



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월19일

(11) 등록번호 10-2625712

(24) 등록일자 2024년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7003886

(22) 출원일자(국제) 2019년07월12일

심사청구일자 2021년02월08일

(85) 번역문제출일자 2021년02월08일

(65) 공개번호 10-2021-0031936

(43) 공개일자 2021년03월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/041657

(87) 국제공개번호 WO 2020/014643

국제공개일자 2020년01월16일

(30) 우선권주장

62/697,932 2018년07월13일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02018005374 A1

W02017192961 A1

US20180065917 A1

W02018195321 A1

(73) 특허권자

길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자

악토우디아나키스, 에반겔로스

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

조, 에이숍

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 PD-1/PD-L1 억제제

(57) 요약

화합물, 및 암의 치료를 위한, 상기 화합물을 단독으로 또는 추가의 작용제와 조합하여 사용하는 방법 및 상기 화합물의 조성물이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자

그라우페, 미하엘

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

라드, 라테시쿠마르 타코르탈

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

마치카오 텔로, 파울로 에이.

미국 94612-1606 캘리포니아주 오클랜드 21번 스트리트 570 아파트먼트 409

메들리, 조나단 윌리엄

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

메토보, 사무엘 이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

나두탐비, 데반

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

필립스, 바턴 더블유.

(사망)

시모노비치, 스캇 프레스턴

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

왕, 페이유안

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

왓킨스, 윌리엄 제이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

수, 지에

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

양, 킨 싱

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장

62/747,033 2018년10월17일 미국(US)
 62/808,763 2019년02월21일 미국(US)

지벤하우스, 크리스토퍼 알렌

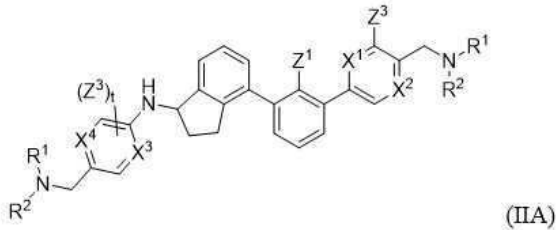
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

Z^1 은 할로, $-OR^a$, 시아노, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, 또는 $-C_{1-6}$ 할로알킬이고;

여기서 알킬 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-C_{1-6}$ 시아노알킬로부터 선택되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

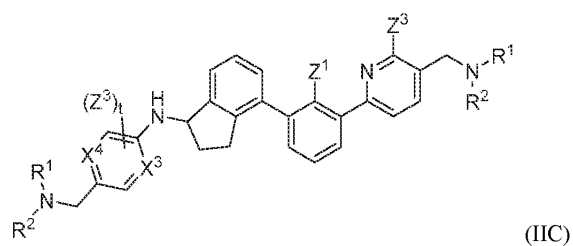
또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

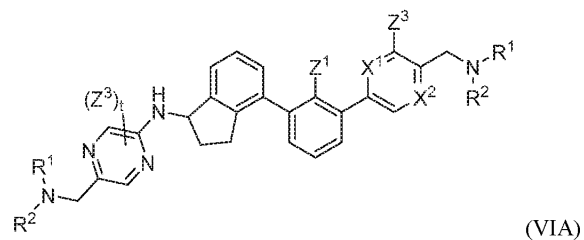
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IIC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물:



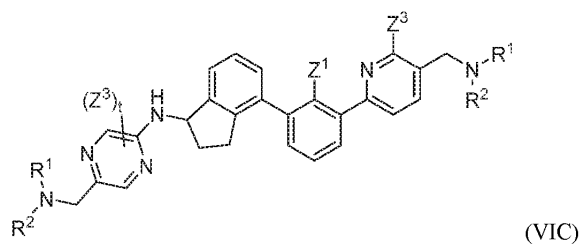
청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VIA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물:



청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VIC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물:



청구항 5

제1항에 있어서, Z^1 은 할로인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 1개의 Z^3 은 할로 또는 $-C_{1-6}$ 할로알킬인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

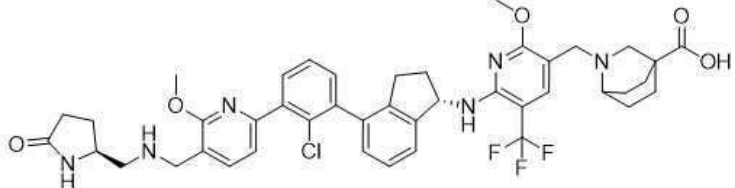
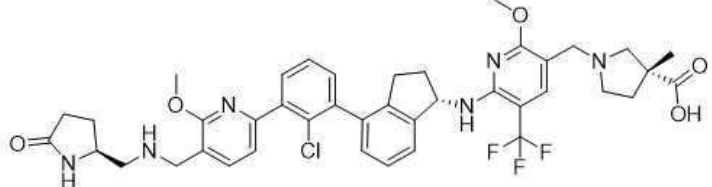
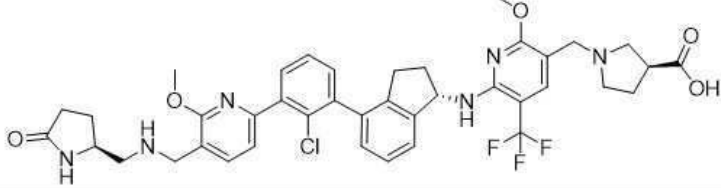
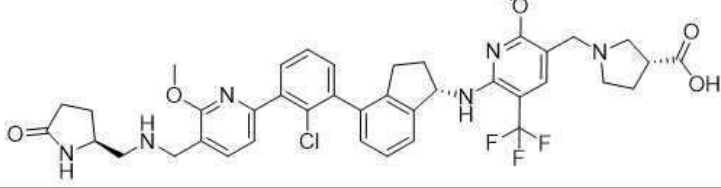
R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물.

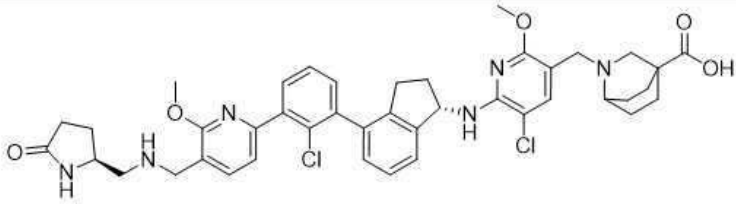
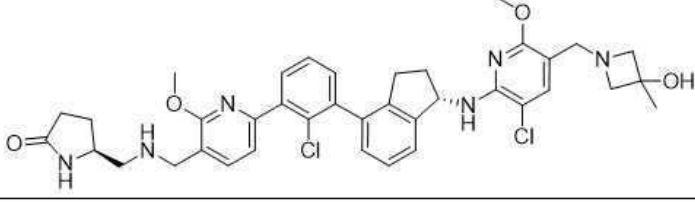
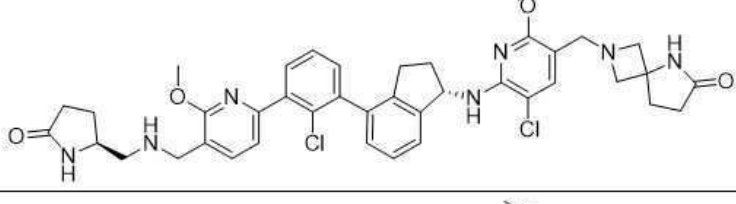
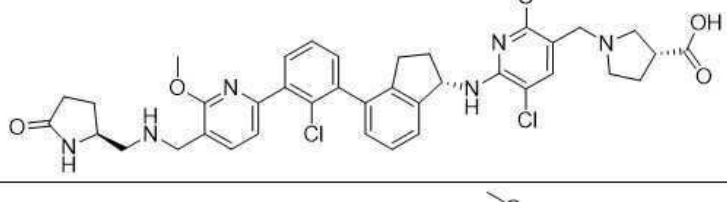
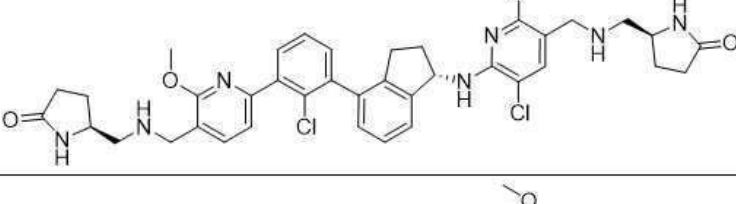
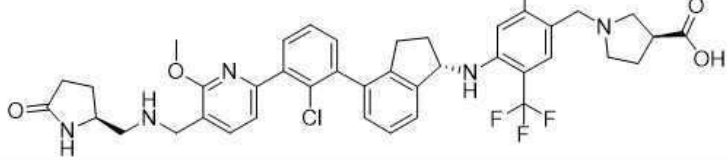
청구항 8

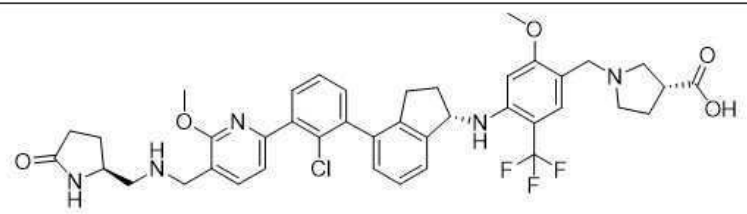
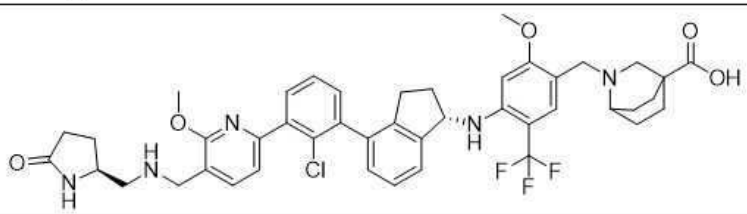
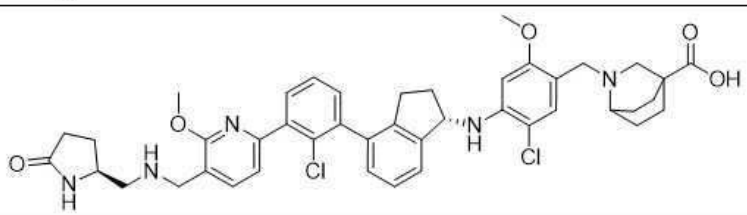
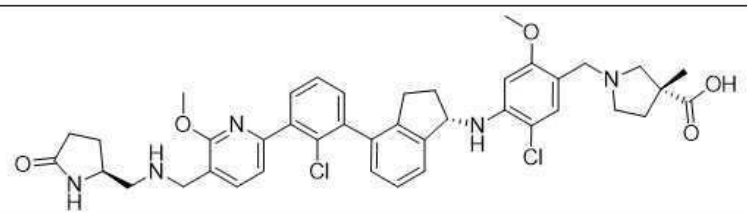
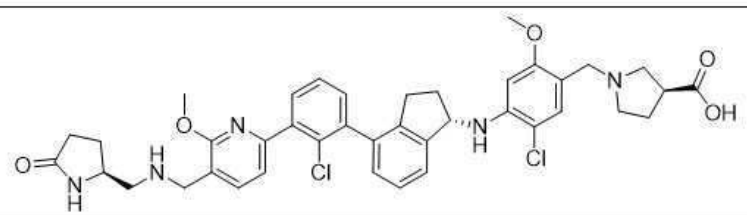
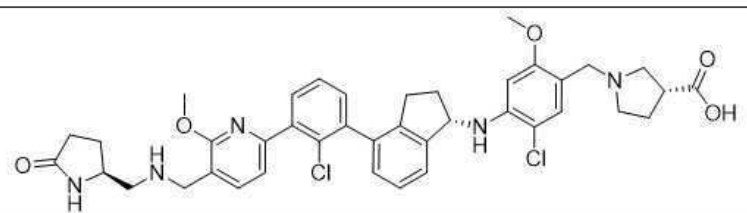
제1항에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴인 화합물.

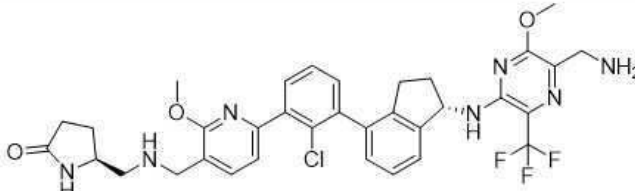
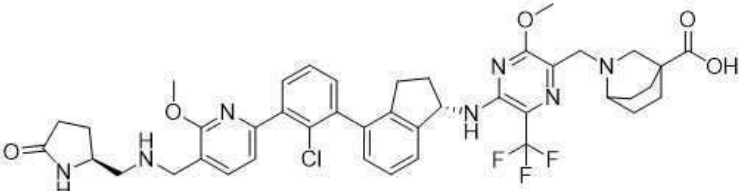
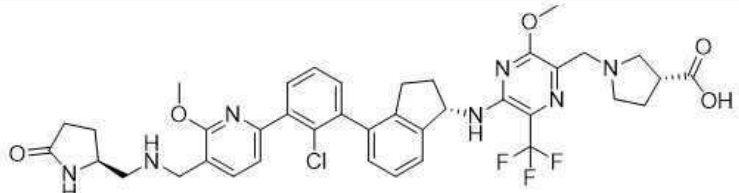
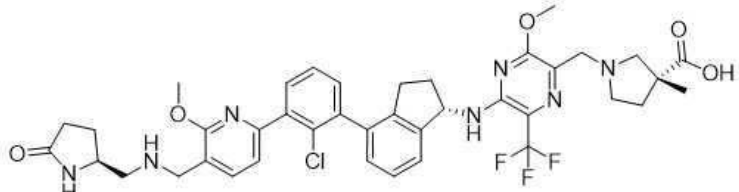
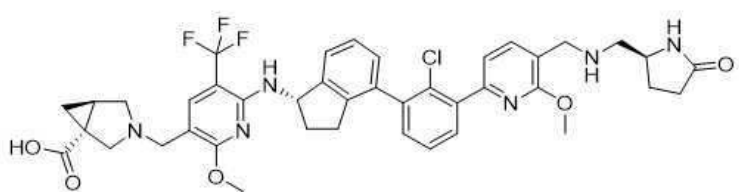
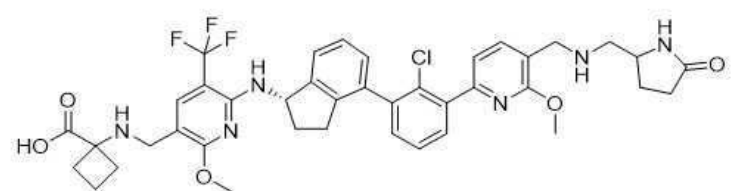
청구항 9

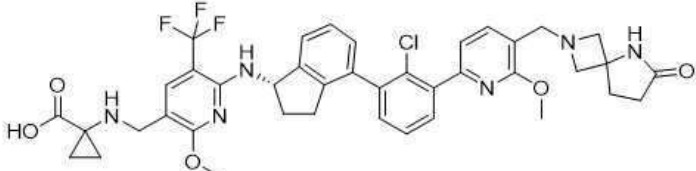
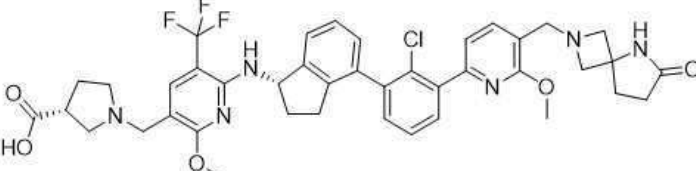
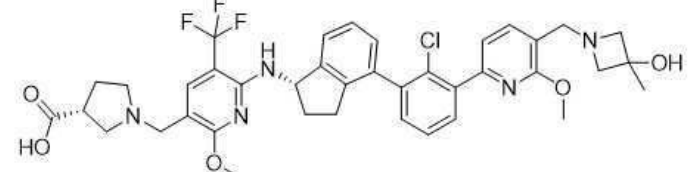
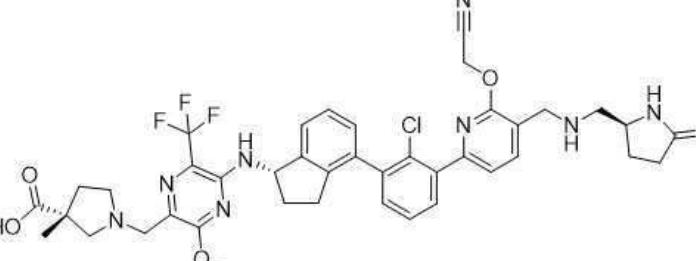
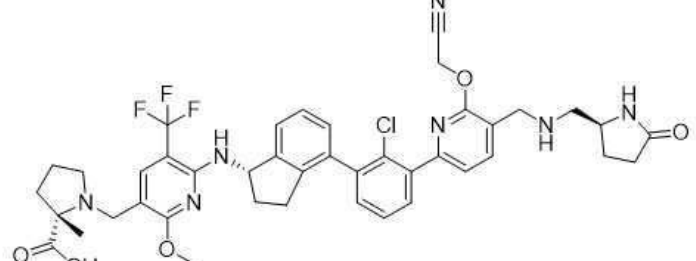
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

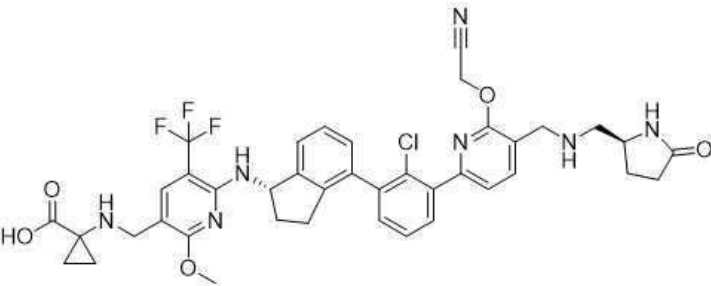
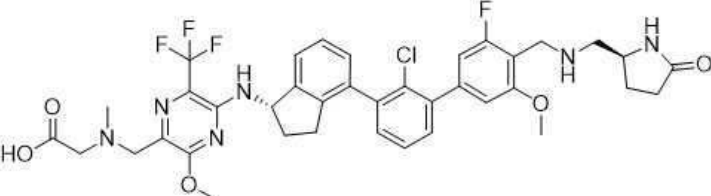
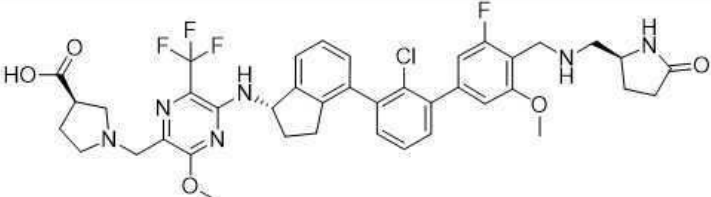
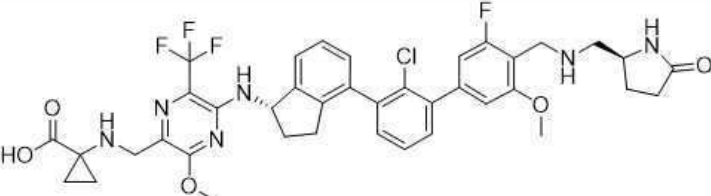
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	

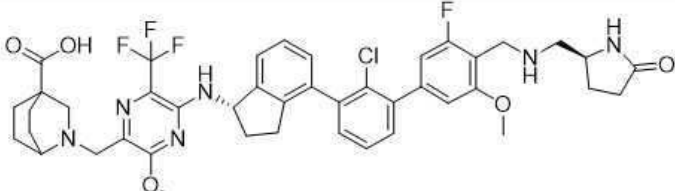
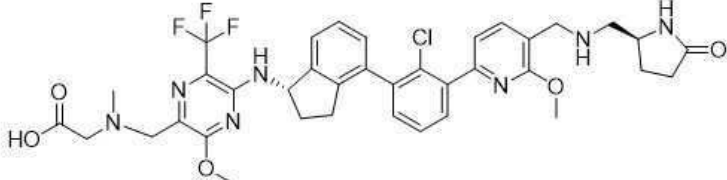
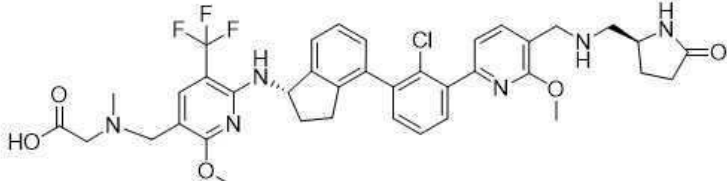
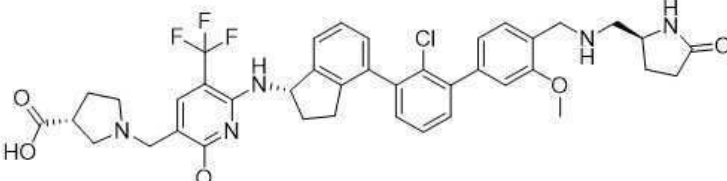
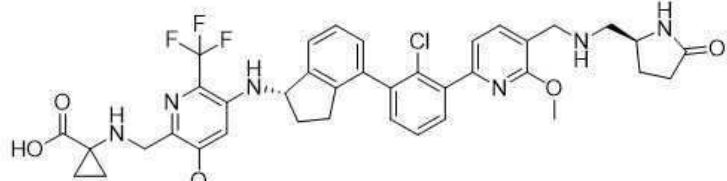
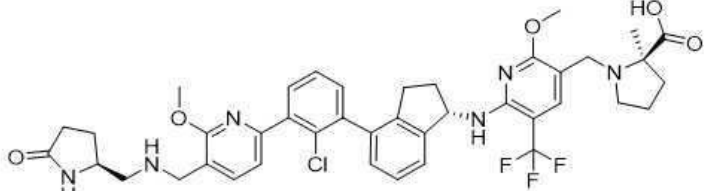
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	
A-9	
A-10	

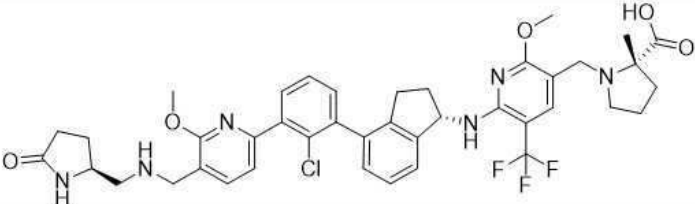
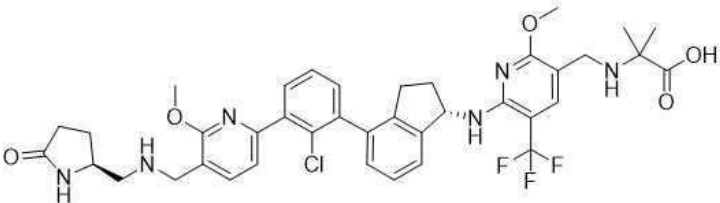
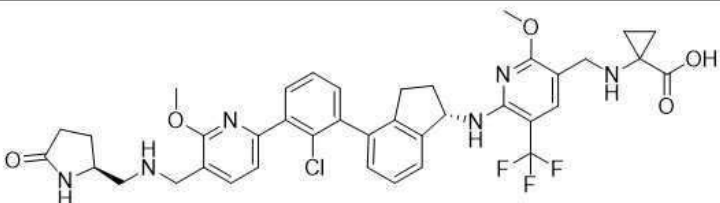
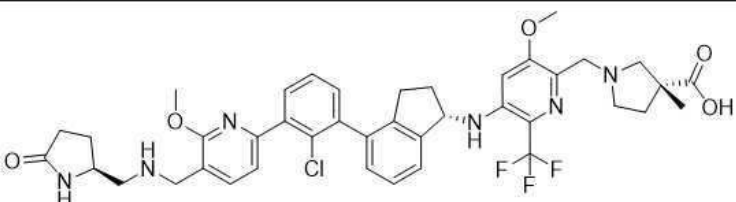
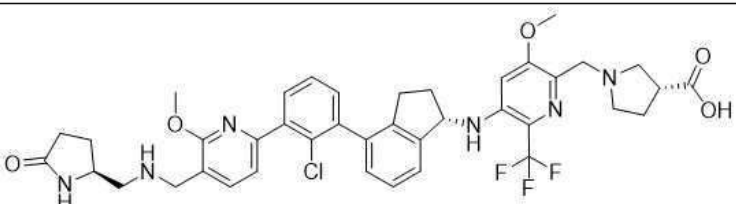
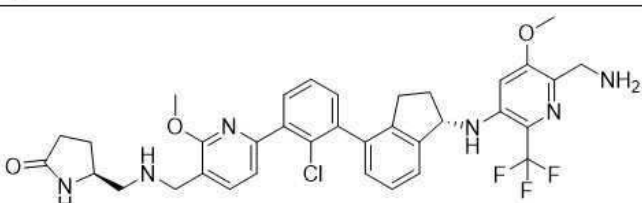
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	

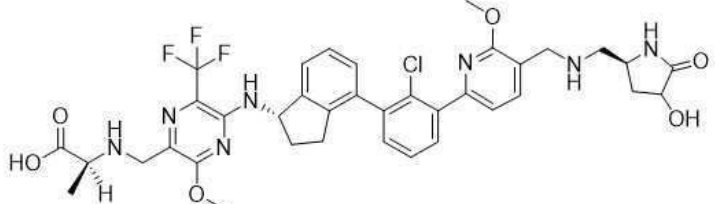
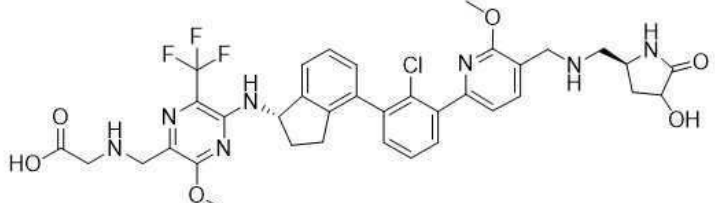
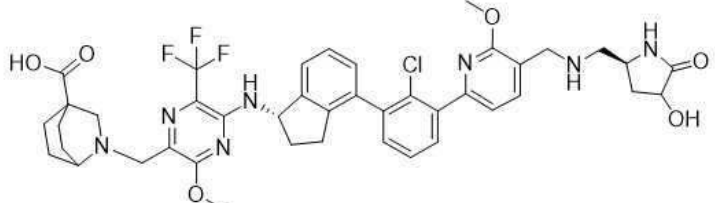
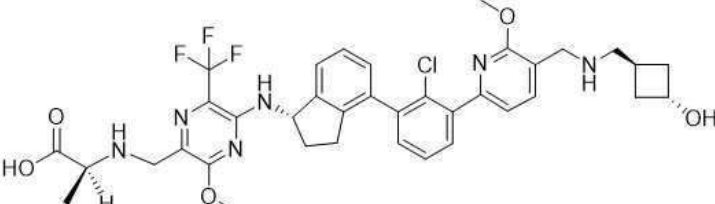
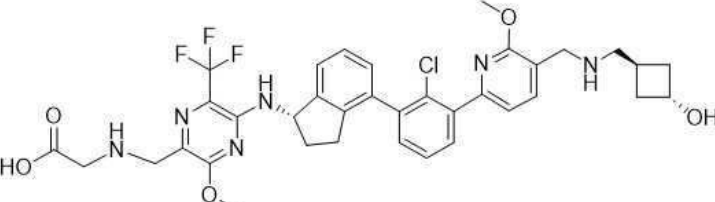
A-17	
A-18	
A-19	
A-20	
A-21	
A-22	

A-23	
A-24	
A-25	
A-26	
A-27	

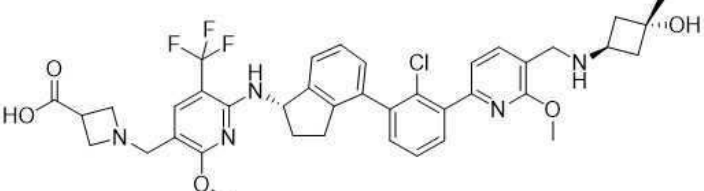
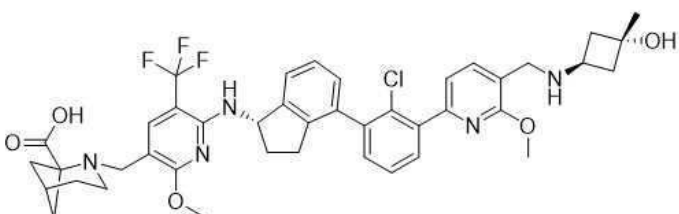
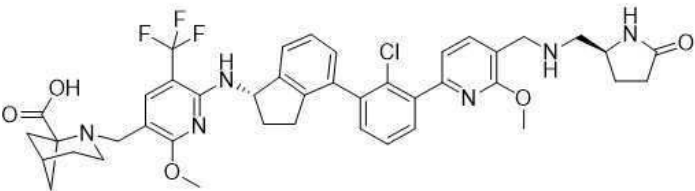
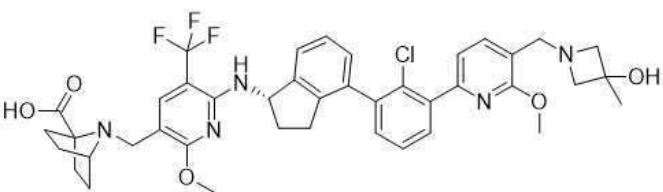
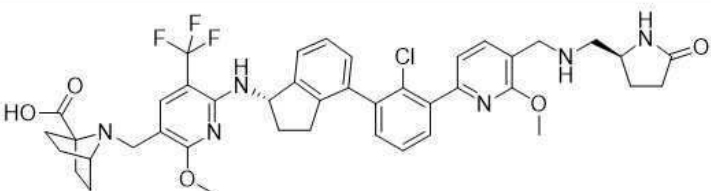
A-28	
A-29	
A-30	
A-31	
A-32	

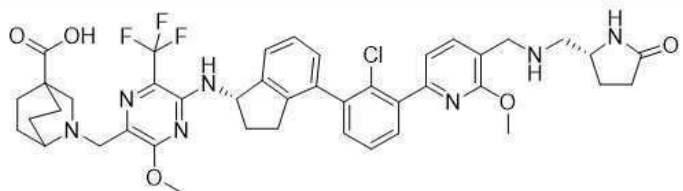
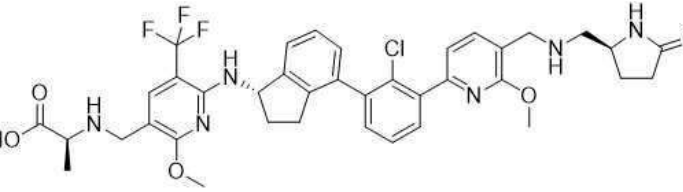
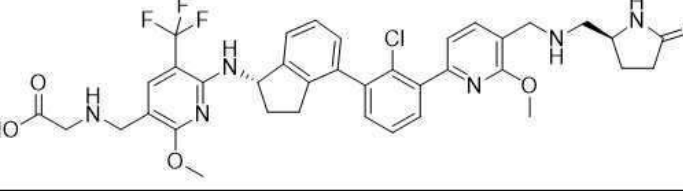
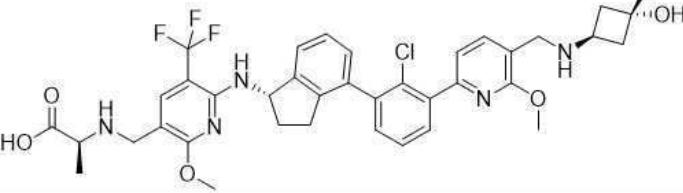
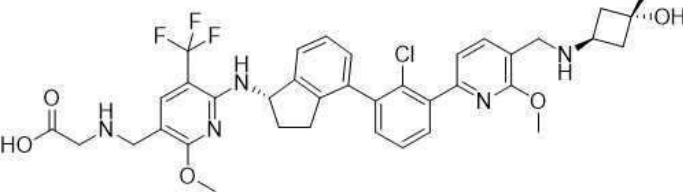
A-33	
A-34	
A-35	
A-36	
A-37	
A-38	

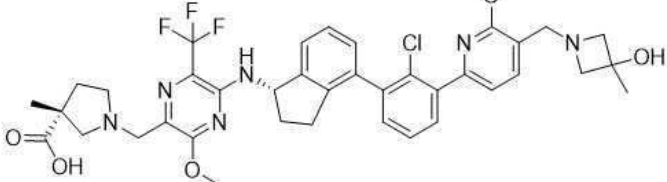
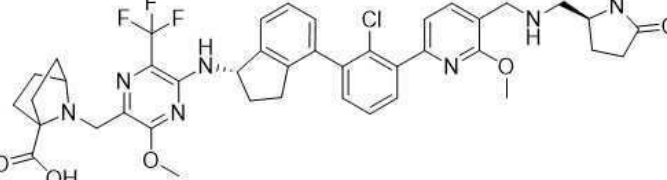
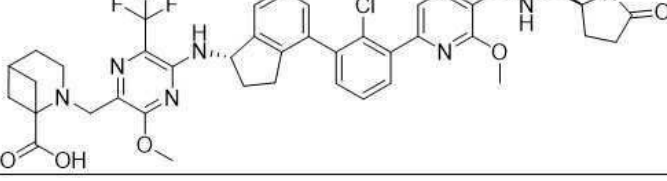
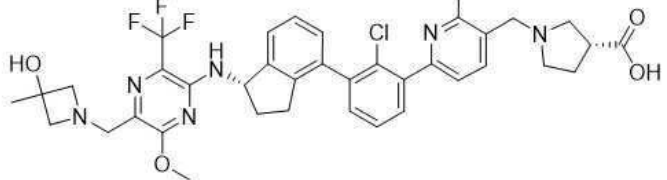
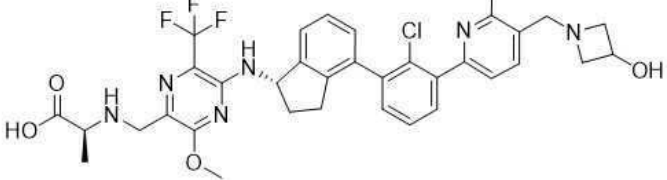
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	
A-44	

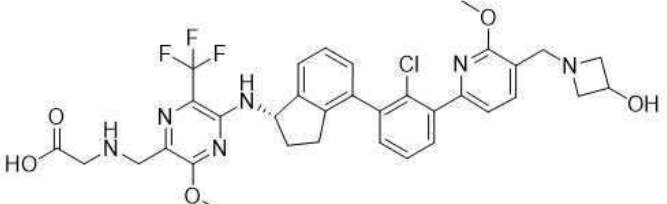
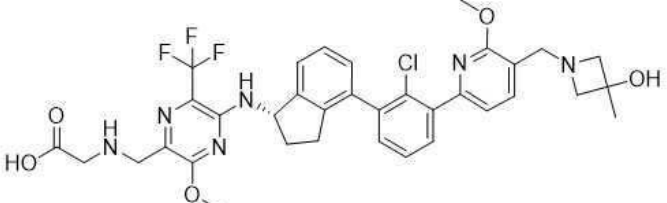
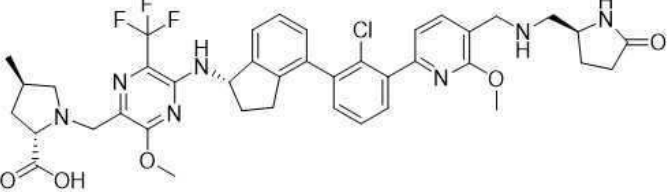
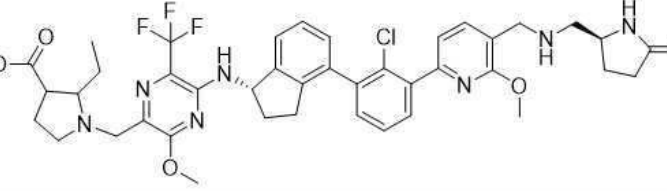
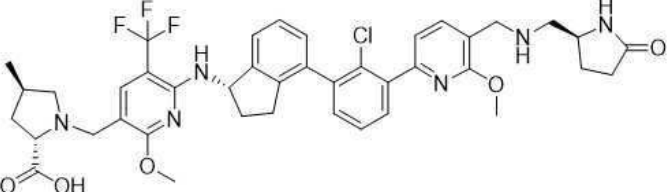
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	

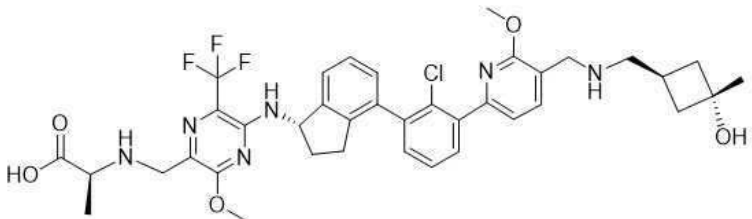
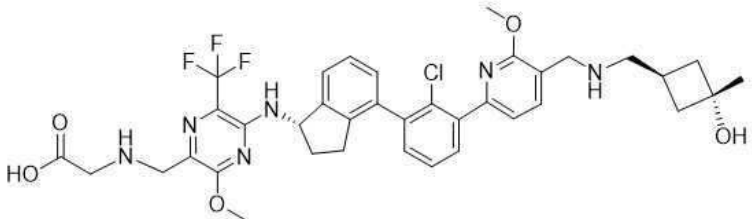
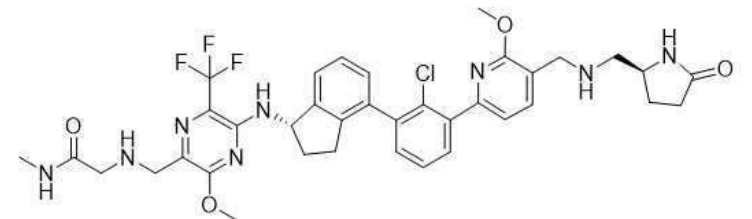
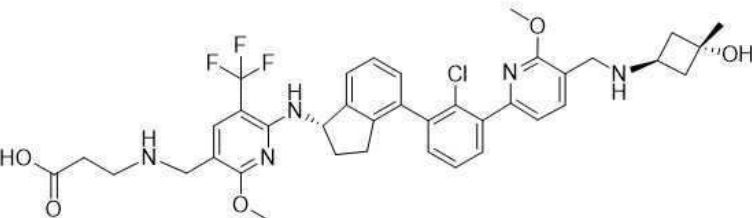
A-50	
A-51	
A-52	
A-53	
A-54	
A-55	

A-56	
A-57	
A-58	
A-59	
A-60	
A-61	

A-62	
A-63	
A-64	
A-65	
A-66	
A-67	

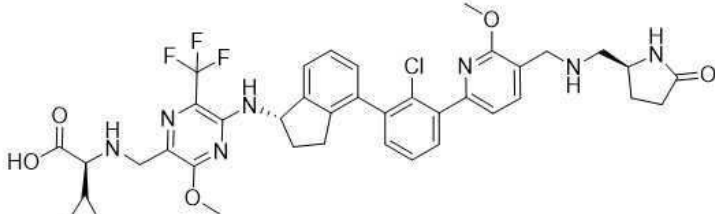
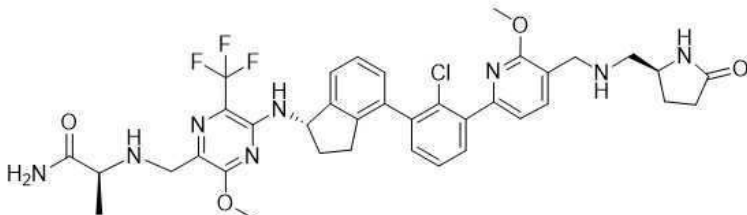
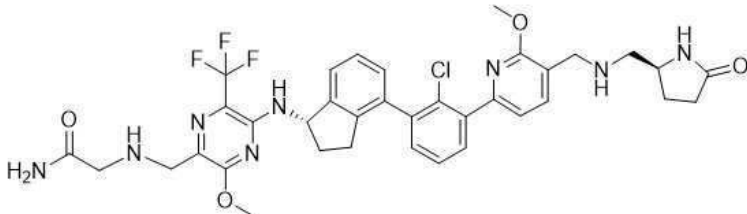
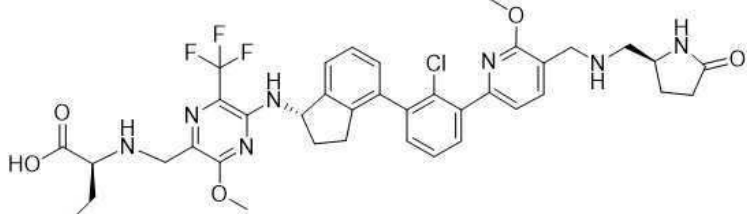
A-68	
A-69	
A-70	
A-71	
A-72	

