, m), 6.68 (1 H, s), 6.44 (1 H, s), 4.54 - 4.40 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.08 3.96 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t), 1.42 (9 H, s)
13	( <sup>1</sup> HDMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.11 (1 H, d), 7.95 - 7.86 (2 H, m), 7.57 (1 H, d), 7.43 (1 H, d), 7.15 (1 H, t), 7.10 (1 H, d), 6.71 (1 H, s), 4.31 - 4.25 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.92 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.71 - 3.57 (2 H, m), 3.55 - 3.46 (1 H, m), 3.40 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
14	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.45 (1 H, d), 7.84 (1 H, dd), 7.79 (1 H, d), 7.56 (1 H, dd), 7.50 - 7.46 (1 H, m), 6.87 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.30 - 4.19 (2 H, m), 4.04 3.98 (4 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
15	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.97 (1 H, d), 8.09 (1 H, dd), 7.83 (2 H, dd), 7.63 (1 H, dd), 7.55 (1 H, s), 6.44 (1 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 3.99 (1 H, tt), 3.91 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
16	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.73 (1 H, d), 7.57 - 7.50 (2 H, m), 7.48 - 7.45 (1 H, m), 7.42 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.28 - 4.23 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.06 (2 H, t)
17	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.03 (1 H, dd), 6.94 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.50 - 4.33 (2 H, m), 4.27 - 4.14 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t), 1.47 (9 H, s)
18	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.80 (1 H, d), 8.32 (1 H, d), 8.16 - 7.96 (2 H, m), 7.85 (1 H, d), 7.65 (1 H, dd), 7.57 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.56 - 4.37 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.01 (1 H, qd), 3.93 - 3.60 (5 H, m), 3.58 - 3.44 (1 H, m), 3.20 - 3.02 (5 H, m)
19	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.36 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.28 - 4.18 (2 H, m), 4.01 (1 H, m), 3.92 - 3.66 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t), 2.45 (2 H, t), 1.68 (2 H, sxt), 1.09 (3 H, t)
20	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.58 (1 H, dd), 7.66 - 7.56 (2 H, m), 7.22 (1 H, dd), 7.19 - 7.09 (3 H, m), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.14 (4 H, s), 2.98 (2 H, t)
21	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.55 (1 H, dd), 8.44 (2 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.22 (1 H, dd), 7.15 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.53 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.07 3.95 (1 H, m), 3.93 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.17 (4 H, s), 2.99 (2 H, t)
22	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, s), 7.79 - 7.67 (2 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.58 - 7.47 (2 H, m), 7.33 (1 H, t), 6.67 (1 H, br. s.), 6.43 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.04 (1 H, td), 3.97 - 3.65 (5 H, m), 3.61 - 3.48 (1 H, m), 3.11 (2 H, t)
23	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.76 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.50 (1 H, s), 7.45 - 7.32 (2 H, m), 7.13 - 7.01 (2 H, m), 6.43 (1 H, s), 4.45 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.63 (8 H, m), 3.52 (1 H, t), 3.08 (2 H, t)
24	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.56 - 8.45 (1 H, m), 8.38 (1 H, d), 7.83 (1 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.42 (1 H, t), 6.45 (1 H, s), 4.54 - 4.36 (2 H, m), 4.31 - 4.23 (2 H, m), 4.05 3.96 (4 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
25	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.17 (1 H, d), 8.01 (1 H, s), 7.78 (1 H, d), 7.72 - 7.60 (3 H, m), 7.57 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.38 (2 H, m), 4.32 - 4.24 (2 H, m), 4.01 (1 H, qd), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
26	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.74 (1 H, d), 7.57 (3 H, d), 7.48 (1 H, s), 7.01 (2 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 3.99 (1 H, dd), 3.92 - 3.60 (8 H, m), 3.50 (1 H, t), 3.06 (2 H, t)
27	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.18 (1 H, s), 7.84 (3 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.64 - 7.55 (2 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.57 - 4.39 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.09 3.98 (1 H, m), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)

28	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.45 (1 H, dd), 7.88 - 7.74 (2 H, m), 7.65 (1 H, d), 7.58 (1 H, s), 7.36 - 7.25 (1 H, m), 6.46 (1 H, s), 4.57 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.03 (1 H, td), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.12 (2 H, t)
29	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.80 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.56 (1 H, s), 7.50 - 7.32 (3 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.11 3.97 (1 H, m), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.11 (2 H, t), 2.26 (5 H, s)
30	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.33 (1 H, s), 6.41 - 6.34 (1 H, m), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.29 - 4.18 (1 H, m), 4.06 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.56 - 1.45 (1 H, m), 1.01 0.83 (4 H, m)
31	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.39 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.53 - 4.38 (2 H, m), 4.31 - 4.17 (2 H, m), 4.02 (1 H, dd), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 2.96 (2 H, m), 2.18 1.75 (7 H, m), 1.29 (1 H, s)
32	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9.32 (1 H, s), 9.04 (2 H, s), 7.90 (1 H, d), 7.66 (1 H, dd), 7.58 (1 H, s), 6.48 (1 H, s), 4.56 - 4.40 (2 H, m), 4.37 - 4.27 (2 H, m), 4.11 3.99 (1 H, m), 3.96 - 3.64 (5 H, m), 3.60 - 3.46 (1 H, m), 3.17 (2 H, t)
33	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.32 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.31 (1 H, t), 4.54 - 4.38 (2 H, m), 4.25 (2 H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, t), 3.03 (2 H, t), 2.45 (2 H, d), 2.29 (2 H, dd), 1.91 - 1.58 (4 H, m)
34	( <sup>1</sup> H,DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.07 (1 H, d), 7.97 (1 H, s), 7.78 - 7.72 (2 H, m), 7.62 - 7.53 (2 H, m), 7.39 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 6.52 (1 H, d), 4.33 - 4.24 (2 H, m), 4.09 (2 H, t), 3.91 - 3.76 (5 H, m), 3.71 - 3.58 (2 H, m), 3.55 - 3.47 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.29 (1 H, s), 3.10 (2 H, t)
35	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.84 (1 H, d), 7.96 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 7.64 (1 H, dd), 7.56 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.47 (1 H, s), 4.55 - 4.40 (2 H, m), 4.37 - 4.23 (2 H, m), 4.04 (1 H, m), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.14 (2 H, t), 2.74 (3 H, s)
36	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.69 (1 H, d), 7.78 - 7.72 (2 H, m), 7.65 - 7.57 (3 H, m), 7.33 (1 H, m), 6.43 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.05 (1 H, s), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.07 (2 H, t)
37	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.47 (1 H, dd), 7.42 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 4.53 - 4.41 (2 H, m), 4.38 (2 H, s), 4.24 (2 H, t), 4.07 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.55 - 3.33 (4 H, m), 3.03 (2 H, t)
38	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.39 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.26 - 4.20 (2 H, m), 4.04 - 3.98 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 2.90 - 2.83 (2 H, m), 2.75 - 2.68 (2 H, m)
39	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.42 (1 H, dd), 7.37 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 (2 H, s), 4.48 - 4.378 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.03 - 3.96 (1 H, m), 3.89 - 3.64 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t)
40	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.50 - 7.44 (3 H, m), 7.41 (1 H, s), 6.94 - 6.84 (2 H, m), 6.35 (1 H, s), 4.45 - 4.36 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.04 - 3.91 (1 H, m), 3.87 - 3.62 (8 H, m), 3.48 (1 H, dd), 7.81 (1 H, d), 7.59 - 7.48 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.41 - 7.33 (3 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.54 - 4.42 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
41	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.78 (1 H, d), 8.59 (1 H, dd), 7.83 (1 H, dt), 7.71 (1 H, d), 7.54 (1 H, dd), 7.49 (1 H, s), 7.39 - 7.25 (1 H, m), 6.40 (1 H, s), 4.51 - 4.33 (2 H, m), 4.30 - 4.16 (2 H, m), 4.07 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t)
42	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.93 (2 H, d), 7.78 (1 H, d), 7.72 - 7.59 (3 H, m), 7.54 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 4.49 - 4.35 (2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.16 - 2.97 (5 H, m)
43	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.81 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.55 (1 H, br. s.), 7.50 - 7.37 (1 H, m), 7.24 (1 H, d), 7.18 (1 H, br. s.), 7.00 (1 H, d), 6.46 (1 H, br. s.), 4.47 (2 H, d), 4.30 (2 H, br. s.), 4.04 (1 H, br. s.), 3.98 - 3.66 (7 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.12 (2 H, br. s.), 1.83 (1 H, br. s.)

44	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.81 (1 H, d), 7.59 - 7.48 (2 H, m), 7.43 (1 H, s), 7.41 - 7.33 (3 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.54 - 4.42 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
45	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.62 (1 H, d), 7.39 (1 H, d), 7.34 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.51 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 3.99 (1 H, td), 3.91 - 3.59 (7 H, m), 3.50 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.74 (2 H, t)
46	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 6.30 (1 H, s), 6.13 (1 H, s), 5.09 (2 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (8 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 2.99 (2 H, t), 2.30 (3 H, s)
47	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.62 (1 H, d), 7.37 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.33 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.12 (2 H, s), 4.47 - 4.34 (2 H, m), 4.23 - 4.143 (2 H, m), 4.02 - 3.89 (4 H, m), 3.88 - 3.59 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.96 (2 H, t)
48	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 6.99 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.33 (2 H, s), 4.47 - 4.35 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t), 2.45 (3 H, s)
49	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.77 (1 H, d), 7.66 - 7.57 (3 H, m), 7.52 (1 H, d), 7.04 (2 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.55 - 4.40 (2 H, m), 4.35 - 4.24 (2 H, m), 4.04 (1 H, dd), 3.97 - 3.66 (9 H, m), 3.54 (1 H, dd), 3.32 - 3.20 (4 H, m), 3.10 (2 H, s)
50	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.06 (1 H, dd), 7.92 - 7.78 (2 H, m), 7.63 (1 H, d), 7.56 (1 H, s), 7.36 - 7.24 (1 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.55 - 4.38 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.13 - 3.99 (1 H, m), 3.95 - 3.65 (5 H, m), 3.54 (1 H, t), 3.11 (2 H, t)
51	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.95 (1 H, t), 7.80 (1 H, d), 7.67 - 7.54 (3 H, m), 7.54 - 7.45 (1 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.52 - 4.35 (2 H, m), 4.31 - 4.19 (2 H, m), 4.09 - 3.96 (1 H, m), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.58 - 3.46 (1 H, m), 3.10 (2 H, t)
52	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, d), 6.38 (1 H, s), 4.52 - 4.39 (2 H, m), 4.26 - 4.16 (2 H, m), 4.04 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.36 (9 H, s)
53	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.72 - 8.64 (2 H, m), 7.75 (1 H, d), 7.59 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.48 - 7.42 (2 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.55 - 4.39 (2 H, m), 4.34 - 4.22 (2 H, m), 4.03 (1 H, dd), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
54	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 6.98 (1 H, dd), 6.89 (1 H, d), 6.31 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.29 - 4.18 (2 H, m), 4.07 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.06 - 2.96 (2 H, m), 2.35 (3 H, s)
55	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.39 - 7.35 (1 H, m), 7.32 (1 H, d), 6.33 (1 H, s), 4.45 - 4.35 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 3.97 (1 H, m), 3.87 - 3.60 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.95 (2 H, t), 1.62 (6 H, s)
56	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.24 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 7.67 (1 H, dd), 7.61 (1 H, dd), 7.54 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd), 6.45 (1 H, s), 4.52 - 4.41 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.02 (4 H, s), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t)
58	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 (1 H, d), 7.43 (1 H, dd), 7.33 (1 H, d), 6.39 (1 H, s), 6.31 (1 H, dt), 4.53 - 4.34 (4 H, m), 4.31 - 4.19 (2 H, m), 4.06 - 3.94 (3 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.62 - 2.50 (2 H, m)
59	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9.02 (1 H, d), 8.09 (1 H, dd), 7.97 - 7.80 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd), 7.59 (1 H, d), 6.48 (1 H, s), 4.56 - 4.38 (2 H, m), 4.36 - 4.25 (2 H, m), 4.03 (1 H, m), 3.95 - 3.63 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.16 (2 H, t)
60	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.43 (1 H, d), 7.86 - 7.74 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd), 7.47 (1 H, d), 6.80 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 5.44 - 5.31 (1 H, m), 4.53 - 4.37 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.92 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.09 (2 H, t), 1.40 (6 H, d)
61	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.44 (1 H, d), 7.84 (1 H, dd), 7.79 (1 H, d), 7.57 (1 H, dd), 7.48 (1 H, d), 6.85 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.54 - 4.37 (4 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.02 (1 H, m), 3.93 - 3.62 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.10 (2 H, t), 1.45 (3 H, t)