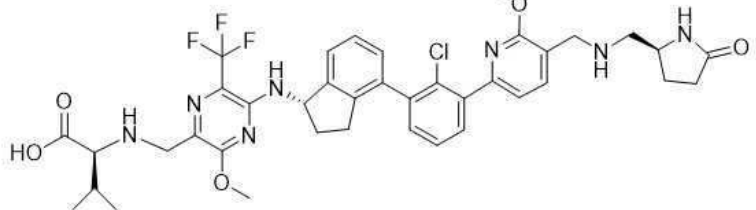
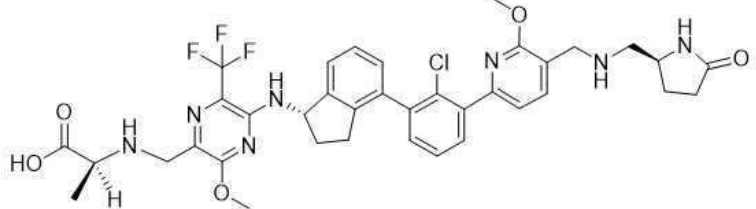
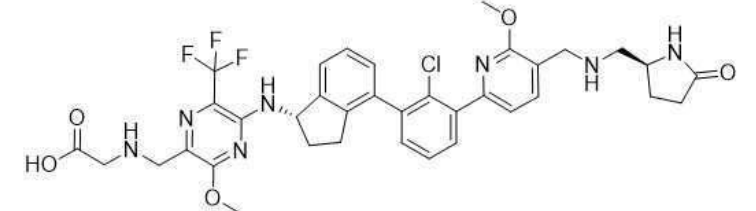
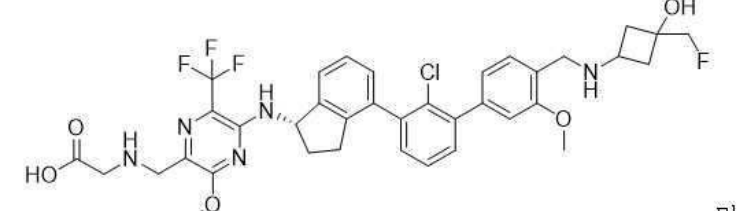
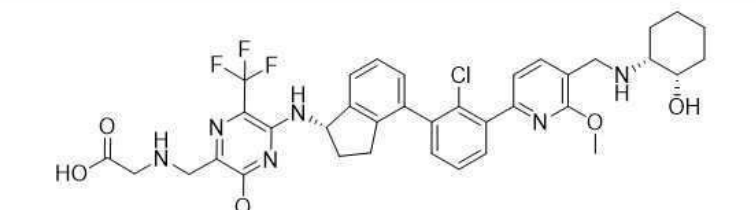
A-73	
A-74	
A-75	
A-76	
A-77	
A-78	

A-85	
A-86	
A-87	
A-88	
A-89	

A-90	
A-91	
A-92	
A-93	
A-94	

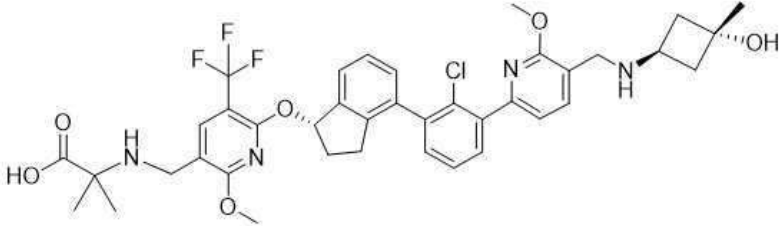
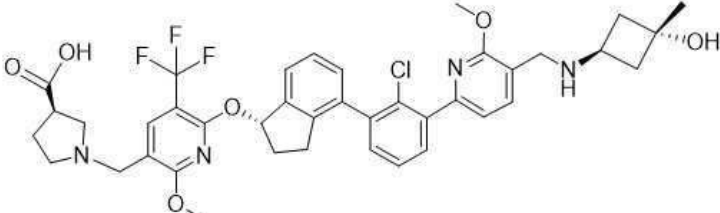
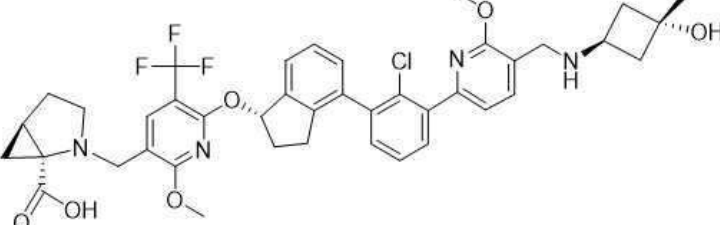
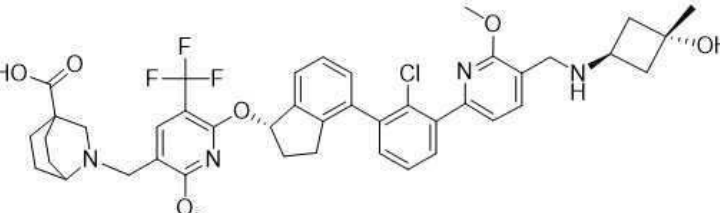
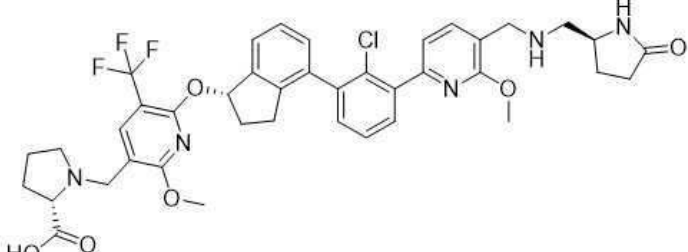
A-95	
A-96	
A-97	
A-98	
A-99	

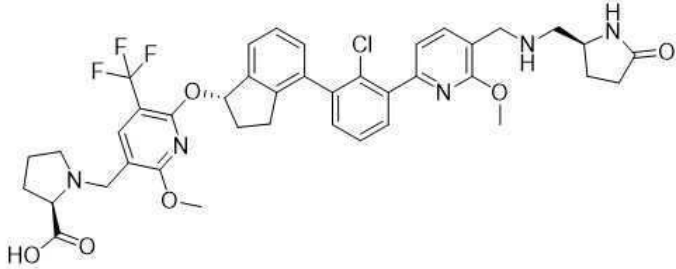
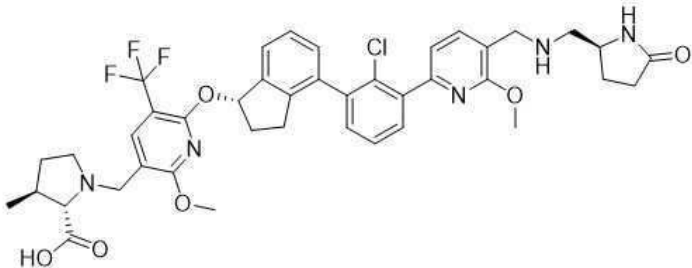
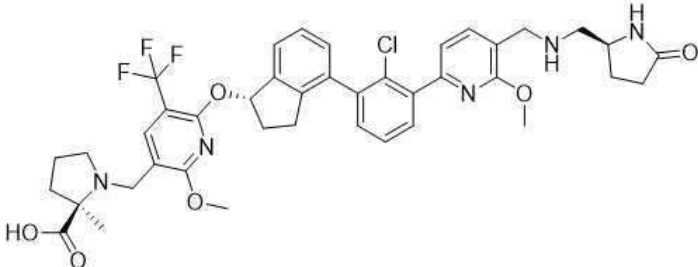
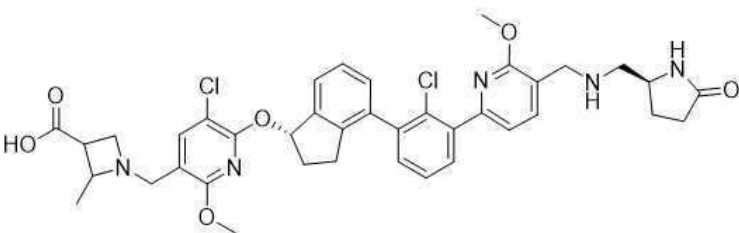
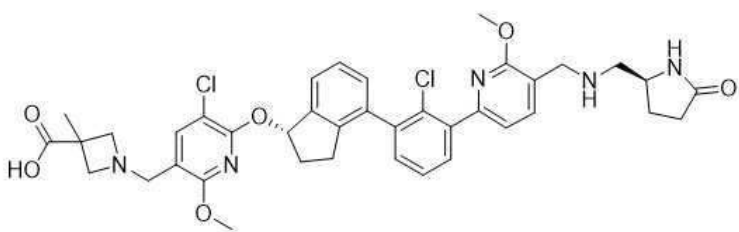
A-100	
A-101	
A-102	
A-103	
A-104	

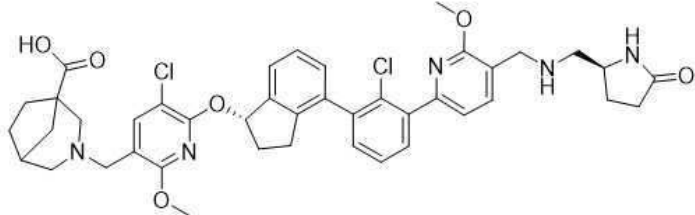
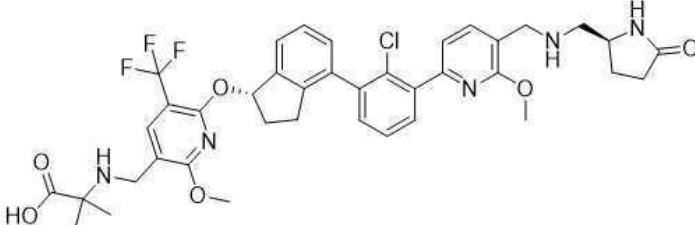
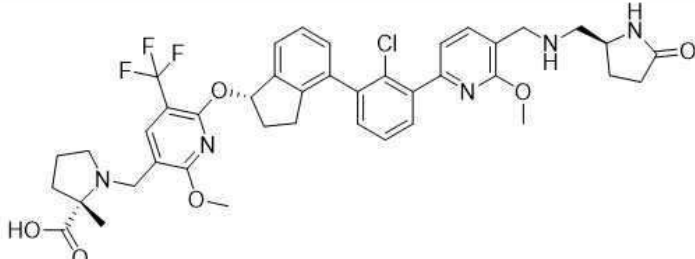
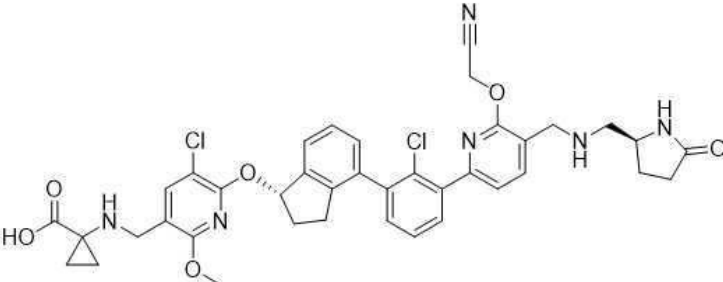
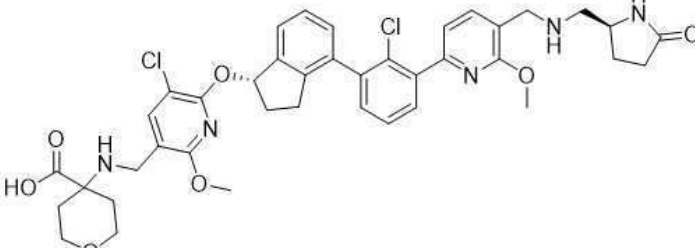
A-105	
A-106	
A-107	
A-108	
A-109	

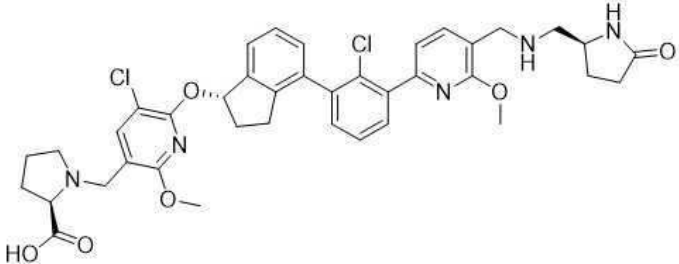
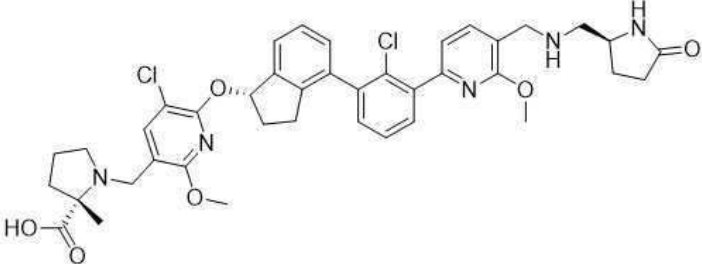
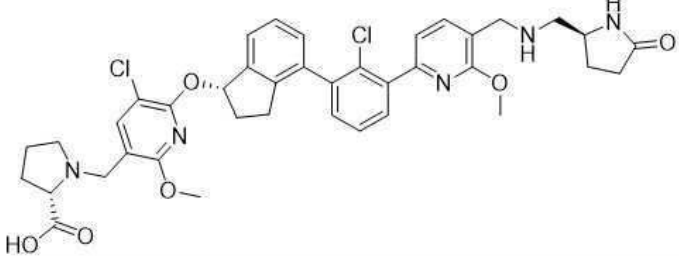
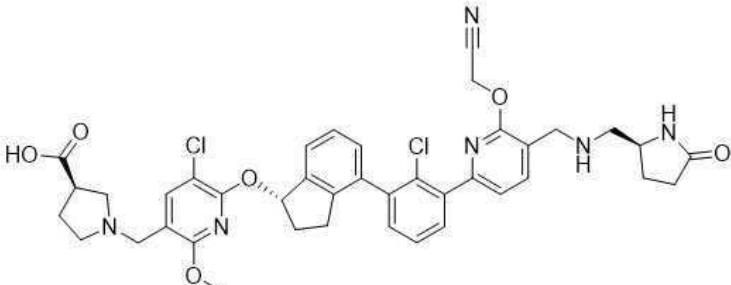
청구항 10

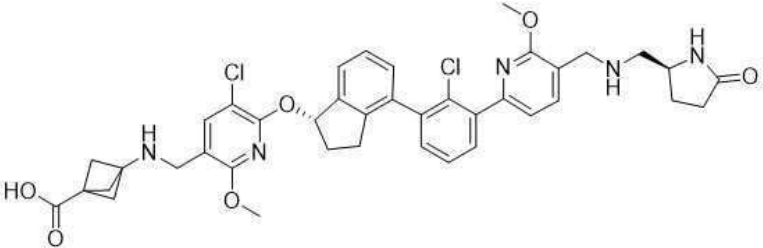
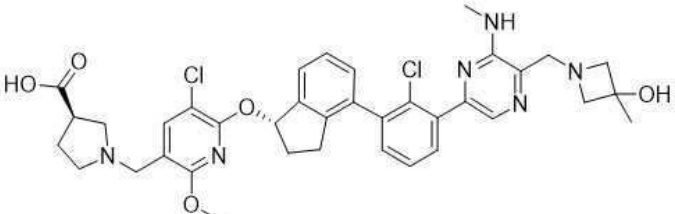
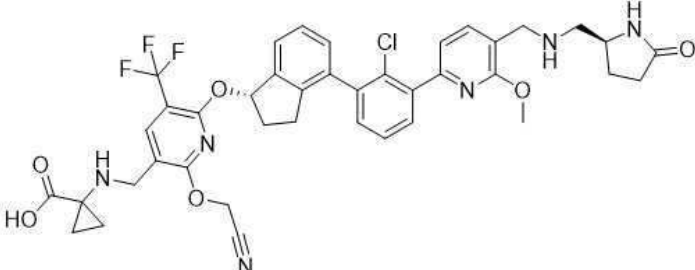
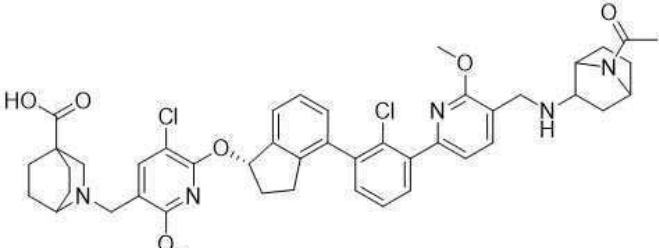
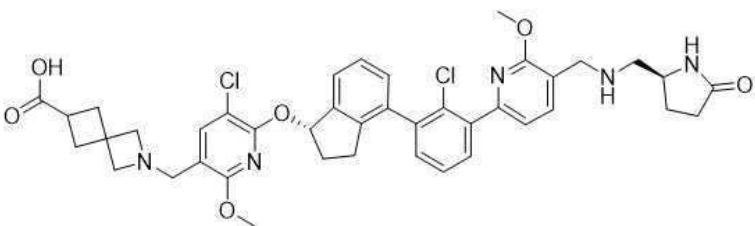
하기로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

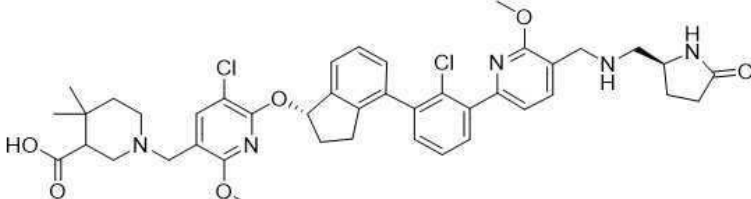
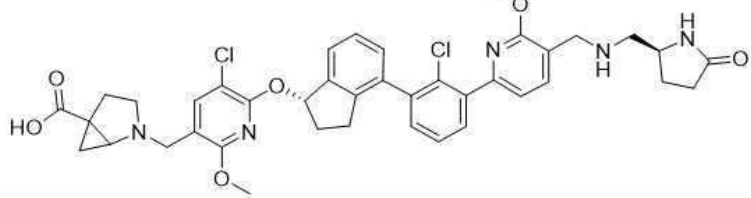
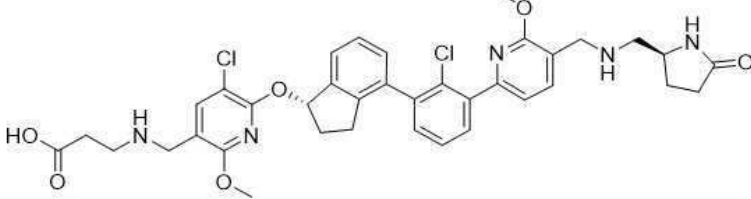
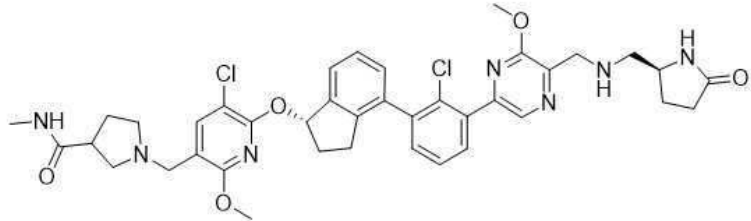
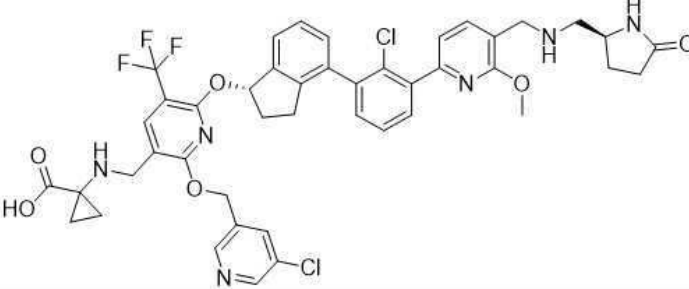
B-1	
B-2	
B-3	
B-4	
B-5	

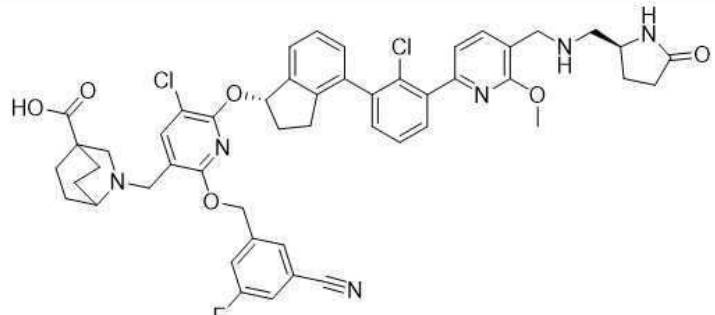
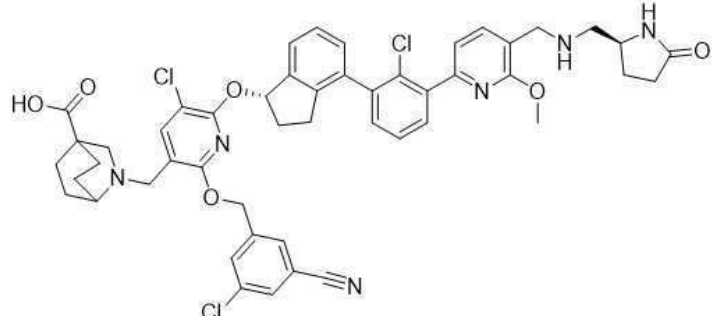
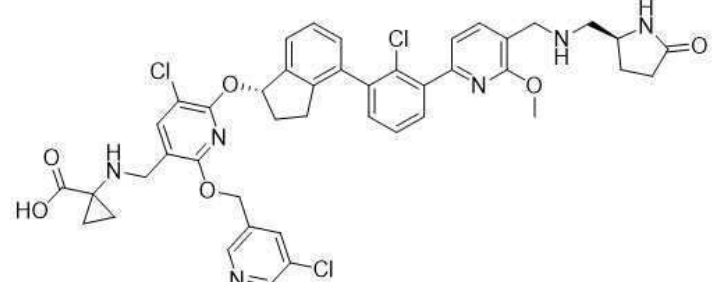
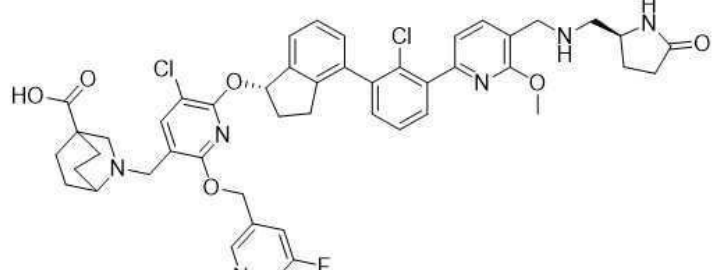
B-6	
B-7	
B-8	
B-9	
B-10	

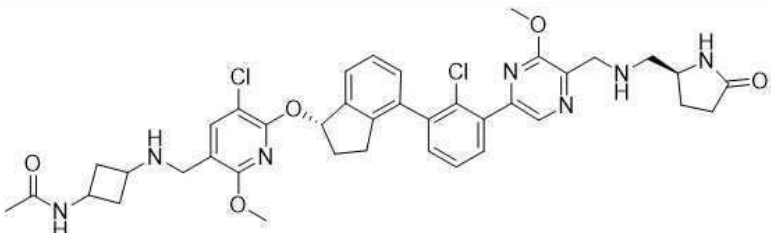
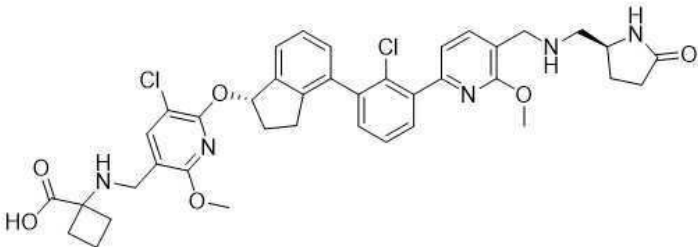
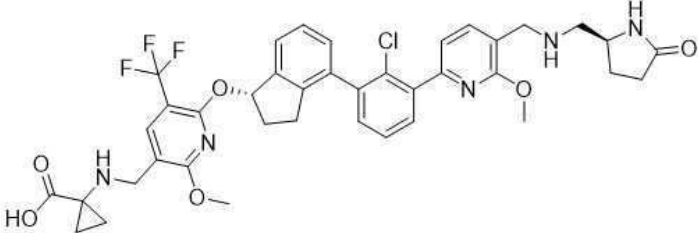
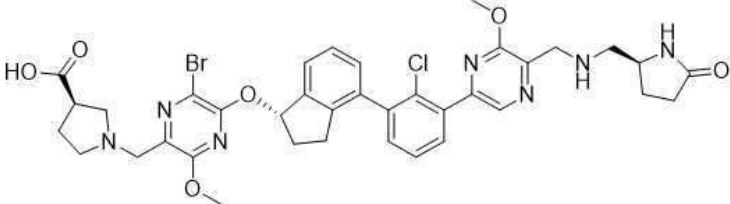
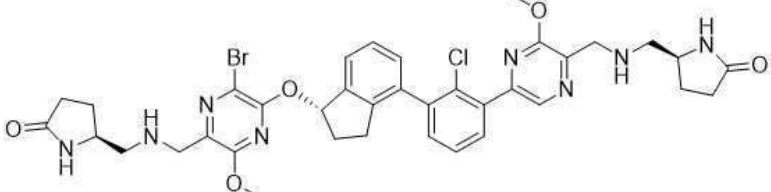
B-11	
B-12	
B-13	
B-14	
B-15	

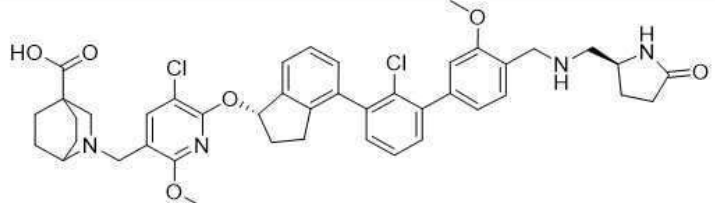
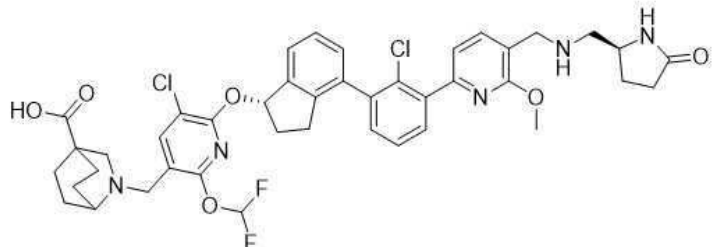
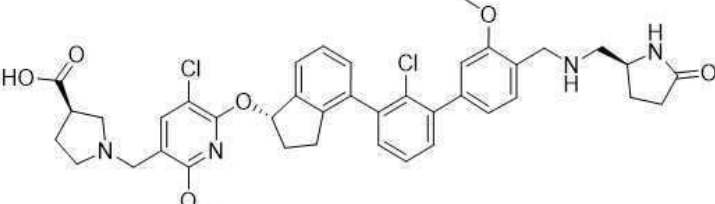
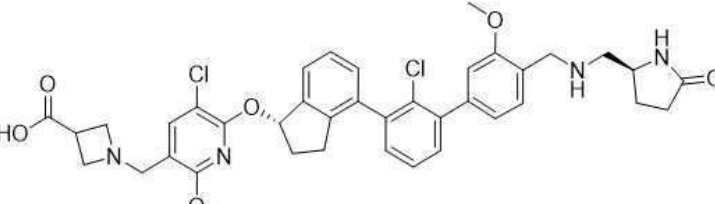
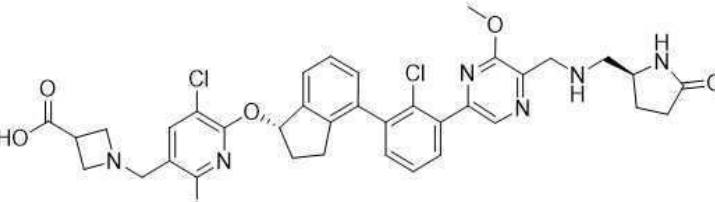
B-16	
B-17	
B-18	
B-19	

B-20	
B-21	
B-22	
B-23	
B-24	

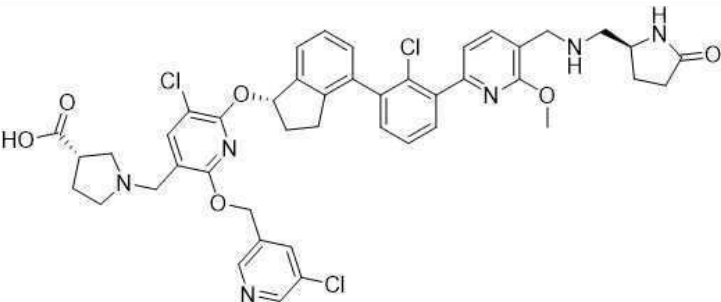
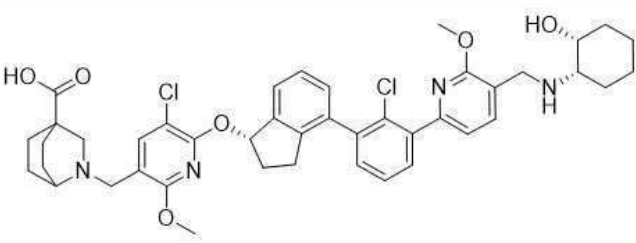
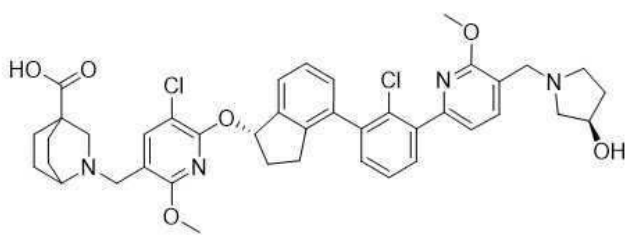
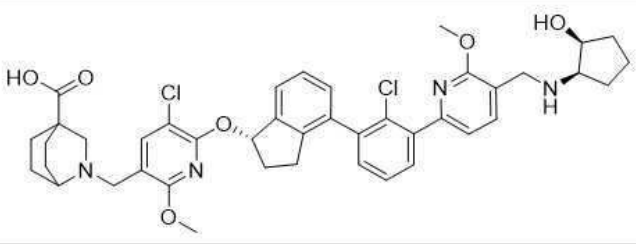
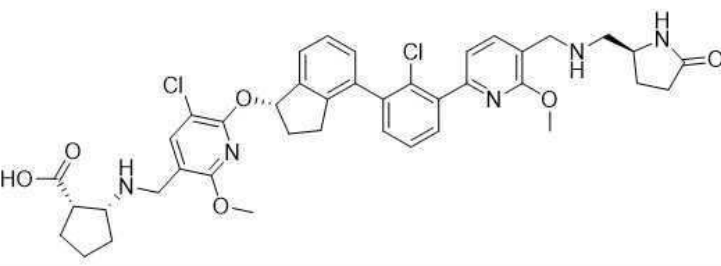
B-25	
B-26	
B-27	
B-28	
B-29	

B-30	
B-31	
B-32	
B-33	

B-34	
B-35	
B-36	
B-37	
B-38	

B-39	
B-40	
B-41	
B-42	
B-43	

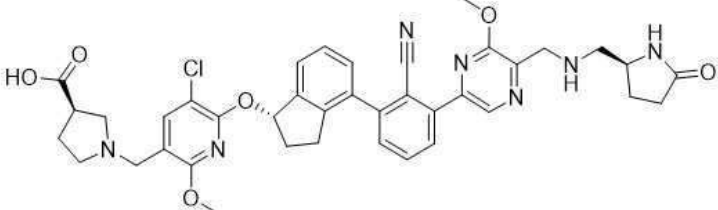
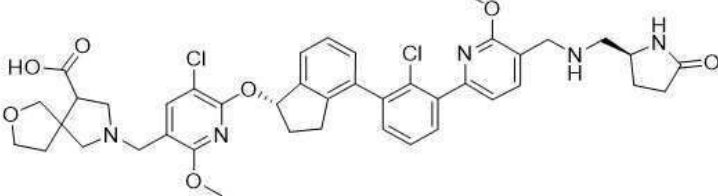
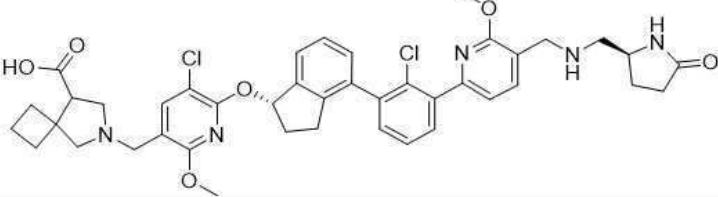
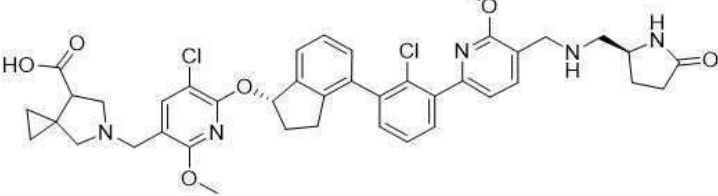
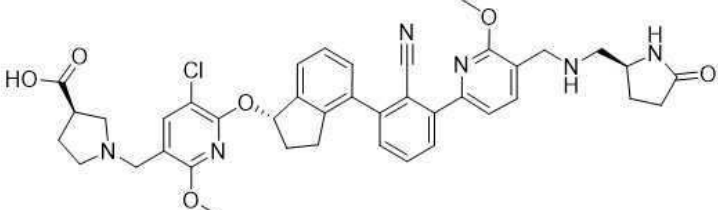
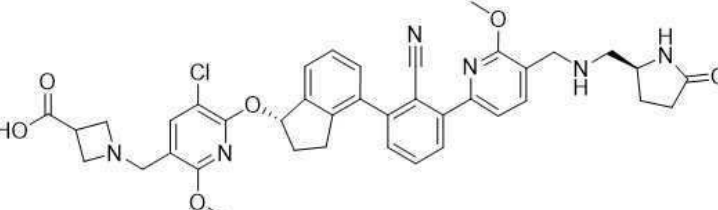
B-44	
B-45	
B-46	
B-47	
B-48	

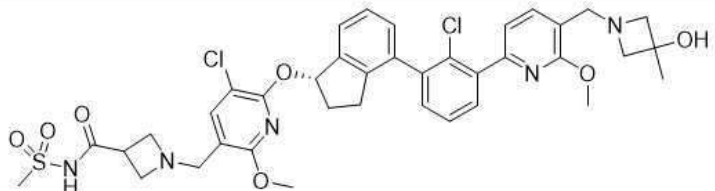
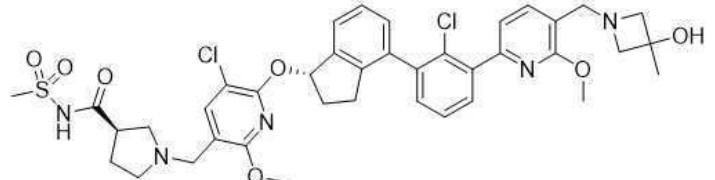
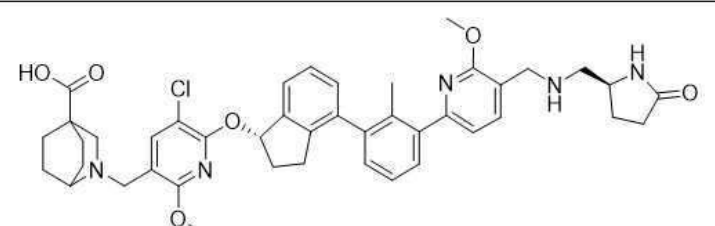
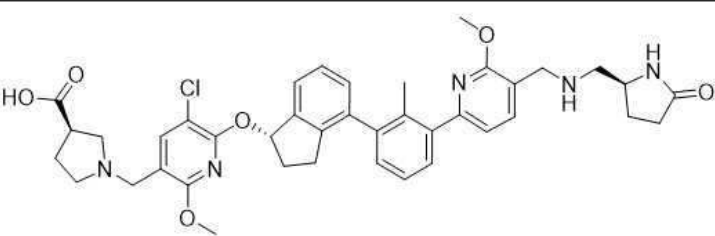
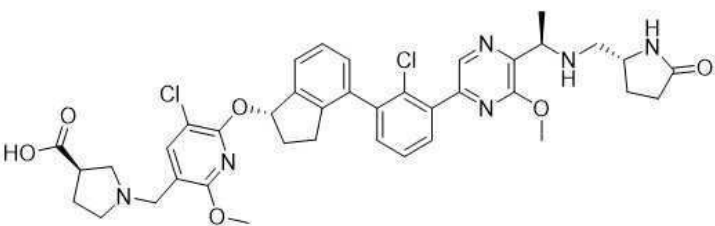
B-49	
B-50	
B-51	
B-52	
B-53	

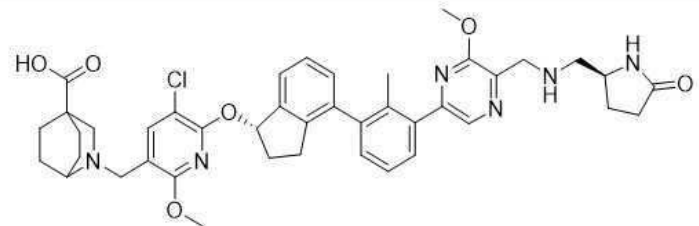
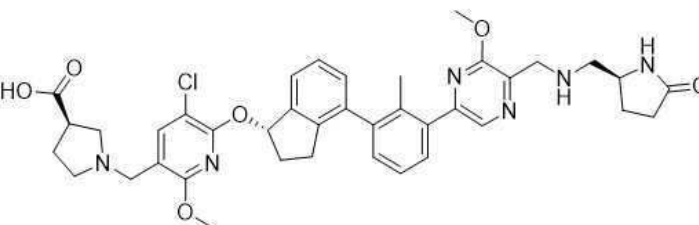
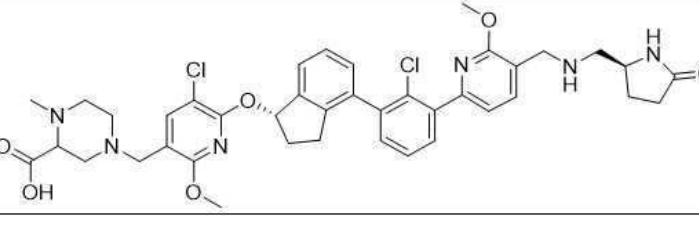
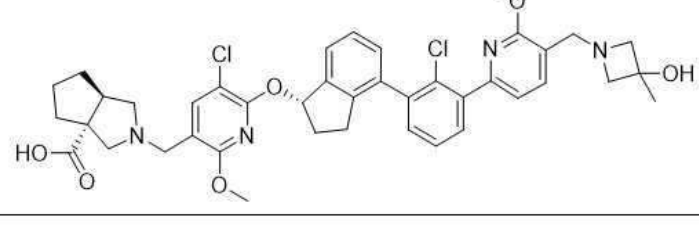
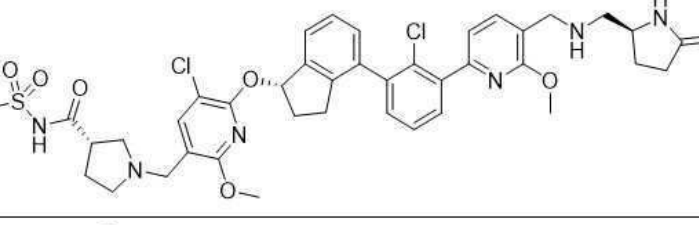
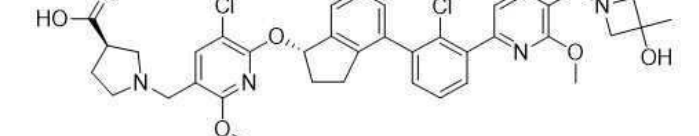
B-54	
B-55	
B-56	
B-57	
B-58	

B-59	
B-60	
B-61	
B-62	
B-63	
B-64	

B-65	
B-66	
B-67	
B-68	

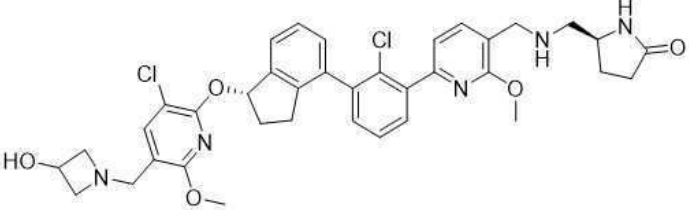
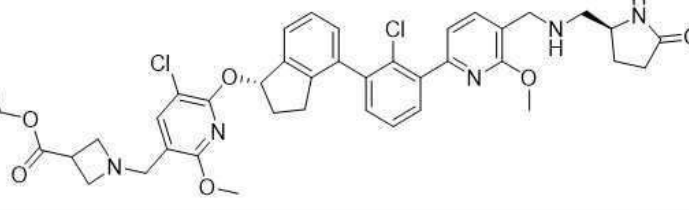
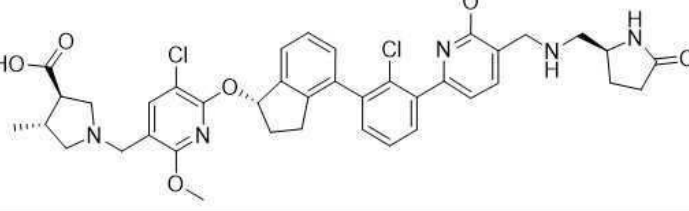
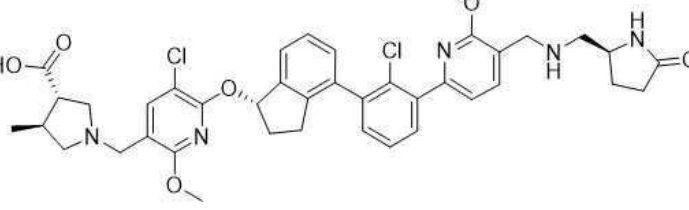
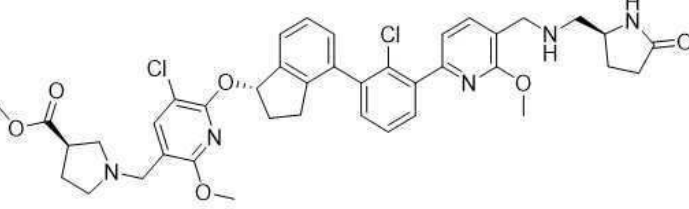
B-69	
B-70	
B-71	
B-72	
B-73	
B-74	

B-75	
B-76	
B-77	
B-78	
B-79	

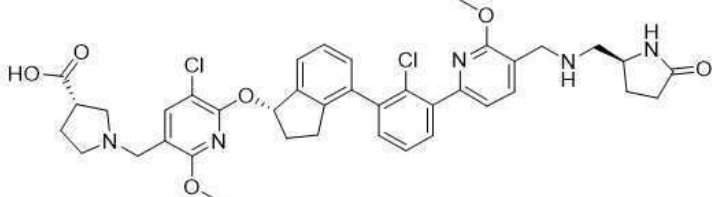
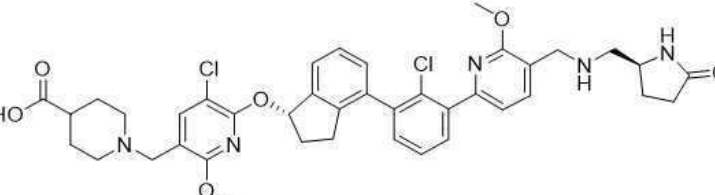
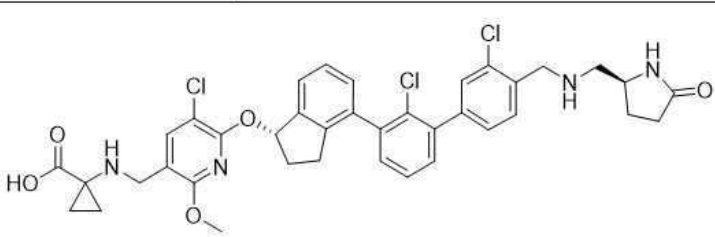
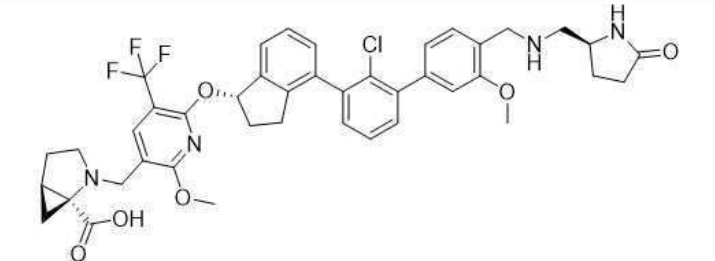
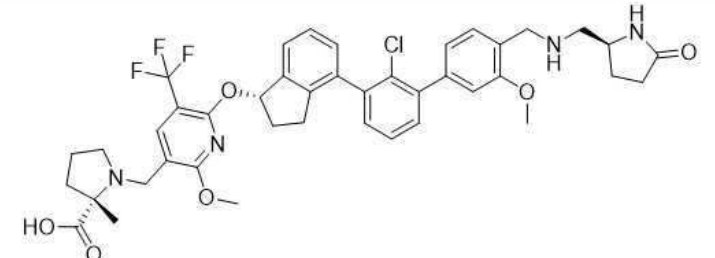
B-80	
B-81	
B-82	
B-83	
B-84	
B-85	

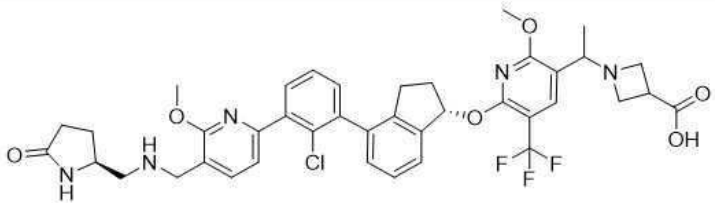
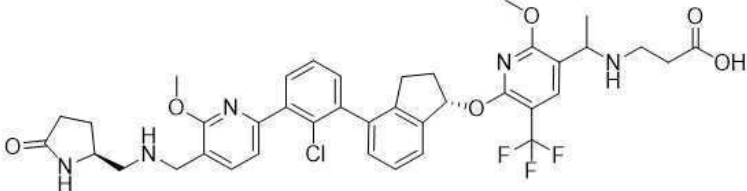
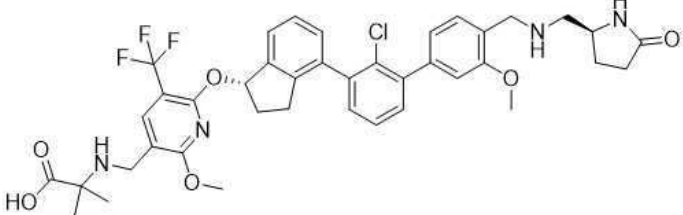
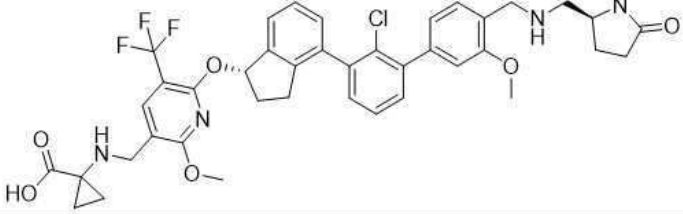
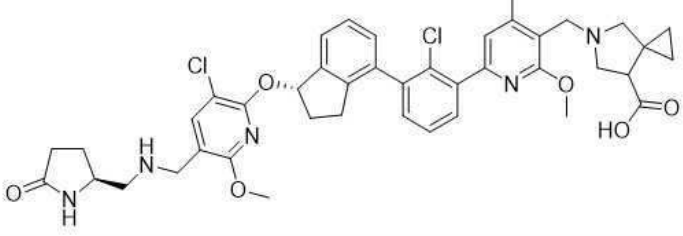
B-86	
B-87	
B-88	
B-89	
B-90	
B-91	

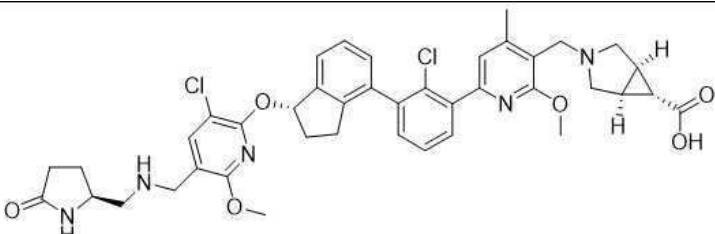
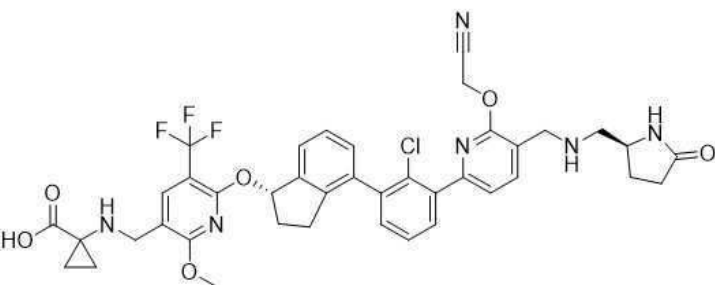
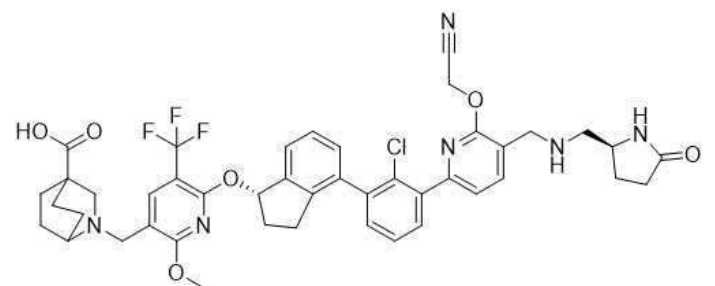
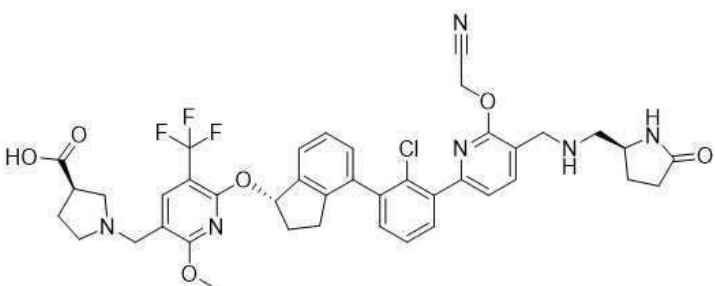
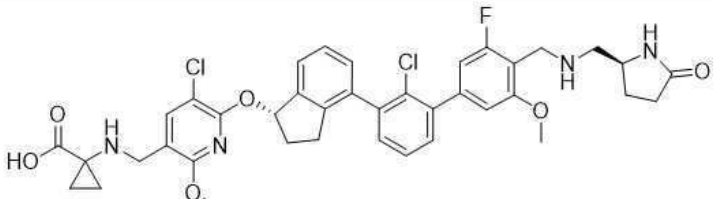
B-98	
B-99	
B-100	
B-101	
B-102	
B-103	

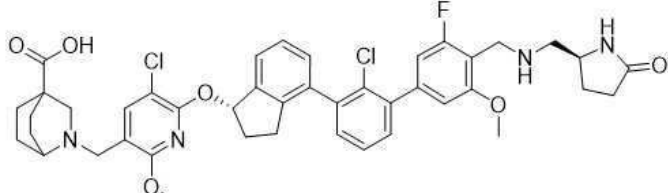
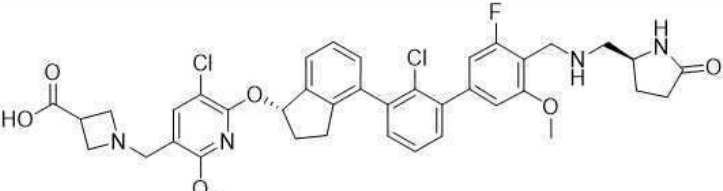
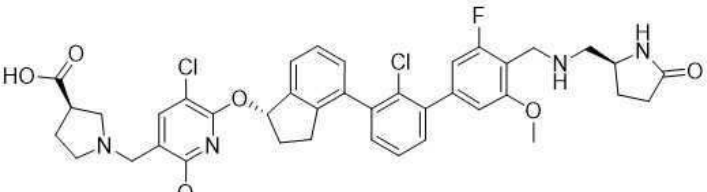
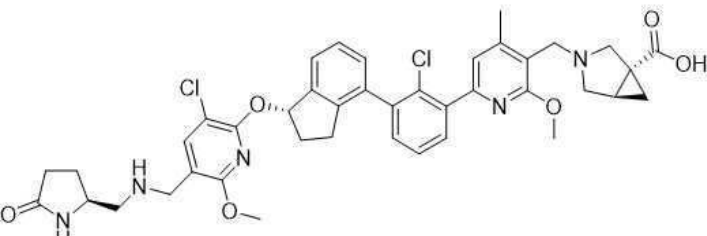
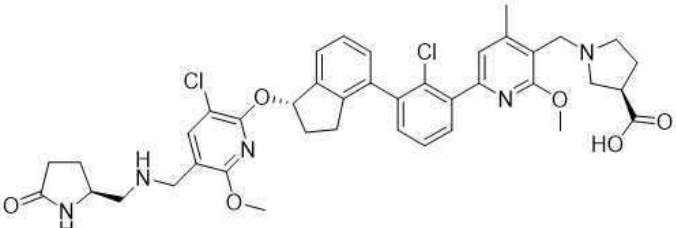
B-104	
B-105	
B-106	
B-107	
B-108	

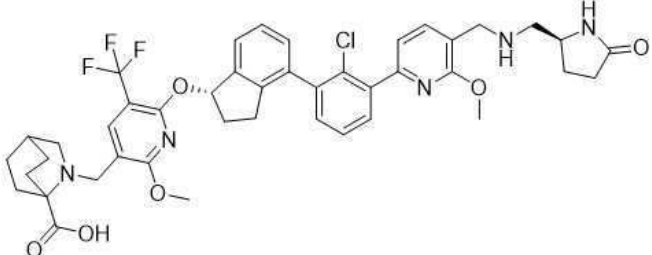
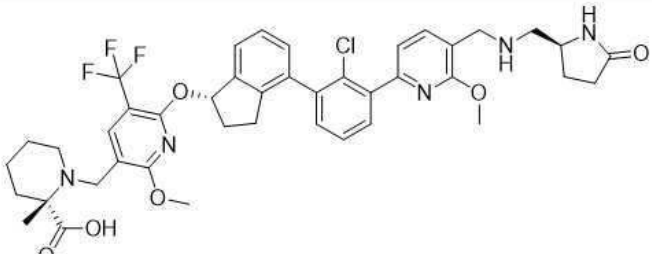
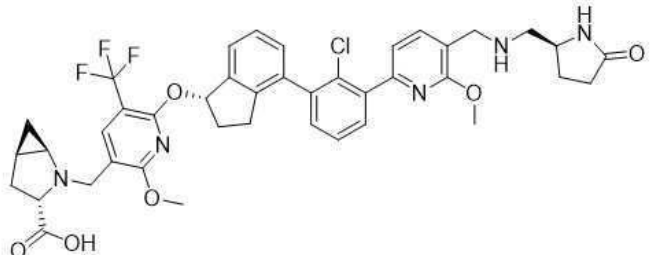
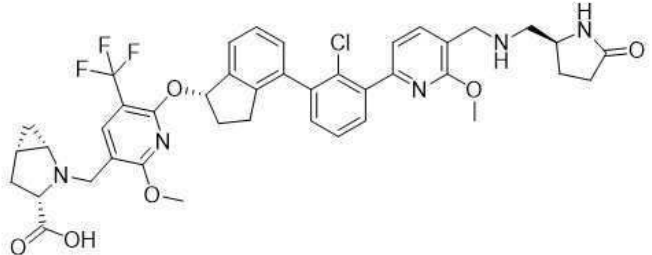
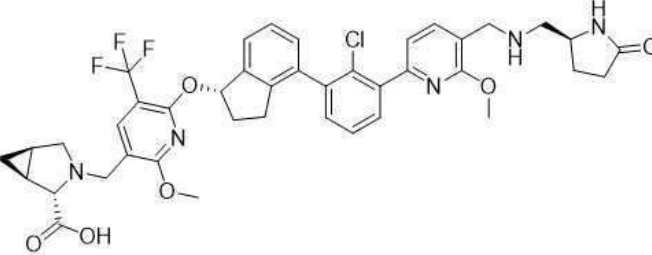
B-109	
B-110	
B-111	
B-112	
B-113	

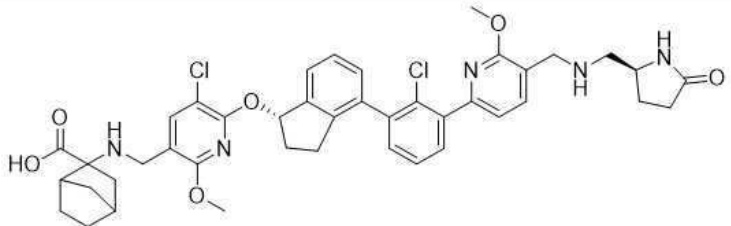
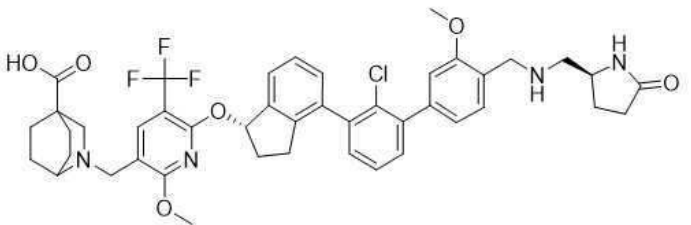
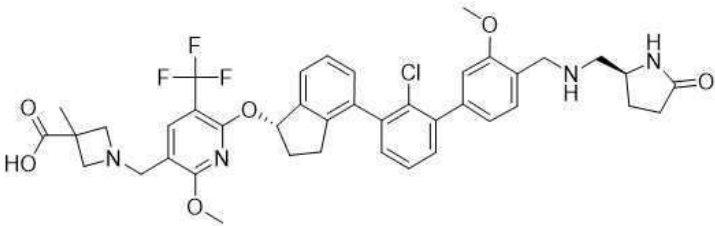
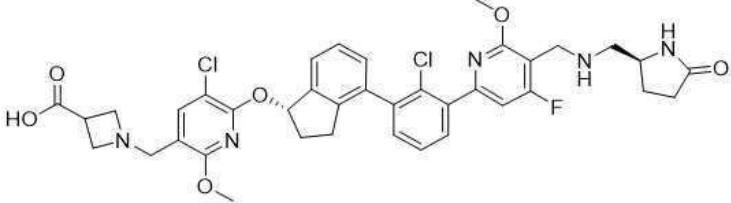
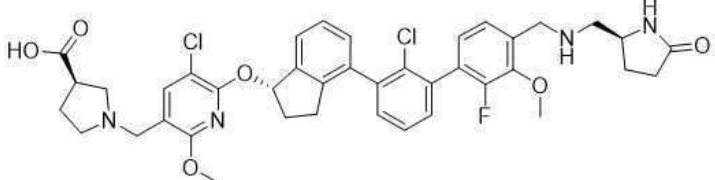
B-114	
B-115	
B-116	
B-117	
B-118	

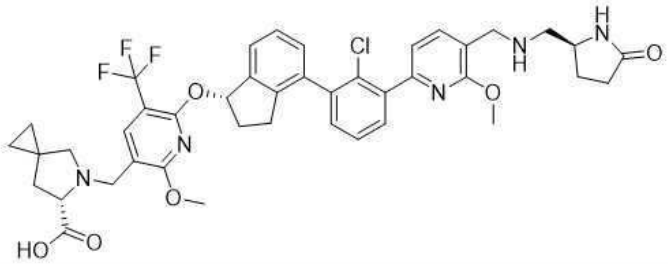
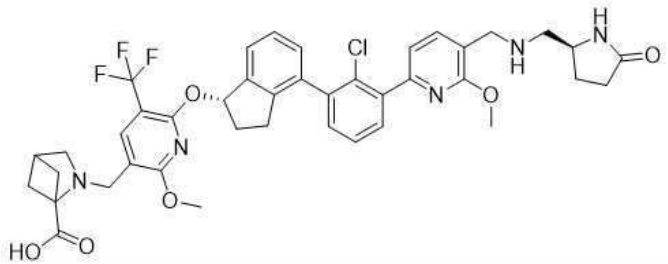
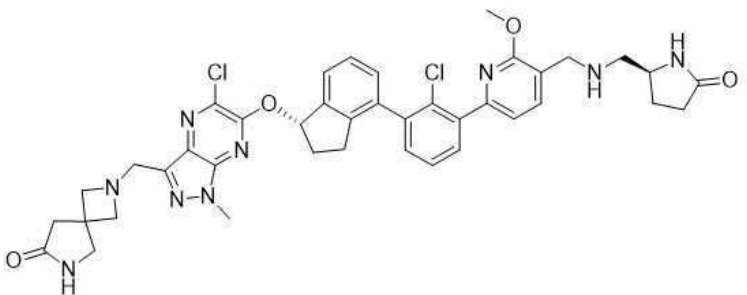
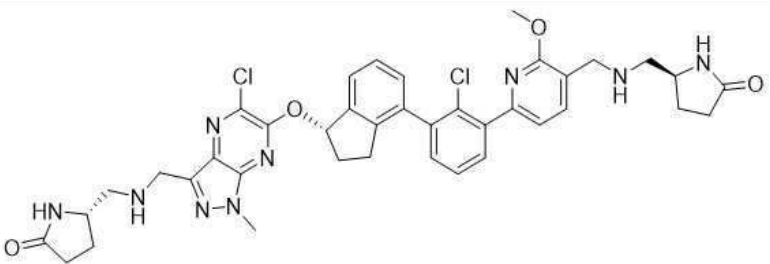
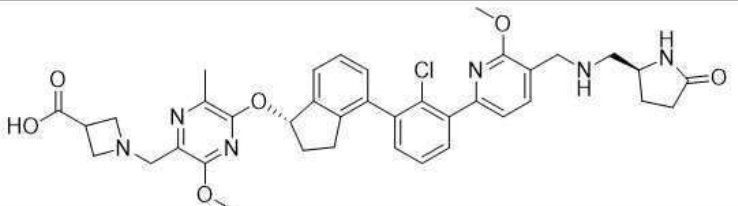
B-119	
B-120	
B-121	
B-122	
B-123	

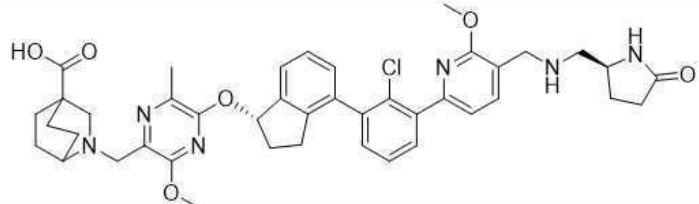
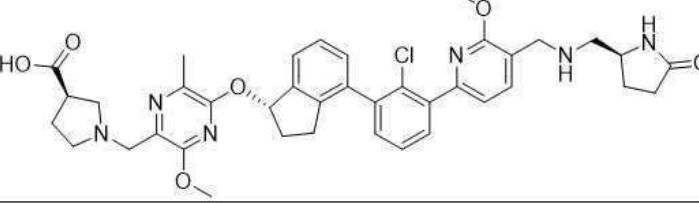
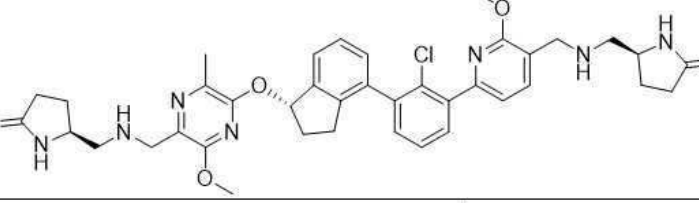
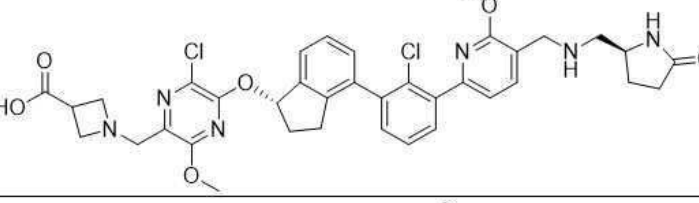
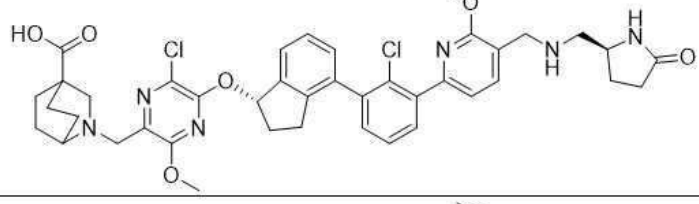
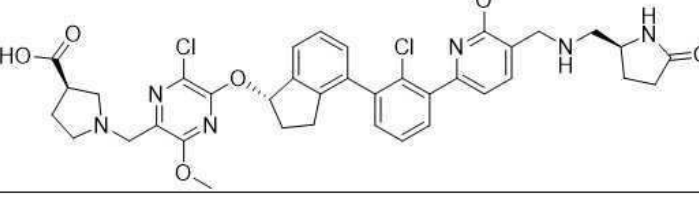
B-124	
B-125	
B-126	
B-127	
B-128	

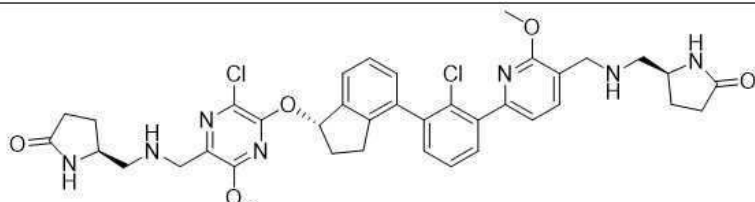
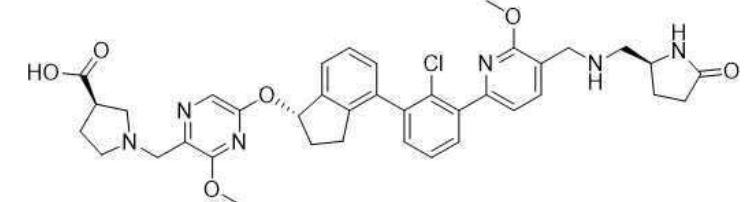
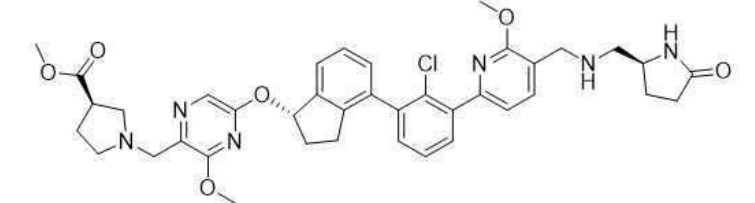
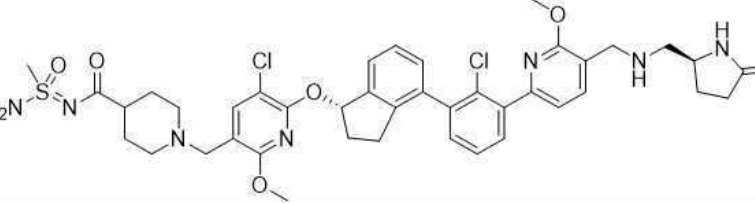
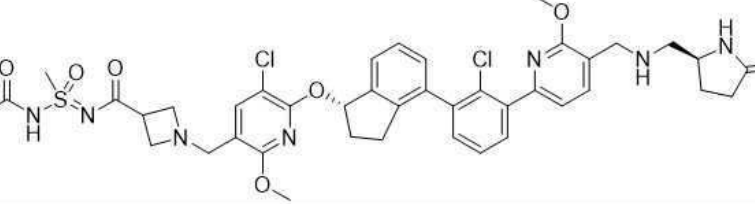
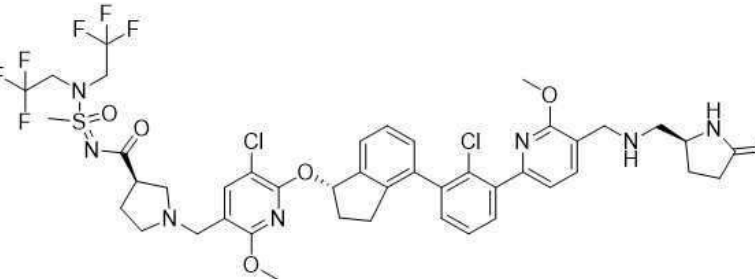
B-129	
B-130	
B-131	
B-132	
B-133	

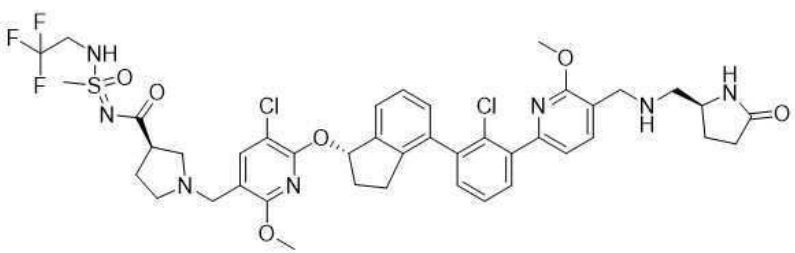
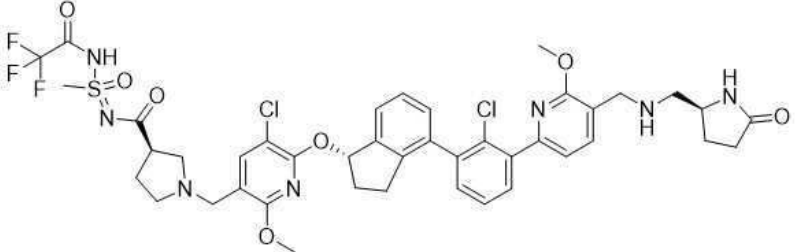
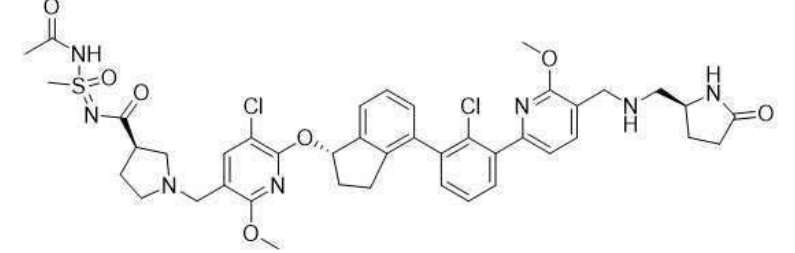
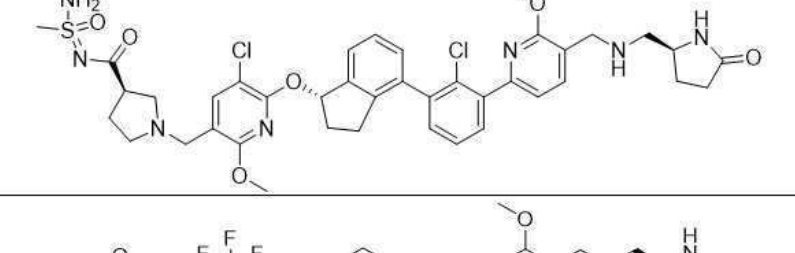
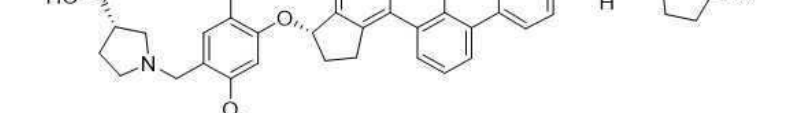
B-134	
B-135	
B-136	
B-137	
B-138	

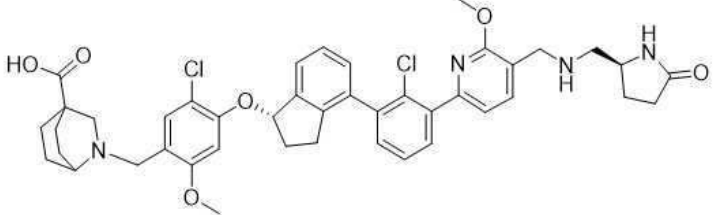
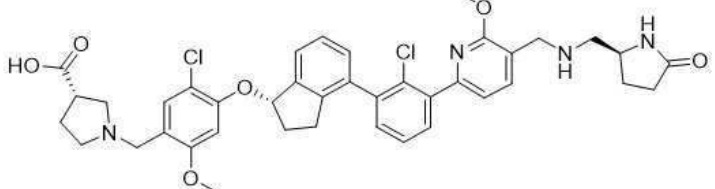
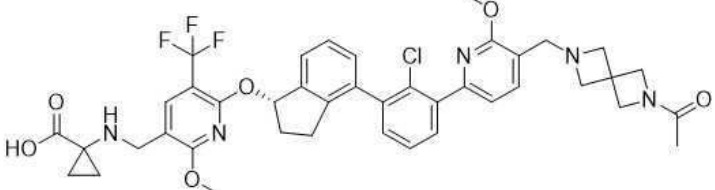
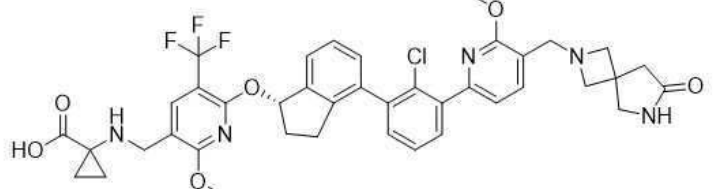
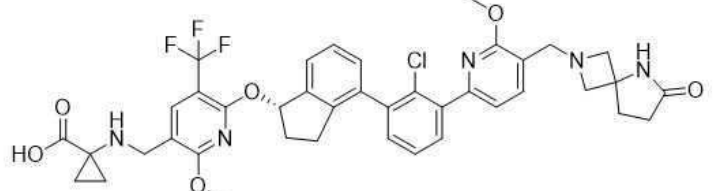
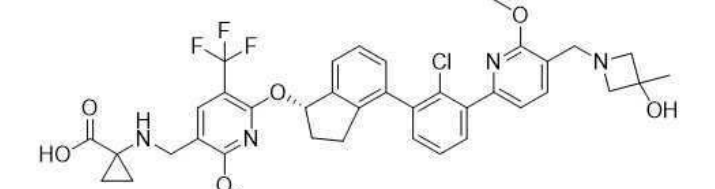
B-139	
B-140	
B-141	
B-142	
B-143	

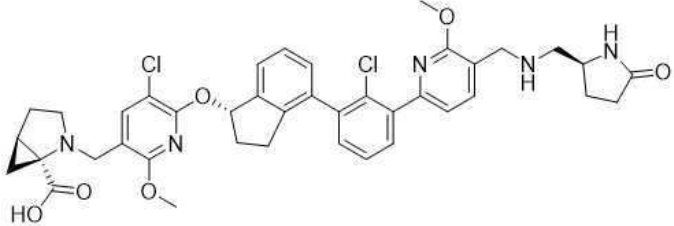
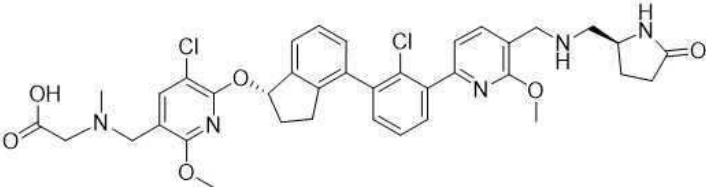
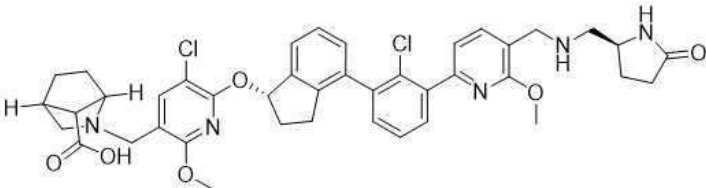
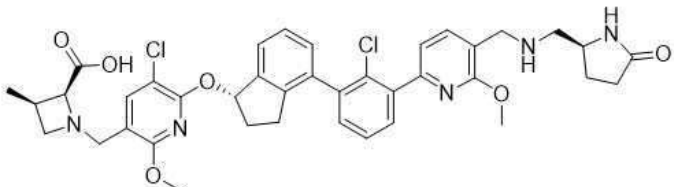
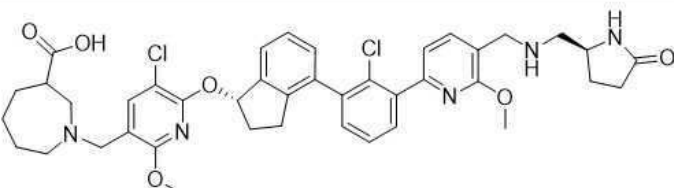
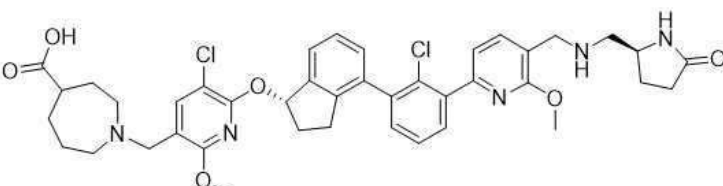
B-144	
B-145	
B-146	
B-147	
B-148	

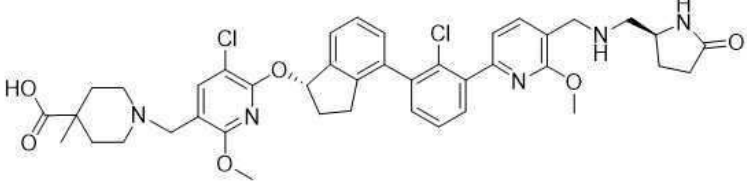
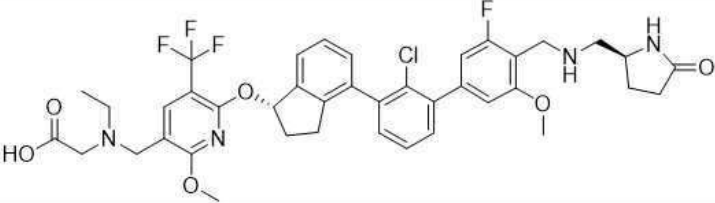
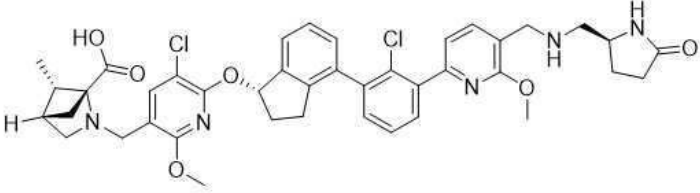
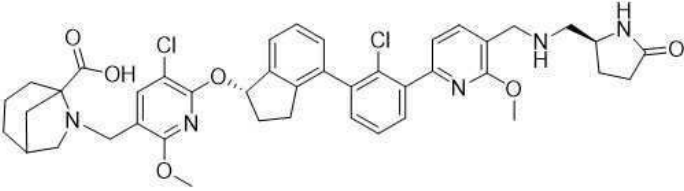
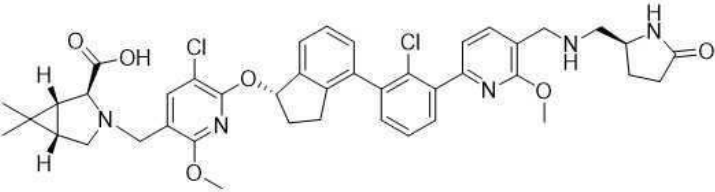
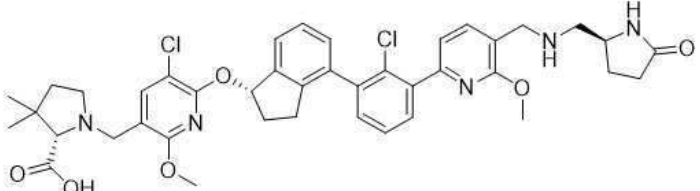
B-149	
B-150	
B-151	
B-152	
B-153	
B-154	

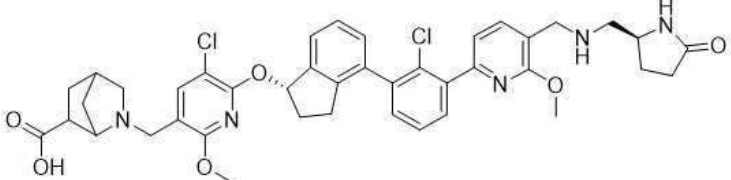
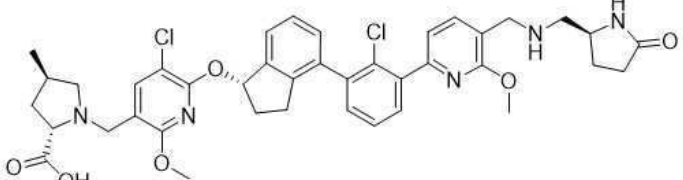
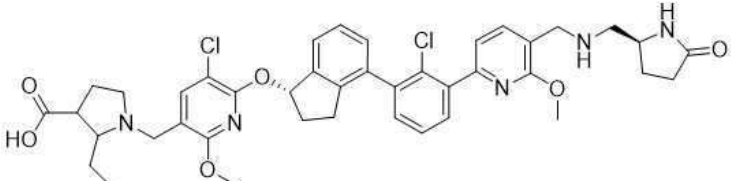
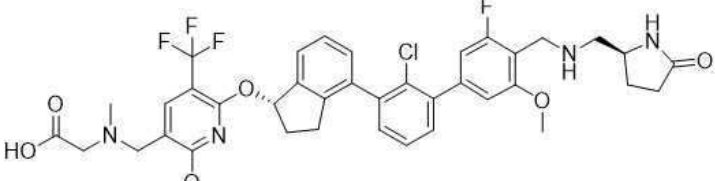
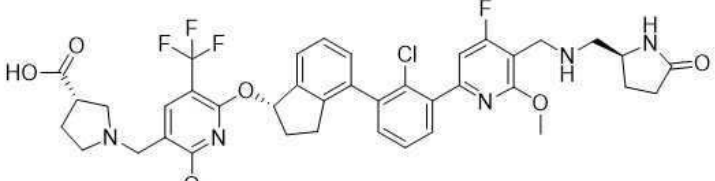
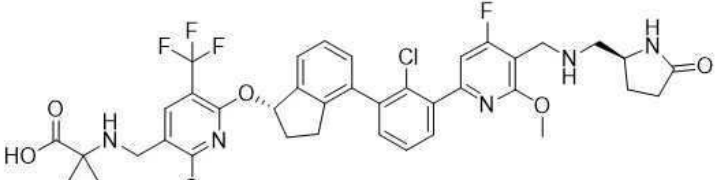
B-155	
B-156	
B-157	
B-158	
B-159	
B-160	