62	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.52 (1 H, d), 7.85 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd), 7.47 (1 H, d), 6.75 (1 H, d), 6.42 (1 H, s), 4.52 - 4.38 (2 H, m), 4.32 - 4.22 (2 H, m), 4.06 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.58 (13 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.09 (2 H, s)
63	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.77 (1 H, d), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, d), 7.21 - 7.12 (1 H, m), 6.99 (2 H, ddd), 6.45 (1 H, s), 4.53 - 4.40 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.06 - 3.98 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.92 - 3.63 (8 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
64	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.15 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.45 - 7.40 (1 H, m), 6.91 (1 H, d), 6.46 (1 H, s), 4.54 - 4.40 (2 H, m), 4.29 (2 H, t), 4.11 (2 H, s), 4.07 - 3.98 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (4 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
65	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.62 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 7.67 (1 H, dd), 7.59 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd), 6.46 (1 H, s), 4.54 - 4.38 (2 H, m), 4.33 - 4.24 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.94 - 3.63 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t), 2.68 (3 H, s)
66	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.88 (1 H, s), 8.82 (1 H, d), 7.88 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.61 (1 H, dd), 7.53 (1 H, s), 6.45 (1 H, s), 4.49 - 4.38 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.00 (1 H, ddt), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.13 (2 H, t)
67	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.76 (1 H, d), 7.58 (1 H, dd), 7.50 (1 H, s), 6.88 - 7.03 (3 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (2 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.03 (1 H, m), 3.95 - 3.63 (11 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t)
68	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.50 (1 H, d), 7.74 (2 H, td), 7.55 (1 H, dd), 7.45 (1 H, s), 6.75 (1 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.56 - 4.38 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.58 (9 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.08 (2 H, t), 1.70 (6 H, br. s.)
69	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.21 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 7.66 (2 H, ddd), 7.56 (1 H, s), 7.01 (1 H, dd), 6.45 (1 H, s), 4.54 - 4.39 (4 H, m), 4.28 (2 H, t), 4.03 (1 H, m), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, dd), 3.09 (2 H, t), 1.42 (3 H, t)
70	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.75 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.60 (1 H, dd), 7.52 (1 H, d), 6.47 (1 H, d), 6.43 (1 H, s), 4.53 - 4.39 (2 H, m), 4.33 - 4.23 (2 H, m), 4.03 (6 H, d), 3.94 - 3.64 (5 H, m), 3.59 - 3.48 (2 H, m), 3.08 (2 H, t)
71	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9.00 (1 H, s), 8.87 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.56 (1 H, s), 7.52 - 7.48 (1 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 3.99 (1 H, ddt), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.54 - 3.44 (1 H, m), 3.12 (2 H, t)
72	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.48 (2 H, s), 4.46 - 4.34 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.54 - 3.42 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.30 (9 H, s)
73	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.19 (1 H, dd), 7.69 (1 H, d), 7.38 (2 H, ddd), 7.29 (1 H, d), 6.72 (1 H, dd), 6.40 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.18 - 3.08 (4 H, m), 3.04 (2 H, t), 1.82 - 1.72 (4 H, m)
74	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.51 (1 H, d), 7.75 (2 H, td), 7.56 (1 H, dd), 7.46 (1 H, s), 6.48 (1 H, d), 6.41 (1 H, s), 4.56 - 4.37 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.95 - 3.63 (5 H, m), 3.61 - 3.45 (5 H, m), 3.09 (2 H, t), 2.14 - 1.99 (4 H, m)
75	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 - 7.57 (2 H, m), 7.47 - 7.20 (5 H, m), 7.05 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.26 (2 H, s), 4.47 - 4.32 (2 H, m), 4.23 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.56 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t)
76	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.05 (1 H, dd), 6.96 (1 H, d), 6.75 (1 H, s), 6.31 (1 H, s), 5.18 (2 H, s), 4.53 - 4.34 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.92 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 1.32 (9 H, s)
77	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.00 (1 H, dd), 6.91 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.17 (2 H, s), 4.47 - 4.32 (2 H, m), 4.23 - 4.14 (2 H, m), 3.96 (1 H, qd), 3.89 - 3.58 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 2.97 (2 H, t), 2.29 - 2.17 (1 H, m), 1.30 - 1.24 (4 H, m)

78	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.01 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.47 - 4.30 (2 H, m), 4.24 - 4.13 (2 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.90 - 3.580 (5 H, m), 3.47 (1 H, dd), 3.02 - 2.85 (4 H, m), 1.41 (3 H, t)
79	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.05 (1 H, dd), 6.95 (1 H, d), 6.32 (1 H, s), 5.26 (2 H, s), 4.52 - 4.37 (2 H, m), 4.28 - 4.20 (2 H, m), 4.06 - 3.96 (1 H, m), 3.94 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 2.67 (3 H, s)
80	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.02 (1 H, dd), 6.93 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.22 (2 H, s), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.59 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 3.26 (1 H, dt), 2.99 (2 H, t), 1.43 (6 H, d)
81	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.34 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.53 - 4.37 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.96 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.58 - 3.46 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 2.88 (1 H, m), 2.13 1.97 (2 H, m), 1.90 - 1.56 (6 H, m)
82	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.41 (1 H, d), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.52 - 4.36 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.93 - 3.63 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 2.71 - 2.58 (1 H, m), 1.99 - 1.31 (10 H, m)
83	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.49 - 4.40 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.91 - 3.65 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 2.88 - 2.78 (1 H, m), 1.31 (6 H, d)
84	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.40 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 - 4.38 (2 H, m), 4.26 - 4.18 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (1 H, m), 3.93 - 3.64 (5 H, m), 3.52 (1 H, dd), 3.00 (2 H, t), 2.47 (2 H, t), 1.70 - 1.45 (4 H, m), 0.99 (3 H, t)
85	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.45 (1 H, dd), 7.41 - 7.31 (5 H, m), 7.27 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.49 - 4.34 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (7 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.52 - 3.45 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 2.42 (3 H, s)
86	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.42 (1 H, dd), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.70 - 4.65 (1 H, m), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.00-3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.93 - 1.65 (4 H, m), 1.00 0.97 (6 H, m)
87	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.80 - 4.77 (1 H, m), 4.46 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.01-3.97 (1 H, m), 3.89 - 3.65 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.99 (1 H, d), 1.57 (3 H, d)
88	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.07 (1 H, d), 6.99 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.38 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 (1 H, m), 3.94 - 3.62 (5 H, m), 3.51 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 2.07 - 1.86 (1 H, m), 1.15 - 1.06 (2 H, m), 0.85 - 0.78 (2 H, m)
89	( <sup>1</sup> H,DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.46 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.53 (1 H, d), 4.43 - 4.41 (1 H, m), 4.26 - 4.25 (2 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.87 - 3.40 (7 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.67 - 1.65 (2 H, m), 0.98 (3 H, t)
90	( <sup>1</sup> H,DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.46 (1 H, s), 7.40 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.53 (1 H, d), 4.28 - 4.25 (3 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.85 - 3.38 (7 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.85 - 1.80 (1 H, m), 0.98 (6 H, t)
91	( <sup>1</sup> H,DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (1 H, d), 7.44 (1 H, s), 7.38 (1 H, d), 6.68 (1 H, s), 5.27 (1 H, S), 4.26 - 4.25 (2 H, m), 4.01 (2 H, t), 3.86 - 3.74 (3 H, m), 3.67 - 3.60 (2 H, m) 3.52 - 3.46 (1 H, m), 3.37 - 3.35 (1 H, m), 3.00 (2 H, t), 1.66 - 1.62 (4 H, m), 0.99 (6 H, t)
92	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.71 (2 H, d), 7.66 (1 H, d), 7.47 (1 H, d), 7.43 - 7.32 (4 H, m), 6.38 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.00 - 3.98 (1 H, m), 3.97 - 3.68 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 2.53 (1 H, s), 1.88 (3 H, s)
93	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.43 - 7.29 (7 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.46 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 3.99 - 3.95 (3 H, m), 3.88 - 3.63 (7 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t)

94	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.57 - 7.48 (1 H, d), 7.38 (1 H, s), 6.68 - 6.55 (1 H, d), 6.49 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.20 (1 H, s), 4.60 - 4.50 (1 H, m), 4.38 - 4.30 (4 H, m), 4.22 - 4.15 (2 H, m), 4.03 - 3.93 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, t), 2.98 - 2.85 (2 H, m)
95	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.86 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.70 (1 H, d), 7.51 (1 H, d), 7.42 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.51 - 4.37 (2 H, m), 4.330 - 4.20 (4 H, m), 4.05 - 3.96 (1 H, m), 3.87 (5 H, s), 3.51 (1 H, dd), 3.05 (2 H, t), 1.57 (4 H, t)
96	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.85 (1 H, s), 7.75 (1 H, s), 7.70 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.42 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.27 - 4.18 (4 H, m), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.86 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.05 (2 H, t), 1.88 - 1.79 (2 H, m), 1.69 - 1.59 (1 H, m), 1.00 (6 H, d)
97	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.03 (1 H, d), 7.67 - 7.63 (2 H, m), 7.05 (1 H, d), 6.65 (1 H, s), 6.28 (1 H, dd), 4.30 - 4.23 (2 H, m), 4.04 (2 H, t), 3.89 - 3.75 (3 H, m), 3.63 (2 H, dd), 3.50 (1 H, d), 3.39 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.37 (3 H, s)
98	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.36 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.66 - 4.61 (1 H, m), 4.47 - 4.37 (2 H, t), 4.20 (2 H, t), 4.00 - 3.88 (1 H, m), 3.88 - 3.46 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.99 (2 H, t), 1.90 - 1.89 (1 H, m), 1.81 - 1.77 (2 H, m), 1.57 - 1.54 (2 H, m), 1.00 (3 H, t)
99	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.75 (1 H, d), 7.33 - 7.28 (1 H, m), 7.22 (1 H, s), 6.41 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.29 - 4.23 (2 H, m), 4.05 - 3.97 (1 H, m), 3.85 (5 H, m), 3.54 - 3.47 (1 H, m), 3.07 (2 H, d), 2.36 (6 H, s)
100	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.36 (1 H, br. s.), 8.07 (1 H, br. s.), 7.99 (1 H, d), 7.64 - 7.70 (2 H, m), 6.65 (1 H, s), 4.31 - 4.22 (2 H, m), 4.05 (2 H, t), 3.90 - 3.84 (1 H, m), 3.79 (2 H, td), 3.70 - 3.57 (2 H, m), 3.51 - 3.50 (1 H, m), 3.55 - 3.45 (1 H, m), 3.39 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t)
101	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.85 (1 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.44 - 7.38 (1 H, m), 6.38 (1 H, s), 4.48 - 4.348 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.15 (2 H, t), 4.04 - 3.96 (1 H, m), 3.90 - 3.64 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t), 2.02 - 1.90 (2 H, m), 0.97 (3 H, t)
102	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.91 - 7.80 (2 H, m), 7.71 (1 H, dd), 7.62 - 7.45 (4 H, m), 6.45 (1 H, s), 4.49 - 4.39 (2 H, m), 4.27 (2 H, t), 4.06 - 3.94 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.51 (1 H, dd), 3.11 (2 H, t)
103	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.80 - 7.90 (2 H, m), 7.79 - 7.69 (1 H, m), 7.66 - 7.51 (4 H, m), 6.47 (1 H, s), 4.57 - 4.41 (2 H, m), 4.30 (2 H, t), 4.03 (1 H, dt), 3.95 - 3.64 (5 H, m), 3.53 (1 H, t), 3.14 (2 H, t)
104	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.01 (1 H, dd), 6.91 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 5.18 (2 H, s), 4.47 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.15 (2 H, m), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.61 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.29 - 2.18 (1 H, m), 1.33 - 1.20 (4 H, m)
105	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, s), 7.51 - 7.46 (1 H, m), 7.45 - 7.41 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, s), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.610 (5 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.25 (1 H, s), 3.00 (2 H, s)
106	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9.18 (1 H, s), 8.88 (2 H, s), 7.72 (1 H, d), 7.60 - 7.53 (1 H, m), 7.51 (1 H, d), 6.40 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.58 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.04 (2 H, t)
107	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7.54 (1 H, d), 7.37 (1 H, dd), 7.32 (1 H, s), 7.26 - 7.22 (2 H, m), 6.81 (1 H, t), 6.75 (2 H, dd), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 - 4.17 (4 H, m), 4.00 - 3.91 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.97 (2 H, t)
108	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.36 (1 H, d), 7.89 - 7.65 (3 H, m), 7.62 - 7.55 (3 H, m), 6.44 (1 H, s), 4.51 - 4.38 (2 H, m), 4.26 (2 H, t), 4.00 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.50 (1 H, dd), 3.22 - 3.14 (1 H, m), 3.09 (2 H, t), 1.40 (1 H, t)
110	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 - 7.60 (1 H, d), 7.50 - 7.42 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (2 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.56 - 3.45 (4 H, m), 3.05 - 3.95 (2 H, m), 2.15 - 1.95 (1 H, m), 1.15 - 1 (6 H, t)