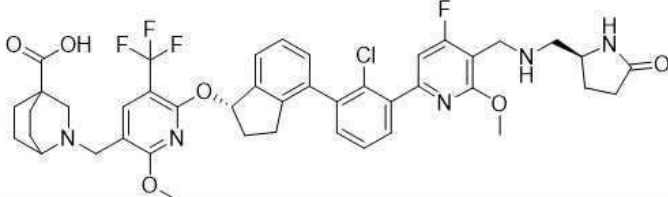
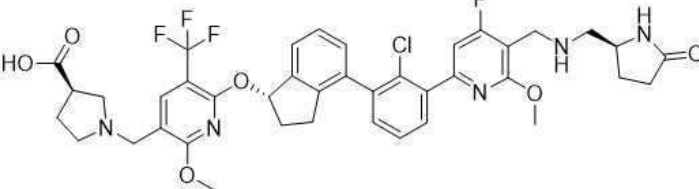
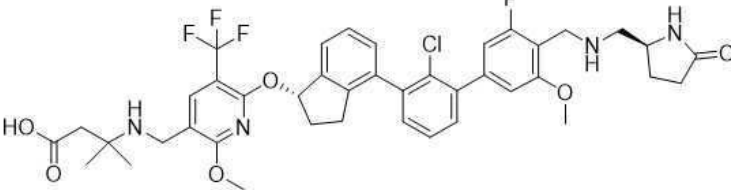
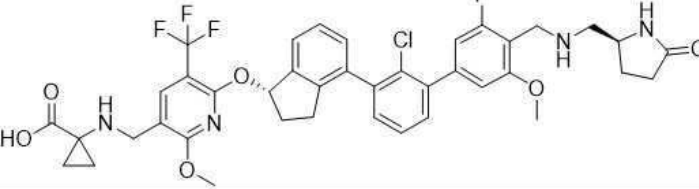
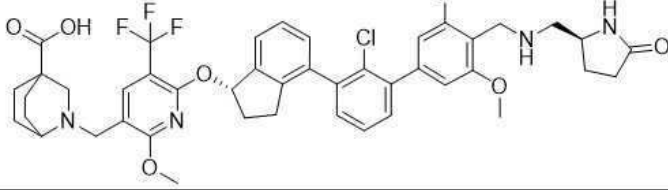
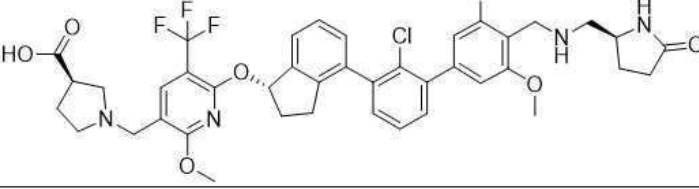
B-161	
B-162	
B-163	
B-164	
B-165	

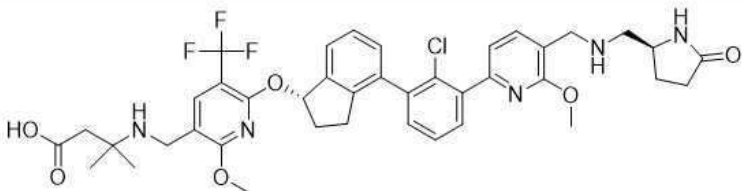
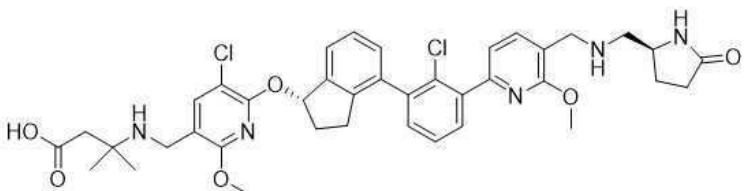
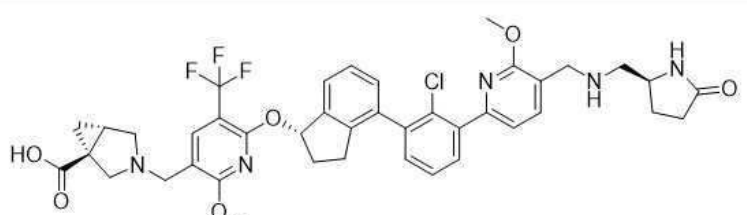
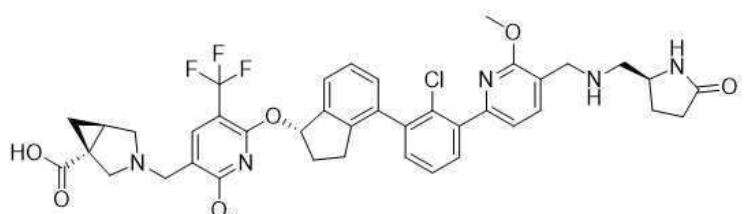
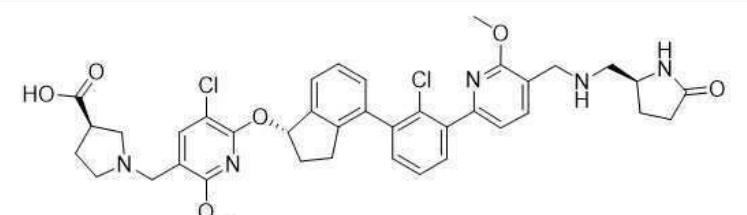
B-166	
B-167	
B-168	
B-169	
B-170	
B-171	

B-172	
B-173	
B-174	
B-175	
B-176	
B-177	

B-178	
B-179	
B-180	
B-181	
B-182	
B-183	

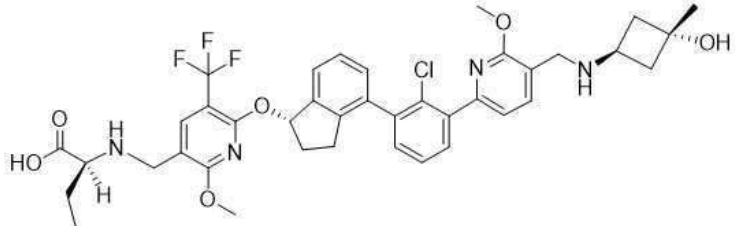
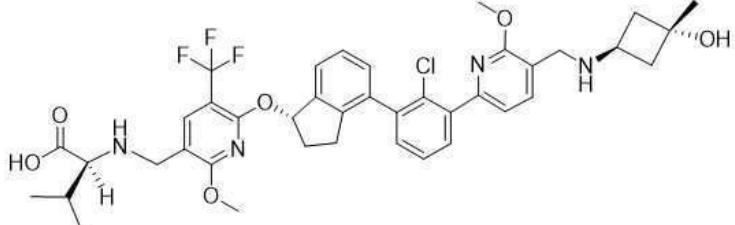
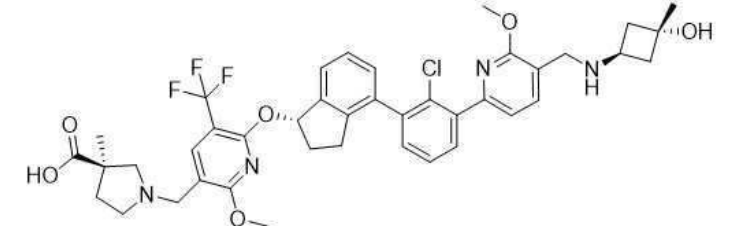
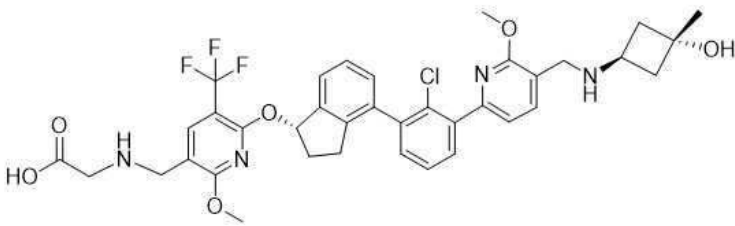
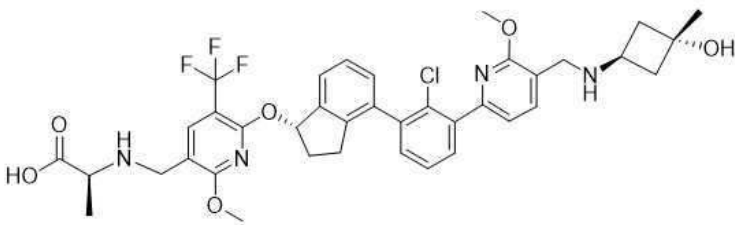
B-184	
B-185	
B-186	
B-187	
B-188	
B-189	

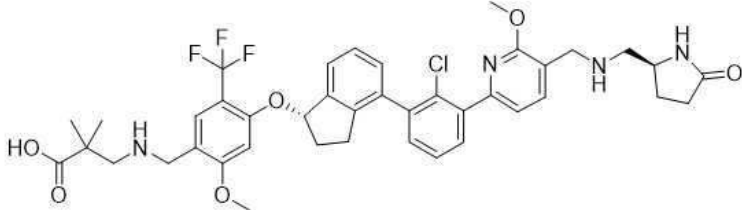
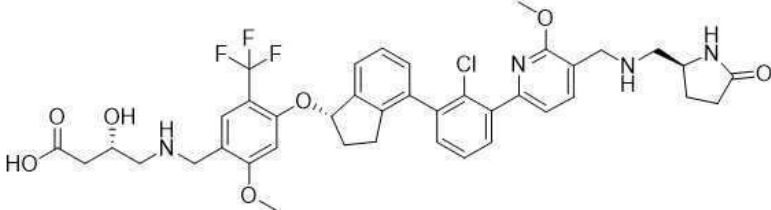
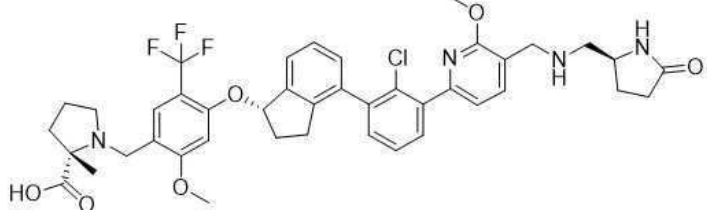
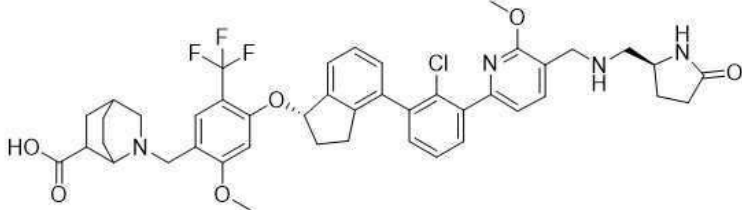
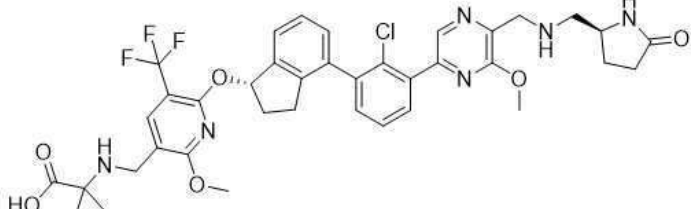
B-190	
B-191	
B-192	
B-193	
B-194	
B-195	

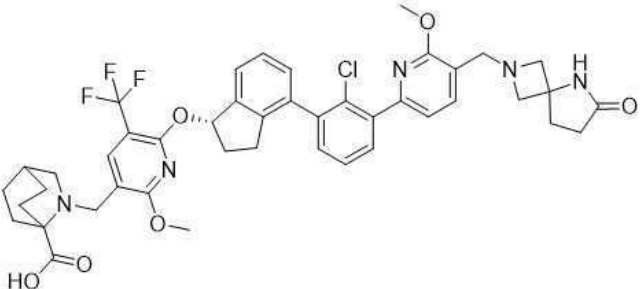
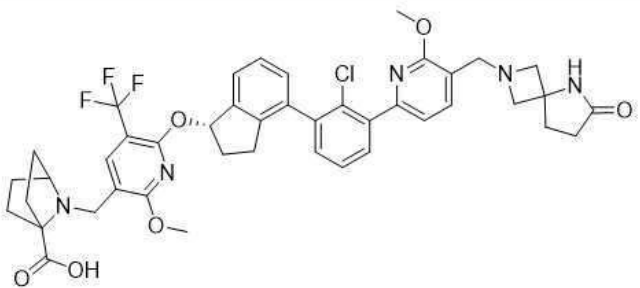
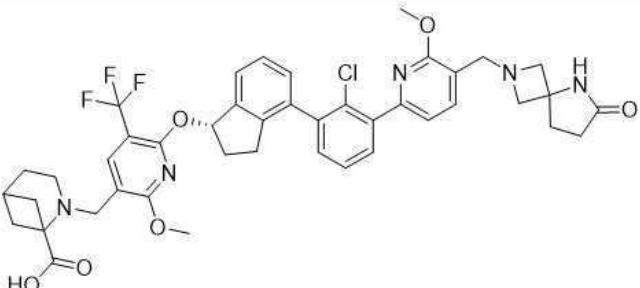
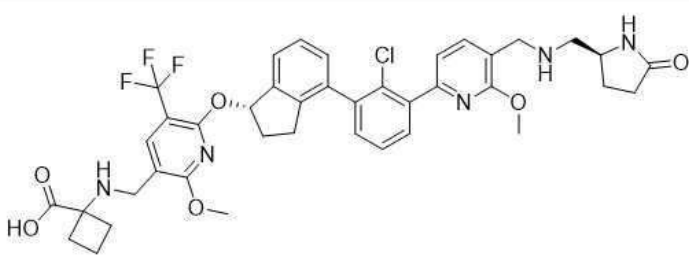
B-196	
B-197	
B-198	
B-199	
B-200	

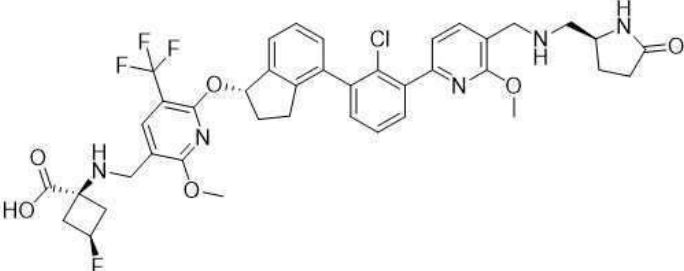
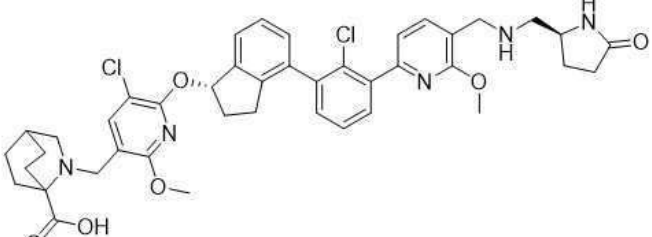
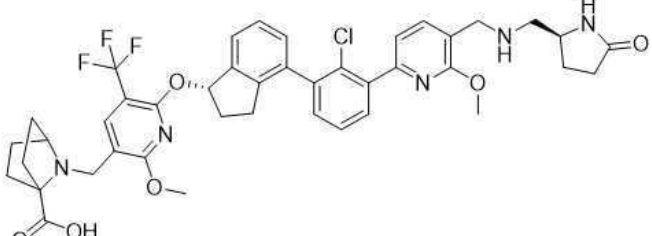
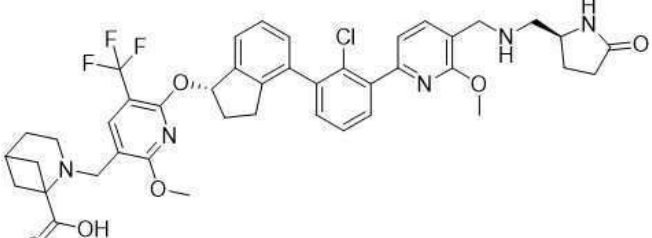
B-201	
B-202	
B-203	
B-204	
B-205	

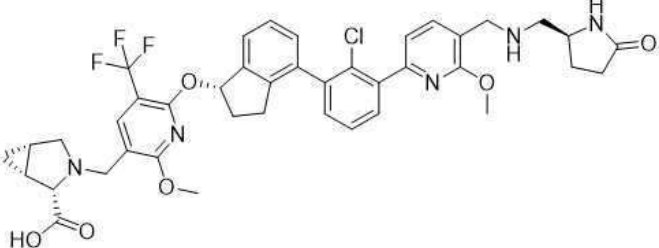
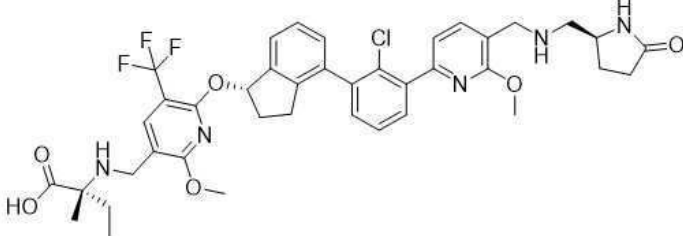
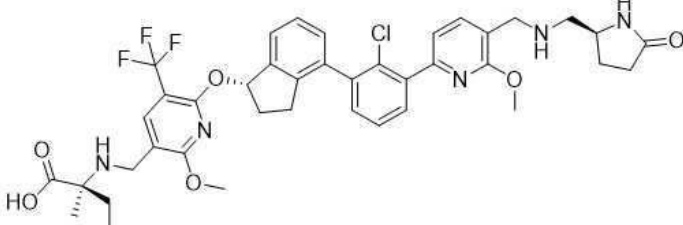
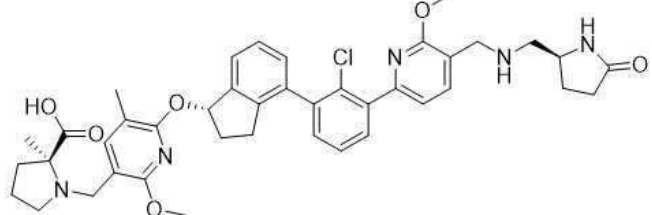
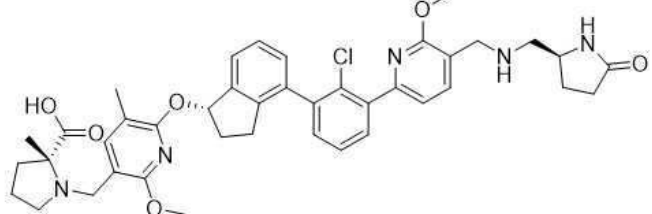
B-206	
B-207	
B-208	
B-209	
B-210	

B-211	
B-212	
B-213	
B-214	
B-215	

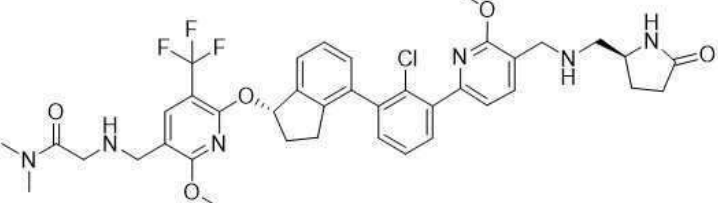
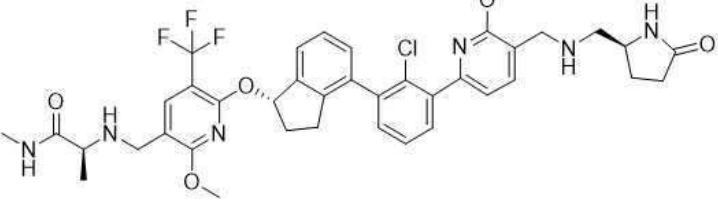
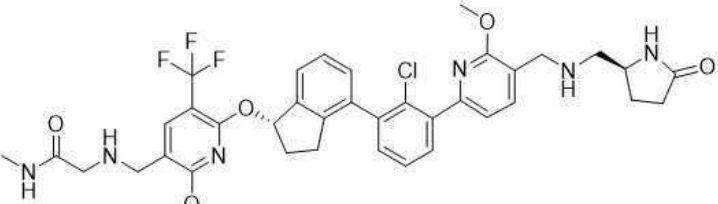
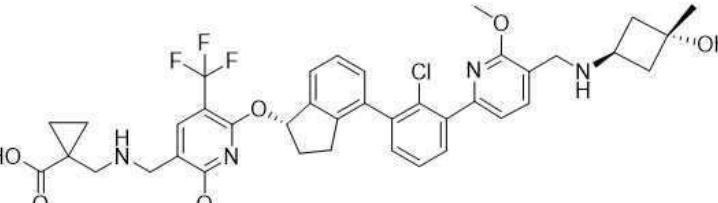
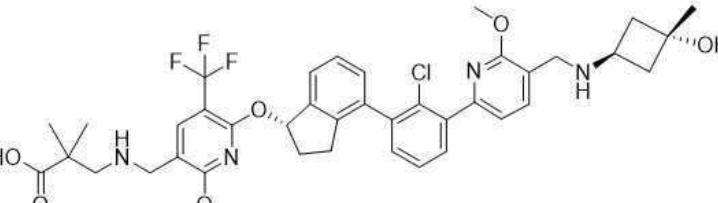
B-221	
B-222	
B-223	
B-224	
B-225	

B-226	
B-227	
B-228	
B-229	

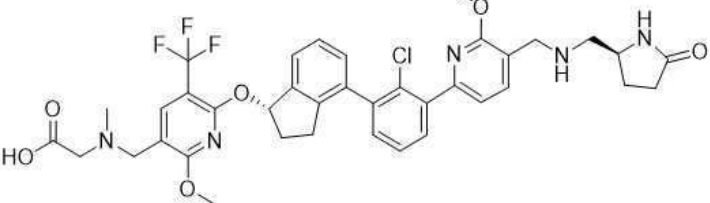
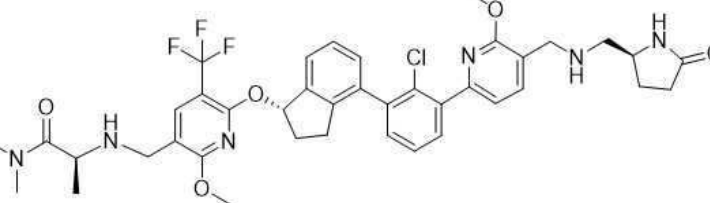
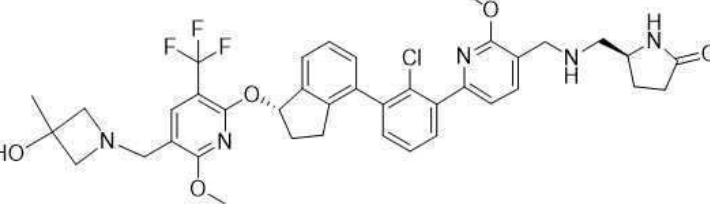
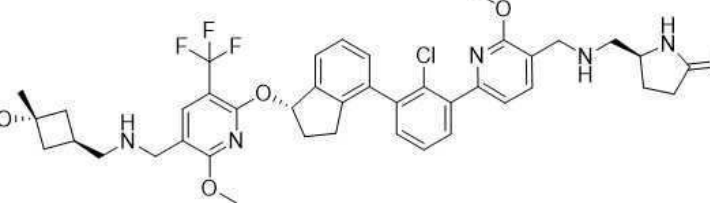
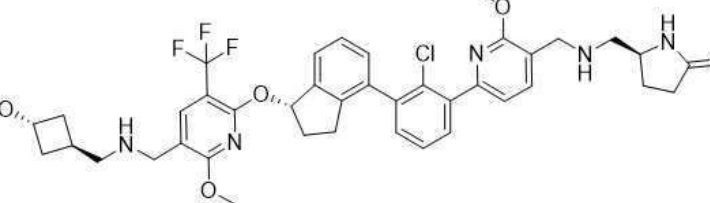
B-230	
B-231	
B-232	
B-233	

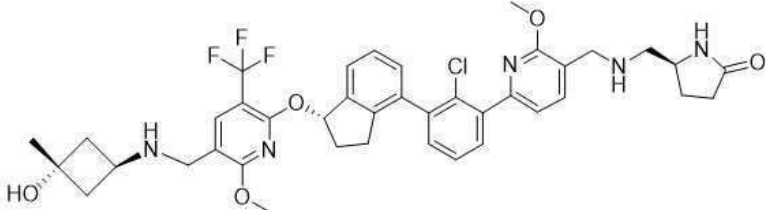
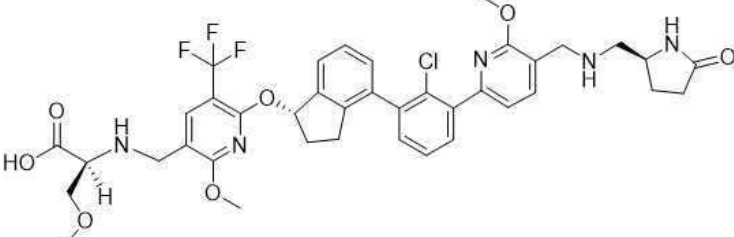
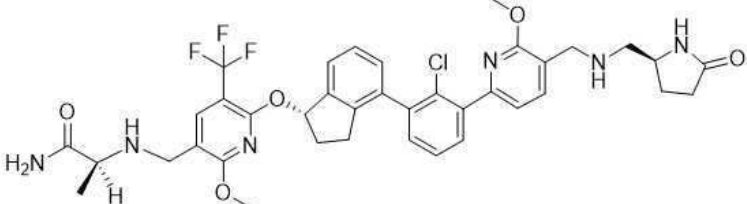
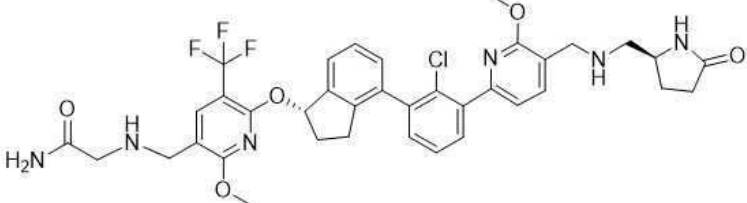
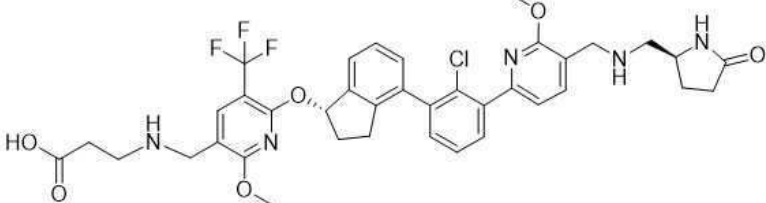
B-234	
B-235	
B-236	
B-237	
B-238	

B-243	
B-244	
B-245	
B-246	
B-247	

B-248	
B-249	
B-250	
B-251	
B-252	

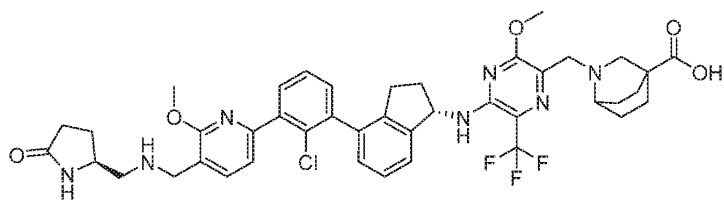
B-253	
B-254	
B-255	
B-256	
B-257	

B-258	
B-259	
B-260	
B-261	
B-262	

B-263	
B-264	
B-265	
B-266	
B-267	

B-268	
B-269	
B-270	
B-271	
B-272	

청구항 11



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

암을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 리톡산, 독소루비신, 겐시타빈, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 및 이필리무맵으로부터 선택된 적어

도 1종의 추가의 항암제 또는 요법, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 항암제를 추가로 포함하고, 추가의 항암제가 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙 또는 이필리무맙인 제약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하의 2018년 7월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 62/697,932, 2018년 10월 17일에 출원된 62/747,033, 및 2019년 2월 21일에 출원된 62/808,763의 이익을 청구하고, 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

분야

[0004]

본 개시내용은 일반적으로 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0005]

프로그래밍된 사멸-1 (CD279)은 T 세포 상의 수용체이며, 이는 그의 리간드인 프로그래밍된 사멸-리간드 1 (PD-L1, CD274, B7-H1) 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 2 (PD-L2)(CD273, B7-DC)가 결합하는 경우에 T 세포 수용체로부터 활성화 신호를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 프로그래밍된 사멸-1 (PD-1) 발현 T 세포가 그의 리간드를 발현하는 세포와 접촉하는 경우에, 항원 자극에 대한 반응에서의 기능적 활성화, 예컨대 증식, 시토카인 분비 및 세포독성은 감소된다. PD-1/PD-리간드 상호작용은 감염 또는 종양의 해소 동안, 또는 자기-관용의 발생 동안 면역 반응을 하향 조절한다. 만성 항원 자극, 예컨대 종양 질환 또는 만성 감염 동안 발생하는 것은, 상승된 수준의 PD-1을 발현하고 만성 항원에 대한 활성화와 관련하여 기능장애성인 T 세포를 발생시킨다. 이는 "T 세포 소진"으로 지칭된다. B 세포도 또한 PD-1/PD-리간드 억제 및 "소진"을 나타낸다.

[0006]

PD-L1에 대한 항체를 사용한 PD-1/PD-L1 라이제이션의 차단은 많은 시스템에서 T 세포 활성화를 복원하고 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 진행성 암을 갖는 환자는 PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 사용한 요법으로부터 이익을 얻는다. 종양 및 만성 감염의 전임상 동물 모델은 모노클로날 항체에 의한 PD-1/PD-L1 경로의 차단이 면역 반응을 증진시킬 수 있고, 종양 거부 또는 감염의 제어를 발생시킬 수 있음을 제시한 바 있다. PD-1/PD-L1 차단을 통한 항종양 면역요법은 다수의 조직학적으로 특징적인 종양에 대한 치료 면역 반응을 증진시킬 수 있다.

[0007]

PD-1/PD-L1 상호작용에 대한 간섭은 또한 만성 감염 시스템에서 증진된 T 세포 활성을 보여주었다. 마우스의 만성 림프구성 백혈수막염 바이러스 감염은 또한 PD-L1의 차단으로 개선된 바이러스 클리어런스 및 회복된 면역을 나타낸다. HIV-1에 감염된 인간화 마우스는 바이러스혈증에 대한 개선된 보호 및 CD4+ T 세포의 바이러스 고갈을 보여준다. PD-L1에 대한 모노클로날 항체를 통한 PD-1/PD-L1의 차단은 HIV 환자, HCV 환자 또는 HBV로부터의 T 세포에 대한 시험관내 항원-특이적 기능성을 회복할 수 있다.

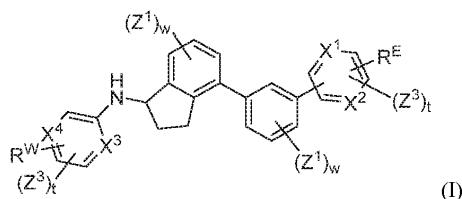
[0008]

따라서, PD-1, PD-L1 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하는 작용제가 바람직하다. PD-1, PD-L1 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하거나 억제하는 소분자 작용제가 특히 바람직하다. 출원인은 PD-1, PD-L1의 억제제 또는 PD-1과 PD-L1의 상호작용의 억제제로서의 활성을 갖고, 따라서 암을 갖는 환자를 치료하는데 유용할 수 있는 소분자 화합물을 발견하였다.

발명의 내용

[0009]

본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다:



[0010]

여기서

[0011]

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

[0012]

각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬이고;

[0013]

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

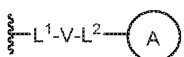
[0014]

각각의 w는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0016] 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

[0017] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0018] R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , 또는



이고;

[0019] 여기서

[0020] L^1 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

[0021] V 는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0023] L^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

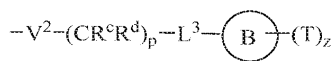
[0024] 고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0025] 여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} 시클로알킬, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0026] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0027] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0028] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, 또는



[0029]

이고;

[0030]

여기서

[0031]

V^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0032]

L^3 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0033]

고리 B는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0034]

T는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$, 또는 $-(CH_2)_qC(O)R^e$ 이고;

[0035]

p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0036]

q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0037]

u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0038]

z는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0039]

여기서 R^E 또는 R^F 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-NR^aR^b$, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 및 $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0040]

단 V^2 , L^3 , 고리 B 및 T 중 적어도 1개는 질소 원자를 함유하고;

[0041]

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0042]

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0043]

각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 및 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

[0044]

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아

[0045]

노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬OR^a, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬NR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬C(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0046] 또는 R¹ 및 R²는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬OR^a, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, C_{1-6} 알킬C(O)R^a, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬NR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ 및 $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0047] 각각의 R³은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬-OR^a, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)OR^a, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐C(O)OR^a이고;

[0048] 각각의 R^a는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0049] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0050] 또는 R^a 및 R^b는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬OR^f, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬NR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0051] 각각의 R^c는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0052] 각각의 R^d는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0053] 각각의 R^e는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-O-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-O$ -헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬NR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬C(O)NR^fR^g, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂R^f, 및 $-C_{1-6}$ 알킬S(O)₂NR^fR^g로부터 선택되고;

[0054] 각각의 R^f는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시

클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

- [0055] 각각의 R^k 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.
- [0056] 또한, 표 1A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 본원에 제공된다.
- [0057] 또한, 표 1B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 본원에 제공된다.
- [0058] 본 개시내용은 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), 또는 (VID))의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, PD-1, PD-L1 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0059] 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0060] 한 실시양태는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용, 예를 들어 암을 억제함으로써 환자에서 치료에 적용가능한 상태의 치료를 위한 본원에 개시된 화합물 (예를 들어 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 용도를 제공한다.
- [0061] 한 실시양태는 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태의 치료를 위한 상기 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 용도를 제공한다.
- [0062] 한 실시양태에서, 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하며, 췌장암, 방광암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신암, 간세포성암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS암, 뇌암, 골암, 연부 조직 육종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 또는 결장암인 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0063] 한 실시양태에서, 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하고, 그를 필요로 하는 환자에게 적어도 1종의 추가의 항암제 또는 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하며, 상기 환자에서 췌장암, 방광암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신암, 간세포성암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS암, 뇌암, 골암, 연부 조직 육종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 또는 결장암으로부터 선택된 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 추가의 항암제 또는 요법은 그를 필요로 하는 환자에서 니볼루맵, 펠트롤리주맵, 아테졸리주맵, 이필리무맵, 화학요법, 방사선 요법 및 절제 요법으로부터 선택된다.
- [0064] 한 실시양태에서, B형 간염 바이러스 (HBV)의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0065] 한 실시양태에서, 환자에서 암, 또는 림프종, 다발성 골수종, 및 백혈병으로부터 선택되는 상태의 치료를 위한

화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다. 치료될 수 있는 추가의 질환 또는 상태는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종 및 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0066] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 리툭산, 독소루비신, 겐시타빈, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 이필리무맙으로부터 선택되는 적어도 1종의 추가의 항암제와 조합된 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다.

[0067] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 및 이필리무맙으로부터 선택되는 적어도 1종의 추가의 체크-포인트 억제제와 조합된 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다.

[0068] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0069] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 적어도 1종의 추가의 항암제 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0070] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는데 적합한 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0071] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, PD-1, PD-L1 활성 또는 PD-1/PD-L1 상호작용에 의해 매개되는 암 또는 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물의 사용에 대한 라벨 및/또는 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0072] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 적어도 1종의 추가의 항암제, PD-1, PD-L1 활성 또는 PD-1/PD-L1 상호작용에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물(들)의 사용에 대한 라벨(들) 및/또는 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0073] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체; 및 용기를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 한 실시양태에서, 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전로딩된 시린지 또는 정맥주사용 백일 수 있다.

[0074] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다.

[0075] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 정의

[0077] 본 개시내용에 사용된 하기 용어 및 어구는 일반적으로, 달리 명백하게 나타내거나 또는 이들이 사용된 문맥에서 달리 나타내지 않는 한 하기 제시된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0078] 하기 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 제시한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시내용의 범주에 대한 제한

으로서 의도되는 것이 아니라, 대신에 예시적인 실시양태의 설명으로서 제공되는 것으로 인식되어야 한다.

- [0079] 본 명세서에 사용된 하기 단어, 어구 및 기호는 일반적으로, 이들이 사용되는 문맥에서 달리 나타낸 정도를 제외하고는, 하기 제시된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0080] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 ("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-C(O)NH_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학적 기의 앞 또는 뒤의 파선은 편의적인 것이며; 화학적 기는 그의 통상의 의미를 상실하지 않으면서 1개 이상의 대시와 함께 또는 그 없이 도시될 수 있다. 달리 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 화학적 기가 쓰여지거나 명명된 순서에 의해 방향성이 나타내어지거나 암시되는 것은 아니다.
- [0081] 하기 제시된 바와 같은 화학적 기 상의 물결선, 예를 들어, 는 부착 지점을 나타내며, 즉, 이는 기가 기재된 또 다른 기에 연결되는 파선 결합을 나타낸다.
- [0082] 접두어 " C_{u-v} "는 후속하는 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0083] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 해당 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"은 나타낸 양 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 나타낸 양 $\pm 5\%$ 를 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 나타낸 양 $\pm 1\%$ 를 포함한다. 또한, 용어 "약 X"는 "X"의 기재를 포함한다. 또한, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 검정 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다.
- [0084] 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 어느 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 수소 원자가 지정된 원자의 정상 원자를 초과하지 않는 한 수소 이외의 1개 이상 (예를 들어 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 치환기에 의해 대체되는 것을 의미한다. 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카르바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 히드라지노, 이미노, 옥소, 니트로, 알킬술피닐, 술폰산, 알킬술포닐, 티오시아네이트, 티올, 티온, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 무한히 부가되는 추가의 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체 또는 유사한 비규정 구조 (예를 들어, 치환된 헤테로알킬 기에 의해 추가로 치환된, 그 자체로 치환된 아릴 기로 치환된, 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴 등)는 이들 치환기가 동일하든지 또는 상이하든지 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물에서의 최대 연속 치환 수는 3이다. 예를 들어, 치환된 아릴 기의 2개의 다른 치환된 아릴 기로의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴에 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용불가능한 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 플루오린으로 치환된 메틸, 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용불가능한 치환 패턴은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 화학적 기를 변형시키기 위해 사용되는 경우에, 용어 "치환된"은 본원에 정의된 다른 화학적 기를 기재할 수 있다. 예를 들어, 용어 "치환된 아릴"은 "알킬아릴"을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 기가 임의로 치환된 것으로 기재된 경우에, 기의 임의의 치환기는 그 자체로 비치환된다.
- [0085] "치환된" 기는 모노라디칼 치환기가 치환된 기의 단일 원자에 결합된 (예를 들어 분지를 형성함) 실시양태를 포함하고, 또한 치환기가 치환된 기의 2개의 인접한 원자에 결합된 디라디칼 가교 기일 수 있으며, 그에 의해 치환된 기 상에 융합된 고리를 형성할 수 있는 실시양태를 포함한다.
- [0086] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소쇄를 지칭한다. 본원에 사용된 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{1-8} 알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{1-6} 알킬), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{1-4} 알킬)를 갖는다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 구체적 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학 명칭에 의해 명명되거나 또는 분자식에 의해 확인되는 경우에, 그러한 수의 탄소를 갖는 모든 위치 이성질체가 포괄될 수 있으며; 따라서, 예를 들어 "부틸"은 n-부틸 (즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸 (즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 이소부틸 (즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸 (즉, $-C(CH_3)_3$)을

포함하고; "프로필"은 n-프로필 (즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 이소프로필 (즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

- [0087] "알케닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 지방족 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐 (1,2-부타디에닐 및 1,3-부타디에닐 포함)을 포함한다.
- [0088] "알킬닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알킬닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알킬닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알킬닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알킬닐)를 갖는 지방족 기를 지칭한다. 용어 "알킬닐"은 또한 1개의 삼중 결합 및 1개의 이중 결합을 갖는 이들 기를 포함한다.
- [0089] "알콕시"는 기 "알킬-O-" 또는 "-O-알킬"을 지칭한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다.
- [0090] "할로알콕시"는 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 수소 원자가 할로젠에 의해 대체된 것인 상기 정의된 바와 같은 알콕시 기를 지칭한다.
- [0091] "아미노"는 기 $-NR^YR^Z$ 를 지칭하며, 여기서 R^Y 및 R^Z 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.
- [0092] "아릴"은 단일 고리 (예를 들어, 모노시클릭) 또는 융합된 고리계를 포함한 다중 고리 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭)를 갖는 모노라디칼 또는 디라디칼 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며, 여기서 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 또는 3개)의 융합된 고리는 완전 또는 부분 불포화된다. 본원에 사용된 아릴은 6 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{6-20} 아릴), 6 내지 12개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-12} 아릴), 또는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-10} 아릴)를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로인다닐, 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 어떠한 방식으로도 하기 정의된 헤테로아릴을 포괄하지 않거나 또는 그와 중첩되지 않는다. 1개 이상의 아릴 기가 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우에, 생성된 고리계는 헤테로아릴이다. 모노 또는 디라디칼의 분류는 아릴 기가 쇠를 종결시키는지 (모노라디칼) 또는 쇠 내에 존재하는지 (디라디칼) 여부를 나타낸다. 상기 정의는 아릴 기 상의 추가의 치환기를 배제하지 않는다. 예를 들어, 본원에 사용된 "A-아릴-B"에서의 아릴 기는 디라디칼인 반면 "A-B-아릴"에서의 아릴 기는 모노라디칼이며, 단 각각의 아릴 기 상에 추가의 치환기가 존재할 수 있다.
- [0093] 용어 "알킬술피닐"은 $-S(O)$ -알킬을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같고, 또한 상기에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬 기를 포함한다.
- [0094] 용어 "알킬술포닐"은 기 $-S(O)_2$ -알킬을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같고, 또한 상기에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬 기를 포함한다.
- [0095] "시클로알킬"은 단일 고리 또는 융합된, 가교된, 및 스피로 고리계를 포함한 다중 고리를 갖는 포화 또는 부분 포화 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 본원에 사용된 시클로알킬은 3 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-20} 시클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 시클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-10} 시클로알킬), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-8} 시클로알킬), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-6} 시클로알킬)를 갖는다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 비-방향족 카르보시클릭 (부분 포화 시클릭 알킬) 기를 지칭한다.
- [0096] "시아노알킬"은 시아노 (CN)로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0097] "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다.
- [0098] 용어 "할로알킬"은 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 수소 원자가 할로젠에 의해 치환된 알킬 기의 나타낸 탄소 원자를 갖는 모노라디칼 또는 디라디칼을 지칭한다. 할로알킬 기의 예는 $-CH_2F$, $-CHF_2$,

$-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CHF}-$ 등을 포함한다. 유사하게, 용어 "할로알콕시", 예를 들어, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 할로알킬은 알킬 기의 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 수소 원자가 할로젠에 의해 치환된 알콕시 기를 지칭한다. 할로알콕시 기의 예는 $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCHFCH}_2\text{F}$ 등을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 유사한 정의가 알케닐 및 알키닐 유사체 (예를 들어, C_{2-4} 할로알케닐, $-\text{O}-\text{C}_{2-4}$ 할로알키닐)에 대해 적용된다는 것을 알고 있다.

[0099] "헤테로알킬"은 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자) 중 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 수소가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체된 것인 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 포화쇄를 포함한다. 예로서, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체될 수 있다. 헤테로원자 기는 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ 등을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{NRCH}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ 을 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 헤테로알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자; 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함한다.

[0100] "헤테로아릴"은 1개 이상의 고리 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 것인 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합된 고리를 갖는 모노라디칼 또는 디라디칼 방향족 기를 지칭한다. 용어는 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개) 융합된 고리가 완전 또는 부분 불포화인 융합된 고리계를 포함한다. 본원에 사용된 헤테로아릴은 1 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 헤테로아릴) 또는 3 내지 8개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{3-8} 헤테로아릴); 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자, 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피리미딘, 퓨리딘, 피리디, 피리다지닐, 벤조티아졸릴, 벤조디옥사닐, 인돌리닐, 및 피라졸릴을 포함한다. 모노 또는 디라디칼의 분류는 헤테로아릴 기가쇄를 종결시키는지 (모노라디칼), 또는쇄 내에 존재하는지 (디라디칼) 여부를 나타낸다. 상기 정의는 헤테로아릴 기 상의 추가의 치환기를 배제하지 않는다. 예를 들어, "A-헤테로아릴-B"에서의 헤테로아릴 기는 디라디칼인 반면 "A-B-헤테로아릴"에서의 헤테로아릴 기는 모노라디칼이며, 단 각각의 헤테로아릴 기 상에 추가의 치환기가 존재할 수 있다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포괄하지 않거나 또는 그와 중첩되지 않는다.

[0101] "헤테로시클릴," "헤테로사이클," 또는 "헤테로시클릭"은 1개 이상의 고리 헤테로원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 것인 포화 또는 불포화 시클릭 알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있고, 여기서 다중 고리는 융합되거나, 가교되거나, 또는 스피로일 수 있다. 본원에 사용된 헤테로시클릴은 2 내지 20개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 헤테로시클릴), 2 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{2-12} 헤테로시클릴), 2 내지 10개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{2-10} 헤테로시클릴), 2 내지 8개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 헤테로시클릴), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 헤테로시클릴), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-8} 헤테로시클릴), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-6} 헤테로시클릴)를 갖고; 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클릴 기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 아제티딘 및 모르폴리닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "가교된-헤테로시클릴"은 헤테로시클릴의 2개의 비-인접한 원자에서, 적어도 1개의 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 1개 이상 (예를 들어 1 또는 2개)의 4- 내지 10-원 시클릭 모이어티와 연결된 4- 내지 10-원 시클릭 모이어티를 지칭한다. 본원에 사용된 가교된-헤테로시클로알킬"은 비시클릭 및 트리시클릭 고리계를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "스피로-헤테로시클릴"은 3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬이 1개 이상의 추가의 고리를 가지며, 여기서 1개 이상의 추가의 고리 중 단일 원자는 또한 3- 내지 10-원 헤테로시클릴의 원자인 고리계를 지칭한다. 스피로-헤테로시클릴의 예는 비시클릭 및 트리시클릭 고리계, 예컨대 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐

및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐을 포함한다.

- [0102] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클", 또는 "헤테로시클릭"은 3 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 황, 인 및/또는 산소로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로 원자, 및 1 내지 4개의 헤테로원자를 고리 내에 갖는 단일 고리 또는 다중 축합된 고리를 갖는 모노라디칼 또는 디라디칼 포화 또는 불포화 기를 포함한다. 기가 분자를 종결시키지 않는 경우 그것은 디라디칼이고, 즉 헤테로시클릴렌 또는 헤테로시클렌으로도 지칭되는 것으로 해석된다.
- [0103] 용어 "헤테로시클릴"은 헤테로시클로알케닐 기 (즉, 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 헤테로시클릴 기), 가교된-헤테로시클릴 기, 융합된-헤테로시클릴 기, 및 스피로-헤테로시클릴 기를 포함한다. 헤테로시클릴은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 여기서 다중 고리는 융합되거나, 가교되거나, 또는 스피로일 수 있다. 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리는 부착과 상관없이 (즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음), 헤테로시클릴로 간주된다. 추가로, 용어 헤테로시클릴은 분자의 나머지에 대한 부착과 상관없이, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는, 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 비-방향족 고리를 포괄하도록 의도된다. 헤테로시클릴은 1개 이상 (예를 들어, 1 또는 2개)의 옥소 (=O 또는 -O-) 및/또는 티옥소 기 (=S)를 포함할 수 있다.
- [0104] "아실"은 기 -C(=O)R을 지칭하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 아실의 예는 포르밀, 아세틸, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸-카르보닐, 및 벤조일을 포함한다.
- [0105] 용어 "N-알킬화"는 일치환된 아민, 또는 이치환된 아민 기 또는 삼치환된 아민 기의 수소 원자 중 1개가 알킬기로 치환된 것을 의미한다. 알킬화가 삼치환된 아민 기 상에서 이루어진 경우 알코늄 염이 생성되며, 즉, 질소 원자 상에 양전하가 생성된다. N-알킬화는 통상적으로 고리 질소 원자 상에서의 알킬 치환과 연관된다.
- [0106] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.
- [0107] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.
- [0108] 용어 "카르복시"는 기 -C(O)-OH를 지칭한다.
- [0109] 용어 "에스테르" 또는 "카르복실 에스테르"는 기 -C(O)OR을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이며, 이는 예를 들어 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 -S(O)_yR'²에 의해 임의로 추가로 치환될 수 있고, 여기서 R'²는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, y는 0, 1 또는 2이다.
- [0110] 용어 "치환된 아미노"는 기 -NRR을 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (이들 각각은 임의로 치환될 수 있음), 또는 본원에 기재되거나 예시된 바와 같은 기이거나, 또는 R 기 둘 다가 연결되어 본원에 기재되거나 예시된 바와 같은 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리노)를 형성하고, 이는 또한 임의로 치환될 수 있다.
- [0111] 용어 "아미도"는 기 -C(O)NRR을 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 (이들 각각은 임의로 치환될 수 있음), 또는 본원에 기재되거나 예시된 기이거나, 또는 R 기 둘 다가 연결되어 본원에 기재되거나 예시된 바와 같은 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리노)를 형성하고, 이는 또한 임의로 치환될 수 있다.
- [0112] 용어 "술폭시드"는 기 -S(O)R을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.
- [0113] 용어 "술포"는 -S(O)₂R을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "알킬시클로알킬", "알킬아릴", "알킬헤테로아릴" 및 "알킬헤테로시클릴"은 알킬 모이어티를 통해 분자의 나머지에 결합된 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 기를 지칭하며, 여기서 용어 "알킬", "시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및 "헤테로시클릴"은 본원에 정의된 바와 같다. 예시적인 알킬아릴 기는 벤질, 페네틸 등을 포함한다.

- [0115] "임의적인" 또는 "임의로"는, 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있으며, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0116] 특정의 흔히 사용되는 대안적 화학 명칭이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 기 에컨대 2가 "알킬" 기, 2가 "아릴" 기 등은 또한 각각 "알킬렌" 기 또는 "알킬레닐" 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴레닐" 기로 지칭될 수 있다. 또한, 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 기들의 조합이 본원에서 1개의 모이어티, 예를 들어 아릴알킬로서 지칭된 경우에는, 마지막에 언급된 기가 모이어티를 분자의 나머지에 부착시키는 원자를 함유한다.
- [0117] 기가 결합에 의해 나타내어지는 경우, 동일하든 상이하든 간에 다중 인접한 기는, 결합에 의해 나타내어지는 경우, 단일 결합을 구성한다. 예를 들어 기 " $-L^1-V^1-L^2-$ "는 각각의 L^1 , V^1 및 L^2 가 결합인 경우에 단일 결합을 구성한다.
- [0118] 주어진 기 (모이어티)가 제2 기에 부착된 것으로 본원에 기재되고 부착 부위가 명확하지 않은 경우에, 주어진 기는 제2 기의 임의의 이용가능한 부위에 대해 주어진 기의 임의의 이용가능한 부위에서 부착될 수 있다. 예를 들어, 결합 부위가 명확하지 않은 경우에, "알킬-치환된 페닐"은 페닐 기의 임의의 이용가능한 부위에 부착된 알킬 기의 임의의 이용가능한 부위를 가질 수 있다. 이와 관련하여, "이용가능한 부위"는 기의 수소가 치환기로 대체될 수 있는 기의 부위이다.
- [0119] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. 이성질체는 입체이성질체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0120] "입체이성질체"는 원자가 공간에 배열되는 방식만이 상이한 이성질체이다.
- [0121] "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다.
- [0122] "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.
- [0123] 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있고, 라세미 혼합물로서 또는 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 제조될 수 있다. 주어진 화학식의 임의의 주어진 화합물에 존재하는 입체이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수에 좌우된다 (n이 비대칭 중심의 수인 경우에 2n개의 입체이성질체가 존재함). 개별 입체이성질체는 합성의 일부 적절한 스테이지에서 중간체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물을 분해함으로써 또는 통상적인 수단에 의한 화합물의 분해에 의해 획득될 수 있다. 개별 입체이성질체 (개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 포함) 뿐만 아니라 입체이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물은 본 개시내용의 범주 내에 포괄되며, 그의 전부는 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 본 명세서의 구조에 의해 도시되는 것으로 의도된다.
- [0124] 절대 입체화학은 칸 인골드 프렐로그 R S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 명시될 수 있다. 절대 배위가 공지되지 않은 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 편광면을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다.
- [0125] 화합물 중 일부는 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체는 서로 평형이다. 예를 들어, 아미드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형 상태로 존재할 수 있다. 어느 호변이성질체가 제시되었는지와 상관없이, 및 호변이성질체 중 평형의 성질과 상관없이, 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 아미드 및 이미드산 호변이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 아미드 함유 화합물은 그의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 그의 아미드 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0126] 용어 "용매화물"은 화학식 (I) 또는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 다른 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 용매의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다.
- [0127] 용어 "수화물"은 화학식 (I) 또는 본원에 개시된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 물의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다.
- [0128] 용어 "전구약물"은 생체내에서 전환될 수 있고/거나 분자의 나머지에서 분할되어 활성 약물을 제공할 수 있는

화학적 기를 포함하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 본원에 개시된 화학식 (I)의 유도체를 지칭한다. 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 전구약물의 제약상 허용되는 염 또는 그의 생물학적 활성 대사물이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0129]

본원에 개시된 화학식 (I) 또는 임의의 화학식을 포함한 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 구조는 화합물의 비표지된 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상 (예를 들어, 1 내지 3개, 또는 1 내지 5개)의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 동위원소로 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식으로 표시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 비제한적으로 ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , 및 ^{125}I 를 포함한다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H , ^{13}C 및 ^{14}C 가 혼입된 것이 본 개시내용의 범위 내에 있다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 동역학 연구, 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT)에 유용하거나 또는 환자의 치료에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 이러한 동위원소 표지된 유사체는 또한 이들이 동일한 화합물의 비표지된 형태에 비해 개선된 약동학적 및/또는 약역학적 특성을 제공할 수 있기 때문에 본원에 개시된 질환의 치료에 유용할 수 있다. 화합물의 이러한 동위원소 표지된 형태 또는 화합물의 유사체는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물 또는 화합물의 측면을 동위원소 표지하는 절차에 따라 이러한 동위원소 표지된 형태를 제조 및 사용하여 본원에 개시된 화합물의 동위원소 또는 방사성표지된 유사체에 도달할 수 있다.

[0130]

주어진 화합물에 대한 용어 "제약상 허용되는 염"은, 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 이(치환된 알킬) 아민, 삼(치환된 알킬) 아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환된 알케닐 아민, 이(치환된 알케닐) 아민, 삼(치환된 알케닐) 아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬) 아민, 트리(시클로알킬) 아민, 치환된 시클로알킬 아민, 이치환된 시클로알킬 아민, 삼치환된 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐) 아민, 트리(시클로알케닐) 아민, 치환된 시클로알케닐 아민, 이치환된 시클로알케닐 아민, 삼치환된 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 혼합된 디- 및 트리아민 (여기서 아민 상의 치환기 중 적어도 2개는 상이하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 등으로부터 선택됨)의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 2 또는 3개의 치환기가 아미노 질소와 함께 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기를 형성하는 아민이 포함된다. 아민은 일반 구조 $\text{N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ 의 것이며, 여기서 일치환된 아민은 질소 상의 3개의 치환기 (R^{30} , R^{31} , 및 R^{32}) 중 2개를 수소로서 갖고, 이치환된 아민은 질소 상의 3개의 치환기 (R^{30} , R^{31} , 및 R^{32}) 중 1개를 수소로서 갖는 반면, 삼치환된 아민은 질소 상의 3개의 치환기 (R^{30} , R^{31} , 및 R^{32})를 수소로서 갖지 않는다. R^{30} , R^{31} , 및 R^{32} 는 다양한 치환기 예컨대 수소, 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릭 등으로부터 선택된다.

[0131]

적합한 아민의 구체적 예는, 단지 예로서 이소프로필 아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노 에탄올, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0132]

제약상 허용되는 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유래된 염은 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0133]

본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코

팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고, 또는 본원에 달리 나타내지 않는 한, 치료 조성물 중에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물 내에 혼입될 수 있다.

[0134] 용어 "항암제"는 악성 또는 암성 질환의 치료에 효과적인 임의의 약물이다. 유효성은 억제, 부분적 또는 완전한 완화, 삶의 연장, 삶의 질의 개선, 또는 치유를 의미할 수 있다. 본원에 개시되거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 화학적 조성물을 포함하는 몇몇 주요 부류의 항암 약물, 예를 들어 PD-1, PD-L1, PD-1/PD-L1 상호작용 억제제, 알킬화제, 항대사물, 천연 생성물 및 호르몬이 존재한다.

[0135] 본원에 사용된 용어 "추가 항암제"는 본원에 개시된 화학식 (I)에 따른 화합물 이외에 제2, 제3, 제4, 제5 등의 항암제(들)의 사용 또는 조합을 의미한다.

[0136] 용어 "항암 요법"은 암의 치료를 위한 임의의 현재 공지된 치료 방법을 의미한다.

[0137] 용어 "차단 작용제" 또는 "체크 포인트 억제제"는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제하는 부류의 항암제이다.

[0138] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 본원에 개시된 상태 또는 질환을 갖거나 또는 걸리기 쉬운 대상체 (예를 들어, 인간)에게의 본 개시내용에 따른 화합물 또는 화합물들의 임의의 투여를 의미한다: 1) 질환 또는 상태를 방지하거나 또는 예방하는 것, 즉 임상 증상을 발생시키지 않는 것; 2) 질환 또는 상태를 저해하는 것, 즉 임상 증상의 발생을 중지시키거나 또는 억제시키는 것; 또는 3) 질환 또는 상태를 완화시키는 것, 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것. 일부 실시양태에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 상태를 완화시키는 것 또는 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다.

[0139] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예방하는"은 예방을 필요로 하는 환자의 예방적 치료를 지칭한다. 예방적 치료는 질병을 앓을 위험이 있는 대상체에게 적절한 용량의 치료제를 제공함으로써 질병의 발병을 실질적으로 방지하는 것에 의해 달성될 수 있다. 유전자 돌연변이의 존재 또는 돌연변이를 가질 소인은 변경될 수 없다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 예방적 치료 (예방)는 이러한 유전자 돌연변이 또는 소인에 의해 발생된 질환에 걸린 증상 또는 임상적 결과를 회피/개선시킬 잠재력을 갖는다.

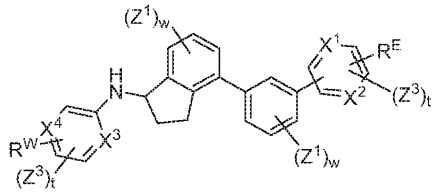
[0140] 궁극적인 귀납적 사건 또는 사건들이 알려지지 않았거나 잠복해 있을 수 있고, 또는 상기 사건 또는 사건들의 발생 후에 관찰아질 때까지 환자가 확인되지 않기 때문에 인간 의학에서, "예방하는 것"과 "저해하는 것"을 구별하는 것이 항상 가능한 것은 아니라는 것을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이해할 것이다. 따라서, 본원에서 사용된 바 용어 "예방"은 본원에 정의된 바와 같은 "예방하는 것" 및 "저해하는 것" 둘 다를 포함하는 "치료"의 한 요소로서 의도된 것이다. 본원에서 사용된 바, 용어 "보호"는 "예방"을 포함하는 것으로 의도된 것이다.

[0141] 용어 "환자"는 전형적으로 인간, 원숭이, 토끼, 마우스, 가축, 예컨대 개 및 고양이, 가축, 예컨대 소, 말, 또는 돼지 및 실험 동물을 비제한적으로 포함하는 "포유동물"을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 환자는 본원에 정의된 바와 같은 치료를 필요로 하는 인간을 지칭한다.

[0142] 화합물

[0143] PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용 억제제로서 기능하는 화합물, 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 1종 이상의 추가 항암제 또는 요법과 임의로 조합하여 포함하는 조성물이 제공된다. 하나 초과인 경우의 기 또는 가변기가 존재하는 본원에 논의된 모든 실시양태에서, 기 또는 가변기는 독립적으로 하기 목록에서 선택되는 것으로 의도된다. 화합물에 관한 모든 실시양태는 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물, 전구약물 또는 호변이성질체를 포함하는 것으로 추가로 고려된다.

[0144] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(I)

[0145]

[0146]

여기서

[0147]

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

[0148]

각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬이고;

[0149]

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0150]

각각의 w 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0151]

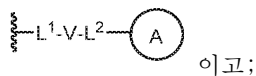
각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

[0152]

여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0153]

R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , 또는



이고;

[0154]

여기서

[0155]

L^1 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

[0156]

V 는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0157]

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0158]

L^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

[0159]

고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0160]

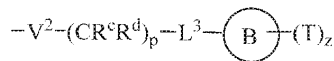
여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아

노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} 시클로알킬, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0161] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0162] 각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0163] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, 또는



[0164] 이고;

[0165]

[0166] 여기서

[0167] V^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0168] L^3 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0169] 고리 B는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0170] T는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$, 또는 $-(CH_2)_qC(O)R^e$ 이고;

[0171] p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0172] q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0173] u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0174] z는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0175] 여기서 R^E 또는 R^F 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-NR^aR^b$, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 및 $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0176] 단 V^2 , L^3 , 고리 B 및 T 중 적어도 1개는 질소 원자를 함유하고;

[0177] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ 알케닐

$C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0178] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 기로 임의로 치환되고;

[0179] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 및 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

[0180] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0181] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, C_{1-6} 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0182] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0183] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0184] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0185] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$,

$-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0186] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

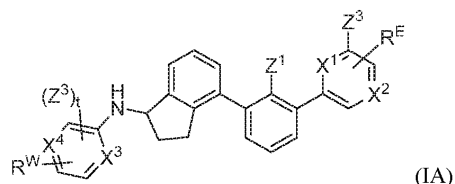
[0187] 각각의 R^d 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0188] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-O-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-O$ -헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$ 로부터 선택되고;

[0189] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0190] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

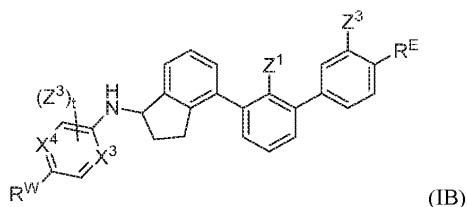
[0191] 또한 화학식 (IA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



[0192]

[0193] 여기서 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.

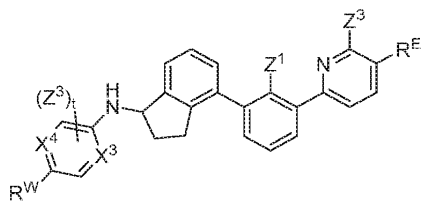
[0194] 또한 화학식 (IB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



[0195]

[0196] 여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.

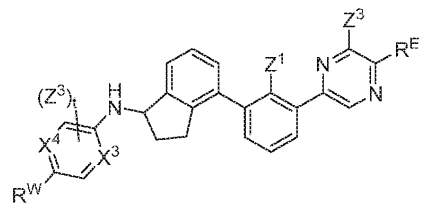
[0197] 또한 화학식 (IC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IC)

여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.

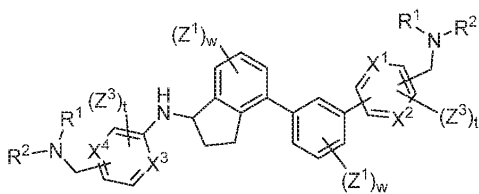
또한 화학식 (ID)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(ID)

여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 정의된 바와 같다.

또한 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(II)

여기서

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, 시아노, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

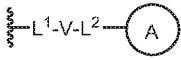
각각의 w 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^{1,2}$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^{a,b}$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^{a,b}$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^{1,2}$, $-OC(O)NR^{a,b}$, $-NR^aS(O)_2NR^{a,b}$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^{a,b}$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^{a,b}$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^{a,b}$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^{1,2}$, $-OC_{1-6}$ 알킬 $NR^{1,2}$, $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{1-6} 알킬 $NR^{1,2}$, $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 $NR^{1,2}$, $-C_{1-6}$

알킬C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ 알킬C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ 알킬C(O)OR¹, -S-C₁₋₆ 알킬NR¹R², -C₁₋₆ 알킬OR^a, 또는

 이고;

[0212] 여기서 L¹은 독립적으로 결합, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;

[0213] V는 결합, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0214] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 -OR^a, 할로, 시아노, -NR^aR^b 또는 -C₃₋₈ 시클로 알킬로 임의로 치환되고;

[0215] L²는 독립적으로 결합, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;

[0216] 고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0217] 여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, -NO₂, -N₃, -OR^a, 할로, 시아노, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -O-C₁₋₆ 할로알킬, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC₁₋₆ 알킬CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₃₋₈ 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 -C₁₋₆알킬C₃₋₈ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0218] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 -OR^a, 할로, 시아노, -NR^aR^b 또는 -C₃₋₈ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0219] 각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0220] 각각의 R¹은 독립적으로 수소, -C₁₋₈ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -C₂₋₆ 알케닐 C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, 및 -C₁₋₆ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0221] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 -OR^a, 시아노, 할로, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬, -C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ 알킬NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -C₁₋₆ 알킬SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬SO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b, 및 -C₁₋₆알킬NR^aC(O)R^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0222] 각각의 R²는 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴, -C₂₋₆ 알킬-OR^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, 및 -C₂₋₆ 알케닐C(O)OR^a로부터 선택되고;

[0223] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 -OR^a, 시아노, 할로, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, -C₃₋₈ 시클로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알

킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0224] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0225] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0226] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0227] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0228] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

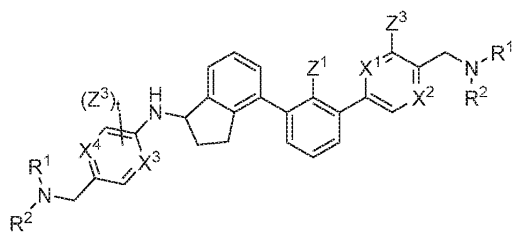
[0229] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0230] R^d 는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0231] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0232] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

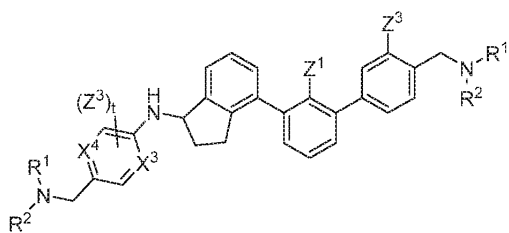
[0233] 또한 화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IIA)

여기서 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

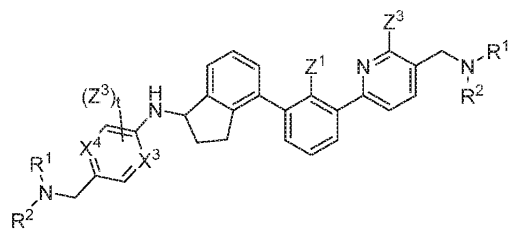
또한 화학식 (IIB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IIB)

여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

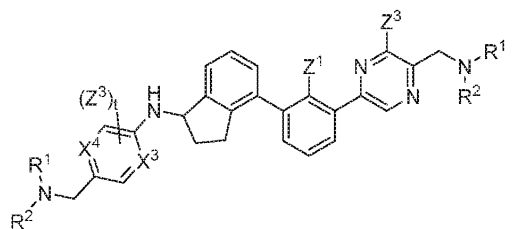
또한 화학식 (IIC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IIC)

여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

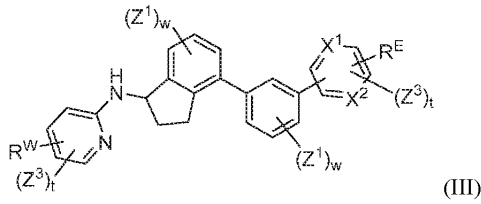
또한 화학식 (IID)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IID)

여기서 X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

또한 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



[0246]

[0247]

[0248]

[0249]

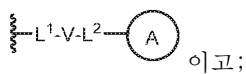
[0250]

[0251]

[0252]

[0253]

[0254]



[0255]

[0256]

[0257]

[0258]

[0259]

[0260]

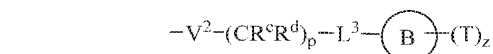
[0261]

₆ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} 시클로알킬, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0262] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0263] 각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0264] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ 알킬 $N^1R^1R^2$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^1R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, 또는



[0266] 이고;

[0267] 여기서

[0268] V^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0269] L^3 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0270] 고리 B는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0271] T는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^c$, 또는 $-(CH_2)_qC(O)R^c$ 이고;

[0272] p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0273] q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0274] u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0275] z는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0276] 여기서 R^E 또는 R^F 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-NR^aR^b$, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 N^aR^b , $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 및 $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0277] 단 V^2 , L^3 , 고리 B 및 T 중 적어도 1개는 질소 원자를 함유하고;

[0278] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ 알케닐

$C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0279] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 기로 임의로 치환되고;

[0280] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 및 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

[0281] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0282] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, C_{1-6} 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0283] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0284] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0285] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0286] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$,

$-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0287] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

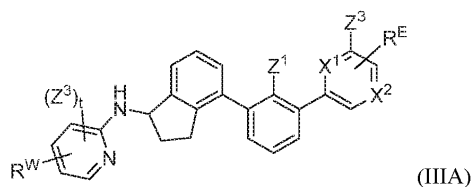
[0288] 각각의 R^d 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0289] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-O-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-O$ -헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$ 로부터 선택되고;

[0290] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

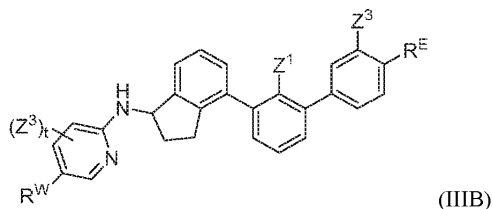
[0291] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0292] 또한 화학식 (IIIA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



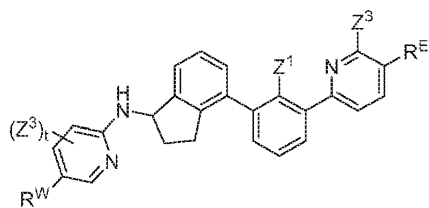
[0293] 여기서 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

[0295] 또한 화학식 (IIIB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



[0296] 여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

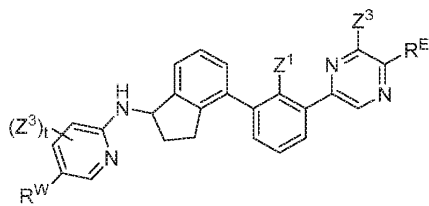
[0298] 또한 화학식 (IIIC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IIIC)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

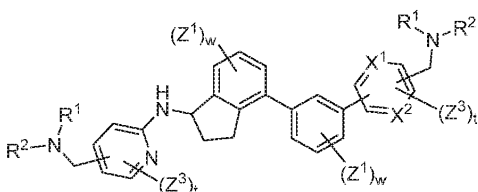
또한 화학식 (IIID)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IIID)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

또한 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IV)

여기서

각각의 X^1 및 X^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, 시아노, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

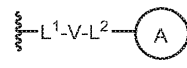
각각의 w 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{1-6} 알킬 NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$

알킬C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ 알킬C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ 알킬C(O)OR¹, -S-C₁₋₆ 알킬NR¹R², -C₁₋₆ 알킬OR^a, 또는

 이고;

[0313] 여기서 L¹은 독립적으로 결합, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;

[0314] V는 결합, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0315] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 -OR^a, 할로, 시아노, -NR^aR^b 또는 -C₃₋₈ 시클로 알킬로 임의로 치환되고;

[0316] L²는 독립적으로 결합, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)-, 또는 -S(O)₂-이고;

[0317] 고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0318] 여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, -NO₂, -N₃, -OR^a, 할로, 시아노, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -O-C₁₋₆ 할로알킬, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC₁₋₆ 알킬CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₃₋₈ 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 -C₁₋₆알킬C₃₋₈ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0319] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 -OR^a, 할로, 시아노, -NR^aR^b 또는 -C₃₋₈ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0320] 각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0321] 각각의 R¹은 독립적으로 수소, -C₁₋₈ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -C₂₋₆ 알케닐 C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, 및 -C₁₋₆ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0322] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 -OR^a, 시아노, 할로, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬, -C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ 알킬NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -C₁₋₆ 알킬SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬SO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b, 및 -C₁₋₆알킬NR^aC(O)R^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0323] 각각의 R²는 독립적으로 수소, -C₁₋₆ 알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -C₁₋₆ 알킬아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴, -C₂₋₆ 알킬-OR^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, 및 -C₂₋₆ 알케닐C(O)OR^a로부터 선택되고;

[0324] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 -OR^a, 시아노, 할로, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, -C₃₋₈ 시클로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알

킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0325] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0326] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0327] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0328] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0329] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

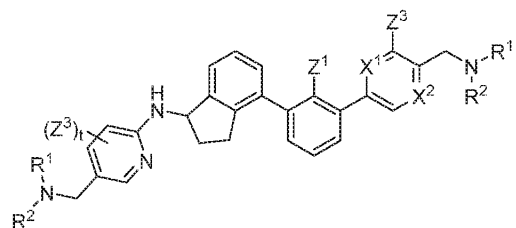
[0330] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0331] R^d 는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0332] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0333] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

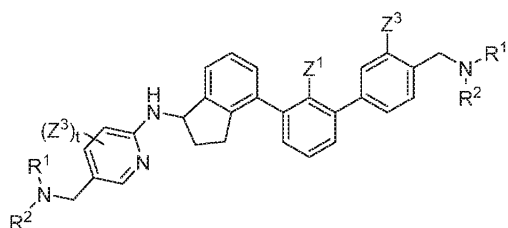
[0334] 또한 화학식 (IVA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IVA)

여기서 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

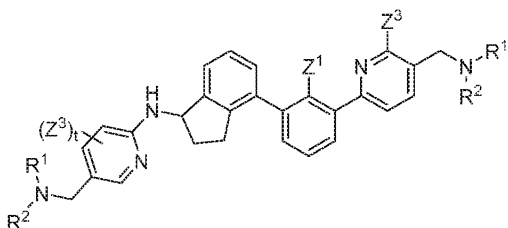
또한 화학식 (IVB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IVB)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

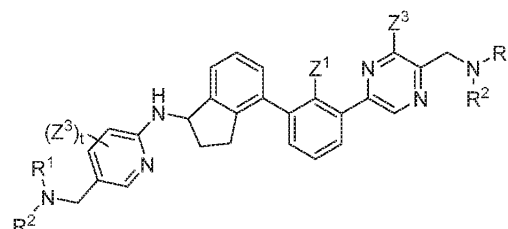
또한 화학식 (IVC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IVC)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

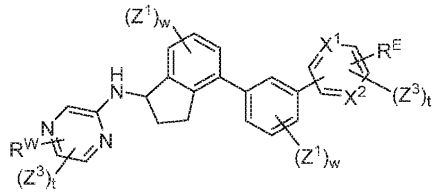
또한 화학식 (IVD)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(IVD)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

또한 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(V)

[0347]

[0348]

[0349]

[0350]

[0351]

[0352]

[0353]

[0354]

[0355]

[0356]

[0357]

[0358]

[0359]

[0360]

[0361]

[0362]

여기서

각각의 X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬이고;

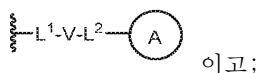
여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 w 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , 또는



이고;

여기서

L^1 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

V 는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

L^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

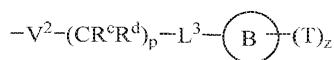
여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$

₆ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} 시클로알킬, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0363] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기는 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0364] 각각의 t는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0365] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, 또는



[0366] 이고;

[0368] 여기서

[0369] V^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0370] L^3 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$, 또는 $-NR^aS(O)_2-$ 이고;

[0371] 고리 B는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0372] T는 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$, 또는 $-(CH_2)_qC(O)R^e$ 이고;

[0373] p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0374] q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0375] u는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0376] z는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0377] 여기서 R^E 또는 R^F 의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-NR^aR^b$, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 및 $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0378] 단 V^2 , L^3 , 고리 B 및 T 중 적어도 1개는 질소 원자를 함유하고;

[0379] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ 알케닐

$C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 선택되고;

[0380] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 기로 임의로 치환되고;

[0381] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 및 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;

[0382] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0383] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, C_{1-6} 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0384] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0385] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0386] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0387] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$,

$-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0388] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

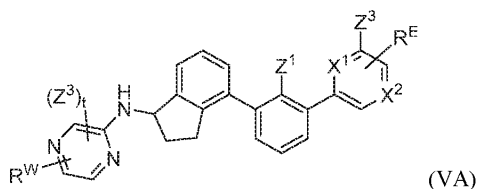
[0389] 각각의 R^d 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0390] 각각의 R^e 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-O-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-O$ -헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$ 로부터 선택되고;

[0391] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

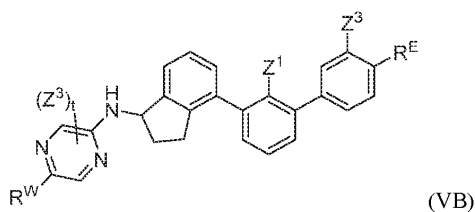
[0392] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0393] 또한 화학식 (VA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



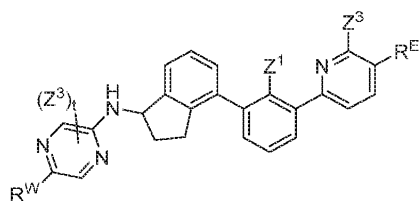
[0394] 여기서 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

[0396] 또한 화학식 (VB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



[0397] 여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

[0399] 또한 화학식 (VC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:

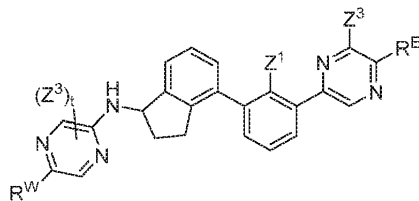


(VC)

[0400]

[0401] 여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

[0402] 또한 화학식 (VD)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:

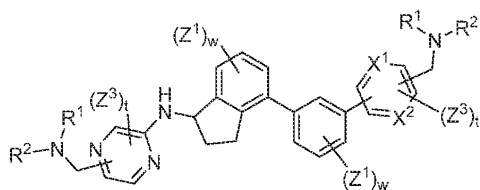


(VD)

[0403]

[0404] 여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^W 및 R^E 는 본원에 개시된 바와 같다.

[0405] 또한 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(VI)

[0406]

[0407] 여기서

[0408] 각각의 X^1 및 X^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CZ^3 이고;

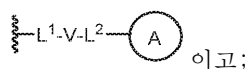
[0409] 각각의 Z^1 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, 시아노, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0410] 각각의 w 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0411] 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, 시아노, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 및 R^N 이고;

[0412] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기는 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ 및 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;

[0413] R^N 은 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{1-6} 알킬 NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , 또는



- [0414] 여기서 L^1 은 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;
- [0415] V 는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알킬닐로부터 독립적으로 선택되고;
- [0416] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐은 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0417] L^2 는 독립적으로 결합, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;
- [0418] 고리 A 는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;
- [0419] 여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알킬닐, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ 알킬CN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0420] 여기서 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐 기는 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;
- [0421] 각각의 t 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0422] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, $-C_{1-8}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알킬닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0423] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되고;
- [0424] 각각의 R^2 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알킬닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 및 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되고;
- [0425] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 $-OR^a$, 시아노, 할로, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬

$C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ 및 $-NR^aC(O)R^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되거나;

[0426] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0427] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, $-C_{2-6}$ 알킬 $-OR^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐 $C(O)OR^a$ 이고;

[0428] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0429] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되거나;

[0430] 또는 R^a 및 R^b 는 함께 조합되어 $-OR^f$, 시아노, 할로, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^f , $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ 및 $-NR^fC(O)R^g$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

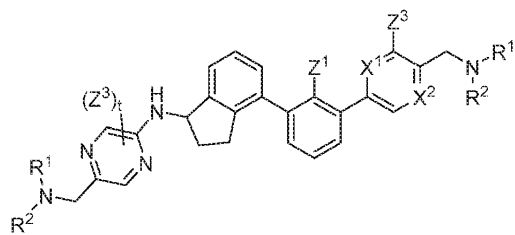
[0431] 각각의 R^c 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0432] R^d 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0433] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0434] 각각의 R^g 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된다.

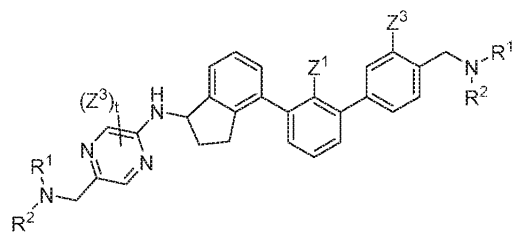
[0435] 또한 화학식 (VIA)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(VIA)

여기서 X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

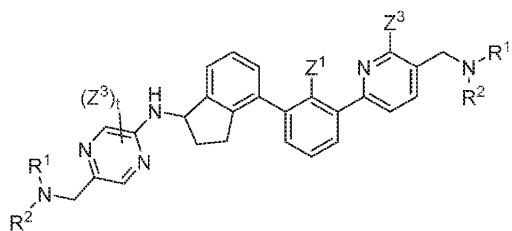
또한 화학식 (VIB)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(VIB)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

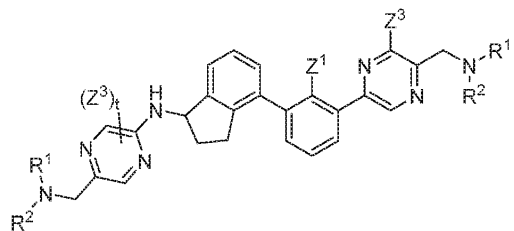
또한 화학식 (VIC)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



(VIC)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

또한 화학식 (VID)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다:



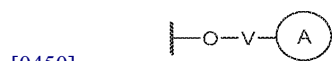
(VID)

여기서 Z^1 , Z^3 , t , R^1 및 R^2 는 본원에 개시된 바와 같다.

일부 실시양태에서, 각각의 Z^1 은 독립적으로 할로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Z^1 은 할로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Z^1 은 클로로이다.

일부 실시양태에서, 적어도 1개의 Z^3 은 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O$ -시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0449] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 Z^3 은 하기 화학식을 갖는다.



[0451] V는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0452] 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 독립적으로 $-OR^a$, 할로, 시아노, $-NR^aR^b$ 또는 $-C_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되고;

[0453] 고리 A는 독립적으로 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고;

[0454] 여기서 각각의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 옥소, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, 할로, 시아노, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ 알킬CN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 치환된다.

[0455] 일부 실시양태에서, 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O$ -시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0456] 일부 실시양태에서, 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 $-O$ -시아노알킬이다.

[0457] 일부 실시양태에서, 각각의 Z^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, $-CF_3$, 메톡시, 또는 $-OCH_2CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Z^3 은 독립적으로 $-CF_3$, 메톡시, 또는 $-OCH_2CN$ 이다.

[0458] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W 중 적어도 1개는 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 이다.

[0459] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W 둘 다는 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 이다.

[0460] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

[0461] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴이다.

[0462] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 1개는 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴이다.

[0463] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W 중 1개는 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알

킬S(O)₂NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0464] R^E 및 R^W의 다른 것은 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 R¹은 수소이고, R²는 -C₁₋₆ 알킬헤테로아릴이다.

[0465] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W 중 1개는 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 R¹ 및 R²는 조합되어 옥소, -C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₈ 시클로알킬, -C₂₋₆ 알케닐, -C₂₋₆ 알키닐, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 할로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬, -C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆알킬NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ 알킬S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b, 및 -C₁₋₆ 알킬S(O)₂NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0466] R^E 및 R^W의 다른 것은 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 R¹은 수소이고, R²는 -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴이다.