111	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.58 (1 H, d), 7.33 (1 H, d), 7.27 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 4.45 - 4.34 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 3.96 (1 H, qd), 3.86 - 3.60 (5 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.94 (2 H, t), 1.46 (1 H, tt), 0.94 - 0.86 (2 H, m), 0.86 - 0.79 (2 H, m)
112	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.14 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.43 - 3.35 (1 H, m), 2.98 (2 H, t), 2.95 - 2.85 (1 H, m), 2.76 - 2.64 (1 H, m), 1.84 - 1.62 (3 H, m), 0.92 (6 H, dd)
113	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 7.44 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 5.00 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.01 (2 H, t)
114	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.72 (2 H, m), 1.59 - 1.49 (2 H, m), 0.77 - 0.64 (1 H, m), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.10 - 0.02 (2 H, m)
115	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.33 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 (2 H, s), 4.47 - 4.35 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 4.07 - 3.93 (2 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.00 (2 H, t), 1.82 - 1.70 (6 H, m), 1.62 - 1.50 (2 H, m)
117	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 6.11 - 6.01 (1 H, m), 5.45 (1 H, dd), 5.34 (1 H, dd), 4.61 (2 H, dd), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.64 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t)
118	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.80 (1 H, d), 6.28 (1 H, s), 6.11 - 6.01 (1 H, m), 5.44 (1 H, m), 5.34 (1 H, dd), 4.61 (2 H, dt), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.89 - 3.63 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t)
119	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 7.31 (1 H, s), 6.41 - 6.38 (1 H, m), 4.61 (2 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 3.99 (3 H, dt), 3.89 - 3.60 (6 H, m), 3.53 - 3.43 (3 H, m), 3.02 (2 H, t), 2.01 - 1.94 (2 H, m), 1.74 - 1.64 (2 H, m)
120	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.62 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, br. s.), 7.73 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.41 (1 H, dd), 7.35 (1 H, s), 7.29 (1 H, d), 6.36 (1 H, s), 4.48 - 4.34 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.03 - 3.93 (3 H, m), 3.89 - 3.61 (7 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.99 (2 H, t)
121	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.10 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.49 - 4.34 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.93 (1 H, m), 3.90 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, t), 2.64 (2 H, t), 1.63 (2 H, m), 1.37 - 1.29 (4 H, m), 0.94 - 0.86 (3 H, m)
122	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.39 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.02 - 3.98 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.59 - 1.48 (1 H, m), 0.98 - 0.81 (4 H, m)
123	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 7.24 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.49 - 4.36 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.03 - 2.95 (2 H, m), 2.81 - 2.73 (2 H, m), 1.59 - 1.50 (2 H, m), 0.71 (1 H, s), 0.49 - 0.42 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)
124	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.69 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.82 - 4.75 (2 H, m), 4.72 - 4.64 (3 H, m), 4.49 (2 H, s), 4.48 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, dd), 4.03 - 3.95 (1 H, m), 3.90 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t)
125	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.69 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.62 (2 H, s), 4.54 (2 H, d), 4.48 - 4.36 (4 H, m), 4.21 (2 H, t), 3.99 (1 H, ddt), 3.90 - 3.61 (5 H, m), 3.58 (2 H, s), 3.49 (1 H, dd), 3.02 (2 H, t), 1.36 (3 H, s)

126	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.50 (1 H, d), 6.63 (1 H, dd), 6.48 (1 H, s), 6.21 (1 H, s), 4.47 - 4.34 (2 H, m), 4.21 - 4.14 (2 H, m), 4.01 - 3.91 (1 H, m), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.98 (2 H, s), 2.90 (2 H, t), 1.36 (2 H, dd), 0.96 (6 H, s), 0.87 (3 H, t)
127	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.61 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.14 (1 H, s), 6.34 (1 H, d), 4.46 - 4.34 (2 H, m), 4.19 (2 H, t), 3.97 (1 H, td), 3.89 - 3.60 (5 H, m), 3.48 (1 H, t), 3.42 - 3.35 (1 H, m), 2.97 (2 H, t), 2.93 - 2.85 (2 H, m), 2.70 (1 H, m), 1.84 - 1.63 (3 H, m), 0.92 (6 H, dd)
128	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.51 (1 H, d), 6.63 (1 H, d), 6.49 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 4.46 - 4.356 (2 H, m), 4.21 - 4.11 (2 H, m), 3.97 (1 H, ddt), 3.88 - 3.62 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 3.10 (2 H, d), 2.91 (2 H, t), 1.61 (1 H, m), 1.47 - 1.26 (8 H, m), 0.97 - 0.88 (6 H, m)
129	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.63 (1 H, d), 6.93 (1 H, dd), 6.82 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 5.30 (1 H, s), 4.47 - 4.36 (2 H, m), 4.22 - 4.14 (4 H, m), 4.03 - 3.94 (1 H, m), 3.88 - 3.628 (7 H, m), 3.53 - 3.453 (4 H, m), 2.97 (2 H, t)
130	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.64 - 7.58 (1 H, m), 6.90 (1 H, dd), 6.80 (1 H, d), 6.29 - 6.24 (1 H, m), 4.46 - 4.32 (2 H, m), 4.22 - 4.12 (4 H, m), 4.01 - 3.90 (1 H, m), 3.88 - 3.54 (9 H, m), 3.46 (1 H, dd), 2.95 (2 H, s), 1.23 (3 H, t)
131	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.60 - 7.67 (1 H, m), 6.93 - 6.86 (1 H, m), 6.78 (1 H, d), 6.29 (1 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.25 - 4.17 (2 H, m), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (7 H, m), 3.53 - 3.44 (1 H, m), 3.01 - 2.93 (2 H, m), 1.37 - 1.227 (1 H, m), 0.73 - 0.65 (2 H, m), 0.42 - 0.34 (2 H, m)
132	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.64 (1 H, d), 6.93 (1 H, s), 6.82 (1 H, d), 6.27 (1 H, s), 4.90 - 4.82 (1 H, m), 4.74 - 4.67 (1 H, m), 4.48 - 4.28 (3 H, m), 4.26 - 4.14 (3 H, m), 4.03 - 3.91 (1 H, m), 3.90 - 3.58 (5 H, m), 3.53 - 3.41 (1 H, m), 3.03 - 2.91 (2 H, m)
133	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.64 (1 H, s), 7.48 - 7.40 (1 H, m), 7.40 - 7.35 (1 H, m), 6.40 - 6.34 (1 H, m), 4.47 (4 H, s), 4.28 - 4.15 (1 H, m), 3.93 - 3.56 (10 H, m), 3.43 (5 H, s), 3.06 - 2.95 (2 H, m)
134	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.65 (1 H, d), 7.47 - 7.41 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.37 - 4.49 (4 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 3.99 (1 H, m), 3.93 - 3.44 (12 H, m), 3.05 - 2.94 (2 H, m), 1.25 (3 H, t)
135	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.66 (1 H, d), 7.47 - 7.42 (1 H, m), 7.40 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.73 - 4.67 (1 H, m), 4.62 - 4.54 (1 H, m), 4.49 (4 H, s), 4.26 - 4.16 (2 H, m), 4.04 - 3.95 (1 H, m), 3.94 - 3.60 (7 H, m), 3.56 - 3.43 (1 H, m), 3.05 - 2.96 (2 H, m)
136	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.68 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.57 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.27 - 4.17 (2 H, m), 4.06 - 3.92 (1 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.09 - 2.96 (2 H, m), 0.97 (9 H, s)
137	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.70 - 7.64 (1 H, m), 7.40 - 7.33 (1 H, m), 7.31 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 4.59 (2 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.27 - 4.16 (2 H, m), 4.07 - 3.94 (1 H, m), 3.93 - 3.59 (5 H, m), 3.57 - 3.44 (1 H, m), 3.45 - 3.34 (1 H, m), 3.08 - 2.96 (2 H, m), 2.05 - 1.90 (2 H, m), 1.82 - 1.71 (2 H, m), 1.48 - 1.18 (6 H, m)
138	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.68 (1 H, d), 7.37 (1 H, d), 7.32 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.58 (2 H, s), 4.51 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.176 (2 H, m), 4.05 - 3.94 (1 H, m), 3.92 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.44 (1 H, m), 3.38 (2 H, d), 3.07 - 2.98 (2 H, m), 1.20 - 1.05 (1 H, m), 0.63 - 0.54 (2 H, m), 0.29 - 0.20 (2 H, m)
139	$^1\text{H,CDCl}_3$ $\delta$ ppm 7.62 (1 H, s), 6.91 (1 H, m), 6.81 (1 H, m), 6.27 (1 H, s), 4.41 (2 H, s), 4.25 - 4.21 (2 H, m), 4.10 - 3.41 (12 H, m), 2.96 (2 H, t), 2.01 - 1.84 (1 H, m), 1.76 - 1.36 (5 H, m)
140	$^1\text{H,DMSO}-d_6$ $\delta$ ppm 7.91 (1 H, d), 7.28 - 7.18 (2 H, m), 6.60 (1 H, s), 4.32 - 4.17 (2 H, m), 4.07 - 3.96 (2 H, m), 3.92 - 3.71 (3 H, m), 3.70 - 3.43 (4 H, m), 3.38 (2 H, m), 3.03 - 2.91 (2 H, m), 2.78 - 2.58 (2 H, m), 1.68 - 1.58 (2 H, m), 1.08 (3 H, d)