[0467] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W 중 1개는 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 R¹ 및 R²는 조합되어 옥소, -C₁₋₆ 알킬, -OH, 및 -C(O)OH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0468] R^E 및 R^W 중 다른 것은 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 R¹은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고, R²는 -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 각각의 R^E 및 R^W는 독립적으로 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고, 각각의 R²는 독립적으로 -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴 또는 -C₃₋₆ 시클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로시클릴 또는 시클로알킬은 -OR^a, 시아노, 할로, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬OR^a, -C₁₋₆ 시아노알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, -C₁₋₃ 알킬C₃₋₈ 시클로알킬, -C(O)R^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ 알킬C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ 알킬NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -C₁₋₆ 알킬SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -C₁₋₆ 알킬SO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -C₁₋₆ 알킬C(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b, 및 -C₁₋₆알킬NR^aC(O)R^b로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 임의로 독립적으로 치환된다.

[0470] 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 및 R^b는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0471] 일부 실시양태에서, 각각의 R^E 및 R^W는 독립적으로 -C₁₋₆ 알킬NR¹R²이고, 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고, 각각의 R²는 독립적으로 -C₁₋₈ 알킬, -C₁₋₆ 알킬헤테로시클릴 또는 -C₃₋₆ 시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬은 옥소, -C₁₋₆ 알킬, -OH, 및 -C(O)OH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 독립적으로 치환된다.

[0472] 일부 실시양태에서, R^E 및 R^W는 각각 독립적으로 -CH₂-NR¹R²이고; 여기서

[0473] 각각의 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소; -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, 시클로프로필, -OH로 임의로 치환된 5-옥소피롤리딘-2-일, 및 -OH 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 시클로부틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 -C₁₋₆ 알킬; 또는 메틸, 플루오로메틸, -OH, 및 -C(O)OH로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬이거나;

[0474] 또는 R¹ 및 R²는 조합되어 메틸, 에틸, -OH, -C(O)H, 또는 -C(O)OCH₃으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성한다.

- [0475] 또한,
- [0476] 각각의 Z^1 은 독립적으로 할로이고;
- [0477] 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O$ -시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0478] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 이고;
- [0479] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;
- [0480] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;
- [0481] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된 것인
- [0482] 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), 또는 (VID)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다.
- [0483] 또한,
- [0484] 각각의 Z^1 은 독립적으로 할로이고;
- [0485] 각각의 Z^3 은 독립적으로 할로, $-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O$ -시아노알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0486] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 NR^1R^2 이고;
- [0487] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$, 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_2NR^aR^b$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬은 옥소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-OH$, 및 $-C(O)OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 독립적으로 치환되고;
- [0488] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴,

헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0489] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 시아노알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴, 및 $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴로부터 선택된 것인

[0490] 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), 또는 (VID)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다.

[0491] 또한,

[0492] 각각의 Z^1 은 클로로이고;

[0493] 각각의 Z^3 은 독립적으로 플루오로, 클로로, $-CF_3$, 메톡시, 또는 $-OCH_2CN$ 이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Z^3 은 독립적으로 $-CF_3$, 메톡시, 또는 $-OCH_2CN$ 이고;

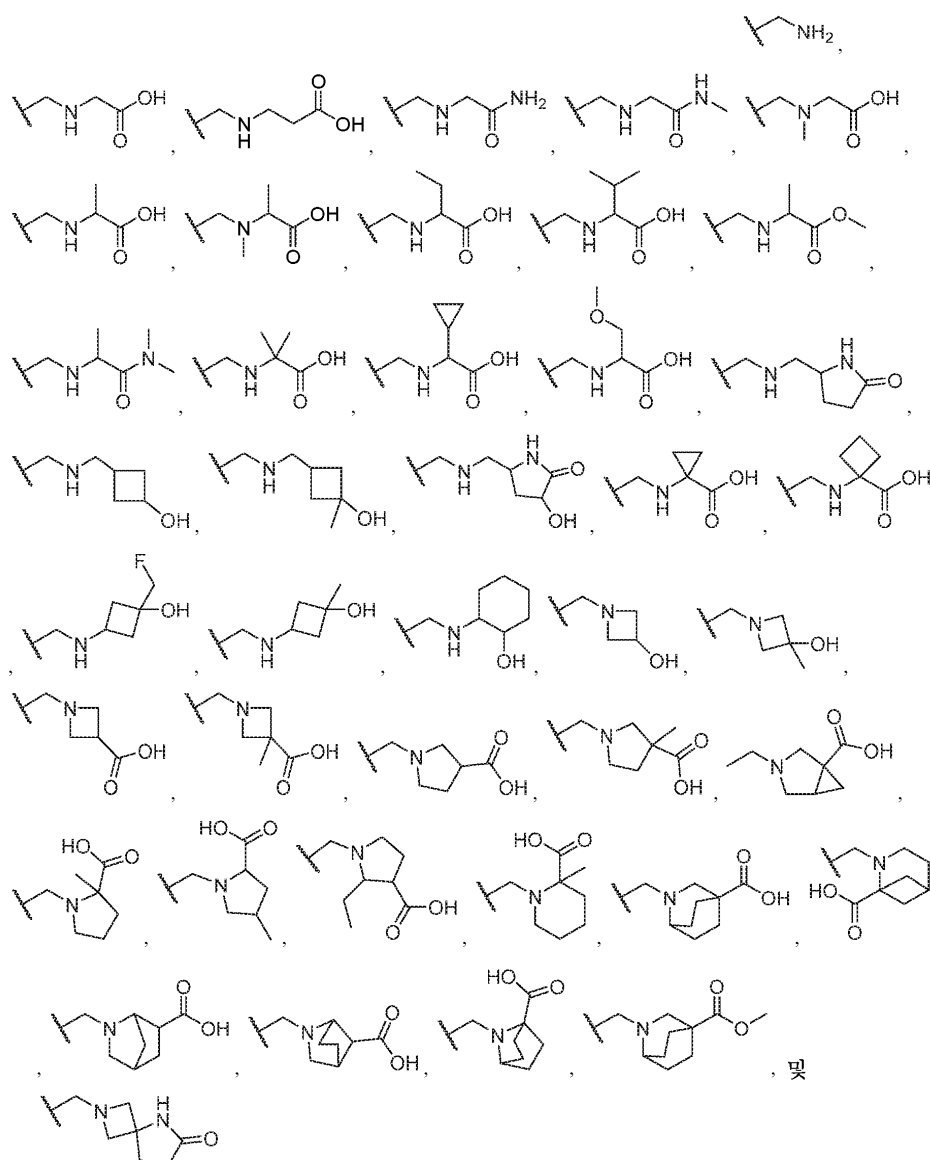
[0494] R^E 및 R^F 는 각각 독립적으로 $-CH_2-NR^1R^2$ 이고; 여기서

[0495] 각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소; $-OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, 시클로프로필, $-OH$ 로 임의로 치환된 5-옥소피롤리딘-2-일, 및 $-OH$ 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 시클로부틸로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 메틸, 플루오로메틸, $-OH$, 및 $-C(O)OH$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이거나;

[0496] 또는 R^1 및 R^2 는 조합되어 메틸, 에틸, $-OH$, $-C(O)H$, 또는 $-C(O)OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴을 형성하는 것인

[0497] 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC), 또는 (VID)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다.

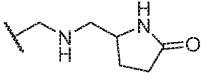
[0498] 특정 실시양태에서, 각각의 R^E 및 R^W 는 독립적으로

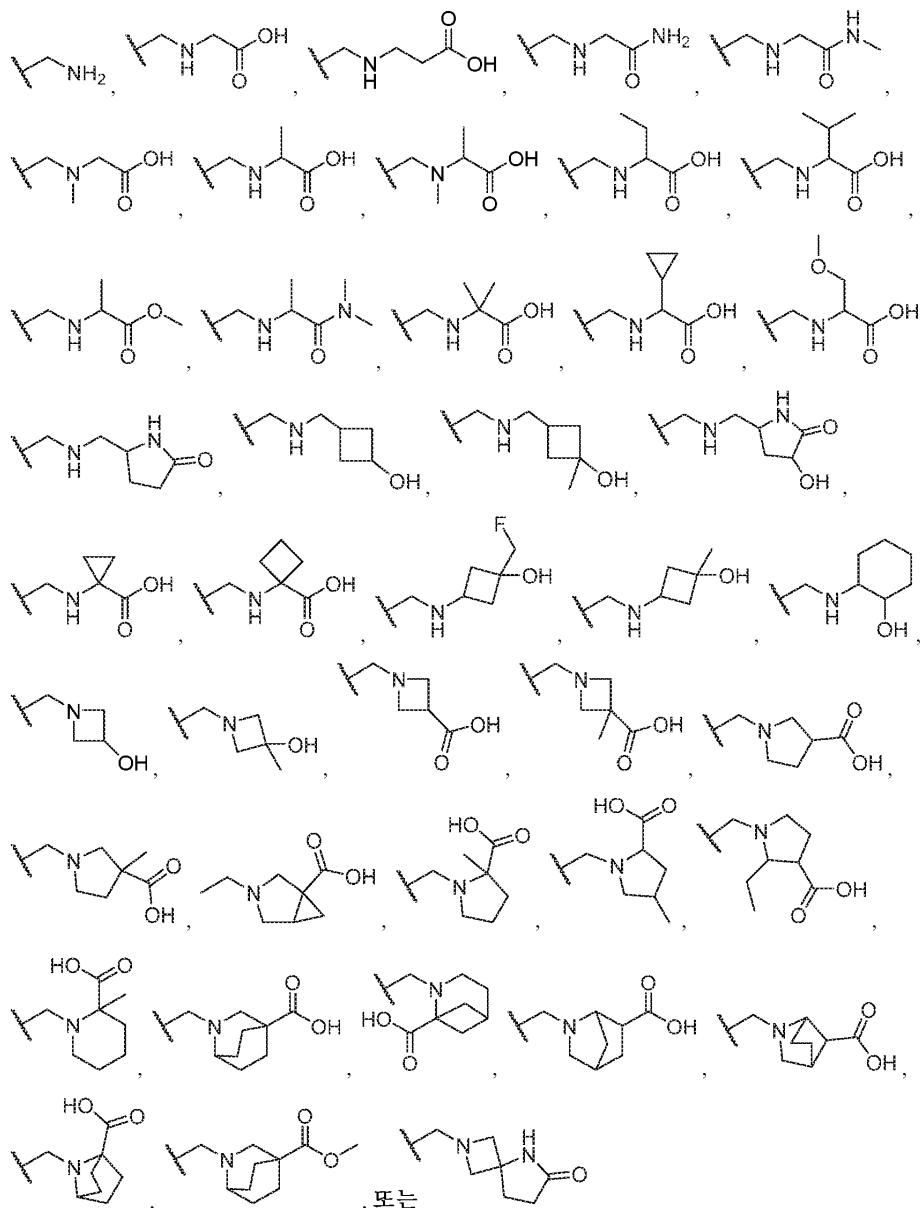


[0499]

[0500]로부터 선택된다.

[0501]

특정 실시양태에서, R^E 및 R^W 중 1개는  이고, R^E 및 R^W 중 다른 것은



[0502]

이다.

[0503]

특정 실시양태에서, 표 1A에 제시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다.

[0504]

특정 실시양태에서, 표 1B에 제시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다.

[0505]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물은 약 850 g/mol 미만, 또는 약 800 g/mol 미만, 또는 약 750 g/mol 미만, 또는 약 700 g/mol 미만, 또는 약 500 내지 약 850 g/mol, 또는 약 500 내지 약 600 g/mol, 또는 약 550 내지 약 650 g/mol, 또는 약 600 내지 약 700 g/mol, 또는 약 650 내지 약 750 g/mol, 또는 약 700 내지 약 800 g/mol, 또는 약 750 내지 약 850 g/mol의 분자량을 갖는다.

[0506]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 기 (예를 들어, R^E)의 각각의 및 모든 실시양태가 각각의 나머지 기 (예를 들어, R^W , Z^1 , Z^3 등)의 임의의 다른 실시양태와 조합되어 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의

[0507]

화학식의 완전한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 생성할 수 있다는 것을 알고 있으며; 이들 각각은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

[0508] 제제 및 방법

[0509] PD-1 및 그의 리간드인 PD-L1은 T 세포 억제 및 소진에서 중대한 역할을 하는 단량체 유형 I 막횡단 단백질이다. PD-L1이 2종의 세포외 이뮤노글로불린 (Ig)-유사 도메인으로 구성되는 반면, PD-1은 단일 세포외 Ig 유사 도메인 및 세포내 꼬리로 구성된다. PD-1/PD-L1 복합체의 결정 구조는 PD-1이 PD-L1에 1:1 화학량론에 의해 결합하여 단량체 복합체를 형성하는 것을 보인다 (예를 들어, 문헌 [Cheng et al. J Biol Chem, 2013; 288(17); 11771-85, Lin et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; 105(8); 3011-6, Zak et al. Structure, 2015; 23(12); 2341-8] 참조). 이 배열은 다른 공동-억제 수용체/리간드 상호작용 예컨대 CTLA-4/B7과 상이한 특징적 리간드-결합 방식 및 신호전달 메커니즘을 나타내며, 여기서 올리고머화가 신호전달에서 중요한 역할을 한다 (예를 들어 문헌 [Schwartz et al. Nature, 2001; 410(6828); 604-8] 참조). TCR 신호전달과 함께, PD-L1에 대한 PD-1의 결합은 PD-1 상의 세포질 도메인 티로신의 인산화 및 Src-상동성 2-함유 티로신 포스파타제 (SHP-1 및 SHP-2)의 동원으로 이어진다. 이들 포스파타제는 TCR-연관 단백질을 탈인산화하여 포스포이노시티드 3 키나제 (PI3K) 및 Akt 키나제 활성화를 차단하는 것, 글루코스 대사를 교란하는 것, IL-2 및 IFN- γ 분비를 억제하는 것을 포함하는 하류 신호전달의 변경을 가져온다 (예를 들어, 문헌 [Hofmeyer et al. J Biomed Biotechnol, 2011; 2011; 451694, Latchman et al. Nature immunology, 2001; 2(3); 261-8] 참조).

[0510] PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 암 면역요법을 위해 개발된 모노클로날 항체는 특히 흑색종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 신세포 암종 (RCC) 및 방광암의 경우 환자에서 유의한 반응 비율을 입증하였다. 많은 이들 연구가 PD-1/PD-L1 축의 차단이 종양 부위에서의 T 세포 세포독성 활성의 증진으로 이어지는 것을 제시하였다 (예를 들어 문헌 [Wherry EJ. Nat Immunol, 2011; 12(6); 492-9] 참조). 암 이외에도, 이 경로의 억제는 만성 바이러스 감염, 예컨대 HBV의 제어 또는 제거를 위한 가능성을 또한 제시하였다 (예를 들어 문헌 [Bensch et al. J Hepatol, 2014; 61(6);1212-9, Fisicaro et al. Gastroenterology, 2010; 138(2), 682-93, 93 e1-4, Fisicaro et al. Gastroenterology, 2012; 143(6), 1576-85 e4] 참조).

[0511] 방법

[0512] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-1/PD-L1 상호작용의 억제제로서 유용한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 PD-L1을 이량체화함으로써, 또는 PD-L1 이량체 형성을 유도하거나 안정화시킴으로써 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제한다.

[0513] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, HBV 감염을 치료하는데 적합한 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0514] 한 실시양태에서, 환자에서 HBV 감염, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용 가능한 상태의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체가 제공된다.

[0515] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 HBV를 치료하거나 또는 제거하기 위한 의학의 제조에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 급성 감염 동안 HBV의 제거는 기능적 HBV-특이적 CD8⁺ T 세포의 출현과 연관된다. 대조적으로, 만성 감염은 바이러스 감염을 제어할 수 없는 기능장애성 HBV-특이적 CD8⁺ T 세포의 존재에 의해 나타난다 (예를 들어 문헌 [Boni et al. J Virol, 2007; 81(8); 4215-4225, Ferrari, Liver Int, 2015; 35; Suppl 1:121-8, Fisicaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Guidotti et al. Cell, 2015; 161(3); 486-500] 참조). CHB에서 HBV-특이적 T 세포의 기능장애의 원인이 될 수 있는 메커니즘은, 지속적인 높은 바이러스 로드 및 항원 수준으로 인한, 억제 T 세포 수용체 (예를 들어 PD-1, CTLA-4 및 TIM-3)의 상향조절을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Boni et al. J Virol, 2007; 81(8); 4215-4225, Franzese et al. J Virol, 2005; 79(6); 3322-3328, Peppas et al. J Exp Med, 2013; 210(1); 99-114, Wherry EJ. Nature immunology 2011; 12(6); 492-499] 참조). 모든 억제 면역 수용체 중에, PD-1은 HBV-특이적 T 세포에 대해 가장 빈번하게 상향 조절된다. 게다가, 다수의 연구는 CHB 환자에서 대부분의 순환 및 간내 HBV-특이적 CD8⁺ T

세포가 소진되고, 높은 수준의 PD-1을 발현하는 것을 확인하였다 (예를 들어 문헌 [Bengsch et al. J Hepatol, 2014; 61(6); 1212-1219, Fiscaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4] 참조). 두드러지게, HBV-특이적 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포에 의한 이펙터 시토카인 생산에서의 결함은 CHB 환자로부터 분리된 PBMC에서 PD-1/PD-L1 상호작용을 항-PD-L1 항체에 의해 차단함으로써 부분적으로 역전되었다 (문헌 [Bengsch et al. J Hepatol, 2014; 61(6); 1212-1219, Fiscaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Fiscaro et al. Gastroenterology, 2012; 143(6); 1576-1585 e4] 참조). 이들 전-임상 데이터와 일치하게, CHB 대상체에서 α-PD-1 요법을 평가하는 임상 연구는 대부분의 대상체에서 HBsAg 수준의 유의한 감소를 나타내며, 이에 0.5 log₁₀ 초과 HBsAg 수준 감소를 갖는 20명의 환자 중 3명 및 기능적 치유를 겪은 1명의 대상체 (지속된 HBsAg 손실 및 항-HBsAb의 출현)가 포함된다 (예를 들어 문헌 [Gane et al. "A phase1 study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBeAg negative chronic hepatitis B patients", Abstract PS-044, European Association for the Study of the Liver (EASL); 2017; April 19-23; Amsterdam, The Netherlands] 참조). 종합하면, 이들 발견물은 PD-1/PD-L1 축을 억제하는 것이 CHB 환자에서 T 세포 기능을 증진시키고 기능적 치유의 비율을 증가시킬 수 있는 것을 입증한다. PD-L1에 특이적으로 결합하고 PD-L1 이량체화 유도함으로써 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제하는 선택적이고 강력한 PD-L1 소분자 억제제가 본원에 개시된다.

- [0516] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 니볼루맵, 펙트몰리주맵 및 아테졸리주맵으로부터 선택된 1종 이상의 체크-포인트 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0517] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 감염성 질환은 질환 예진대 A형 간염, B형 간염 (HBV), C형 간염 (HCV), D형 간염 (HDV), HIV, 인간 유두종바이러스 (HPV), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 시토메갈로바이러스, 뎅기, 단순 포진 바이러스-1, 단순 포진 바이러스-2, 리슈마니아 감염, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 뿐만 아니라 HDV/HBV 동시감염을 포함한 그의 동시감염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 질환 예진대 A형 간염, B형 간염 (HBV), D형 간염 (HDV), HIV, 인간 유두종바이러스 (HPV), 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 시토메갈로바이러스, 뎅기, 단순 포진 바이러스-1, 단순 포진 바이러스-2, 리슈마니아 감염, 및 호흡기 세포융합 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0518] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0519] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 적어도 1종의 추가의 항암제 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0520] 본 개시내용은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 제공한다.
- [0521] 한 실시양태에서, 환자에서 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태의 치료에 유용한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다. 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 암은 췌장암, 방광암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신암, 간세포성암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS암, 뇌암, 골암, 연부 조직 육종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 및 결장암을 포함한다.

- [0522] 한 실시양태에서, 환자에서 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 암, 또는 PD-1, PD-L1 또는 PD-1/PD-L1 상호작용을 억제함으로써 치료에 적용가능한 상태의 치료에 유용한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 제공된다. 치료될 수 있는 추가의 질환 또는 상태는 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종 및 만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0523] "투여하는" 또는 "투여"는 1종 이상의 치료제를 환자에게 전달하는 것을 지칭한다. 한 실시양태에서, 투여는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 요법을 필요로 하는 환자에게 투여되는 유일한 활성 성분인 단독요법이다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 2종 이상의 치료제가 치료 과정 동안 함께 전달되도록 하는 공-투여이다. 한 실시양태에서, 2종 이상의 치료제는 단일 투여 형태 또는 "조합된 투여 단위"로 공동-제제화되거나, 또는 개별적으로 제제화되고 후속적으로 조합된 투여 단위로 조합될 수 있으며, 이는 전형적으로 단일 또는 이중층 정제 또는 캡슐로서 정맥내 투여 또는 경구 투여를 위한 것이다.
- [0524] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 상기 화합물의 유효량, 예컨대, 1일에 약 0.1 mg 내지 약 5 g, 또는 1일에 약 0.1 mg 내지 약 1 g. 한 실시양태에서, 유효량은 1일에 약 0.1 mg 내지 약 200 mg이다. 한 실시양태에서, 유효량은 1일에 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 다른 실시양태에서, 유효량은 1일에 약 10 mg, 약 9 mg, 약 8 mg, 약 7 mg, 약 6 mg, 약 5 mg, 약 4 mg, 약 3 mg, 약 2 mg, 약 1 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 18 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 또는 약 100 mg이다.
- [0525] 한 실시양태, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 적어도 1종의 추가의 항암제는 그를 필요로 하는 인간 환자에게 각 작용제의 유효량으로, 독립적으로 화합물당 1일에 화합물 또는 제제당 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 추가의 화합물의 조합 치료의 유효량은 독립적으로 1일에 화합물당 약 0.1 mg 내지 약 200 mg이다. 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 추가의 화합물의 조합 치료의 유효량은 각각의 성분에 대해, 1일에 약 1 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 18 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 500 mg이다.
- [0526] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및/또는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 추가의 항암제의 조합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및/또는 추가의 항암제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화합물당 약 10 mg 내지 약 500 mg의 부하 용량으로서 최대 1개월 동안 첫째 날 및 각각의 날에 또는 격일로 또는 매주 투여되고, 이어서 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및/또는 1종 이상의 추가의 항암제 또는 요법의 정기 요법으로 투여된다. 유지 용량은 다중 성분 약물 요법의 각각의 성분에 대해 매일 또는 매주 1-500 mg일 수 있다. 검증된 관리 제공자 또는 치료 의사는 어느 용량 요법이 특정한 환자 또는 특정한 제시 조건에 대해 최적인지 알고 있으며, 그 환자를 위한 적절한 치료 요법 결정을 내릴 것이다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 검증된 관리 제공자는 환자의 특정한 필요에 맞추기 위해 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및/또는 추가의 작용제(들)의 용량 요법을 조정할 수 있다. 따라서, 실제로

투여되는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 양 및 추가의 작용제의 양은 치료될 상태(들), 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물(예를 들어, 염 또는 유리 염기) 및 그의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 환경을 고려하여 통상적으로 의사에 의해 결정될 것이다.

[0527] 공-투여는 또한 성분 약물, 예를 들어, 1종 이상의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 및 1종 이상의 추가의(예를 들어, 제2, 제3, 제4 또는 제5) 항암제 또는 다른 치료제(들)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 1종 이상의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 및 1종 이상의 추가의 항암제 또는 다른 치료제(들)의 이러한 조합물은 각각의 작용제 또는 조합물의 약동학적 및/또는 약역학적 특성에 따라 각각의 투여의 합리적인 시간 기간(예를 들어, 약 1분 내지 24시간) 내에 동시에 또는 순차적으로(차례로) 투여될 수 있다. 공-투여는 또한 치료 요법의 작용제가 고정된 투여 또는 조합된 투여 매질 예를 들어, 고체, 액체 또는 에어로졸 중에서 조합가능한 고정 조합물을 사용한 치료를 수반할 수 있다. 한 실시양태에서, 키트는 약물 또는 약물 성분을 투여하는데 사용될 수 있다.

[0528] 따라서, 본 개시내용의 한 실시양태는 PD-1, PD-L1 억제제 또는 PD-1/PD-L1 상호작용 억제제를 사용한 치료에 적용가능한 질환, 예를 들어, 암을 치료하는 방법이며, 이는 그를 필요로 하는 환자에게 예를 들어 키트를 통한 것을 포함하여, 치료 유효량의 1종 이상의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 및 1종 이상의 추가의 항암제의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 검증된 관리 제공자가 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물(들) 중 임의의 것 또는 화합물의 조합물을 투여하거나 또는 그의 투여를 지시할 것으로 이해될 것이다.

[0529] "정맥내 투여"는 직접 정맥으로, 또는 "정맥내로" 물질을 투여하는 것이다. 다른 투여 경로와 비교하여, 정맥내 (IV) 경로는 신체 전반에 걸쳐 유체 및 의약을 전달하기 위한 보다 빠른 방법이다. 주입 펌프는 전달되는 의약의 유량 및 총량에 대한 정밀 제어를 가능하게 할 수 있다. 그러나, 유량의 변화가 심각한 결과를 갖지 않을 경우, 또는 펌프가 이용가능하지 않을 경우에, 점적은 종종 단순히 백을 환자의 수준보다 높게 위치시키고 속도를 조절하기 위해 클램프를 사용함으로써 유도되도록 둔다. 대안적으로, 신속 주입기는 환자가 높은 유량을 요구하고 IV 접근 장치가 이를 수용하기에 충분히 큰 직경의 것일 경우에 사용될 수 있다. 이는 유체 주위에 위치시켜 유체를 환자에게 강제하는 팽창가능한 컵 또는 주입되는 유체를 또한 가열할 수도 있는 유사한 전기 장치일 수 있다. 환자가 오로지 특정 시간에만 의약을 요구할 경우, 간헐적 주입이 사용되며, 이는 추가의 유체를 요구하지 않는다. 이는 정맥내 점적(펌프 또는 중력 점적)에서와 동일한 기술을 사용할 수 있으나, 의약의 완전 용량이 제공된 후, 튜브가 IV 접근 장치로부터 분리된다. 일부 의약은 또한 IV 푸시 또는 볼루스에 의해 제공되며, 이는 시린지가 IV 접근 장치에 연결되고 의약이 직접 주입됨(정맥을 자극할 수 있거나 너무 빠른 효과를 유발할 수 있을 경우에, 천천히)을 의미한다. 의약이 IV 튜브의 유체 스트림 내로 주입되면, 이것이 튜브로부터 환자에게 도달함을 보장하는 일부 수단이 존재해야 한다. 통상적으로 이것은 유체 스트림을 정상적으로 흐르게 하여 이에 따라 의약을 혈류로 전달하도록 함으로써 달성되지만, 그러나, 제2 유체 주입인(플러시)가 종종 사용되어 주입물이 의약을 혈류 내로 보다 신속하게 밀어낼 수 있도록 한다. 따라서 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들) 또는 화합물의 조합물은 IV 경로에 의해 단독으로 또는 경구 또는 비경구 경로에 의해 치료 요법의 특정 성분의 투여와 조합하여 투여될 수 있다.

[0530] "경구 투여"는 물질이 구강을 통해 섭취되는 투여 경로이고, 협측, 구순하 및 설하 투여, 뿐만 아니라 경장 투여, 및 예를 들어 튜브를 통해 수행되어 의약이 구강 점막 중 어느 곳과도 직접 접촉하지 않는 경우를 제외하고는 기도를 통한 것을 포함한다. 치료제의 경구 투여를 위한 전형적인 형태는 정제 또는 캡슐의 사용을 포함한다. 따라서 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들) 또는 화합물의 조합물은 경구 경로에 의해 단독으로 또는 IV 또는 비경구 경로에 의해 치료 요법의 특정 성분의 투여와 조합하여 투여될 수 있다.

[0531] 제약 제제

[0532] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 제약 제제로 투여될 수 있다. 본 개시내용에 의해 고려되는 제약 제제/조성물은 담체에 더하여, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 임의로 추가의 작용제 예컨대 예를 들어 이필리무맙 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 조합물을 포함한다.

- [0533] 본 개시내용에 의해 고려되는 제제/조성물은 또한 주사에 의한 투여를 위한 것으로 의도될 수 있고, 수용액, 오일 현탁액, 에멀전 (참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일과의 것), 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 제약 비히클을 포함한다. 염수 중의 수용액이 또한 주사에 통상적으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 그의 적합한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체 및 식물성 오일은 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다.
- [0534] 멸균 주사가 가능한 용액은 요구되는 양의 성분 화합물(들)을 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분을 포함하는 적절한 용매 중에 혼입시키고, 필요한 경우에 이어서 여과 멸균하여 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술을 포함한다.
- [0535] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 임의로 목적에 유용한 추가의 작용제/요법 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제 또는 담체에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사체, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이러한 담체와 함께 봉입되거나 혼합된다. 부형제가 희석제로 작용하는 경우, 이는 활성 성분 동안 비히클, 담체 또는 매질로 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)일 수 있다. 그래서, 조성물은 정제, 환약, 분말, 로젠지, 사체, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 예를 들어 20 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액 및 멸균 포장된 분말의 형태로 존재할 수 있다.
- [0536] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 추가적으로 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 보존제 예컨대 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함한다.
- [0537] 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용하여 환자에게 투여 후에 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 지속 방출 제제가 사용된다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다.
- [0538] 특정 조성물은 단위 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태" 또는 "조합된 투여 단위"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 예를 들어 정제, 캡슐, 앰플 또는 주사용 바이알 내에, 미리 결정된 양의 1종 이상의 활성 물질 (예를 들어, 화합물 I)을 임의로 적합한 제약 부형제와 함께 목적하는 효과를 생성하도록 계산된 추가의 작용제와 조합하여 함유한다. 그러나, 각각의 활성제의 양은 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물 및 그의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 환경을 고려하여 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.
- [0539] 고체 조성물, 예컨대 정제를 제조하기 위해, 주요 활성 성분(들)은 제약 부형제와 혼합되어 본 개시내용의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비-제제 조성물을 형성한다. 이들 예비-제제 조성물을 균질한 것으로 지칭하는 경우에, 조성물이 동등하게 유효한 단위 투여 형태 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록 활성 성분(들)이 조성물 전반에 걸쳐 균일하게 분산된다는 것을 의미한다.
- [0540] 본 개시내용의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 임의로 제2 작용제와 조합하여 포함하는 정제 또는 환제는 지속 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하거나, 또는 위의 산성 조건으로부터 보호하기 위해 코팅되거나 또는 달리 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 요소를 포함할 수 있고, 외부 투여 요소는 내부 투여 요소 상의 외피의 형태일 수 있다. 한 실시양태에서, 내부 투여 요소

는 화합물을 포함할 수 있고, 외부 투여 요소는 제2 또는 추가의 작용제를 포함할 수 있거나 또는 그 반대이다. 대안적으로, 조합된 투여 단위는 정제 또는 캡슐의 1 부분 또는 절반이 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 제제로 채워지고 정제 또는 캡슐의 다른 부분 또는 절반은 추가의 작용제를 포함하는 캡슐 또는 정제에서와 같이 병렬 구성될 수 있다.

[0541] 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체성 산, 및 중합체성 산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 제제의 투여량의 제조에 사용된 기술 및 물질을 알고 있다.

[0542] "지속 방출 제제" 또는 "연장 방출 제제"는 장기간에 걸쳐 신체 내로 치료제를 천천히 방출하도록 설계된 제제인 반면, "즉시 방출 제제"는 단기간에 걸쳐 신체 내로 치료제를 신속하게 방출하도록 설계된 제제이다. 일부 경우에, 즉시 방출 제제는 치료제가 신체 내의 목적하는 표적 (예를 들어 위)에 도달했을 때에만 방출되도록 코팅될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 본원에 개시된 화합물의 지속 방출 제제를 발생시킬 수 있다. 따라서 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들) 또는 화합물의 조합물은 지속 방출 제제를 통해 단독으로 또는 경구, IV 또는 비경구 경로에 의해 치료 요법의 특정 성분의 투여와 조합하여 전달될 수 있다.

[0543] 동결건조 제제는 또한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물을 단독으로 또는 추가의 항암제와 조합하여 투여하는데 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 동결건조에 적용가능한 약물 물질의 동결건조 제제를 제조 및 사용하는 방법을 알고 있다.

[0544] 분무-건조된 제제는 또한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 단독으로 또는 추가의 항암제와 조합하여 투여하는데 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 분무-건조에 적용가능한 약물 물질의 분무-건조된 제제를 제조 및 사용하는 방법을 알고 있다. 다른 공지된 제제 기술은 또한 본원에 개시된 화합물 또는 화합물의 조합물을 제제화하는데 사용될 수 있다.

[0545] 한 실시양태에서, 지침서는, 예를 들어 백혈병 또는 림프종을 포함한 암의 치료를 위한 제약 조성물의 사용을 지시한다. 구체적 실시양태에서, 암은 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 만성 골수성 백혈병 (CML), 다발성 골수종 (MM), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 비-호지킨 림프종 (NHL), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종 및 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다. 한 실시양태에서, 암은 T-세포 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL) 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 (B-ALL)이다. 비-호지킨 림프종은, 예를 들어 여포성 림프종, 림프형질세포성 림프종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증 및 변연부 림프종을 포함하는 무통성 B-세포 질환, 뿐만 아니라 예를 들어 버킷 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 외투 세포 림프종 (MCL)를 포함하는 공격성 림프종을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL)이다.

[0546] 한 실시양태에서, 지침서는 자가면역 질환의 치료를 위한 제약 조성물의 사용을 지시한다. 자가면역 질환의 구체적 실시양태는 천식, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 루푸스를 포함한다.

[0547] 제조 물품

[0548] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체가 함유된 용기를 포함하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 본 개시내용에 제공된 제약 조성물을 함유하는 병, 바이알, 앰플, 단일-사용 일회용 어플리케이션 등일 수 있다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있고, 한 측면에서 또한 암 또는 염증성 상태의 치료에서의 사용에 대한 지침을 나타내는, 용기 상의 또는 용기와 회합된 라벨을 함유한다.

[0549] 활성 성분이 화학적 및 물리적 안정성을 제공할 수 있는 임의의 물질, 예컨대 알루미늄 호일 백에 포장될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0550] 또한, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약

조성물의 단위 투여 형태가 제공된다.

- [0551] 본 개시내용에 제공된 임의의 제약 조성물은 각각의 및 모든 조성물이 구체적으로 및 개별적으로 제조 물품의 사용에 대해 열거된 경우와 동일하게 제조 물품에 사용될 수 있다.
- [0552] 또한, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 라벨, 및/또는 PD-1, PD-L1 활성 또는 PD-1/PD-L1 상호작용에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물의 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0553] 또한, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 용기를 포함하는 제조 물품이 제공된다. 한 실시양태에서, 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전포딩된 시린지 또는 정맥주사용 백일 수 있다.
- [0554] 본 개시내용의 화합물(들)의 제제, 즉, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체 및 추가의 작용제의 조합물은 상기 화합물 또는 염을 1종 이상의 비-독성, 제약상 허용되는 비히클, 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 부형제 또는 담체 물질로 지칭됨)와 혼합함으로써 달성될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 예컨대 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로 및 치료 유효 용량으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 또는 화합물의 조합물은 경구로, 점막으로, 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 비강내로, 통상적인 제약 부형제를 함유하는 투여 제제로 전달될 수 있다.
- [0555] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 및 암의 치료에 유용한 추가의 작용제의 조합물은 고정된 용량 또는 조합된 용량 제제로 정제, 캡슐 또는 사전혼합된 IV 용액 내에 제제화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 고정된 용량 조합물은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물, 및 추가의 항암제를 포함한다. 다른 고정된 용량 제제는 사전혼합된 액체, 현탁액, 엘릭시르, 에어로졸화 스프레이 또는 패치 제공물을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 고정된 용량 또는 조합된 용량 제제는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 활성 성분 및 적어도 1종의 추가의 작용제의 동시 공-투여와 동의어이다.
- [0556] 조합 요법
- [0557] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 1종 이상의 추가의 활성제 또는 요법과 조합하여 환자에게 제공되는 치료 방법이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 1종 이상의 치료제는 억제제, 효능제, 길항제, 리간드, 조정제, 자극제, 차단제, 유전자의 활성화제 또는 억제제, 리간드, 수용체, 단백질, 인자 예컨대 아벨슨 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1 유전자 (ABL, 예컨대 ABL1), 아세틸-CoA 카르복실라제 (예컨대 ACC1/2), 활성화된 CDC 키나제 (ACK, 예컨대 ACK1), 아데노신 데아미나제, 아데노신 수용체 (예컨대 A2B, A2a, A3), 아데닐레이트 시클라제, ADP 리보실 시클라제-1, 부신피질자극 호르몬 수용체 (ACTH), 에어로리신, AKT1 유전자, A1k-5 단백질 키나제, 알칼리성 포스파타제, 알파 1 아드레날린수용체, 알파 2 아드레날린수용체, 알파-케토글루타레이트 데히드로게나제 (KGDH), 아미노펩티다제 N, AMP 활성화 단백질 키나제, 역형성 림프종 키나제 (ALK, 예컨대 ALK1), 안드로젠 수용체, 안지오프이텐 (예컨대 리간드-1, 리간드-2), 안지오텐시노겐 (AGT) 유전자, 뮤린 홍선종 바이러스 종양유전자 상동체 1 (AKT) 단백질 키나제 (예컨대 AKT1, AKT2, AKT3), 아포지단백질 A-I (APOA1) 유전자, 아포토시스 유도 인자, 아포토시스 단백질 (예컨대 1, 2), 아포토시스 신호-조절 키나제 (ASK, 예컨대 ASK1), 아르기나제 (I), 아르기닌 데아미나제, 아로마타제, 아스테로이드 상동체 1 (ASTE1) 유전자, 모세혈관확장성 운동실조 및 Rad 3 관련 (ATR) 세린/트레오닌 단백질 키나제, 오로라 단백질 키나제 (예컨대 1, 2), Axl 티로신 키나제 수용체, 바르코바이러스 IAP 반복부 함유 5 (BIRC5) 유전자, 바시진, B-세포 림프종 2 (BCL2) 유전자, Bcl2 결합 성분 3, Bcl2 단백질, BCL2L1 유전자, BCR (절단점 클러스터 영역) 단백질 및 유전자, 베타 아드레날린수용체, 베타-카테닌, B-림프구 항원 CD19, B-림프구 항원 CD20, B-림프구 세포 부착 분자, B-림프구 자극제 리간드, 골형태발생 단백질-10 리간드, 골 형태발생 단백질-9 리간드 조정제, 브라키우리 단백질, 브라디키닌 수용체, B-Raf 원종양유전자 (BRAF), Bcr-Abl 티로신 키나제, 브로모도메인 및 외부 도메인 (BET) 브로모도메인 함유 단백질 (예컨대 BRD2, BRD3, BRD4), 브루톤 티로신 키나제 (BTK), 칼모듈린, 칼모듈린-의존성 단백질 키나제 (CaMK,