141	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 - 7.58 (1 H, d), 6.95 - 6.82 (1 H, d), 6.77 (1 H, s), 6.27 (1 H, s), 4.50 - 4.32 (2 H, m), 4.38- 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (3 H, m), 3.92 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, t), 3.05 - 2.92 (2 H, m), 1.85 - 1.70 (2 H, m), 1.40 - 1.30 (2 H, m), 0.92 (9 H, s)
142	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.13 (1 H, s) 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.40 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 3.99 - 3.97 (1 H, m), 3.87 - 3.65 (5 H, m), 3.49(1 H, t), 3.39 (3 H, s), 3.00 - 2.93 (3 H, m), 2.83 - 2.82 (1 H, m), 2.66 - 2.64 (1 H, m), 1.95 - 1.91 (1 H, m), 1.75 - 1.73 (2 H, m), 0.90 (6 H, t)
143	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 - 7.60 (1 H, m), 6.91 - 6.86 (1 H, m), 6.80 - 6.76 (1 H, m), 6.28 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.17 (2 H, m), 4.11 - 4.04 (2 H, m), 4.02 - 3.95 (1 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.54 - 3.45 (1 H, m), 3.03 - 2.94 (2 H, m), 1.98 - 1.88 (2 H, m), 1.45 - 1.36 (2 H, m), 0.78 - 0.66 (1 H, m), 0.50 - 0.43 (2 H, m), 0.09 - 0.03 (2 H, m)
145	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.47 (1 H, d), 6.55 - 6.48 (1 H, m), 6.40 - 6.34 (1 H, m), 6.18 (1 H, s), 4.47 - 4.33 (2 H, m), 4.22 - 4.12 (2 H, m), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.83 (5 H, dd), 3.53 - 3.43 (1 H, m), 3.40 - 3.28 (1 H, m), 2.89 (2 H, t), 2.13 - 1.98 (2 H, m), 1.86 - 1.73 (2 H, m), 1.73 - 1.63 (1 H, m), 1.50 - 1.11 (5 H, m)
146	( <sup>1</sup> H,DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.95 - 7.87 (1 H, m), 7.29 - 7.19 (2 H, m), 6.60 (1 H, s), 4.54 - 4.44 (1 H, m), 4.29 - 4.21 (2 H, m), 4.07 - 3.97 (2 H, m), 3.91 - 3.72 (3 H, m), 3.70 - 3.54 (2 H, m), 3.54 - 3.43 (1 H, m), 3.43 - 3.34(1 H, m), 3.06 - 2.81 (4 H, m), 2.63 - 2.52 (1 H, m), 1.81 - 1.64 (1 H, m), 1.52 - 1.36 (1 H, m), 0.81 (9 H, s)
147	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.38 - 7.32 (1 H, m), 7.30 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.56 (2 H, s), 4.50 - 4.36 (2 H, m), 4.26 - 4.18 (2 H, m), 4.04 - 3.94 (1 H, m), 3.94 - 3.5994 (4 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.40 (2 H, d), 3.07 - 2.98 (2 H, m), 2.30 - 2.16 (1 H, m), 1.86 - 1.72 (2 H, m), 1.66 - 1.51 (5 H, m), 1.35 - 1.20 (2 H, m)
148	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.18 (1 H, dd), 7.12 (1 H, d), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.00 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.64 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.34 - 3.30 (4 H, m), 2.98 (2 H, t), 2.81 - 2.60 (2 H, m), 1.89 - 1.676 (2 H, m), 1.18 (3 H, d)
149	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7.62 (1 H, d), 7.23 - 7.13 (4 H, m), 6.71 (1 H, t), 6.58 (2 H, d), 6.12 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.08 - 3.98 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (6 H, m), 3.49 (1 H, t), 3.17 (2 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.79 (2 H, t), 2.01 - 1.94 (2 H, m)
150	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (6 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.69 (2 H, t), 1.89 - 1.62 (2 H, m), 1.52 - 1.45 (2 H, m), 1.31 - 1.30 (1 H, m), 1.20 (3 H, d)
151	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.12 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.47 - 4.37 (2 H, m), 4.21 (2 H, t), 4.01 - 3.97 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (7 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.70 (2 H, t), 1.76 - 1.60 (4 H, m), 1.31 - 1.26 (1 H, m)
152	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.57 - 7.50 (1 H, m), 6.71 (1 H, d), 6.53 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 4.513 - 4.33 (2 H, m), 4.26 - 4.14 (2 H, m), 4.06 - 3.93 (1 H, m), 3.92 - 3.56 (6 H, m), 3.56 - 3.41 (1 H, m), 3.00 - 2.90 (2 H, m), 2.88 (3 H, s), 2.04 - 1.63 (2 H, m), 1.60 - 1.31 (5 H, m), 1.28 - 1.08 (1 H, m)
153	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.52 - 7.46 (1 H, m), 6.55 - 6.50 (1 H, m), 6.40 - 6.36 (1 H, m), 6.19 (1 H, s), 4.48 - 4.33 (2 H, m), 4.23 - 4.13 (2 H, m), 4.04 - 3.92 (1 H, m), 3.85 (5 H, d), 3.56 - 3.42 (1 H, m), 3.06 - 2.99 (2 H, m), 2.93 - 2.84 (2 H, m), 1.92 - 1.50 (6 H, m), 1.36 - 1.12 (3 H, m), 1.08 - 0.91 (2 H, m)
154	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.50 (1 H, d), 6.59 - 6.49 (1 H, m), 6.44 - 6.35 (1 H, m), 6.20 (1 H, s), 4.49 - 4.33 (2 H, m), 4.24 - 4.13 (2 H, m), 4.05 - 3.93 (3 H, m), 3.92 - 3.59 (5 H, m), 3.56 - 3.32 (3 H, m), 3.16 - 3.07 (2 H, m), 2.96 - 2.84 (2 H, m), 1.98 - 1.80 (1 H, m), 1.79 - 1.64 (2 H, m), 1.428 - 1.28 (2 H, m)

155	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.54 - 7.46 (1 H, m), 7.14 - 7.08 (1 H, m), 7.04 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 4.35 - 4.21 (2 H, m), 4.13 - 3.99 (2 H, m), 3.91 - 3.80 (1 H, m), 3.79 - 3.45 (5 H, m), 3.41 - 3.30 (1 H, m), 2.86 (2 H, t), 2.64 - 2.54 (2 H, m), 1.67 - 1.58 (2 H, m), 1.45 (4 H, d), 0.80 (6 H, m)
156	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.60 (1 H, d), 7.23 - 7.19 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 4.45 - 4.35 (2 H, m), 4.18 (2 H, t), 4.02 - 3.92 (1 H, m), 3.82 (5 H, m), 3.48 (1 H, dd), 2.97 (2 H, br. t), 2.79 - 2.70 (2 H, m), 1.82 - 1.74 (2 H, m), 1.30 (6 H, s)
157	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 - 7.59 (1 H, m), 7.25 - 7.20 (1 H, m), 7.14 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 4.48 - 4.35 (2 H, m), 4.24 - 4.16 (2 H, m), 4.02 - 3.94 (1 H, m), 3.90 - 3.44 (7 H, m), 3.02 - 2.95 (2 H, m), 2.92 - 2.81 (1 H, m), 2.78 - 2.67 (1 H, m), 1.87 - 1.68 (2 H, m), 1.62 - 1.42 (2 H, m), 0.96 (3 H, s)
158	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.70 - 7.56 (1 H, d), 6.95 - 6.85 (1 H, d), 6.80 (1 H, s), 6.28 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.25 - 4.10 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.10 - 3.57 (8 H, m), 3.55 - 3.40 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 1.05 (9H, s)
159	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 6.88 (1 H, dd), 6.77 (1H, d), 6.28 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.05 - 3.96 (3 H, m), 3.88 - 3.65 (7 H, m), 3.51 - 3.43 (3 H, m), 2.97 (2 H, t), 2.12 - 2.01 (1 H, m), 1.78 - 1.75 (2 H, m), 1.59 - 1.42 (2 H, m)
160	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.63 (1 H, d), 7.35 - 7.18 (1 H, m), 7.12 (1H, s), 6.36 (1 H, s), 4.50 - 4.35 (2 H, m), 4.28 - 4.15 (2 H, m), 4.05 - 3.95 (1 H, m), 3.95 - 3.60 (5 H, m), 3.55 - 3.42 (1 H, m), 3.05 - 2.90 (2 H, m), 2.75 - 2.60 (2 H, m), 1.80 - 1.65 (2 H, m), 1.55 - 1.48 (2 H, m), 1.22 (6 H, s)
161	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 7.29 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 4.55 (2 H, s), 4.48 - 4.38 (2 H, m), 4.22 (2 H, t), 4.02 - 3.96 (3 H, m), 3.91 - 3.61 (5 H, m), 3.55 - 3.35 (5 H, m), 3.02 (2 H, t), 2.00 - 1.86 (1 H, m), 1.69 (2 H, dd), 1.38 (2 H, dd)
162	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 - 7.62 (1 H, m), 6.95 - 6.87 (1 H, m), 6.82 - 6.77 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 4.51 - 4.35 (2 H, m), 4.26 - 4.17 (2 H, m), 4.05 - 3.92 (1 H, m), 3.91 - 3.60 (8 H, m), 3.55 - 3.44 (1 H, m), 3.04 - 2.94 (2 H, m)
163	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 6.91 (1 H, dd), 6.81 (1 H, d), 6.29 (1H, s), 4.91 (2 H, t), 4.56 (2 H, t), 4.47 - 4.36 (2 H, m), 4.26 (2H, d), 4.21 (2 H, t), 4.00 - 3.96 (1 H, m), 3.88 - 3.63 (5 H, m), 3.51 - 3.45 (2 H, m), 2.98 (2H, t)
164	( <sup>1</sup> H,DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.93 (1 H, d), 6.97 - 6.92 (2 H, m), 6.53 (1 H, s), 4.24 - 4.23 (2H, m), 4.08 (2 H, t), 4.00 (2 H, t), 3.98 - 3.74 (3 H, m), 3.68 - 3.57 (2 H, m), 3.51 - 3.48 (1 H, m), 3.37 (1 H, t), 2.96 (2 H, t), 1.84 - 1.80 (2 H, m), 1.36 - 1.30 (2 H, m), 0.81 - 0.63 (1 H, m), 0.42 - 0.39 (2 H, m), 0.04 - 0.02 (2 H, m)
165	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 7.24 (1H, dd), 7.16 (1H, s), 6.38 (1 H, s), 4.49 - 4.40 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.02 - 4.00 (1 H, m), 3.89 - 3.66 (3 H, m), 3.52 (3 H, m), 3.43 (2 H, t), 3.38 (3 H, s), 3.02 (2H, t), 2.78 (2 H, t), 1.96 - 1.92 (2 H, m)
166	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (1 H, d), 7.23 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.35 (1 H, s), 4.46 - 4.36 (2 H, m), 4.20 (2 H, t), 4.01 - 3.95 (1 H, m), 3.88 - 3.62 (5 H, m), 3.49 (1 H, t), 2.98 (2 H, t), 2.85 - 2.81 (2 H, m), 2.13 (1H, br s), 1.93 - 1.79 (4 H, m), 1.72 - 1.55 (6 H, m)
167	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.59 (1 H, d), 7.37 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.34 (1 H, s), 4.44 - 4.35 (2 H, m), 4.17 (2 H, t), 4.01 - 3.92 (3 H, m), 3.88 - 3.60 (7 H, m), 3.47 (1 H, t), 2.94 (2 H, t), 2.07 - 2.02 (2 H, m), 1.95-1.88 (2H, m)
168	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 (1 H, d), 7.23 (1H, dd), 7.17 (1H, s), 6.39 (1 H, s), 4.51 - 4.40 (2 H, m), 4.24 (2 H, t), 4.09 - 3.96 (1 H, m), 3.93- 3.65 (5 H, m), 3.57- 3.49 (1H, m), 3.44 (2 H, t), 3.40 (3H, s), 3.02 (2 H, t), 2.79 (2 H, t), 2.00- 1.89 (2H, m)
169	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.55 (1 H, d), 7.16 (1H, dd), 7.08 (1H, s), 6.29 (1 H, s), 4.41 - 4.29 (2 H, m), 4.13 (2 H, t), 3.95 - 3.86 (1 H, m), 3.81- 3.54 (5 H, m), 3.46- 3.38 (1H, m), 2.91 (2 H, t), 2.78-2.72 (2H, m), 1.87-1.75 (4 H, m), 1.72-1.53 (6 H, m)

170	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 (1 H, d), 6.95 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.25-4.21 (4 H, m), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.91- 3.65 (7 H, m), 3.55-3.49 (3H, m), 3.00 (2 H, t), 1.71-1.62 (2 H, m), 0.96 (3 H, t)
171	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 6.94 (1H, dd), 6.83 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.39 (2 H, m), 4.25-4.18 (4 H, m), 4.04 - 3.97 (1 H, m), 3.91- 3.65 (8 H, m), 3.51 (1H, t), 3.00 (2 H, t), 1.23 (6 H, d)
172	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.67 (1 H, d), 6.95 (1H, dd), 6.85 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.25-4.21 (4 H, m), 4.05 - 3.98 (1 H, m), 3.91- 3.65 (7 H, m), 3.55-3.49 (3H, m), 3.00 (2 H, t), 1.72-1.62 (2 H, m), 0.97 (3 H, t)
173	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (1 H, d), 6.94 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.31 (1 H, s), 4.50 - 4.40 (2 H, m), 4.26-4.19 (4 H, m), 4.04 - 3.97 (1 H, m), 3.92- 3.65 (8 H, m), 3.52 (1H, t), 3.00 (2 H, t), 1.23 (6 H, d)
174	( <sup>1</sup> H,CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.64 (1 H, d), 7.22 (1H, dd), 7.15 (1H, s), 6.38 (1 H, s), 4.51 - 4.41 (2 H, m), 4.23 (2 H, t), 4.06 - 4.00 (1 H, m), 3.92- 3.66 (5 H, m), 3.57-3.50 (1H, m), 3.43 (2 H, t), 3.37 (3H, s), 3.01 (2 H, t), 2.71 (2 H, t), 1.80-1.61 (2H, m), 1.69-1.62 (2H,m)

[1557] 생물학적 실시예

[1558] 1. 시험관내 분석

[1559] 1.1. 세포 기재 분석: GTP-γS 결합 분석

[1560] 하기의 분석을 GPR84 활성화의 측정에 사용할 수 있다. [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합 분석은, Gα 서브유닛에 대한 비-가수 분해성 유사체 [<sup>35</sup>S]GTPγS의 결합을 측정함으로써 GPCR의 작용물질 점유에 따른 G 단백질 활성화의 수준을 측정한다.