예컨대 CAMKII), 암 고환 항원 2, 암 고환 항원 NY-ESO-1, 암/고환 항원 1B (CTAG1) 유전자, 칸나비노이드 수용체 (예컨대 CB1, CB2), 탄산 안하이드라제, 카세인 키나제 (CK, 예컨대 CKI, CKII), 카스파제 (예컨대 카스파제-3, 카스파제-7, 카스파제-9), 카스파제 8 아폽토시스-관련 시스템인 펩티다제 CASP8-FADD-유사 조절제, 카스파제 동원 도메인 단백질-15, 카텝신 G, CCR5 유전자, CDK-활성화 키나제 (CAK), 체크포인트 키나제 (예컨대 CHK1,CHK2), 케모카인 (C-C 모티프) 수용체 (예컨대 CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), 케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 (예컨대 CXCR4, CXCR1 및 CXCR2), 케모카인 CC21 리간드, 콜레시스토키닌 CCK2 수용체, 융모성 고나도트로핀, c-Kit (티로신-단백질 키나제 Kit 또는 CD117), 클라우딘 (예컨대 6, 18), 분화 클러스터 (CD) 예컨대 CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, CD40 리간드 수용체, CD40 리간드, CD40LG 유전자, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, CD70 유전자, CD74, CD79, CD79b, CD79B 유전자, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276 항원; 클루스테린 (CLU) 유전자, 클루스테린, c-Met (간세포 성장 인자 수용체 (HGFR)), 보체 C3, 결합 조직 성장 인자, COP9 시그날로좀 서브유닛 5, CSF-1 (콜로니-자극 인자 1 수용체), CSF2 유전자, CTLA-4 (세포독성 T-림프구 단백질 4) 수용체, 시클린 D1, 시클린 G1, 시클린-의존성 키나제 (CDK, 예컨대 CDK1, CDK1B, CDK2-9), 시클로옥시게나제 (예컨대 1, 2), CYP2B1 유전자, 시스템인 팔미토일트랜스퍼라제 포큐파인, 시토크롬 P450 11B2, 시토크롬 P450 17, 시토크롬 P450 17A1, 시토크롬 P450 2D6, 시토크롬 P450 3A4, 시토크롬 P450 리덕타제, 시토크인 신호전달-1, 시토크인 신호전달-3, 세포질 이소시트레이트 데히드로게나제, 시토크인 데아미나제, 시토크인 DNA 메틸트랜스퍼라제, 세포독성 T-림프구 단백질-4, DDR2 유전자, 델타-유사 단백질 리간드 (예컨대 3, 4), 데옥시리보뉴클레아제, 디코프-1 리간드, 디히드로폴레이트 리덕타제 (DHFR), 디히드로피리미딘 데히드로게나제, 디펩티딜 펩티다제 IV, 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR, 예컨대 DDR1), DNA 결합 단백질 (예컨대 HU-베타), DNA 의존성 단백질 키나제, DNA 기라제, DNA 메틸트랜스퍼라제, DNA 폴리머라제 (예컨대 알파), DNA 프리마제, dUTP 피로포스파타제, L-도파크롬 토토머라제, 극피동물 미세관 유사 단백질 4, EGFR 티로신 키나제 수용체, 엘라스타제, 신장 인자 1 알파 2, 신장 인자 2, 엔도글린, 엔도뉴클레아제, 엔도플라스민, 엔도시알린, 엔도스타틴, 엔도텔린 (예컨대 ET-A, ET-B), 제스트 인헨서 상동체 2 (EZH2), 에프린 (EPH) 티로신 키나제 (예컨대 EphA3, Ephb4), 에프린 B2 리간드, 표피 성장 인자, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 유전자, 에피겐, 상피 세포 부착 분자 (EpCAM), Erb-b2 (v-erb-b2 조류 적혈모구성 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 2) 티로신 키나제 수용체, Erb-b3 티로신 키나제 수용체, Erb-b4 티로신 키나제 수용체, E-셀렉틴, 에스트라디올 17 베타 데히드로게나제, 에스트로젠 수용체 (예컨대 알파, 베타), 에스트로젠 관련 수용체, 진핵 번역 개시 인자 5A (EIF5A) 유전자, 엑스포틴 1, 세포의 신호 관련 키나제 (예컨대 1, 2), 세포의 신호-조절 키나제 (ERK), 인자 (예컨대 Xa, VIIa), 파르네소이드 x 수용체 (FXR), Fas 리간드, 지방산 신타제 (FASN), 페리틴, FGF-2 리간드, FGF-5 리간드, 섬유모세포 성장 인자 (FGF, 예컨대 FGF1, FGF2, FGF4), 피브로블린, Fms-관련 티로신 키나제 3 (Flt3), FMS-유사 티로신 키나제-3 리간드 (FLT3L), 국소 부착 키나제 (FAK, 예컨대 FAK2), 플레이트 히드롤라제 전립선-특이적 막 항원 1 (FOLH1), 플레이트 수용체 (예컨대 알파), 플레이트, 플레이트 수용체 1, FYN 티로신 키나제, 쌍 염기성 아미노산 절단 효소 (FURIN), 베타-글루쿠로니다제, 갈락토실트랜스퍼라제, 갈락틴-3, 강글리오시드 GD2, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GTR 수용체, 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, 글루타미나제, 글루타티온 S-트랜스퍼라제 P, 글리코겐 신타제 키나제 (GSK, 예컨대 3-베타), 글리피칸 3 (GPC3), 고나도트로핀-방출 호르몬 (GNRH), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 수용체, 과립구-콜로니 자극 인자 (GCSF) 리간드, 성장 인자 수용체-결합 단백질 2 (GRB2), Grp78 (78 kDa 글루코스-조절 단백질) 칼슘 결합 단백질, 분자 샤페론 groEL2 유전자, 핵 옥시게나제 1 (HO1), 열 쇼크 단백질 (예컨대 27, 70, 90 알파, 베타), 열 쇼크 단백질 유전자, 열 안정성 장독소 수용체, 헤지호그 단백질, 헤파라나제, 간세포 성장 인자, HERV-H LTR 연관 단백질 2, 헥소스 키나제, 히스타민 H2 수용체, 히스톤 메틸트랜스퍼라제 (DOT1L), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC, 예컨대 1, 2, 3, 6, 10, 11), 히스톤 H1, 히스톤 H3, HLA 클래스 I 항원 (A-2 알파), HLA 클래스 II 항원, 호메오박스 단백질 NANOG, HSPB1 유전자, 인간 백혈구 항원 (HLA), 인간 유두종바이러스 (예컨대 E6, E7) 단백질, 히알루론산, 히알루로니다제, 저산소증 유도성 인자-1 알파 (HIF1 α), 각인된 모계 발현 전사체 (H19) 유전자, 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1 (MAP4K1), 티로신-단백질 키나제 HCK, I-카파-B 키나제 (IKK, 예컨대 IKK β), IL-1 알파, IL-1 베타, IL-12, IL-12 유전자, IL-15, IL-17, IL-2 유전자, IL-2 수용체 알파 서브유닛, IL-2, IL-3 수용체, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, 이뮤노글로불린 (예컨대 G, G1, G2, K, M), 이뮤노글로불린 Fc 수용체, 이뮤노글로불린 감마 Fc 수용체 (예컨대 I, III, IIIA), 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO, 예컨대 IDO1), 인돌아민 피롤 2,3-디옥시게나제 1 억제제, 인슐린 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 (예컨대 1, 2), 인테그린 알파-4/베타-1, 인테그린 알파-4/베타-7, 인테그린 알파-5/베타-1, 인테그린 알파-V/베타-3, 인테그린 알파-V/베타-5, 인테그린 알파-V/베타-6, 세포간 부착 분자 1 (ICAM-1), 인터페론 (예컨대 알파, 알파 2, 베타, 감마), 인터페론 유도성 단

백질 (absent in melanoma 2; AIM2), 인터페론 유형 I 수용체, 인터류킨 1 리간드, 인터류킨 13 수용체 알파 2, 인터류킨 2 리간드, 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 4 (IRAK4), 인터류킨-2, 인터류킨-29 리간드, 이소시트레이트 데히드로게나제 (예컨대 IDH1, IDH2), 야누스 키나제 (JAK, 예컨대 JAK1, JAK2), Jun N 말단 키나제, 칼리크레인-관련 펩티다제 3 (KLK3) 유전자, 킬러 세포 Ig 유사 수용체, 키나제 삽입 도메인 수용체 (KDR), 키네신-유사 단백질 KIF11, 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체 (KRAS) 유전자, 키스스핀 (KiSS-1) 수용체, KIT 유전자, v-kit 하디-주커만 4 고양이 육종 바이러스 종양유전자 상동체 (KIT) 티로신 키나제, 락토펜, 라노스테롤-14 데메틸라제, LDL 수용체 관련 단백질-1, 류코트리엔 A4 히드롤라제, 리스테리오신, L-셀렉틴, 황체형성 호르몬 수용체, 리아제, 림프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG-3), 림프구 항원 75, 림프구 기능 항원-3 수용체, 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제 (LCK), 림포타틴, Lyn (Lck/Yes 노블) 티로신 키나제, 리신 데메틸라제 (예컨대 KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), 리소포스파티데이트-1 수용체, 리소솜-연관 막 단백질 패밀리 (LAMP) 유전자, 리실 옥시다제 상동체 2, 리실 옥시다제 단백질 (LOX), 리실 옥시다제-유사 단백질 (LOXL, 예컨대 LOXL2), 조혈 전구세포 키나제 1 (HPK1), 간세포 성장 인자 수용체 (MET) 유전자, 대식세포 콜로니-자극 인자 (MCSF) 리간드, 대식세포 이동 억제 인자, MAGEC1 유전자, MAGEC2 유전자, 주요 원개 단백질, MAPK-활성화 단백질 키나제 (예컨대 MK2), Mas-관련 G-단백질 커플링 수용체, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP, 예컨대 MMP2, MMP9), Mc1-1 분화 단백질, Mdm2 p53-결합 단백질, Mdm4 단백질, 멜란-A (MART-1) 흑색종 항원, 멜라닌세포 단백질 Pmel 17, 멜라닌세포 자극 호르몬 리간드, 흑색종 항원 패밀리 A3 (MAGEA3) 유전자, 흑색종 연관 항원 (예컨대 1, 2, 3, 6), 막 구리 아민 옥시다제, 메소텔린, MET 티로신 키나제, 대사성 글루타메이트 수용체 1, 메탈로리덕타제 STEAP1 (전립선 1의 6 막항단 상피 항원), 메타스틴, 메티오닌 아미노펩티다제-2, 메틸트랜스퍼라제, 미토콘드리아 3 케토아실 CoA 티올라제, 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK), 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MEK, 예컨대 MEK1, MEK2), mTOR (라파마이신의 기계론적 표적 (세린/트레오닌 키나제), mTOR 착물 (예컨대 1, 2), 뮤신 (예컨대 1, 5A, 16), mut T 상동체 (MTH, 예컨대 MTH1), Myc 원종양유전자 단백질, 골수 세포 백혈병 1 (MCL1) 유전자, 미리스토일화 알라닌-풍부한 단백질 키나제 C 기제 (MARCKS) 단백질, NAD ADP 리보실트랜스퍼라제, 나트륨이노 펩티드 수용체 C, 신경 세포 부착 분자 1, 뉴로키닌 1 (NK1) 수용체, 뉴로키닌 수용체, 뉴로필린 2, NF 카파 B 활성화 단백질, NIMA-관련 키나제 9 (NEK9), 산화질소 신타제, NK 세포 수용체, NK3 수용체, NKG2 A B 활성화 NK 수용체, 노르아드레날린 수용체, Notch (예컨대 Notch-2 수용체, Notch-3 수용체, Notch-4 수용체), 핵 적혈구성 2-관련 인자 2, 핵 인자 (NF) 카파 B, 뉴클레올린, 뉴클레오포스민, 뉴클레오포스민-역형성 림프종 키나제 (NPM-ALK), 2 옥소글루타레이트 데히드로게나제, 2,5-올리고아데닐레이트 신테타제, O-메틸구아닌 DNA 메틸트랜스퍼라제, 오피오이드 수용체 (예컨대 델타), 오르니틴 데카르복실라제, 오로테이트 포스포리보실트랜스퍼라제, 고아 핵 호르몬 수용체 NR4A1, 오스테오칼신, 파골세포 분화 인자, 오스테오펜, OX-40 (종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 4 TNFRSF4, 또는 CD134) 수용체, P3 단백질, p38 키나제, p38 MAP 키나제, p53 종양 억제 단백질, 부갑상선 호르몬 리간드, 퍼옥시솜 증식-활성화 수용체 (PPAR, 예컨대 알파, 델타, 감마), P-당단백질 (예컨대 1), 포스파타제 및 텐신 상동체 (PTEN), 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K), 포스포이노시티드-3 키나제 (PI3K 예컨대 알파, 델타, 감마), 포스포릴라제 키나제 (PK), PKN3 유전자, 태반 성장 인자, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF, 예컨대 알파, 베타), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF, 예컨대 알파, 베타), 다면발현성 약물 내성 수용체, 플렉신 B1, PLK1 유전자, 폴로-유사 키나제 (PLK), 폴로-유사 키나제 1, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP, 예컨대 PARP1, 2 및 3), 흑색종 (PRAME) 유전자가 우선적으로 발현된 항원, 프레닐-결합 단백질 (PrPB), 개연성 있는 전사 인자 PML, 프로게스테론 수용체, 프로그램화된 세포 사멸 1 (PD-1), 프로그램화된 세포 사멸 리간드 1 억제제 (PD-L1), 프로사포신 (PSAP) 유전자, 프로스타노이드 수용체 (EP4), 전립선 특이적 항원, 전립선 산 포스파타제, 프로테아솜, 단백질 E7, 단백질 파르네실트랜스퍼라제, 단백질 키나제 (PK, 예컨대 A, B, C), 단백질 티로신 키나제, 단백질 티로신 포스파타제 베타, 원종양유전자 세린/트레오닌-단백질 키나제 (PIM, 예컨대 PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-셀렉틴, 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제, 퓨린성 수용체 P2X 리간드 게이팅 이온 채널 7 (P2X7), 피루베이트 데히드로게나제 (PDH), 피루베이트 데히드로게나제 키나제, 피루베이트 키나제 (PYK), 5-알파-리덕타제, Raf 단백질 키나제 (예컨대 1, B), RAF1 유전자, Ras 유전자, Ras GTPase, RET 유전자, Ret 티로신 키나제 수용체, 망막모세포종 연관 단백질, 레티노산 수용체 (예컨대 감마), 레티노이드 X 수용체, Rheb (뇌에 풍부화된 Ras 상동체) GTPase, Rho (Ras 상동체) 연관 단백질 키나제 2, 리보뉴클레아제, 리보뉴클레오티드 리덕타제 (예컨대 M2 서브유닛), 리보솜 단백질 S6 키나제, RNA 폴리머라제 (예컨대 I, II), Ron (Recepteur d'Origine Nantaïs) 티로신 키나제, ROS1 (ROS 원종양유전자 1, 수용체 티로신 키나제) 유전자, Ros1 티로신 키나제, Runt-관련 전사 인자 3, 감마-세크레타제, S100 칼슘 결합 단백질 A9, 근소포체(Sarco endoplasmic) 칼슘 ATPase, 카스파제 (SMAC) 단백질의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제, 분비된 프리즐드 관련 단백질-2, 세마포린-4D, 세린 프로테아제, 세린/트레오닌 키나제 (STK), 세린/트레오닌-단백질 키나제 (TBK, 예컨대 TBK1), 신호 전달 및 전사 (STAT, 예컨대

대 STAT-1, STAT-3, STAT-5), 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM) 패밀리 구성원 7, 전립선의 6-막형단 상피 항원 (STEAP) 유전자, SL 시토카인 리간드, 스무스드 (SMO) 수용체, 아이오딘화나트륨 공동수송체, 인산나트륨 공동수송체 2B, 소마토스타틴 수용체 (예컨대 1, 2, 3, 4, 5), 소닉 헤지호그 단백질, SOS (Son of sevenless), 특이적 단백질 1 (Sp1) 전사 인자, 스펅고미엘린 신타제, 스펅고신 키나제 (예컨대 1, 2), 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1, 비장 티로신 키나제 (SYK), SRC 유전자, Src 티로신 키나제, STAT3 유전자, 스테로이드 술파타제, 인터페론 유전자의 자극인자 (STING) 수용체, 인터페론 유전자의 자극인자 단백질, 기질 세포-유래 인자 1 리간드, SUMO (작은 유비퀴틴-유사 개질제), 슈퍼옥사이드 디스무타제, 서바이빈 단백질, 시냅신 3, 신데칸-1, 시뉴클레인 알파, T 세포 표면 당단백질 CD28, 탱크-결합 키나제 (TBK), TATA 박스-결합 단백질-연관 인자 RNA 폴리머라제 I 서브유닛 B (TAF1B) 유전자, T-세포 CD3 당단백질 제타쇄, T-세포 분화 항원 CD6, T-세포 이뮤노글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3 (TIM-3), T-세포 표면 당단백질 CD8, Tec 단백질 티로신 키나제, Tek 티로신 키나제 수용체, 텔로머라제, 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제 (TERT) 유전자, 테나신, TGF 베타 2 리간드, 트롬보포이에틴 수용체, 티미딘 키나제, 티미딘 포스포릴라제, 티미딜레이트 신타제, 티모신 (예컨대 알파 1), 갑상선 호르몬 수용체, 갑상선 자극 호르몬 수용체, 조직 인자, TNF 관련 아포토시스 유도 리간드, TNFR1 연관 사멸 도메인 단백질, TNF-관련 아포토시스-유도 리간드 (TRAIL) 수용체, TNFSF11 유전자, TNFSF9 유전자, 톨(Toll)-유사 수용체 (TLR 예컨대 1-13), 토포이소머라제 (예컨대 I, II, III), 전사 인자, 트랜스퍼라제, 트랜스페린, 형질전환 성장 인자 (TGF, 예컨대 베타) 키나제, 형질전환 성장 인자 TGF- β 수용체 키나제, 트랜스글루타미나제, 전위 연관 단백질, 막형단 당단백질 NMB, Trop-2 칼슘 신호 전달자, 영양막 당단백질 (TPBG) 유전자, 영양막 당단백질, 트로포미오신 수용체 키나제 (Trk) 수용체 (예컨대 TrkA, TrkB, TrkC), 트립토판 5-히드록실라제, 튜블린, 종양 괴사 인자 (TNF, 예컨대 알파, 베타), 종양 괴사 인자 13C 수용체, 종양 진행 유전자좌(locus) 2 (TPL2), 종양 단백질 53 (TP53) 유전자, 종양 억제자 후보 2 (TUSC2) 유전자, 티로시나제, 티로신 히드록실라제, 티로신 키나제 (TK), 티로신 키나제 수용체, 이뮤노글로불린-유사를 갖는 티로신 키나제 및 EGF-유사 도메인 (TIE) 수용체, 티로신 단백질 키나제 ABL1 억제제, 유비퀴틴, 유비퀴틴 카르복실 히드롤라제 동종효소 L5, 유비퀴틴 티오에스테라제-14, 유비퀴틴-접합 효소 E2I (UBE2I, UBC9), 우레아제, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제, 유테로글로빈, 바닐로이드 VR1, 혈관 세포 부착 단백질 1, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제제 (VISTA), VEGF-1 수용체, VEGF-2 수용체, VEGF-3 수용체, VEGF-A, VEGF-B, 비멘틴, 비타민 D3 수용체, 원종양유전자 티로신-단백질 키나제 Yes, Wee-1 단백질 키나제, 윌름스 종양 항원 1, 윌름스 종양 단백질, 아포토시스 단백질의 X-연결 억제제, 아연 핑거 단백질 전사 인자 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0558] 한 실시양태에서, 암 및/또는 암과 공동-존재하거나 또는 그에 의해 악화 또는 촉발되는 질환 또는 증상, 예를 들어, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응을 치료하는 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 임의로 암, 암에 따른 또는 암과 함께 공동-존재하는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응을 치료하는데 유용할 수 있는 추가의 작용제 (예를 들어, 제2, 제3, 제4 또는 제5 활성제)와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 제2, 제3, 제4 또는 제5 활성제를 사용한 치료는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 사용한 치료 이전에, 그와 병용하여, 또는 그 후에 이루어질 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 단일 투여 형태로 또 다른 활성제와 조합된다. 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와 조합하여 사용될 수 있는 적합한 항종양 또는 항암 치료제는, 화학요법제, 예를 들어 미토마이신 C, 카르보플라틴, 탁솔, 시스플라틴, 파클리탁셀, 에토포시드, 독소루비신, 또는 상기 화학요법제 중 적어도 1종을 포함하는 조합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방사성요법 항종양제는 또한 단독으로 또는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0559] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 화학감작제로서 유용하고, 따라서 다른 화학요법 약물, 특히 아포토시스를 유도하는 약물과의 조합에 유용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법을 제공하며, 이는 그를 필요로 하는 환자 또는 화학요법을 받고 있는 환자에게 화학요법제를 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와 함께 화학요법제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키기에 충분한 양으로

투여하는 것을 포함한다.

[0560] 항암 조합 요법

[0561] 본원에 기재된 화합물은 화학요법제, 항암제, 항혈관신생제, 항섬유화제, 면역요법제, 치료 항체, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디(Duobody)®, 바이트(Bite)®, XmAb®, 탠드 Ab(TandAb)®, Fab 유도체), 항체-약물 접합체 (ADC), 방사선요법제, 항신생물제, 항증식제, 종양용해 바이러스, 유전자 변형제 또는 편집제 (예컨대 CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제, TALEN), CAR (키메라 항원 수용체) T-세포 면역요법제, 설계된 T-세포 수용체 (TCR-T), 또는 그의 임의의 조합 중 1종 이상과 함께 사용되거나 또는 조합될 수 있다. 이들 치료제는 화합물, 항체, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 형태일 수 있다. 한 실시양태에서, 본 출원은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 본원에 기재된 화합물 및 추가의 치료제를 포함하는 제품을 제공한다.

[0562] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화학요법제" 또는 "화학요법의" (또는 화학요법제에 의한 치료의 경우에 "화학요법")는 암의 치료에 유용한 임의의 비-단백질성 (즉, 비-펩티드성) 화학적 화합물을 포괄하는 것을 의미한다. 화학요법제의 예는 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®); 알킬 술포네이트 예컨대 부숴판, 임프로숴판, 및 피포숴판; 아지리딘 예컨대 벤조테파, 카르보쿠온, 메투레테파, 및 우레테파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 (알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드, 및 트리메틸올로멜라민 포함); 아세토게닌, 특히 불라타신 및 불라타시논; 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴, 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신, 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신, 특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8; 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체 KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘레우테로빈; 5-아자시타딘; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 시클로포스파미드, 글루포스파미드, 에보포스파미드, 벤다무스틴, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포레무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 phi II), 디네미신 (디네미신 A 포함), 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트, 에스페라미신, 네오키노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 및 조루비신; 항대사물 예컨대 메토포렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체 예컨대 데모프테린, 메토포렉세이트, 프테로프테린, 및 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 및 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 및 테스토라톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 및 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 방사선요법제 예컨대 라듐-223; 트리코테센, 특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A, 및 안구이딘; 탁소이드 예컨대 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)®), 아브락산, 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE)®), 카바지탁셀, BIND-014, 테세탁셀; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴, NC-6004 나노플라틴; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 헤스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 류코보린; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 플루오로피리미딘; 폴린산; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; 폴리사카라이드-K (PSK); 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라벡테딘, 트리이지쿠온; 2,2',2"-트리쿠오로트리메틸라민; 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 클로람부실; 겐시타빈 (겐자르(GEMZAR)®); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토포렉세이트; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미트록산트론; 반크리스틴; 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)®); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 제올로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DFMO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; NUC-1031; 폴피리(FOLFIRI) (플루오로우라

실, 류코보린, 및 이리노테칸); 및 상기 중 어느 것의 제약상 허용되는 염, 산, 또는 유도체를 포함한다.

[0563] 본원에 기재된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 사용되거나 또는 조합될 수 있다. 치료제는 그의 작용 메카니즘에 의해 예를 들어 하기 군으로 분류될 수 있다:

[0564] 항대사물/항암 작용제, 예컨대 피리미딘 유사체 플록수리딘, 카페시타빈, 시타라빈, CPX-351 (리포솜 시타라빈, 다우노루비신) 및 TAS-118; 퓨린 유사체, 플레이트 길항제 (예컨대 프랄라트렉세이트), 및 관련 억제제; 천연 생성물, 예컨대 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴) 및 미세관 파괴제 예컨대 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론, 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)®), 및 에피도도필로톡신 (에토포시드, 테니포시드)을 포함하는 항증식/항유사분열 작용제; DNA 손상 작용제, 예컨대 악티노마이신, 암사크린, 부술판, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®), 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이포스파미드, 멜팔란, 메클로레타민, 미토마이신 C, 미톡산트론, 니트로소우레아, 프로카르바진, 탁술, 탁소테레, 테니포시드, 에토포시드, 및 트리에틸렌티오포스포르아미드; DNA-저메틸화제, 예컨대 구아데시타빈 (SGI-110), ASTX727; 항생제 예컨대 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 안트라시클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신); 효소 예컨대 L-아스파라긴을 전신 대사하고 그들 자신의 아스파라긴을 합성할 수 있는 능력을 갖지 않은 세포를 박탈한 L-아스파라기나제; 항혈소판제; Bcl-2를 표적으로 하는 DNAi 올리고뉴클레오티드, 예컨대 PNT2258; 잠재성 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 활성화하거나 재활성화하는 작용제, 예컨대 파노비노스타트 및 로미덱신; 아스파라기나제 자극제, 예컨대 크리산타스파제 (에르위나제(Erwinase)®) 및 GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), 칼라스파르가제 페골; 범-Trk, ROS1 및 ALK 억제제, 예컨대 엔트렉티닙, TPX-0005; 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제, 예컨대 알렉티닙, 세리티닙; 항증식성/항유사분열성 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 시클로포스파미드 및 유사체 (멜팔란, 클로람부실, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 니트로소우레아 (카르무스틴) 및 유사체, 스트렙토조신, 및 트리아젠 (다카르바진); 항증식/항유사분열 항대사물, 예컨대 폴산 유사체 (메토포렉세이트); 백금 배위 착물 (시스플라틴, 옥실로플라티늄, 및 카르보플라틴), 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 및 아미노글루테티미드; 호르몬, 호르몬 유사체 (에스트로젠, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 및 닐루타미드) 및 아로마타제 억제제 (레트로졸 및 아나스트로졸); 항응고제 예컨대 헤파린, 합성 헤파린 염, 및 트롬빈의 다른 억제제; 섬유소용해제 예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제, 우로키나제, 아스피린, 디피리다몰, 티클로피딘, 및 클로피도그렐; 항이동제; 항분비제 (브레벨린); 면역억제 예컨대 타크롤리무스, 시롤리무스, 아자티오프린, 및 미코페놀레이트; 성장 인자 억제제 및 혈관 내피 성장 인자 억제제; 섬유모세포 성장 인자 억제제, 예컨대 FPA14; 항-VEGFR 항체, 예컨대 IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맵; 항-VEGF/DDL4 항체, 예컨대 ABT-165; 항-카드헤린 항체, 예컨대 HKT-288; 항-CD70 항체, 예컨대 AMG-172; 항-류신-분부 반복부 함유 15 (LRRCL15) 항체, 예컨대 ABBV-085, 및 ARGX-110; 안지오텐신 수용체 차단제, 산화질소 공여자; 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예컨대 AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (프렉시게베르센), IONIS-STAT3-2.5Rx; DNA 간섭 올리고뉴클레오티드, 예컨대 PNT2258, AZD-9150; 항-ANG-2 항체, 예컨대 MEDI3617, 및 LY3127804; 항-ANG-1/ANG-2 항체, 예컨대 AMG-780; 항-MET/EGFR 항체, 예컨대 LY3164530; 항-EGFR 항체, 예컨대 ABT-414, AMG-595, 네시투무맵, ABBV-221, 데파톡시주맵 마포도틴 (ABT-414), 토무조톡시맵, ABT-806, 백티빅스, 모도톡시맵, RM-1929; 항-CSF1R 항체, 예컨대 에막투주맵, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (카비탈리주맵); 항-CD40 항체, 예컨대 RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428; 항-엔도글린 항체, 예컨대 TRC105 (카로톡시맵); 항-CD45 항체, 예컨대 131I-BC8 (로맵-B); 항-HER3 항체, 예컨대 LJM716, GSK2849330; 항-HER2 항체, 예컨대 마르게텍시맵, MEDI4276, BAT-8001; 항-HLA-DR 항체, 예컨대 IMMU-114; 항-IL-3 항체, 예컨대 JNJ-56022473; 항-OX40 항체, 예컨대 MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (타볼락시주맵), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368; 항-EphA3 항체, 예컨대 KB-004; 항-CD20 항체, 예컨대 오비누투주맵, IGN-002; 항-CD20/CD3 항체, 예컨대 RG7828; 항-CD37 항체, 예컨대 AGS67E, 오틀레투주맵 (TRU-016); 항-ENPP3 항체, 예컨대 AGS-16C3F; 항-FGFR-3 항체, 예컨대 LY3076226, B-701; 항-FGFR-2 항체, 예컨대 GAL-F2; 항-C5 항체, 예컨대 ALXN-1210; 항-CD27 항체, 예컨대 바를리루맵 (CDX-1127); 항-TROP-2 항체, 예컨대 IMMU-132; 항-NKG2a 항체, 예컨대 모날리주맵; 항-VISTA 항체, 예컨대 HMBD-002; 항-PVRIG 항체, 예컨대 COM-701; 항-EpCAM 항체, 예컨대 VB4-845; 항-BCMA 항체, 예컨대 GSK-2857916; 항-CEA 항체, 예컨대 RG-7813; 항-분화 클러스터 3 (CD3) 항체, 예컨대 MGD015; 항-플레이트 수용체 알파 항체, 예컨대 IMG853; MCL-1 억제제, 예컨대 AMG-176, AMG-397, S-64315, 및 AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037; epha2 억제제, 예컨대 MM-310; 항 LAG-3 항체, 예컨대 렐라틀리맵 (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767; raf 키나제/VEGFR 억제제, 예컨대 RAF-265; 폴리콤 단백질 (EED) 억제제, 예컨대 MAK683; 항-섬유모세포 활성화 단백질 (FAP)/IL-2R 항체, 예컨대 RG7461; 항-섬유모세포 활성화 단백질 (FAP)/TRAIL-R2 항체, 예컨대 RG7386; 항-푸코실-GM1

항체, 예컨대 BMS-986012; p38 MAP 키나제 억제제, 예컨대 알리메티닙; PRMT1 억제제, 예컨대 MS203; 스펅고신 키나제 2 (SK2) 억제제, 예컨대 오파가닙; FLT3-ITD 억제제, 예컨대 BCI-332; 핵 적혈구성 2-관련 인자 2 자극제, 예컨대 오마벨록솔론 (RTA-408); 트로포미오신 수용체 키나제 (TRK) 억제제, 예컨대 LOXO-195, ONO-7579; 항-ICOS 항체, 예컨대 JTX-2011, GSK3359609; 항-DR5 (TRAIL2) 항체, 예컨대 DS-8273; 항-GD2 항체, 예컨대 APN-301; 항-인터류킨-17 (IL-17) 항체, 예컨대 CJM-112; 항-탄산 안히드라제 IX 항체, 예컨대 TX-250; 항-CD38-아테뉴킨, 예컨대 TAK573; 항-뮤신 1 항체, 예컨대 가티포투주맙; 뮤신 1 억제제, 예컨대 GO-203-2C; MARCKS 단백질 억제제, 예컨대 BIO-11006; 플레이트 길항제, 예컨대 아르폴리틱소린; 갈락틴-3 억제제, 예컨대 GR-MD-02; 인산화 P68 억제제, 예컨대 RX-5902; CD95/TNF 조절제, 예컨대 오프레이너진 오바데노백; PI3K/Akt/mTOR 억제제, 예컨대 ABTL-0812; 범-PIM 키나제 억제제, 예컨대 INCB-053914; IL-12 유전자 자극제, 예컨대 EGEN-001, 타보키노진 텔세프라스미드; 열 쇼크 단백질 HSP90 억제제, 예컨대 TAS-116, PEN-866; VEGF/HGF 길항제, 예컨대 MP-0250; SYK 티로신 키나제/FLT3 티로신 키나제 억제제, 예컨대 TAK-659; SYK 티로신 키나제/ JAK 티로신 키나제 억제제, 예컨대 ASN-002; FLT3 티로신 키나제, 예컨대 FF-10101; FMS-유사 티로신 키나제-3 리간드 (FLT3L), 예컨대 CDX-301; FLT3/MEK1 억제제, 예컨대 E-6201; IL-24 길항제, 예컨대 AD-IL24; RIG-I 효능제, 예컨대 RGT-100; 에어로리신 자극제, 예컨대 톱살리신; P-당단백질 1 억제제, 예컨대 HM-30181A; CSF-1 길항제, 예컨대 ARRY-382, BLZ-945; CCR8 억제제, 예컨대 I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310; 항-메소텔린 항체, 예컨대 SEL-403; 티미딘 키나제 자극제, 예컨대 아글라티마진 베사데노백; 폴로-유사 키나제 1 억제제, 예컨대 PCM-075; TLR-7 효능제, 예컨대 TMX-101 (이미퀴모드); NEDD8 억제제, 예컨대 페보네디스타트 (MLN-4924), TAS-4464; 다면발현성 경로 조절제, 예컨대 아바도미드 (CC-122); FoxM1 억제제, 예컨대 티오스트랩톤; 항-MUC1 항체, 예컨대 Mab-AR-20.5; 항-CD38 항체, 예컨대 이사투스맙, MOR-202; UBA1 억제제, 예컨대 TAK-243; Src 티로신 키나제 억제제, 예컨대 VAL-201; VDAC/HK 억제제, 예컨대 VDA-1102; BRAF/PI3K 억제제, 예컨대 ASN-003; Elf4a 억제제, 예컨대 로히니닙, eFT226; TP53 유전자 자극제, 예컨대 ad-p53; PD-L1/EGFR 억제제, 예컨대 GNS-1480; 레티노산 수용체 알파 (RAR α) 억제제, 예컨대 SY-1425; SIRT3 억제제, 예컨대 YC8-02; 기질 세포-유래 인자 1 리간드 억제제, 예컨대 올랍테세드 페글 (NOX-A12); IL-4 수용체 조절제, 예컨대 MDNA-55; 아르기나제-I 자극제, 예컨대 페그질아르기나제; 토포이소머라제 I 억제제/ 저산소증 유도성 인자-1 알파 억제제, 예컨대 PEG-SN38 (피르테칸 페글); 저산소증 유도성 인자-1 알파 억제제, 예컨대 PT-2977, PT-2385; CD122 효능제 예컨대 NKTR-214; p53 종양 억제 단백질 자극제 예컨대 케베트린; Mdm4/Mdm2 p53-결합 단백질 억제제, 예컨대 ALRN-6924; 키네신 스핀들 단백질 (KSP) 억제제, 예컨대 필라네십 (ARRY-520); CD80-fc 융합 단백질 억제제, 예컨대 FPT-155; 메닌 및 혼합 계열 백혈병 (MLL) 억제제 예컨대 KO-539; 간 x 수용체 효능제, 예컨대 RGX-104; IL-10 효능제, 예컨대 AM-0010; EGFR/ErbB-2 억제제, 예컨대 바를리티닙; VEGFR/PDGFR 억제제, 예컨대 보롤라닙; IRAK4 억제제, 예컨대 CA-4948; 항-TLR-2 항체, 예컨대 OPN-305; 칼모듈린 조절제, 예컨대 CBP-501; 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 예컨대 렐라코틸란트 (CORT-125134); 카스파제 (SMAC) 단백질 억제제의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제, 예컨대 BI-891065; 락토페린 조절제, 예컨대 LTX-315; Kit 티로신 키나제/PDGFR 수용체 알파 길항제 예컨대 DCC-2618; KIT 억제제, 예컨대 PLX-9486; 엑스포틴 1 억제제, 예컨대 엘타넥소르; EGFR/ErbB2/Ephb4 억제제, 예컨대 테세바티닙; 항-CD33 항체, 예컨대 IMGN-779; 항-KMA 항체, 예컨대 MDX-1097; 항-TIM-3 항체, 예컨대 TSR-022, LY-3321367, MBG-453; 항-CD55 항체, 예컨대 PAT-SC1; 항-PSMA 항체, 예컨대 ATL-101; 항-CD100 항체, 예컨대 VX-15; 항-EPHA3 항체, 예컨대 피바투주맙; 항-ErbB 항체, 예컨대 CDX-3379, HLX-02, 세리반투맙; 항-APRIL 항체, 예컨대 BION-1301; 항-Tigit 항체, 예컨대 BMS-986207, RG-6058; CHST15 유전자 억제제, 예컨대 STNM-01; RAS 억제제, 예컨대 NEO-100; 소마토스타틴 수용체 길항제, 예컨대 OPS-201; CEBPA 유전자 자극제, 예컨대 MTL-501; DKK3 유전자 조절제, 예컨대 MTG-201; p70s6k 억제제, 예컨대 MSC2363318A; 메티오닌 아미노펩티다제 2 (MetAP2) 억제제, 예컨대 M8891, APL-1202; 아르기닌 N-메틸트랜스퍼라제 5 억제제, 예컨대 GSK-3326595; 항-프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (항-PD-1) 항체, 예컨대 니블루맙 (옵디보(OPDIVO)®, BMS-936558, MDX-1106), 캄브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)®, MK-3477, SCH-900475, 람브롤리주맙, CAS Reg. No. 1374853-91-4), 피딜리주맙, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (세미플리맙), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, 게놀립주맙 (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306, 및 항-프로그램화된 사멸-리간드 1 (항-PD-L1) 항체 예컨대 BMS-936559, 아테졸리주맙 (MPDL3280A), 두르발루맙 (MEDI4736), 아벨루맙, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (스파르탈리주맙), TSR-042 (도스타리맙), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053, 및 MDX1105-01; PD-L1/VISTA 길항제 예컨대 CA-170; 항-PD-L1/TGF β 항체, 예컨대 M7824; 항-트랜스페린 항체, 예컨대 CX-2029; 항-IL-8 (인터류킨-8) 항체, 예컨대 휴맥스-인플람; ATM (모세혈관확장성 운동실조) 억제제, 예컨대 AZD0156; CHK1 억제제, 예컨대 GDC-0575, LY2606368 (프랙사세르티프), SRA737, RG7741 (CHK1/2); CXCR4 길항제, 예컨대 BL-8040,

LY2510924, 부릭사포르 (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO; EXH2 억제제, 예컨대 GSK2816126; HER2 억제제, 예컨대 네라티닙, 투카티닙 (ONT-380); KDM1 억제제, 예컨대 ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552; CXCR2 길항제, 예컨대 AZD-5069; GM-CSF 항체, 예컨대 렌질루맙; DNA 의존성 단백질 키나제 억제제, 예컨대 MSC2490484A (네디세르티닙), VX-984, AsidNA (DT-01); 단백질 키나제 C (PKC) 억제제, 예컨대 LXS-196, 및 소트라스타우린; 선택적 에스트로겐 수용체 하향조절제 (SERD), 예컨대 폴베스트란트 (파슬로텍스(Faslodex)®), RG6046, RG6047, 엘라세스트란트 (RAD-1901) 및 AZD9496; 선택적 에스트로겐 수용체 공유 길항제 (SERCAs), 예컨대 H3B-6545; 선택적 안드로겐 수용체 조절제 (SARM), 예컨대 GTX-024, 및 다롤루타미드; 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-베타) 키나제 길항제, 예컨대 갈루니세르티닙; 항-형질전환 성장 인자-베타 (TGF-베타) 항체, 예컨대 LY3022859, NIS793, 및 XOMA 089; 이중특이적 항체, 예컨대 MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) 반시주맙 (안지오프로이에틴/VEGF), PF-06671008 (카드헤린/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APV0436 (CD123/CD3), 플로테투주맙 (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/헵), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), 및 MGD-009 (CD3/B7H3); 돌연변이체 선택적 EGFR 억제제, 예컨대 PF-06747775, EGF816 (나자르티닙), ASP8273, ACEA-0010, 및 BI-1482694; 항-GITR (글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체-관련 단백질) 항체, 예컨대 MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, 및 GWN-323; 항-델타-유사 단백질 리간드 3 (DDL3) 항체, 예컨대 로발피투주맙 테시린; 항-클루스테린 항체, 예컨대 AB-16B5; 항-에프린-A4 (EFNA4) 항체, 예컨대 PF-06647263; 항-RANKL 항체, 예컨대 테노수맙; 항-메소텔린 항체, 예컨대 BMS-986148, 및 항-MSLN-MMAE; 항-인산나트륨 공동수송체 2B (NaP2B) 항체, 예컨대 리파스트주맙; 항-c-Met 항체, 예컨대 ABBV-399; 아데노신 A2A 수용체 길항제, 예컨대 CPI-444, AZD-4635, 프렐라데난트, 및 PBF-509; 알파-케토글루타레이트 데히드로게나제 (KGDH) 억제제, 예컨대 CPI-613; XPO1 억제제, 예컨대 셀리넥소르 (KPT-330); 이소시트레이트 데히드로게나제 2 (IDH2) 억제제, 예컨대 에나시테닙 (AG-221); IDH1 억제제, 예컨대 AG-120, 및 AG-881 (IDH1 및 IDH2), IDH-305, 및 BAY-1436032; 인터류킨-3 수용체 (IL-3R) 조절제, 예컨대 SL-401; 아르기닌 데이미나제 자극제, 예컨대 페가르기미나제 (ADI-PEG-20); 항체-약물 접합체, 예컨대 MLN0264 (항-GCC, 구아닐릴 시클라제 C), T-DM1 (트라스투주맙 엠탄신, 카드실라), 밀라투주맙-독소루비신 (hCD74-DOX), 브렌투시맙 베도틴, DCDT2980S, 폴라투주맙 베도틴, SGN-CD70A, SGN-CD19A, 이노투주맙 오조가미신, 로르보투주맙 메르탄신, SAR3419, 이삭투주맙 고비테칸, 엔포르투맙 베도틴 (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((트라스투주맙 테록스테칸), 225Ac-린투주맙, U3-1402, 177Lu-테트라세탄-테투로마, 티소투맙 베도틴, 아네투맙 라브탄신, CX-2009, SAR-566658, W-0101, 폴라투주맙 베도틴, 및 ABBV-085; 클라우딘-18 억제제, 예컨대 클라우딘시맙; β -카테닌 억제제, 예컨대 CWP-291; 항-CD73 항체, 예컨대 MEDI-9447 (올레클루맙), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, 및 NZV-930; CD73 길항제, 예컨대 AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, 및 CB-708; CD39/CD73 길항제, 예컨대 PBF-1662; 케코카인 수용체 2 (CCR) 억제제, 예컨대 PF-04136309, CCX-872, 및 BMS-813160 (CCR2/CCR5); 티미딜레이트 신타제 억제제, 예컨대 ONX-0801; ALK/ROS1 억제제, 예컨대 로라티닙; 탄키라제 억제제, 예컨대 G007-LK; Mdm2 p53-결합 단백질 억제제, 예컨대 CMG-097, 및 HDM-201; c-PIM 억제제, 예컨대 PIM447; BRAF 억제제, 예컨대 다브라페닙, 베무라페닙, 엔코라페닙 (LGX818), 및 PLX8394; 스팅고신 키나제-2 (SK2) 억제제, 예컨대 엘리바(Yeliva)® (ABC294640); 세포 주기 억제제, 예컨대 셀루메티닙 (MEK1/2), 및 사파시타빈; AKT 억제제, 예컨대 MK-2206, 이파타세르티닙, 아푸레세르티닙, AZD5363, 및 ARQ-092, 카피바세르티닙, 및 트리시리빈; 항-CTLA-4 (세포독성 T-림프구 단백질-4) 억제제, 예컨대 트레멜리루맙, AGEN-1884, 및 BMS-986218; c-MET 억제제, 예컨대 AMG-337, 사볼리티닙, 티반티닙 (ARQ-197), 캅마티닙, 및 테포티닙, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), 메레스티닙, 및 HQP-8361; c-Met/VEGFR 억제제, 예컨대 BMS-817378, 및 TAS-115; c-Met/RON 억제제, 예컨대 BMS-777607; BRAF/EGFR 억제제, 예컨대 BGB-283; bcr/ab1 억제제, 예컨대 레바스티닙, 아시미닙; MNK1/MNK2 억제제, 예컨대 eFT-508; mTOR 억제제/시토크롬 P450 3A4 자극제, 예컨대 TYME-88; 리신-특이적 데메틸라제-1 (LSD1) 억제제, 예컨대 CC-90011; 범-RAF 억제제, 예컨대 LY3009120, LXH254, 및 TAK-580; Raf/MEK 억제제, 예컨대 RG7304; CSF1R/KIT 및 FLT3 억제제, 예컨대 펙시다르티닙 (PLX3397); 키나제 억제제, 예컨대 반데타닙; E 셀렉틴 길항제, 예컨대 GMI-1271; 분화 유도제, 예컨대 트레티노인; 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 예컨대 오시메르티닙 (AZD-9291); 토포이소머라제 억제제, 예컨대 독소루비신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸, 미톡산트론, 픽산트론, 소부족산, 토포테칸, 이리노테칸, MM-398 (리포솜 이리노테칸), 보사록신 및 GPX-150, 알독소루비신, AR-67, 마벨레르티닙, AST-2818, 아비티닙 (ACEA-0010), 및 이로폴벤 (MGI-114); 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드 니솔론, 프레드니손, 및 프레드니솔론;