[1561] 상기 분석을 하기의 시약들이 첨가된 96 웰 플레이트에서 수행한다. 먼저 50 μl의 화합물을 분석 플레이트에 가한 다음 20 μl의 3,3' 다이인돌릴메탄을 EC<sub>80</sub> 농도(GPR84의 활성의 80%를 제공하는 농도)로 첨가한다. 최종 단계에서, 멤브레인-GTPγS-SpA 비드로 이루어진 혼합물 30 μl를 가한다(혼합물은 GPR84를 과발현하는 안정한 세포주로부터 유래한 멤브레인(멤브레인을 4 °C에서 15 분간 0.1 μM GDP와 함께 미리 배양한다) 20 μg/웰, 0.1 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS(퍼킨 엘머, NEG030) 및 0.5 mg/웰 PVT-WGA SpA 비드(퍼킨 엘머, RPNQ0001)로 이루어진다). 모든 성분들을 20 mM HEPES pH 7.4; 5 mM MgCl<sub>2</sub>; 250 mM NaCl; 0.05% BSA; 75 μg/ml 사포닌을 함유하는 분석 완충액으로 희석한다. 반응물을 실온에서 90 분 동안 배양한 다음 2000 rpm에서 15 분 동안 원심분리시킨다. 플레이트를 원심분리 직후 탑카운트(Topcount)판독기 상에서 판독한다(판독 시간, 1 분/웰).

표 4

[1562] 본 발명의 선택된 화합물들의 GPR84 분석 GTPγS IC<sub>50</sub>(nM)

na: 활성 아님	
* > 1001 nM	
** 501-1000 nM	
*** 101-500 nM	
**** 0.01- 100 nM	
Cpd#	GPR84
1	***
3	**
4	***
5	**
6	***
7	***
8	***
9	****
16	***

20	*****
28	**
30	*****
36	*****
41	***
42	***
43	***
45	**
50	***
51	***
52	*****
53	***
54	***
55	*
56	***
57	***
58	***
59	**
60	*****
61	*****
62	*****
63	***
64	***
65	**
66	***
67	*****
68	*****
69	*****
70	*****
72	*****
74	*****
75	*****
76	*****
77	*****
78	*****
79	***
80	*****
81	*****
82	*****
83	*****
84	*****
85	*****
86	*****
87	***
89	***
90	*****
91	***
93	*****
94	*****
95	**
96	***
97	***
98	*****
101	***
102	***
103	***
104	*****
105	***

106	**
107	*****
108	*****
109	*****
110	***
111	***
112	*****
113	***
114	*****
115	*****
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	*****
122	*****
123	*****
124	***
125	**
126	*****
127	*****
128	***
129	***
130	***
131	*****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	*****
137	*****
138	*****
139	*****
140	***
141	***
142	*****
145	***
146	*****
147	*****
148	*****
149	*****
150	***
151	***
152	**
153	***
154	**
155	*****
156	***
157	***
158	***
159	*****
160	***
161	***
162	***
163	*****
164	*****
165	*****

166	****
167	**
168	***
169	***
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

[1563] 2. 세포 분석

[1564] 2.1. 인간 호중구 이동 분석

[1565] 우리는 GPR84 작용물질(MCFA, 예를 들어 나트륨데카노에이트, 3,3' 다이인돌릴메탄 및 엠벨린(Embelin))이 호중구 주화성을 유도하고 GPR84 길항물질은 GPR84 작용물질-유도된 주화성을 차단하지만 IL8-유도된 주화성은 차단하지 않음을 확립시켰으며, 이는 G 단백질-결합된 수용체 84(GPR84)가 호중구 보충 과정에 필수적인 플레이어임을 가리킨다.

[1566] 따라서, GPR84에 대한 작용물질 또는 길항물질의 효과를 호중구 이동 시험에서 분석할 수 있다. 상기 호중구 이동 분석에서, 인간 지원자의 연막으로부터 새로 단리한 호중구를 30 분간 화합물로 처리한다. 후속으로, 상기 호중구를 코닝 HTS 트랜스웰 96 투과성 지지체 시스템의 상부 웰로 옮기며, 상기 시스템 중 하부 웰은 EC<sub>80</sub>(GPR84 활성의 80%를 제공하는 농도)의 엠벨린 용액으로 충전된다. 1 시간 배양 후에, 상기 하부 구획 중 엠벨린을 향한 상기 호중구의 이동을, ATPlite 발광 ATP 검출 분석 시스템(퍼킨 엘머, 카탈로그 번호: 436110)을 사용하여 상기 하부 웰의 ATP-함량을 측정함으로써 정량화할 수 있다.

[1567] 2.1.1 인간 연막으로부터 호중구의 단리

[1568] 인간 연막을 동 부피의 빙냉 DPBS로 희석한다. 20 ml의 상기 희석된 연막을 4 ml의 ACD 완충제(140 mM 시트르산, 200 mM 나트륨 시트레이트 및 220 mM 텍스트로스)와 서서히 혼합한다. 이어서, 12 ml의 상기 6% 텍스트란/0.9% NaCl 용액(250 ml H<sub>2</sub>O 중에 용해된 15 g 텍스트란 T2000 및 2.25 g NaCl)을 상기 혼합물에 가하고 상기 샘플을 20 회까지 서서히 뒤집는다. 전체 분량을 새로운 용기로 옮기고 2 개 상의 완전한 분리가 일어나도록 1 시간 동안 실온에서 배양한다. 이어서 황색을 띤 상등액을 깨끗한 원심분리기 튜브로 옮기고 1300 rpm 및 4 °C에서 12 분간 원심분리시킨다. 원심분리 후에, 상등액을 버리고 나머지 세포 펠릿을 적혈구 용해가 일어나도록 12 ml의 빙냉 H<sub>2</sub>O에 신속하게 재현탁한다. 20 초 후에, 4 ml의 빙냉 0.6 M KCl을 가한다. 샘플들을 조심스럽게 혼합하고 1300 rpm, 4 °C에서 6 분간 원심분리시킨다. 상등액을 버리고 적혈구 용해 과정을 한번 더 반복한다. 후속으로, 상기 세포 펠릿을 4 ml의 DPBS에 재현탁하고 15 ml 원심분리기 튜브 중의 5 ml의 림포프랩(Lymphoprep)(니코메드 파마(Nycomed Pharma), 카탈로그 번호: 1114545) 위에 층상화한다. 1300 rpm, 4 °C에서 12 분간 원심분리 후에, 상등액을 버리고 호중구를 함유하는 세포 펠릿을 25 ml 주화성 완충제(10 mM HEPES가 보충된 RPMI 1640 배지, 각각의 실험을 위해 새로 제조됨)에 재현탁한다.

[1569] 2.1.2 이동 분석

[1570]  $8.9 \times 10^6$  세포/밀리리터의 세포 현탁액을 제조한다. 주화성 완충제 중의 20  $\mu$ l의 화합물 용액을 180  $\mu$ l의 세포 현탁액에 가한다. 상기 혼합물을 37 °C에서 30 분간 배양하고 15 분 후에 상기 세포를 중간 재현탁한다. 이어서, 70  $\mu$ l의 세포 현탁액을 0.5  $\mu$ m 기공 크기 폴리카보네이트 멤브레인(코닝, 카탈로그 번호: 3387)을 갖는 코닝 HTS 트랜스웰 96 투과성 지지체 시스템의 상부 구획으로 옮긴다. 이어서 상기 트랜스웰 시스템의 수용 웰을 화합물 및 주화제(엠벨린)를 함유하는 200  $\mu$ l 주화성 완충제로 충전한다. 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1 시간 동안 배양 후에, 상기 트랜스웰 시스템의 상부 플레이트를 제거하고 상기 수용 플레이트 중의 세포 현탁액을 96-웰 V-바닥 플레이트로 옮긴다. 50  $\mu$ l의 DPBS를 상기 수용 플레이트에 가하여 나머지 세포가 건조되는 것을 막는다. 상기 V-바닥 플레이트를 1500 rpm에서 6 분간 원심분리시킨다. 상등액을 제거하고 세포를 50  $\mu$ l DPBS에 재현탁한다. 이어서 상기 세포를 다시 상기 트랜스웰 시스템의 수용 플레이트로 옮긴다. 이 후에, 100  $\mu$ l ATPlite 용액(퍼킨 엘머, 카탈로그 번호: 436110)을 상기 세포에 가한다. 상기 플레이트를 진탕하면서 암실에서 10 분간 배양한다. 이어서 170  $\mu$ l의 세포 용해물을 백색 96-웰 플레이트로 옮기고 발광을 측정한다. 검출

된 발광 신호를 상기 상부 웰에서 상기 수용 웰로 이동된 세포의 수와 1차적으로 관련되는 것으로서 간주한다.

표 7

인간 호중구 이동 억제

[1571]

* > 1001 nM	
** 501-1000 nM	
*** 101-500 nM	
**** 0.01- 100 nM	
Cpd#	Neutrophils
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****
35	***
36	***
41	****
42	***
52	****
56	***
60	****
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****
77	****
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****
123	****
126	****
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****

150	****
158	****
159	****
160	***
161	****
168	****
169	****
170	****
171	****
174	****

[1572] **2.2. 래트 호중구 이동 분석**

[1573] 우리는 GPR84 작용물질(MCFA, 예를 들어 나트륨데카노에이트, 3,3' 다이인돌릴메탄 및 엠벨린)이 호중구 주화성을 유도하고 GPR84 길항물질은 GPR84 작용물질-유도된 주화성을 차단하지만 IL8-유도된 주화성은 차단하지 않음을 확립시켰으며, 이는 G 단백질-결합된 수용체 84(GPR84)가 호중구 보충 과정에 필수적인 플레이어임을 가리킨다.

[1574] 따라서, GPR84에 대한 작용물질 또는 길항물질의 효과를 호중구 이동 시험에서 분석할 수 있다. 상기 래트 호중구 이동 분석에서, 글리코젠(0.1%, w/v)의 복강내 주사 후 래트로부터 새로 단리한 호중구를 30 분간 화합물로 처리한다. 후속으로, 상기 호중구를 코닝 HTS 트랜스웰 96 투과성 지지체 시스템의 상부 웰로 옮기며, 상기 시스템 중 하부 웰은 EC80(GPR84 활성의 80%를 제공하는 농도)의 엠벨린 용액으로 충전된다. 1 시간 배양 후에, 상기 하부 구획 중 엠벨린을 향한 상기 호중구의 이동을, 세포 역가 발광 기질 분석 시스템(프로메가, 카탈로그 번호: G755B)을 사용하여 상기 하부 웰의 ATP-함량을 측정함으로써 정량화할 수 있다.

[1575] **2.2.1 래트로부터 호중구의 단리**

[1576] 글리코젠(0.1%, w/v)의 복강 내 주사 후 24 시간제에, 세포를 25 ml HBSS로 복막투석에 의해 수확하고, 이어서 1300 rpm 및 4 °C에서 12 분간 원심분리시킨다. 원심분리 후에, 상등액을 버리고 나머지 세포 펠렛을 적혈구 용해가 일어나도록 12 ml의 빙냉 H<sub>2</sub>O에 신속하게 재현탁한다. 20 초 후에, 4 ml의 빙냉 0.6 M KCl을 가한다. 샘플들을 조심스럽게 혼합하고 1300 rpm, 4 °C에서 6 분간 원심분리시킨다. 상등액을 버리고 상기 세포 펠렛을 4 ml의 DPBS에 재현탁하고 15 ml 원심분리기 튜브 중의 5 ml의 림포프랩(액시스 쉴드(Axis Shield), 카탈로그 번호: 1114544) 위에 층상화한다. 1500 rpm, 4 °C에서 30 분간 원심분리 후에, 상등액을 제거하고 호중구를 함유하는 세포 펠렛을 5 ml 주화성 완충제(10 mM HEPES가 보충된 RPMI 1640 배지; 각각의 실험에 대해 새로 제조됨)에 재현탁한다.

[1577] **2.2.2 이동 분석**

[1578]  $8.9 \times 10^6$  세포/밀리리터의 세포 현탁액을 제조한다. 주화성 완충제 중의 10  $\mu$ l의 화합물 용액을 90  $\mu$ l의 세포 현탁액에 가한다. 상기 혼합물을 37 °C에서 30 분간 배양하고 15 분 후에 상기 세포를 중간 재현탁한다. 이어서, 75  $\mu$ l의 세포 현탁액을 0.5  $\mu$ m 기공 크기 폴리카보네이트 멤브레인(코닝, 카탈로그 번호: 3387)을 갖는 코닝 HTS 트랜스웰 96 투과성 지지체 시스템의 상부 구획으로 옮긴다. 이어서 상기 트랜스웰 시스템의 수용 웰을 화합물 및 주화제(엠벨린)를 함유하는 200  $\mu$ l 주화성 완충제로 충전한다. 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1 시간 동안 배양 후에, 상기 트랜스웰 시스템의 상부 플레이트를 제거하고 70  $\mu$ l 세포 적정 발광 기질(프로메가, 카탈로그 번호: G755B)을 상기 수용 플레이트에 가한다. 상기 플레이트를 진탕하면서 암실에서 10 분간 배양한다. 이어서 180  $\mu$ l의 세포 용해물을 백색 96-웰 플레이트로 옮기고 발광을 측정한다. 검출된 발광 신호를 상기 상부 웰에서부터 상기 수용 웰까지 이동된 세포의 수와 1차적으로 관련되는 것으로서 간주한다.

[1579] **3. ADME, PK 및 안전성 모델**

[1580] **3.1 수 용해도**

[1581] DMSO 중의 10 mM 모액으로부터 출발하여, DMSO 중의 상기 화합물의 일련의 희석액을 제조한다. 상기 일련의 희석액을 96 NUNC 맥시옵(Maxisorb) 플레이트 F-바닥으로 옮기고 실온에서 0.1 M 포스페이트 완충제 pH 7.4 또는 0.1M 시트레이트 완충제 pH 3.0를 가한다.



- [1582] 최종 농도 범위는 5 개의 동등한 희석 단계로 18.75 내지 300  $\mu\text{M}$ 이다. 최종 DMSO 농도는 3%를 초과하지 않는다.
- [1583] 200  $\mu\text{M}$  파이렌을 각 96 웰 플레이트의 구석 지점에 가하며 이는 현미경 상의 Z-축 보정을 위한 기준점으로서 작용한다.
- [1584] 상기 분석 플레이트를 밀봉하고 230 rpm에서 진탕하면서 37  $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 배양한다. 이어서 상기 플레이트를 백색광 현미경 하에서 스캐닝하여 농도당 침전물의 개별적인 사진을 제공한다. 상기 침전물을 분석하고 맞춤형 소프트웨어 도구에 의해 숫자로 전환시킨다. 상기 화합물이 완전히 용해된 것으로 보이는 첫 번째 농도가 보고되지만, 참 농도는 상기 농도와 보다 높은 하나의 희석 단계 사이의 어딘가에 있다.
- [1585] 용해도 값을  $\mu\text{M}$  및  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 보고한다.
- [1586] **3.2 열역학적 용해도**
- [1587] 2 mg/ml의 화합물의 2 개의 개별적인 용액을 실온에서 2 ml 유리 바이알 중에서 0.1 M 포스페이트 완충제 pH 7.4 또는 0.1 M 시트레이트 완충제 pH 3.0 중에서 제조한다.
- [1588] 자기 교반기의 첨가 후에, 샘플들을 실온에서 24 시간 동안 교반한다.
- [1589] 24 시간 후에, 상기 바이알을 1400 rpm에서 10 분 원심분리시킨다. 이어서 상기 샘플의 상등액을 멀티스크린R 용해도 플레이트(밀리포어(Millipore), MSSLBPC50)로 옮기고 깨끗한 그레이너(Greiner) 폴리프로필렌 V-바닥 96 웰 플레이트 내로 진공 다기관을 도움으로 여과한다(10 내지 12" Hg). 샘플당, 2 회의 희석(인자 10 및 100)을 DMSO 중에서 수행한다. 획득된 피크 면적이 표준 곡선 내에 없는 경우 다른 희석을 수행할 수 있다.
- [1590] 건조 물질로부터 제조된 10 mM DMSO 모액을 사용하여 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  실행 모액을 제조한다. 상기 화합물에 대한 표준 곡선을 상기 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  실행 모액으로부터 출발하여 DMSO 중에서 제조한다. 8 개 농도 및 2 개의 품질 조절 샘플(QC)을 2 ml 튜브에서 제조한다. 처음 3 개 농도(50, 35 및 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 및 처음 QC 샘플(20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )을 상기 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  실행 모액으로 출발하여 제조한다. 4 번째 농도(5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )를 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  용액으로 제조하고 5 번째 농도(1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )를 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 제조한다. 최종 3 개 농도(0.2, 0.1 및 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )를 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  용액으로 제조한다. 두 번째 QC 샘플(0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )을 상기 첫 번째 QC 샘플로 수행한다.
- [1591] 상기 일련의 희석, 품질 조절 및 샘플 희석의 모든 단계 중에서, 일정 부피를 96-웰 딥웰 플레이트로 옮긴다. 상기 샘플들을 LC-MS/MS 시스템(API2000, 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)로부터) 상에 주입한다.
- [1592] 상기 샘플을 0.5 ml/분의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중 0.1% 폼산이고 용매 B는 메탄올 중 0.1% 폼산이다. 상기 샘플을 펄스윗(Pursuit) 5 C18 2.0 mm 컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다.
- [1593] 열역학적 용해도 샘플을 콰린크스(QuanLynx) 소프트웨어의 도움으로 분석하였다. 표준 곡선의 경우 선형 또는 2차 곡선을 상기 분석에 사용할 수 있다. 15% 초과와 편차를 갖는 표준 곡선의 샘플은 제외시키고; 상기 곡선의 최저 농도는 20% 이하로 변할 수 있다. 상기 샘플의 피크 면적을 상기 표준 곡선에 대해 플롯팅하여 상기 화합물의 용해도를 획득한다.
- [1594] 용해도 값을  $\mu\text{M}$  또는  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 보고한다.
- [1595] **3.3 마이크로솜 안정성**
- [1596] DMSO 중의 화합물의 10 mM 모액을 105 mM 포스페이트 완충제 pH 7.0 중에서 1,668 배 희석한다. 상기 화합물 희석액 중 50  $\mu\text{l}$ 를 2 개의 96 분석 플레이트에 옮기고(즉, 시점 0 분에 대한 하나(T0 플레이트) 및 시점 30 분에 대한 하나(T30 플레이트) 37  $^{\circ}\text{C}$ 에서 예운시킨다.
- [1597] 0 시간 기준 샘플(T0 플레이트)에서, 100  $\mu\text{l}$  MeOH(1:1)를 상기 웰에 가한다. 이어서 각각의 분석 플레이트(T0 및 T30 분)에서, 50  $\mu\text{l}$ 의 마이크로솜 혼합물을 가한다.
- [1598] 최종 반응 농도는 3  $\mu\text{M}$  화합물, 0.5 mg/ml 마이크로솜, 0.4 U/ml GDPDH, 3.3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트 및 1.3 mM  $\text{NADP}^+$ 이다.
- [1599] 상기 T30 플레이트를 37  $^{\circ}\text{C}$ , 300 rpm에서 배양하고 배양 30 분 후에 반응을 MeOH(1:1)로 정지시킨다. 상기 샘

플들을 혼합하고, 원심분리시키고 상등액을 LC-MS/MS(어플라이드 바이오시스템스로부터 API2000) 상에서 분석을 위해 수확한다.

[1600] 상기 샘플을 0.5 ml/분의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중 0.1% 폼산이고 용매 B는 메탄올 중 0.1% 폼산이다. 상기 샘플을 펄스워트 5 C18 2.0 mm 컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다. 0 시간째에 모 화합물로부터의 피크 면적을 100% 남은 것으로 간주한다. 30 분 배양 후 남은 백분율을 0 시간으로부터 계산한다. 완충제 중의 최종 시험 농도의 화합물의 용해도를 현미경에 의해 조사하고 결과를 또한 보고한다.

### [1601] 3.4 간세포 안정성

[1602] 시험 화합물(1  $\mu$ M 초기 농도, n=2)을 4 mM L-글루타민 및 2 mM 마그네슘 설페이트를 함유하는 윌리암의 배지 E에서, 25만 내지 50만 개의 생육성 세포/ml의 세포 밀도로 현탁액 중에 모은 저온보존된 간세포(셀시스 인터내셔널(Celsis International))와 함께 배양한다. 상기 배양을 37 °C에서 0, 10, 20, 45 및 90 분째에 상기 배양으로부터 취한 100  $\mu$ l 샘플과 함께 진탕 수욕에서 수행하고, 분석 내부 표준으로서 100  $\mu$ l의 아세트나이트릴 함유 카바마제핀의 첨가에 의해 반응을 종료시킨다. 샘플을 원심분리시키고 상등액 분획을 LC-MS/MS에 의해 분석한다. 장비 반응(즉 피크 높이)을 남아있는 화합물의 백분율을 측정하기 위해서 0 시점 샘플(100%로서)에 대해 참조한다. 각각의 화합물에 대해 남은 %의 Ln 플롯을 사용하여 상기 간세포 배양에 대한 반감기를 측정한다. 반감기 값을 관계  $T_{1/2}(\text{분}) = -0.693/\lambda$  (여기에서  $\lambda$ 는 상기 Ln 농도 대 시간 곡선의 기울기이다)로부터 계산한다. 표준 화합물 테스토스테론, 미다졸람, 및 4-메틸움벨리페론을 상기 분석 설계에 포함시킨다.

### [1603] 3.5 혈장 단백질 결합(평형 투석)

[1604] DMSO 중의 상기 화합물의 10 mM 모액을 DMSO 중에서 인자 10으로 희석한다. 이 용액을 5  $\mu$ M의 최종 농도 및 0.5%의 DMSO 농도로, 새로 해동시킨 인간, 래트, 마우스 또는 개 혈장(BioReclamation INC) 중에 추가로 희석한다.

[1605] 삽입물을 갖는 피어스 레드 디바이스(Pierce Red Device) 플레이트(써모사이언티픽(ThermoScientific))를 제조하고 완충제 챔버 중의 450  $\mu$ l의 PBS 및 혈장 챔버 중의 300  $\mu$ l의 상기 첨가된 혈장을 충전한다. 상기 플레이트를 100 rpm에서 진탕시키면서 37 °C에서 4 시간 동안 배양한다. 배양 후에, 120  $\mu$ l의 상기 두 챔버를 모두 96-웰 환저, PP 덤벨 플레이트(Nunc) 중의 480  $\mu$ l의 메탄올로 옮기고 알루미늄 호일 뚜껑으로 밀봉한다. 상기 샘플들을 혼합하고 1400 rcf, 4 °C에서 30 분간 바로 원심분리시키고 상등액을 LC-MS/MS(어플라이드 바이오시스템스로부터 API2000) 상에서 분석을 위해 96 v 바닥 PP 플레이트(그레이너, 651201)로 옮긴다.

[1606] 상기 샘플을 0.5 ml/분의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중 0.1% 폼산이고 용매 B는 메탄올 중 0.1% 폼산이다. 상기 샘플을 펄스워트 5 C18 2.0 mm 컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다.

[1607] 상기 완충제 챔버 및 혈장 챔버 중의 화합물로부터의 피크 면적을 100% 화합물인 것으로 간주한다. 혈장에 결합된 백분율은 이들 결과로부터 유도되며 이를 혈장에 결합된 백분율로서 보고한다.

[1608] PBS 중의 최종 시험 농도의 상기 화합물의 용해도를, 침전의 관찰 여부를 나타내는 현미경에 의해 조사한다.

### [1609] 3.6 Caco2 투과성

[1610] 양방향 Caco-2 분석을 하기에 개시하는 바와 같이 수행한다. Caco-2 세포를 유티피언 콜렉션 오브 셀 컬처(ECACC, cat 86010202)로부터 수득하고 이를 24-웰 트랜스웰 플레이트(코닝, 세포 생육 면적: 0.33  $\text{cm}^2$ , 멤브레인 기공 크기: 0.4  $\mu$ M, 멤브레인 직경: 6.5 mm)에서 21 일 세포 배양 후에 사용한다.

[1611]  $2 \times 10^5$  세포/웰을 DMEM + GlutaMAX(상표)-I + 1% NEAA + 10% FBS(FetalClone II) + 1% Pen/Strep으로 이루어진 도말 배지에 시딩한다. 상기 배지를 매 2 내지 3일마다 교환한다.

[1612] 시험 및 비교 화합물(프로프라놀롤 및 로다민 123 또는 빈블라스틴, 모두 시그마로부터 구입하였다)을 25 mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 행크의 균형 염 용액 중에서 제조하고 이를 0.25%의 최종 DMSO 농도로, 10  $\mu$ M의 농도에서 상기 트랜스웰 플레이트 조립체의 정점(125  $\mu$ l) 또는 측저(600  $\mu$ l) 챔버에 가한다.

[1613] 50  $\mu$ M 루시퍼 옐로우(시그마)를 모든 웰 중의 공여 완충제에 가하여 루시퍼 옐로우 침투를 모니터링함으로써 세포 층의 통합성을 평가한다. 루시퍼 옐로우(LY)는 친지성 장벽을 자유롭게 투과할 수 없으므로, 높은 정도의

LY 운반은 상기 세포층의 불량한 통합성을 가리킨다.

- [1614] 150 rpm에서 케도 진탕기에서 진탕시키면서 37 °C에서 1 시간 배양 후에, 70  $\mu$ l의 분액을 상기 정점(A) 및 기부(B) 챔버로부터 취하여 96 웰 플레이트 중에 분석 내부 표준(0.5  $\mu$ M 카바마제핀)을 함유하는 100  $\mu$ l의 50:50 아세트나이트릴:수 용액에 가한다.
- [1615] 루시퍼 옐로우를 측저 및 정점쪽으로부터의 액체 150  $\mu$ l를 함유하는 깨끗한 96 웰 플레이트 중의 스펙트라맥스 제미니(Spectramax Gemini) XS(Ex 426 nm 및 Em 538 nm)로 측정한다.
- [1616] 상기 샘플들 중의 화합물의 농도를 고성능 액체-크로마토그래피/질량 분광학(LC-MS/MS)에 의해 측정한다.
- [1617] 걸보기 투과성( $P_{app}$ ) 값을 하기의 관계식으로부터 계산한다:
- [1618] 
$$P_{app} = [\text{화합물}]_{\text{수용체 최종}} \times V_{\text{수용체}} / ([\text{화합물}]_{\text{공여체 초기}} \times V_{\text{공여체}}) / T_{inc} \times V_{\text{공여체}} / \text{표면적} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$
- [1619]  $V =$  챔버 부피
- [1620]  $T_{inc} =$  배양 시간.
- [1621] 표면적 = 0.33  $\text{cm}^2$
- [1622] 상기 정점 세포 표면으로부터 활성 유출의 지표로서 유출비를  $P_{appB>A}/P_{appA>B}$ 의 비를 사용하여 계산한다.
- [1623] 하기의 분석 허용 기준을 사용한다:
- [1624] 프로프라놀롤:  $P_{app}(A>B)$  값  $\geq 20(\times 10^{-6} \text{ cm/s})$
- [1625] 로다민 123 또는 빈블라스틴:  $P_{app}(A>B)$  값  $< 5(\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ , 유출비  $\geq 5$ .
- [1626] 루시퍼 옐로우 투과성:  $\leq 100 \text{ nm/s}$
- [1627] **3.7 QT 연장에 대한 책임**
- [1628] QT 연장에 대한 가능성을 hERG 매뉴얼 패치 클램프 분석에서 평가한다.
- [1629] 3.7.1 통상적인 전-세포 패치-클램프
- [1630] 전-세포 패치-클램프 기록을 펄스 v8.77 소프트웨어(HEKA)에 의해 조절되는 EPC10 증폭기를 사용하여 수행한다. 일련의 내성은 전형적으로 10 M $\Omega$  미만이며 60% 초과까지 보상되고, 기록은 누출 통제되지 않는다. 전극은 GC150TF 피펫 유리(Harvard)로부터 제작된다.
- [1631] 외부용 용액은 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM 글루코스, 10 mM HEPES, pH 7.4를 함유한다.
- [1632] 내부 패치 피펫 용액은 100 mM K글루코네이트, 20 mM KCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5 mM  $\text{Na}_2\text{ATP}$ , 2 mM 글루타치온, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7.2를 함유한다.
- [1633] 약물을 바이올로지(Biologic) MEV-9/EVH-9 신속 관류 시스템을 사용하여 관류시킨다.
- [1634] 모든 기록을 hERG 채널을 안정하게 발현하는 HEK293 세포 상에서 수행한다. 세포를 2 개의 백금 막대(굿펠로우(Goodfellow))를 사용하여 기록 챔버에 고정된 12 mm 둥근 커버슬립(저먼 글래스(German glass), 벨코) 상에서 배양한다. hERG 전류는 활성화 펄스를 사용하여 1000 ms 동안 +40 mV 까지 유발시킨 다음 2000 ms 동안 꼬리 전류 펄스로 -50 mV 까지 유발시키고, 유지 전위는 -80 mV이다. 펄스를 매 20 초마다 적용시키고 모든 실험을 실온에서 수행한다.
- [1635] 3.7.2 데이터 분석
- [1636]  $\text{IC}_{50}$  값을 시험된 각 화합물에 대해 계산한다. 전혈 분석에서 매뉴얼 hERG 패치 클램프 중의  $\text{IC}_{50}$ 과 결합되지 않은  $\text{IC}_{50}$  간의 배수 차이를 계산한다.
- [1637] 농도 반응 곡선에 대해서, 피크 테일 전류 진폭을 -50 mV까지의 전압 단계 동안 측정한다. 농도-반응 데이터의 곡선-맞춤을 하기 식을 사용하여 수행한다:

- [1638]  $y = a + [(b-a)/(1+10^{((\log c-x)d})}]$
- [1639] 상기에서, a는 최소 반응이고, b는 최대 반응이고, d는 힐 기울기이며, 상기 식을 사용하여 IC<sub>50</sub>(이때 y는 50이고 c는 IC<sub>50</sub> 값이다) 및 IC<sub>20</sub>(이때 y는 20이고 c는 IC<sub>20</sub> 값이다)을 모두 계산할 수 있다. 그래프패드(등록상표) 프리즘(등록상표)(그래프패드(등록상표) 소프트웨어 인코포레이티드) 소프트웨어를 모든 곡선 맞춤에 사용한다. 100 배 이상의 차이는 QT 연장에 대한 낮은 가능성을 가리킨다.
- [1640] **3.8 약동학 연구**
- [1641] 3.8.1 래트에서 단일 용량 약동학 연구
- [1642] 화합물들을 정맥 내 경로의 경우 PEG200/생리식염수 혼합물 중에서 및 경구 경로의 경우 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90 v/v) 중에서 제형화한다. 시험 화합물을 수컷 스프래그-다우리 래트에게 5 내지 10 mg/kg으로 단일 식도 위관영양으로서 경구 투여하고 1 mg/kg으로 미정맥을 통해 일시주사로서 정맥 내 투여한다. 각각의 그룹은 3 마리의 래트로 이루어진다. 혈액 샘플을 캐놀라를 삽입한 래트를 사용하여 경정맥을 통해서 또는 응고방지제로서 리튬 헤파린을 사용하여 후안와 공동에서 하기 범위의 시점에서 채혈한다: 0.05 내지 8 시간(정맥 내 경로), 및 0.25 내지 6 또는 24 시간(경구 경로). 전혈 샘플을 10 분간 5000 rpm에서 원심분리하고 생성되는 혈장 샘플을 분석시까지 -20 °C에서 보관한다.
- [1643] 3.8.2 래트에서 수회 용량 약동학 연구
- [1644] 화합물들을 경구 경로의 경우 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90 v/v) 중에서 제형화한다. 시험 화합물을 수컷 스프래그-다우리 래트에게 14일 동안 30 또는 300 mg/kg으로 매일 식도 위관영양으로서 경구 투여한다. 각각의 그룹은 3 마리의 래트로 이루어진다. 혈액 샘플을 응고방지제로서 리튬 헤파린을 사용하여 미정맥을 통해 1, 7 및 14일째에 하기 범위의 시점에서 채혈한다: 0.25, 1, 4, 8 및 24 시간. 전혈 샘플을 10 분간 5000 rpm에서 원심분리하고 생성되는 혈장 샘플을 분석시까지 -20 °C에서 보관한다.
- [1645] 3.8.3 혈장 중 화합물 수준의 정량분석
- [1646] 각 시험 화합물의 혈장 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 측정하며, 여기에서 질량 분광계는 양 또는 음의 전기분무 방식으로 작동한다.
- [1647] 3.8.4 약동학적 매개변수들의 측정
- [1648] 약동학적 매개변수들을 윈놀린(Winnonlin)(등록상표)(파사이트(Pharsight)(등록상표), 미국 소재)을 사용하여 계산한다.
- [1649] **3.9 7-일 래트 독성 연구**
- [1650] 시험 화합물을 사용하는 7-일 경구 독성 연구를, 100, 300 및 1000 mg/kg/일의 1일 용량으로, 위관영양에 의해, 10 ml/kg/일의 일정한 투여량-부피로, 스프래그-다우리 수컷 래트에서 수행하여 그의 독성 가능성 및 독성동태학을 평가한다.
- [1651] 상기 시험 화합물을 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90, v/v) 중에서 제형화한다. 각각의 그룹은 독성동태학을 위해서 6 마리의 주 수컷 래트뿐만 아니라 3 마리의 위성 동물을 포함한다. 단지 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90, v/v) 중에서, 동일한 회수, 투여량 부피로, 동일한 투여 경로에 의해 네 번째 그룹을 제공하며, 이는 비히클 대조군으로서 작용한다.
- [1652] 본 연구의 목표는 부작용이 확인되지 않는 최저 용량을 측정하는 것이다(관찰 가능한 부작용 수준 없음 - NOAEL).
- [1653] **3.10 시토크롬 P450 억제**
- [1654] 가역적인 CYP 억제 및 시간-의존적인 CYP3A4 억제를 인간 간 마이크로솜 및 특정한 탐침 기질에서 측정한다.
- [1655] 3.10.1 인간 간 마이크로솜에서 P450 억제, 가역적인 억제
- [1656] 시험 화합물의 억제 가능성을 인간 시토크롬 P450 동종효소 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4에 대해 평가한다.
- [1657] 시험 화합물의 10 mM 모액을 DMSO 중에서 제조하고, 트리스 완충제(100 mM pH 7.4)로 연속 희석하고, 진탕 수욕

에서 37 °C에서 간 마이크로솜(Xenotech LLC) 및 NADPH에 가한다. 7 개의 상이한 시험 화합물 농도 (0.05 내지 100  $\mu$ M), 1% DMSO 및 1 mM NADPH를 수득하여 반응시킨다.

[1658] 15 또는 30 분 후에 분석용 내부 표준으로서 카바마제핀을 함유하는 100  $\mu$ l의 아세토나이트릴을 가하여 반응을 종결시킨다. 샘플들을 원심분리시키고 상등액 분획을 LC-MS/MS에 의해 분석한다. 각각의 동형에 대해서, 탐침 대사의 감소 백분율을 측정하기 위해서 탐침 기질로서 미다졸람 및 테스토스테론을 사용하여, 장비 반응(피크 높이)을 DMSO 대조군(100%로서 간주됨)에 대해 참조한다. 탐침 대사의 억제 백분율 및 로그[시험 화합물 농도]를 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 플롯팅한다. S자 용량 반응 모델을 IC<sub>50</sub>의 측정을 위해서 상기 데이터에 맞춘다.

[1659] 탐침 기질로서 니페디핀 및 아토바스타틴을 사용하는 CYP3A4의 억제를 하기와 같이 수행한다.

[1660] 시험 화합물의 1.67 mM 모액을 메탄올 중에서 제조하고 50 mM 칼륨 포스페이트 완충제 pH 7.4로 연속해서 1:3 희석하고 인간 간 마이크로솜(BD 겐테스트(Gentest)) 및 탐침 기질에 가한다. 7 개의 상이한 시험 화합물 농도 (0.045 내지 33.3  $\mu$ M), 2% 메탄올, 0.1 mg/ml 마이크로솜, 10  $\mu$ M 아토바스타틴 또는 5  $\mu$ M 니페디핀. 37 °C에서 5 분간 예온 후에, 보조인자 혼합물(7.65 mg/ml 글루코스-6-포스페이트, 1.7 mg/ml NADP, 6 U/ml의 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제)을 가하여 상기 반응을 출발시켰다.

[1661] 37 °C에서 5 분(니페디핀) 또는 10 분(아토바스타틴) 후에, 상기 반응(50  $\mu$ l)을 내부 표준(와파린)이 있는 150  $\mu$ l의 아세토나이트릴:메탄올(2:1)로 종결시킨다. 샘플들을 원심분리시키고 상등액 분획을 LC-MS/MS에 의해 분석한다. 탐침 대사의 감소 백분율을 측정하기 위해서 장비 반응(시험 화합물/내부 표준 피크 면적의 비)을 용매 대조군(100%로서 가정됨)의 경우들에 참조한다. 대조용 활성 퍼센트 대 농도 플롯을 생성시키고 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 맞추어 IC<sub>50</sub>을 생성시킨다.

[1662] 3.10.2 인간 간 마이크로솜에서 CYP3A4 억제, 시간-의존성

[1663] 시험 화합물의 시간-의존적인 억제를 인간 시토크롬 P450 동종효소 3A4에 대해 평가한다. 상기 화합물을 탐침 기질의 첨가 전에 인간 간 마이크로솜과 함께 예비 배양한다. 결과를, 상기 화합물을 인간 간 마이크로솜과 함께 예비 배양하지 않은 조건과 비교하여 IC<sub>50</sub>의 이동이 존재하였는지를 알아보며, 이때 상기 이동은 시간-의존적인 억제를 가리킨다.

[1664] 시험 화합물의 10 mM 모액을 DMSO 중에서 제조하고 트리스 완충제(100 mM pH 7.4)로 1:20 희석하고 트리스 완충제/5% DMSO 중에서 추가로 연속 희석한다.

[1665] 보조 인자, NADPH, 및 각각의 시험 화합물 희석물을 0 및 30 분 예비-배양을 위해 2 개의 별도의 플레이트에서 혼합한다. 인간 간 마이크로솜(제노테크 LLC)을 오직 "30 분 예비-배양" 플레이트에만 가하고 이어서 상기 두 플레이트를 진탕 수욕에서 37 °C에서 30 분 동안 배양한다. 예비-배양에 이어서, 마이크로솜을 "0 분" 플레이트에 가하고 적합한 탐침 기질(0.5% DMSO 중의)을 상기 두 플레이트 모두에 가한다. 이어서 플레이트를 추가 배양을 위해서 상기 수욕으로 복귀시킨다.

[1666] 전체로서, 6 개의 상이한 시험 화합물 농도(1.6 내지 50  $\mu$ M)를 평가한다. 분석용 내부 표준으로서 카바마제핀을 함유하는 100  $\mu$ l의 아세토나이트릴로 반응을 종결시킨다. 샘플들을 원심분리시키고 상등액 분획을 LC-MS/MS에 의해 분석한다. 각각의 동형에 대해서, 탐침 대사의 감소 백분율을 측정하기 위해서 장비 반응(내부 표준에 대한 피크 높이)을 DMSO 대조군(100%로서 간주됨)의 경우들에 대해 참조한다. 탐침 대사의 억제 백분율 및 로그[시험 화합물 농도]를 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 플롯팅한다. S자 용량 반응 모델을 IC<sub>50</sub>의 측정을 위해서 상기 데이터에 맞춘다.

#### [1667] 4. 생체내 연구

[1668] 본 발명 화합물의 생체내 활성을 하기의 생체내 효능 염증 모델에서 입증할 수 있다.

#### [1669] 4.1 염증성 장 질병(마우스)

[1670] 마우스 만성 DSS-유발된 염증성 장 질병 모델(IBD)은 염증성 장 질병에 대해 잘 확인된 질병 모델이다(문헌 [Wirtz S. et al., 2007 Nature Protocols 2, 541-546]; [Sina C. et al., 2009 J. Immunol. 183 7514-7522]).

[1671] 만성 대장염을 유도하기 위해서, 암컷 BALB/c 마우스에게 4일간 식수 중에 용해된 4% 텍스트란 나트륨 셀레이트



(DSS)를 공급한 다음 3일간 규칙적으로 식수를 공급한다. 상기 주기를 3 회 반복한다. 상기 프로토콜은 높은 사망률을 피하면서 강한 대장염이 유발될 수 있게 한다. 동물들을 여러 그룹으로 분할한다:

- [1672] a. 완전한 물; 비히클 단독, n = 10,
- [1673] b. 병든(DSS, 비히클 단독, n = 10),
- [1674] c. 표준으로서 사용된 설과잘라진(DSS; 20 mg/kg/일, p.o., n = 10), 및
- [1675] d. 시험된 화합물(DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/일, p.o., n = 10).

[1676] 임상 매개변수를 이틀마다 측정한다. 질병 활성 지수(DAI)는 체중 손실, 대변 점조도 및 직장 출혈을 겸비하는 복합 척도이다. 마우스를 시나(Sina) 등(2009)에 의해 도입된 프로토콜에 따라 상기 실험 20일째에 죽인다. 죽었을 때, 전체 결장을 제거하고 멸균 PBS로 세정한다. 원위 결장의 구획을 조직 분석, 유전자 발현 및 단백질 수준 측정을 위해 해부한다.

#### [1677] 4.2 콜라겐-유도된 관절염(마우스)

[1678] 마우스 콜라겐-유도된 관절염(CIA)은 골드 스탠다드 류마티스성 관절염 모델이다(문헌[Brand, et al., 2007 Nature Protocols 2, 1269- 1275], [Lin et al., 2007 Br J Pharmacol 1, 829-831]). DBA1/J 수컷 마우스에게 콜라겐 II 용액(완전 프로인트 항원보강제)을 주사한다. 21일 후에 두 번째 주사(불완전 프로인트 항원보강제)에 의해 면역 반응을 증강시킨다. 31일째에, 문헌[Khachigian et al., 2006 Nature Protocols 1, 2512-2516]의 방법에 따라 관절염을 기록하고 동물들을 그룹당 2의 평균 임상 특징에 도달하도록 무작위화한다. 동물들을 여러 그룹으로 나눈다: 완전(처리 안함, n = 5), 병든(비히클 단독, n = 10), 표준으로서 엔브렐(Enbrel)(등록상표)(10 mg/kg, 3x 주, i.p. n = 10), 및 시험된 화합물(3, 10 또는 30 mg/kg/일, p.o., n = 10). 치료학적 투여를 31일에서부터 46일까지 지속하였으며 관절염을 매일 기록한다. 마우스를 46일째에 죽이고, 각각의 개별적인 동물의 뒷발의 X-선 사진을 촬영하고 골미란의 중증도를 방사선학적 라르센(Larsen)의 점수에 의해 등급화한다(문헌[Salvemini et al., 2001 Arthritis Rheum 44, 2909-2921]).

#### [1679] 4.3 흡연 모델(마우스)

[1680] 11일 연속해서 근친교배 암컷 C57BL/6J 마우스를 담배 연기(TS)에 매일 노출시킨 결과, 유사하게 처리된 공기-노출된 그룹에 비해 최종 노출 후 24 시간째에 기관지폐포 세척술로 회수된 세포 총수의 증가가 가리키는 바와 같이, 폐 염증이 발생한다. TS에의 노출 기간을 처음에 상기 연구의 출발시(1일)에 25분에서부터, 11일까지 최대 45분까지 증가시킨다. 동물들을 여러 그룹으로 나눈다: 완전(처리 안함, n = 5), 병든(비히클 단독, n = 10), 표준으로서 로플루밀라스트(Roflumilast)(5 mg/kg/일, p.o., n = 10), 및 시험된 화합물(10 또는 30 mg/kg/bid, p.o., n = 10). 11일의 끝에서, 대식세포, 상피 세포, 호중구 및 림프구의 수를 상기 BAL에서 카운트한다. BAL을 유전자 발현 및 단백질 수준에 대해 추가로 분석한다. 폐 조직을 조직학적 분석, 유전자 발현 및 단백질 수준 측정을 위해 해부한다.

[1681] 당해 분야의 숙련가들은 상기 설명이 사실상 예시적이고 설명적이며, 본 발명과 그의 바람직한 실시태양들을 예시하고자 함을 알 것이다. 통상적인 실험을 통해서, 숙련가는 본 발명의 진의로부터 이탈됨 없이 수행될 수 있는 명백한 변형 및 변화들을 인식할 것이다. 첨부된 청구의 범위 내에 있는 모든 상기와 같은 변형들을 포함시키고자 한다. 따라서, 본 발명을 상기 설명에 의해서가 아닌, 하기의 청구의 범위 및 그의 등가물들에 의해서 한정하고자 한다.

[1682] 본 명세서에 인용된, 비제한적으로 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 공보들은, 각각의 개별적인 공보가 마치 완전히 개시된 것처럼 본 발명에 참고로 인용됨을 구체적이고 개별적으로 가리키는 바와 같이 본 발명에 참고로 인용된다.

[1683] 다양한 화합물들의 차별적인 세포 침투 능력과 같은 인자들이 시험관 내 생화학에서 화합물의 활성과 세포 분석 간의 불일치에 기여할 수도 있음은 물론이다.

[1684] 본 출원에 제공되고 나타낸 바와 같은 본 발명 화합물들의 화학 명칭들 중 적어도 일부는 상업적으로 입수할 수 있는 화학물질 명명 소프트웨어 프로그램의 사용에 의해 자동화된 토대로 발생될 수 있으며 독립적으로 입증되지 않았다. 이러한 기능을 수행하는 전형적인 프로그램은 오픈 아이 소프트웨어 인코포레이티드(Open Eye Software, Inc.)에 의해 판매되는 렉시캠(Lexichem) 명명 도구 및 MDL, Inc.에 의해 판매되는 오토놈(Autonom) 소프트웨어 도구를 포함한다. 상기 나타낸 화학물질 명칭 및 도시된 구조가 상이한 경우에, 상기 도시된 구조

는 억제될 것이다.

- [1685] 본 발명에 나타난 화학적 구조는 캠드로우(ChemDraw)(등록상표) 또는 ISIS(등록상표)/DRAW를 사용하여 제조되었다. 본 발명의 구조에서 탄소, 산소 또는 질소 원자 상에 존재하는 임의의 개방 원자가는 수소 원자의 존재를 가리킨다. 키랄 중심이 상기 구조 중에 존재하고 특이적인 입체 화학을 상기 키랄 중심에 대해 나타내지 않은 경우, 상기 키랄 구조와 관련된 2 개의 거울상이성체가 모두 상기 구조에 의해 포함된다.
- [1686] 참고문헌
- [1687] Wittenberger *et al.*, **2001** J Mol Biol, 307, 799-813
- [1688] Yousefi S *et al.*, **2001** J Leukoc Biol, 69, 1045-52
- [1689] Wang *et al.*, **2006** The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464
- [1690] Venkataraman *et al.*, **2005**, Immunology Letters, 101, 144-153
- [1691] W02007/027661 A2
- [1692] Berry *et al.*, **2010**, Nature, 466, 973-979
- [1693] Bouchard *et al.*, **2007**, Glia, 55:790-800
- [1694] Bundgard, H., **1985** Design of Prodrugs, pp.7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
- [1695] Part 8 of Remington' s Pharmaceutical Sciences, 17th edition, **1985**, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- [1696] T. W. Greene and P. G. M. Wuts, **2006** *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition
- [1697] Young Kim *et al.*, **2007** Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667-2679
- [1698] Le Pouls *et al.*, **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489
- [1699] Brown *et al.*, **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319
- [1700] Stoddart *et al.*, **2008**, Pharmacological Reviews, 60, 405-417
- [1701] Wirtz S. *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 541-546
- [1702] Sina C. *et al.*, **2009** J.Immunol.183 7514-7522
- [1703] Brand, *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 1269-1275
- [1704] Lin *et al.*, **2007** Br J Pharmacol, 862-872
- [1705] Khachigian *et al.*, **2006** Nature Protocols 1, 2512-2516
- [1706] Salvemini *et al.*, **2001** Arthritis Rheum 44, 2909-2921
- [1707] Du Bois, **2010**, NatRev, Drug Discovery, 9, 129
- [1708] Nagasaki *et.al.*, **2012**, FEBS Letters, 586, 368-372