성장 인자 신호 전달 키나제 억제제; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 DFP-10917; Ax1 억제제, 예컨대 BGB-324 (벤센티닙), 및 SLC-0211; BET 억제제, 예컨대 INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (몰리브레십), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, 미베브레십, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, 및 GS-5829; PARP 억제제, 예컨대 올라파립, 루카파립, 벨리파립, 탈라조파립, ABT-767, 및 BGB-290; 프로테아솜 억제제, 예컨대 익사조립, 카르필조립 (키프롤리스(Kyprolis)®), 마리조립; 글루타미나제 억제제, 예컨대 CB-839; 백신, 예컨대 펩티드 백신 TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, 넬리페피무트-S, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, 갈린페피무트-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; 박테리아 벡터 백신 예컨대 CRS-207/GVAX, 악살리모겐 필롤리스박 (ADXS11-001); 아데노바이러스 벡터 백신 예컨대 나도파라젠 피라데노백; 자가 Gp96 백신; 수지상 세포 백신, 예컨대 CVactm, 스타폴텐셀-T, 엘트라폴텐셀-T, SL-701, BSK01TM, 로카폴텐셀-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, 스타폴텐셀-T, 엘트라폴텐셀-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; 종양용해 백신 예컨대, 탈리모겐 라허파렙백, 펙사스티모겐 데바시렙백, GL-ONC1, MG1-MA3, 파르보바이러스 H-1, 프로스타탁, 에나데노투시레브, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); 치료 백신, 예컨대 CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, 프로스카박스(Proscavax)™; 종양 세포 백신, 예컨대 비길(Vigil)® (IND-14205), 온코퀘스트-L 백신; 생 약독화, 재조합, 혈청형 1 폴리오바이러스 백신, 예컨대 PVS-RIPO; 아다글록사드 시몰레닌; MEDI-0457; DPV-001 종양-유래, 자가포식소체 풍부 암 백신; RNA 백신 예컨대, CV-9209, LV-305; DNA 백신, 예컨대 MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; p53을 발현하는 변형된 백신니아 바이러스 양카라 백신, 예컨대 MVA-p53; DPX-서비박; 브리아박스(BriaVax)™; GI-6301; GI-6207; 및 GI-4000; 항-DLL4 (델타 유사 리간드 4) 항체, 예컨대 템시주맙; STAT-3 억제제, 예컨대 나파부카신 (BBI-608); ATPase p97 억제제, 예컨대 CB-5083; 스무스드 (SMO) 수용체 억제제, 예컨대 오돔조(Odomzo)® (소니데집, 이전에 LDE-225), LEQ506, 비스모데집 (GDC-0449), BMS-833923, 글라스데집 (PF-04449913), LY2940680, 및 이트라코나졸; 인터페론 알파 리간드 조정제, 예컨대 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a 바이오시밀러 (바이오게노믹스(Biogenomics)), 로페그인터페론 알파-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN 알파-2b), 멀티페론 (알파나티브, 비라젠), 인터페론 알파 1b, 로페론-A (칸페론, Ro-25-3036), 인터페론 알파-2a 후속 생물체제 (바이오시더스(Biosidus))(인뮤태그, 인터 2A), 인터페론 알파-2b 후속 생물체제 (바이오시더스 - 바이오페론, 시토페론, 가나파르, 베이징 카윈 테크놀로지(Beijing Kawin Technology) - 카페론), 알파페론, PEG화 인터페론 알파-1b, 페그인터페론 알파-2b 후속 생물체제 (아메가), 재조합 인간 인터페론 알파-1b, 재조합 인간 인터페론 알파-2a, 재조합 인간 인터페론 알파-2b, 벨투주맙-IFN 알파 2b 접합체, 디나박스 (SD-101), 및 인터페론 알파-n1 (휴모페론, SM-10500, 수미페론 (Sumiferon)); 인터페론 감마 리간드 조정제, 예컨대 인터페론 감마 (OH-6000, 오감마 100); IL-6 수용체 조정제, 예컨대 토실리주맙, 실룩시맙, 및 AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101); 텔로머라제 조정제, 예컨대, 테르토모티드 (GV-1001, HR-2802, 리아박스) 및 이메텔스타트 (GRN-163, JNJ-63935937); DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 테모졸로미드 (CCRG-81045), 데시타빈, 구아데시타빈 (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001, 및 아자시티딘; DNA 기라제 억제제, 예컨대 픽산트론 및 소부족산; Bcl-2 패밀리 단백질 억제제, 예컨대 ABT-263, 베네토클락스 (ABT-199), ABT-737, 및 AT-101; Notch 억제제, 예컨대 LY3039478 (크레닌가세스타트), 타렉스투맙 (항-Notch2/3), 및 BMS-906024; 항-미오스타틴 억제제, 예컨대 란도그로주맙; 히알루로니다제 자극제, 예컨대 PEGPH-20; Wnt 경로 억제제, 예컨대 SM-04755, PRI-724, 및 WNT-974; 감마-세크레타제 억제제, 예컨대 PF-03084014, MK-0752, 및 RO-4929097; Grb-2 (성장 인자 수용체 결합 단백질-2) 억제제, 예컨대 BP1001; TRAIL 경로-유래 화합물, 예컨대 ONC201, 및 ABBV-621; 국소 부착 키나제 억제제, 예컨대 VS-4718, 데팍티닙, 및 GSK2256098; 헤지호그 억제제, 예컨대 사리데집, 소니데집 (LDE225), 글라스데집 및 비스모데집; 오로라 키나제 억제제, 예컨대 알리세르티프 (MLN-8237), 및 AZD-2811, AMG-900, 바라세르티프, 및 ENMD-2076; HSPB1 조정제 (열 쇼크 단백질 27, HSP27), 예컨대 브리부딘, 및 아파토르센; ATR 억제제, 예컨대 BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (베르조세르티프) 및 VX-970; mTOR 억제제, 예컨대 사파니세르티프 및 비스투세르티프 (AZD2014), 및 ME-344; mTOR/PI3K 억제제, 예컨대 게다톨리십, GSK2141795, 오미팔리십, 및 RG6114; Hsp90 억제제, 예컨대 AUY922, 오늘날레스웍 (AT13387), SNX-2112, SNX5422; 무린 이중 미세염색체 (mdm2) 종양유전자 억제제, 예컨대 DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201, 및 이다사누틀린 (RG7388); CD137 효능제, 예컨대 우렐루맙, 우토밀루맙 (PF-05082566); STING 효능제, 예컨대 ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291; FGFR 억제제, 예컨대 FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, 및 데비오-1347; 지방산 신타제 (FASN) 억제제, 예컨대 TVB-2640; 항-KIR 모노클로날 항체, 예컨대 리틸루맙 (IPH-2102), 및 IPH-4102; 항원 CD19 억제제, 예컨대 MOR208, MEDI-551, AFM-11, 및 이네빌리주맙; CD44 결합체, 예컨대 A6; 단백질 포스포테아제 2A (PP2A) 억제제, 예컨대 LB-100; CYP17 억제제, 예컨대 세비테로넬 (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, 및 아비라테론 아세테이트;

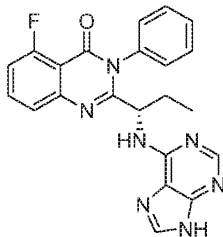
RXR 효능제, 예컨대 IRX4204; 헤지호그/스무스드 (hh/Smo) 길항제, 예컨대 탈라데길, 및 파티데길; 보체 C3 조절제, 예컨대 임프라임 PGG; IL-15 효능제, 예컨대 ALT-803, NKTR-255, 및 het IL-15; EZH2 (제스트 인헨서 상동체 2) 억제제, 예컨대 타제메토스타트, CPI-1205, GSK-2816126; 종양용해 바이러스, 예컨대 펠라레오렙, CG-0070, MV-NIS 요법, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, 타사데노투레브 (DNX-2401), 보시마젠 아미레트로렙백, RP-1, CVA21, 셀리비르, LOAd-703, 및 OBP-301; DOT1L (히스톤 메틸트랜스퍼라제) 억제제, 예컨대 피노메토스타트 (EPZ-5676); 독소 예컨대 콜레라 독소, 리신, 슈도모나스 외독소, 보르데텔라 페르투스시스 아데닐레이트 시클라제 독소, 디프테리아 독소, 및 카스파제 활성화제; DNA 플라스미드, 예컨대 BC-819; PLK 1, 2, 및 3의 PLK 억제제, 예컨대 볼라세르티프 (PLK1); WEE1 억제제, 예컨대 AZD1775 (아다보세르티프); Rho 키나제 (ROCK) 억제제, 예컨대 AT13148, 및 KD025; ERK 억제제, 예컨대 GDC-0994, LY3214996, 및 MK-8353; IAP 억제제, 예컨대 ASTX660, 데비오-1143, 비리나판트, APG-1387, 및 LCL-161; RNA 폴리머라제 억제제, 이는 루르비넥테딘 (PM-1183), 및 CX-5461을 가짐; 튜블린 억제제, 예컨대 PM-184, BAL-101553 (리사반불린), OXI-4503, 플루오라파신 (AC-0001), 및 플리나불린; 톨-유사 수용체 4 (TL4) 효능제, 예컨대 G100, GSK1795091, 및 PEPA-10; 신장 인자 1 알파 2 억제제, 예컨대 플리티렙신; CD95 억제제, 예컨대 APG-101, APO-010, 및 아수네르셉트; WT1 억제제, 예컨대 DSP-7888; 스플라이싱 인자 3B 서브유닛1 (SF3B1) 억제제, 예컨대 H3B-8800; PDGFR 알파 /KIT 돌연변이체-특이적 억제제 예컨대 BLU-285; SHP-2 억제제, 예컨대 TN0155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, 및 RMC-4630; 또는 레티노이드 Z 수용체 감마 (ROR γ) 효능제, 예컨대 LYC-55716.

- [0565] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와 조합하여 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물의 예는 토포이소머라제 I 억제제 (캅토포테신 또는 토포테칸), 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어, 다우노마이신 및 에토포시드), 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 멜팔란 및 BCNU), 튜블린에 대한 작용제 (예를 들어, 탁솔 및 빈블라스틴), 및 생물학적 작용제 (예를 들어, 항체 예컨대 항 CD20 항체, IDEC 8, 면역독소 및 시토카인)를 포함한다.
- [0566] 일부 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 리툭산(Rituxan)® (리툭시맵) 및/또는 CD20+ B-세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 작용하는 다른 작용제와 조합하여 사용된다.
- [0567] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체가 항염증제와 조합하여 투여되는 치료 방법이 본원에 포함된다. 항염증제는 NSAID, 비특이적 및 COX-2 특이적 시클로옥시게나제 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토타렉세이트, 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 길항제, 면역억제제 및 메토타렉세이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0568] NSAID의 예는 이부프로펜, 플루로비프로펜, 나프록센 및 나프록센 소듐, 디클로페낙, 디클로페낙 소듐 및 미소프로스톨의 조합, 숄린당, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시캄, 인도메타신, 에토돌락, 페도프로펜 칼슘, 케토프로펜, 소듐 나부메톤, 숄파살라진, 톨메틴 소듐, 및 히드록시클로로퀸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. NSAID의 예는 또한 COX-2 특이적 억제제 (즉, COX-1에 대한 IC₅₀보다 적어도 50배 더 낮은 IC₅₀으로 COX-2를 억제하는 화합물), 예컨대 셀레코시브, 발데코시브, 루미라코시브, 에토리코시브 및/또는 로페코시브를 포함한다.
- [0569] 추가 실시양태에서, 항염증제는 살리실레이트이다. 살리실레이트는 아세틸살리실산 또는 아스피린, 살리실산나트륨, 및 콜린 및 살리실산마그네슘을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0570] 항염증제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 및 프레드니손으로부터 선택될 수 있다.
- [0571] 일부 실시양태에서, 항염증 치료제는 금 화합물 예컨대 골드 소듐 티오말레이트 또는 아우라노핀이다.
- [0572] 일부 실시양태에서, 항염증제는 대사 억제제, 예컨대 디히드로폴레이트 리덕타제 억제제, 예컨대 메토타렉세이트 또는 디히드로오로테이트 데히드로게나제 억제제, 예컨대 레플루노미드이다.
- [0573] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 항-C5 모노클로날 항체 (예컨대 에콜리주맵 또는 펙셀리주맵), TNF 길항제, 예컨대 에타네르셉트, 또는 항-TNF 알파 모노클로날 항체인 인플릭시맵인 적어도 1종의 항염증 화합물과 조합하여 사용된다.

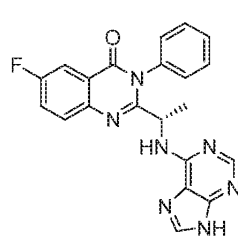
[0574] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 면역억제제 화합물 예컨대 메토타렉세이트, 레플루노미드, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린 또는 미코페놀레이트 모페틸인 적어도 1종의 활성제와 조합하여 사용된다.

[0575] 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 예를 들어, 화합물 A, B 및 C (이들 구조는 하기 제공됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 1종 이상의 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제와 조합하여 사용된다.

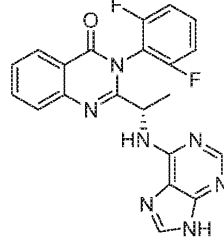
화합물 A



화합물 B



화합물 C



[0576]

[0577] 화합물 A, B 및 C는 W02015/017460 및 W02015/100217에 개시되어 있다. PI3K 억제제는 PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α , 및/또는 범-PI3K의 억제제를 포함한다. PI3K 억제제의 추가의 예는 ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, 부파를리십 (BKM120), BYL719 (알펠리십), CH5132799, 코판리십 (BAY 80-6946), 두벨리십, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, 이텔라리십 (지텔릭(Zydelig)®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, 리고 세르티프, RP5090, 타셀리십, TG100115, TGR-1202 (움브랄리십), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, 워트만닌, ZSTK474, 및 WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (길리아드 칼리스토가(Gilead Calistoga)), WO 2013/116562 (길리아드 칼리스토가), WO 2014/100765 (길리아드 칼리스토가), WO 2014/100767 (길리아드 칼리스토가), 및 WO 2014/201409 (길리아드 사이언시스(Gilead Sciences))에 기재된 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. PI3K 억제제의 추가의 예는 GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530 및 SRX3177을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0578] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 비장 티로신 키나제 (SYK) 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. SYK 억제제의 예는 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민, BAY-61-3606, 세르둘라티닙 (PRT-062607), 엔토스플레티닙, 포스타마티닙 (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 타마티닙 (R406), 및 U.S. 8450321 (길리아드 코네티컷(Gilead Connecticut))에 기재된 것 및 U.S. 2015/0175616에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0579] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 티로신-키나제 억제제 (TKI)와 조합하여 사용될 수 있다. TKI는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF), 및 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 대한 수용체를 표적화할 수 있다. TKI의 예는 아파티닙, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙, 다코미티닙, 다사티닙, 도비티닙, E-6201, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 길테리티닙 (ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙, 이마티닙, KX2-391 (Src), 라파티닙, 레스타우르티닙, 미도스타우린, 다테다닙, ODM-203, 오시메르티닙 (AZD-9291), 포나티닙, 포지오티닙, 퀴자르티닙, 라도티닙, 로실레티닙, 술파티닙 (HMPL-012), 수니티닙 및 TH-4000을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. TKI는 아파티닙, ARQ-087 (데라잔티닙), asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙, 다코미티닙, 다사티닙, 도비티닙, E-6201, 에르다피티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 길테리티닙 (ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙, 이마티닙, KX2-391 (Src), 라파티닙, 레스타우르티닙, 렌바티닙, 미도스타우린, 다테다닙, ODM-203, 오시메르티닙 (AZD-9291), 포나티닙, 포지오티닙, 퀴자르티닙, 라도티닙, 로실레티닙, 술파티닙 (HMPL-012), 수니티닙, 티보아닙, TH-4000, 및 MEDI-575 (항-PDGFR 항체)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0580] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 리실 옥시다제-유사 2 (LOXL)의 1종

이상의 억제제, 또는 예를 들어 인간 LOXL2에 대해 지시된 이뮤노글로불린 IgG4 이소형을 갖는 인간화 모노클로날 항체 (mAb)를 포함하여 LOXL에 결합하는 물질과 조합하여 사용된다. LOXL 억제제는 LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4, 및/또는 LOXL5의 억제제를 포함한다. LOXL 억제제의 예는 W02009/017833 (아레스토 바이오사이언시스 (Arresto Biosciences))에 기재된 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. LOXL2 억제제의 예는 W02009/017833 (아레스토 바이오사이언시스), W02009/035791 (아레스토 바이오사이언시스), 및 W02011/097513 (길리아드 바이오로직스(Gilead Biologics))에 기재된 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0581] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 톨-유사 수용체 8 (TLR8) 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. TLR8 억제제의 예는 E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드, 레시퀴모드, VTX-1463, 및 VTX-763을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0582] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 톨-유사 수용체 (TLR9) 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. TLR9 억제제의 예는 AST-008, IMO-2055, IMO-2125, 레피톨리모드, 리테니모드, MGN-1601, 및 PUL-042를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0583] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, BTK (브루톤 티로신 키나제) 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 BTK 억제제의 예는 미국 특허 7,405,295에 개시된 화합물이다. BTK 억제제의 추가의 예는 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙 (ACP-196), BGB-3111, HM71224, 이브루티닙, M-2951 (에보브루티닙), 티라브루티닙 (ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙 (CC-292), 및 TAK-020을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. BTK 억제제의 추가의 예는 CB988, M7583, 베카브루티닙, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 및 TAS-5315를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0584] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, BET 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 BET 억제제의 예는 W02014/182929에 개시된 화합물이며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0585] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, TBK (탱크 결합 키나제) 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 TBK 억제제의 예는 W02016/049211에 개시된 화합물이다.

[0586] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 MMP 억제제와 조합하여 암의 치료에 유용하다. 예시적인 MMP 억제제는 MMP1 내지 10의 억제제를 포함한다. MMP9 억제제의 추가의 예는 마리마스타트 (BB-2516), 시페마스타트 (Ro 32-3555), GS-5745 (안데칼릭시맵) 및 W0 2012/027721 (길리아드 바이오로직스)에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0587] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, OX40 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 OX40 억제제의 예는 US8,450,460에 개시된 화합물이며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0588] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, JAK-1 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 JAK-1 억제제의 예는 W02008/109943에 개시된 화합물이다. 다른 JAK 억제제의 예는 AT9283, AZD1480, 바리시티닙, BMS-911543, 페드라티닙, 필고티닙 (GLPG0634), 간도티닙 (LY2784544), INCB039110 (이타시티닙), 레스타우르티닙, 모멜로티닙 (CYT0387), NS-018, 파크리티닙 (SB1518), 페피시티닙 (ASP015K), 톡솔리티닙, 토파시티닙 (이전에 타소시티닙), INCB052793, 및 XL019를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0589] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 인돌아민-피롤-2,3-디옥시게나제 (IDO) 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 이러한 IDO 억제제의 예는 W02016/186967에 개시된 화합물이다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 BLV-0801, 에파카도스타트, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드, NKTR-218, NLG-919-기반 백신, PF-06840003, 피라노나프토크논 유도체 (SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802 및 shIDO-ST를 포함하나 이에 제한되지는 않는 IDO1 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용

하다. ID01 억제제의 다른 예는 BMS-986205, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0590] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MEK) 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 화학식 (I)의 화합물(들)과의 조합 치료에 유용한 MEK 억제제는 안트로퀴논올, 비니메티닙, 코비메티닙 (GDC-0973, XL-518), MT-144, 셀루메티닙 (AZD6244), 소라페닙, 트라메티닙 (GSK1120212), 우프로세르티프 및 트라메티닙을 포함한다. 다른 예시적인 MEK 억제제는 PD-0325901, 피마세르티프, LTT462, AS703988, CC-90003 및 레파메티닙을 포함한다.

[0591] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 아폽토시스 신호-조절 키나제 (ASK) 억제제와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다: ASK 억제제는 예를 들어 세론세르티프를 포함하여 WO 2011/008709 (길리아드 사이언시스) 및 WO 2013/112741 (길리아드 사이언시스)에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0592] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 분화 클러스터 47 (CD47) 억제제와 조합될 수 있다. CD47 억제제의 예는 항-CD47 mAb (Vx-1004), 항-인간 CD47 mAb (CNT0-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 인간화 항-CD47 항체 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 및 TTI-621을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0593] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 시클린-의존성 키나제 (CDK) 억제제와 조합될 수 있다. CDK 억제제는 CDK 1, 2, 3, 4, 6 및 9의 억제제, 예컨대 아베마시클립, 알보시딕 (HMR-1275, 플라보피리돌), AT-7519, FLX-925, LEE001, 팔보시클립, 리보시클립, 리고세르티프, 셀릭소르, UCN-01, 및 TG-02를 포함한다. 다른 예시적인 CDK 억제제는 디나시클립, 이브런스, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, 밀시클립 및 트릴라시클립을 포함한다.

[0594] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 암의 치료를 위해 디스코이딘 도메인 수용체 (DDR) 억제제와 조합될 수 있다. DDR 억제제는 DDR1 및/또는 DDR2의 억제제를 포함한다. DDR 억제제의 예는 WO 2014/047624 (길리아드 사이언시스), US 2009-0142345 (다케다 파마슈티칼(Takeda Pharmaceutical)), US 2011-0287011 (온코메드 파마슈티칼스(Oncomed Pharmaceuticals)), WO 2013/027802 (츄가이 파마슈티칼스(Chugai Pharmaceutical)) 및 WO 2013/034933 (임페리얼 이노베이션스(Imperial Innovations))에 개시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0595] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제 예컨대 미국 특허 8,575,353에 개시된 것 및 그의 등가물과 조합될 수 있다. HDAC 억제제의 추가의 예는 아벡시노스타트, ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (피메피노스타트), 엔티노스타트, 기비노스타트, 모세티노스타트, 파노비노스타트, 프라시노스타트, 퀴시노스타트 (JNJ-26481585), 레스미노스타트, 리콜리노스타트, SHP-141, 발프로산 (VAL-001), 보리노스타트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. HDAC 억제제의 추가의 예는 티노스타무스틴, 레메티노스타트, 엔티노스타트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0596] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 조혈 전구세포 키나제 1 (HPK1) 억제제와 조합될 수 있다. 조혈 전구세포 키나제 1 (HPK1) 억제제의 예는 W018183956, W018183964, W018167147 및 W016090300에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0597] 항호르몬제: 항호르몬제 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정제 (SERM), 효소 아로마타제의 억제제, 항안드로겐, 및 종양의 호르몬 작용을 조절 또는 억제하도록 작용하는 임의의 상기의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 또한 "화학요법제"의 정의에 포함된다.

[0598] 항에스트로겐 및 SERM의 예는 예를 들어 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX)TM 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (파레스톤(FARESTON)[®])을 포함한다.

[0599] 효소 아로마타제의 억제제는 부신의 에스트로겐 생산을 조절한다. 예는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트 (메게이스(MEGACE)[®]), 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸 (리비소르(RIVISOR)[®]), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®]), 및 아나스트로졸 (아리미덱스(ARIMIDEX)[®])을 포함한다.

[0600] 항안드로겐의 예는 아팔루타미드, 아비라테론, 엔잘루타미드, 플루타미드, 갈레테론, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 고세렐린, ODM-201, 및 APC-100, 및 ODM-204를 포함한다.

- [0601] 프로게스테론 수용체 길항제의 예는 오나프리스톤을 포함한다.
- [0602] 항혈관신생제: 항혈관신생제는 레티노이드 산 및 그의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, 안지오스타틴 (ANGIOSTATIN)®, 엔도스타틴(ENDOSTATIN)®, 레고라페닙, 네쿠파라닙, 수라민, 스쿠알라민, 메탈로프로테이나제의 조직 억제제-1, 메탈로프로테이나제의 조직 억제제-2, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 플라스미노겐 활성화제 억제제-2, 연골-유래 억제제, 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀), 혈소판 인자 4, 프로타민 술페이트 (클루페인), (대게 쉼로부터 제조된) 술페이트화 키틴 유도체, 술페이트화 폴리사카라이드 펩티도글리칸 복합체 (sp-pg), 스타우로스포린, 프롤린 유사체를 포함한 매트릭스 대사의 조정제 예컨대 1-아세티딘-2-카르복실산 (LACA), 시스히드록시프롤린, d,I-3,4-데히드로프롤린, 티아프롤린, α , α' -디피리딜, 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론, 메토틱세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2-마크로글로불린-혈청, 메탈로프로테이나제-3의 담 억제제 (ChIMP-3), 키모스타틴, 베타-시클로텍스트린 테트라 데카술페이트, 에포네마이신, 푸마길린, 골드 소듐 티오말레이트, d-페니실라민, 베타-1-항콜라게나제-혈청, 알파-2-항플라스민, 비산트렌, 로벤자리트 이나트륨, n-2-카르복시페닐-4-클로로안트라닐산 이나트륨 또는 "CCA", 탈리도미드, 혈관신생억제 스테로이드, 카르복시 아미노이미다졸, 메탈로프로테이나제 억제제 예컨대 BB-94, S100A9의 억제제 예컨대 타스퀴니모드를 포함한다. 다른 항-혈관신생제는 항체, 예컨대 이들 혈관신생 성장 인자: 베타-FGF, 알파-FGF, FGF-5, VEGF 이소형, VEGF-C, HGF/SF, 및 Ang-1/Ang-2에 대한 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0603] 항섬유화제: 항섬유화제는 화합물 예컨대 베타-아미노프로피리오니트릴 (BAPN), 뿐만 아니라 리실 옥시다제의 억제제 및 콜라겐의 비정상적 침적과 연관된 질환 및 상태의 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 US4965288 및 다양한 병리학적 섬유증 상태의 치료를 위한 LOX를 억제하는 화합물에 관한 US4997854에 개시된 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 추가적 예시적인 억제제는 화합물 예컨대 2-이소부틸-3-플루오로-, 클로로 또는 브로모-알릴아민에 관한 US 4943593, 2-(1-나프틸옥시메틸)-3-플루오로알릴아민에 관한 US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, 및 US 2004-0248871에 기재되고, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0604] 예시적인 항섬유화제는 또한 리실 옥시다제의 활성 부위의 카르보닐기와 반응하는 1급 아민, 및 보다 구체적으로 카르보닐과 결합한 후에 공명에 의해 안정화된 생성물을 생성하는 것, 예컨대 하기 1급 아민: 에틸렌아민, 히드라진, 페닐히드라진, 및 그의 유도체; 세미카르바지드 및 우레아 유도체; 아미노니트릴 예컨대 BAPN 또는 2-니트로에틸아민; 불포화 또는 포화 할로아민 예컨대 2-브로모-에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트리플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민, 및 p-할로벤질아민; 및 셀레노호모시스테인 락톤을 포함한다.
- [0605] 다른 항섬유화제는 세포를 침입하거나 침입하지 않는 구리 킬레이트화제이다. 예시적인 화합물은 리실 옥시다제에 의해 리실 및 히드록시리실 잔기의 산화성 탈아미노화에서 기원하는 알데히드 유도체를 차단한 간접 억제제를 포함한다. 예는 티올아민, 특히 D-페니실라민, 및 그의 유사체 예컨대 2-아미노-5-메르캅토-5-메틸헥산산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)디티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미노에틸)디티오)부탄산, 소듐-4-((p-1-디메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)디티오)부탄 술포레이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄티올 술포산 및 소듐-4-메르캅토부탄술포네이트 3수화물을 포함한다.
- [0606] 면역요법제: 면역요법제는 환자를 치료하는데 적합한 치료 항체를 포함하고 이에 제한되지 않는다. 치료 항체의 일부 예는 아바고보맙, ABP-980, 아데카투맙, 아프투주맙, 알렘투주맙, 알투모맙, 아마톡시맙, 아나투모맙, 아르시투모맙, 바비톡시맙, 벡투모맙, 베바시주맙, 비바투주맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙, 칸투주맙, 카투막소맙, CC49, 세톡시맙, 시타투주맙, 식수투무맙, 클리바투주맙, 코나투무맙, 다세투주맙, 달로투주맙, 다라투무맙, 데투모맙, 디누톡시맙, 드로지투맙, 둘리고투맙, 두시기투맙, 에크로멕시맙, 엘로투주맙, 에미베투주맙, 엔시톡시맙, 에르투막소맙, 에타라시주맙, 파르레투주맙, 피클라투주맙, 피기투무맙, 플란보투맙, 푸톡시맙, 가니투맙, 겐투주맙, 기렌톡시맙, 글렘바투무맙, 이브리투모맙, 이고보맙, 임가투주맙, 인다톡시맙, 이노투주맙, 인테투무맙, 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101), 이라투무맙, 라베투주맙, 렉사투무맙, 린투주맙, 로르보투주맙, 루카투무맙, 마파투무맙, 마투주맙, 밀라투주맙, 민레투모맙, 미투모맙, 모가물리주맙, 목세투모맙, 나프투모맙, 나르나투맙, 네시투무맙, 니모투주맙, 노페투모맙, OBI-833, 오비누투주맙, 오키라투주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오나르투주맙, 오포르투주맙, 오레고보맙, 파니투무맙, 파르사투주맙, 파수도톡스, 파트리투맙, 펄투모맙, 페르투주맙, 편투모맙, 프리투무맙, 라코투모맙, 라드레투맙, 라무시루맙 (시람자(Cyramza)®), 릴로투무맙, 리톡시맙, 로바투무맙, 사말리주맙, 사투모맙, 시브로투주맙, 실톡시맙, 솔리토맙, 심투주맙, 타카투주맙, 타플리투모맙, 테나투모맙, 테프로투무맙, 티가투주맙,

토시투모맵, 트라스투주맵, 투코투주맵, 우블리톡시맵, 벨투주맵, 보르세투주맵, 보투무맵, 잘루투무맵 및 3F8 을 포함한다. 리톡시맵은 변연부 림프종, WM, CLL 및 소림프구성 림프종을 포함하는, 무통성 B-세포 암을 치료 하는데 사용될 수 있다. 리톡시맵 및 화학요법제의 조합이 특히 효과적이다.

- [0607] 예시된 치료 항체는 추가로 방사성동위원소 입자 예컨대 인듐-111, 이트륨-90 (90Y-클리바투주맵), 또는 아이오 딘-131에 의해 표지되거나 또는 조합될 수 있다.
- [0608] 암 유전자 요법 및 세포 요법: 암 유전자 요법 및 세포 요법은 돌연변이되거나 변경된 유전자를 대체하도록 암 세포 내로의 정상 유전자의 삽입; 돌연변이된 유전자를 침묵시키는 유전자 변형; 암 세포에 대한 면역 반응을 증진시키도록 환자 자신의 면역계의 대부분을 대체하거나, 또는 암 세포를 사멸시키거나 또는 암 세포를 찾아 사멸시키는 환자 자신의 면역계 (T 세포 또는 자연 킬러 세포)를 활성화시키도록 설계된 면역 세포의 주입을 포함하는, 직접적으로 암 세포를 사멸시키는 유전적 접근법; 암에 대한 내인적 면역 반응성을 추가로 변경하기 위해 세포 활성을 변형시키는 유전적 접근법을 포함한다.
- [0609] 유전자 편집제: 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 귀소 엔 도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0610] CAR-T 세포 요법 및 TCR-T 세포 요법: 면역 이펙터 세포의 집단은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작 되고, 여기서 CAR는 종양 항원-결합 도메인을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. TCR-T 세포는 종양 세포의 표면 상에 존재하는 종양 유래된 펩티드를 표적화하도록 조작된다. 세포는 자가 또는 동종 일 수 있다.
- [0611] 일부 실시양태에서, CAR는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실 시양태에서, 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 1차 신호전달 도메인 및 공동자극 도 메인 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실 론, 공통 FcR 감마 (FCERIG), FcR 베타 (Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10 및 DAP12로 이루 어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0612] 일부 실시양태에서, 공동자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기 능-연관 항원-1 (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, 및 NKG2D로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 단백질의 기능적 도메인을 포함한다.
- [0613] 일부 실시양태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, 및 NKG2C로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질의 막횡단 도메인을 포함한다.
- [0614] 일부 실시양태에서, 항원 결합 도메인은 종양 항원을 결합한다. 일부 실시양태에서, 종양 항원은 하기로 이루 어진 군으로부터 선택된다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (또한 CD2 하위세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24로 지칭됨); C-유형 렉틴-유사 분자-1 (CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변 이체 III (EGFRvIII); 강글리오시드 G2 (GD2); 강글리오시드 GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); TNF 수용체 패밀리 구성원 B 세포 성숙 (BCMA); Tn 항원 ((Tn Ag) 또는 (GaINAcu- Ser/Thr)); 전립선-특이적 막 항원 (PSMA); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1 (ROR1); Fms-유사 티로신 키나제 3 (FLT3); 종양-연관 당단백질 72 (TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원 (CEA); 상피 세포 부착 분자

(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2 (IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파 (IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA); 프로테아제 세린 21 (테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타 (PDGFR-베타); 스테이지-특이적 배아 항원-4 (SSEA-4); CD20; 델타 유사 3 (DLL3); 플레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2 (Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 연관 (MUC1); 표피 성장 인자 수용체 (EGFR); 신경 세포 부착 분자 (NCAM); 프로스타제; 전립선 산 포스파타제 (PAP); 신장 인자 2 돌연변이 (ELF2M); 에프린 B2; 섬유모세포 활성화 단백질 알파 (FAP); 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-I 수용체), 탄산 안히드라제 IX (CAIX); 프로테아솜 (프로솜, 마크로파인) 서브유닛, 베타 유형, 9 (LMP2); 당단백질 100 (gp100); 절단점 클러스터 영역 (BCR) 및 아벨슨 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1 (Ab1)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질 (bcr-ab1); 티로시나제; 에프린 유형-A 수용체 2 (EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자 (sLe); 강글리오시드 GM3 (aNeuSAc(2-3)bdGalp(1-4)bdGlc(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5 (TGS5); 고분자량-흑색종-연관 항원 (HMMWAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드 (OAcGD2); 플레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1 (TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련 (TEM7R); 6 전립선 I (STEAP1)의 막횡단 상피 항원; 클라우딘 6 (CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체 (TSHR); G 단백질-커플링된 수용체 부류 C 군 5, 구성원 D (GPCRSD); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61 (CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제 (ALK); 폴리시알산; 태반-특이적 1 (PLAC1); 글로보H 글리코세라미드의 핵사사카라이드 부분 (글로보H); 유선 분화 항원 (NY-BR-1); 우로플라킨 2 (UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1 (HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3 (ADRB3); 파넥신 3 (PANX3); G 단백질-커플링된 수용체 20 (GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자와 K 9 (LY6K); 후각 수용체 51E2 (ORS IE2); TCR 감마 대안적 리딩 프레임 단백질 (TARP); 윌름스 종양 단백질 (WT1); 암/고환 항원 1 (NY-ESO-1); 암/고환 항원 2 (LAGE-1a); 흑색종-연관 항원 1 (MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6 (ETV6-AML); 정자 단백질 17 (SPA17); X 항원 패밀리를 구성원 1A (XAGE1); 안지오펜에틴-결합 세포 표면 수용체 2 (Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1 (MADCT-1); 흑색종 암 고환 항원-2 (MAD-CT-2); Fos-관련 항원 1; 종양 단백질 p53 (p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 서바이빈; 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1 (PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원 (멜란A 또는 MART1); 래트 육종 (Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 리버스 트랜스크립타제 (hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아포토시스 억제체 (ML-IAP); ERG (막횡단 프로테아제, 세린 2 (TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V (NA17); 쌍형성된 박스 단백질 Pax-3 (PAX3); 안드로젠 수용체; 시클린 B1; v-myc 조류 골수구종종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체 (MYCN); Ras 상동체 패밀리를 구성원 C (RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2 (TRP-2); 시토크롬 P450 1B1 (CYP 1B1); CCCTC-결합 인자 (아연 핑거 단백질)-유사 (BORIS 또는 각인된 부위의 조절원), T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원 (SART3); 쌍형성된 박스 단백질 Pax-5 (PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32 (OY-TES I); 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제 (LCK); A 키나제 앵커 단백질 4 (AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2 (SSX2); 진행성 당화 최종산물에 대한 수용체 (RAGE-1); 신장 편재 1 (RU1); 신장 편재 2 (RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6 (HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7 (HPV E7); 장 카르복실 에스테라제; 돌연변이된 열 쇼크 단백질 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구-연관 이뮤노글로불린-유사 수용체 1 (LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편 (FCAR 또는 CD89); 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2 (LILRA2); CD300분자-유사 패밀리를 구성원 f (CD300LF); C-유형 렉틴 도메인 패밀리를 구성원 A (CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2 (BST2); EGF-유사 모듈-함유 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 2 (EMR2); 림프구 항원 75 (LY75); 글리피칸-3 (GPC3); Fc 수용체-유사 5 (FCRL5); 및 이뮤노글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1 (IGLL1).

[0015] 일부 실시양태에서, 종양 항원은 CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B 피브로넥틴, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, 조합의 HER1-HER2, 조합의 HER2-HER3, HERV-K, HIV-1 외피 당단백질 gp120, HIV-1 외피 당단백질 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R알파, IL-13R-알파2, IL-2, IL-22R-알파, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-세포 부착 분자, 루이스 Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C 리간드, NKG2D 리간드, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, G-단백질 커플링된 수용체, 알파태아단백질 (AFP), 혈관신생 인자, 외인성 동족 결합 분자 (ExoCBM), 종양유전자 산물, 항-플레이트 수용체, c-Met, 암배아성 항원 (CEA), 시클린 (D 1), 에프린B2, 상피 종양 항원, 에스트로젠 수용체, 태아 아세틸콜린 e 수용체, 플레이트 결합 단백질,

gp100, B형 간염 표면 항원, 카파 쇄, 카파 경쇄, kdr, 람다 쇄, 리빈, 흑색종-연관 항원, 메소텔린, 마우스 이중 미세염색체 2 상동체 (MDM2), 뮤신 16 (MUC16), 돌연변이된 p53, 돌연변이된 ras, 괴사 항원, 종양태아성 항원, ROR2, 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, tEGFR, 테나신, P2-마이크로글로불린, 및 Fc 수용체-유사 5 (FcRL5)로부터 선택된다.

[0616] 세포 요법의 비제한적 실시예는 알겐관투셀-L, 시푸류셀-T, (BPX-501) 리보겐레크류셀 US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, 활성화된 동종 자연 킬러 세포 CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 조혈 줄기 세포, 이멀레클류셀-T, 발탈류셀-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-아르테미스, 프로헤마, FT-1050-처리된 골수 줄기 세포 요법, CD4CARNK-92 세포, 크리 오스팀, 알로스팀, 렌티바이러스 형질도입된 huCART-메소 세포, CART-22 세포, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T 세포, 자가 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T 세포, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, AD-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, 및 CSG-005를 포함한다.

[0617] 추가의 작용제는 종양 표적화 항원이 하기인 것을 포함한다:

[0618] 알파-태아단백질, 예컨대 ET-1402, 및 AFP-TCR; 탄저병 독소 수용체 1, 예컨대 항-TEM8 CAR T-세포 요법; B 세포 성숙 항원 (BCMA), 예컨대 bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, 및 AUTO-2 (APRIL-CAR); 항-CLL-1 항체, 예컨대 KITE-796; B7 상동체 6, 예컨대 CAR-NKp30 및 CAR-B7H6; B-림프구 항원 CD19, 예컨대 TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T 세포, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), 악시캡타진 실로류셀 (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T 티사철헤류셀-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3제타-EGFRt-발현 T 세포, CD19/4-1BBL 강화 CAR T 세포 요법, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-제타 T 세포, PCAR-019, 매치CART, DSCAR-01, 및 IM19 CAR-T;

[0619] B-림프구 항원 CD20, 예컨대 ATTCK-20; B-림프구 세포 부착, 예컨대 UCART-22, 및 JCAR-018 (WO2016090190); NY-ESO-1, 예컨대 GSK-3377794, 및 TBI-1301; 탄산 안히드라제, 예컨대 DC-Ad-GMCAIX; 카스파제 9 자살 유전자, 예컨대 CaspaCIDE DLI, 및 BPX-501; CCR5, 예컨대 SB-728; CDw123, 예컨대 MB-102, 및 UCART-123; CD20m 예컨대 CBM-C20.1; CD4, 예컨대 ICG-122; CD30, 예컨대 CART30 (CBM-C30.1; CD33, 예컨대 CIK-CAR.CD33; CD38, 예컨대 T-007, UCART-38; CD40 리간드, 예컨대 BPX-201; CEACAM 단백질 4 조정제, 예컨대 MG7-CART; 클라우딘 6, 예컨대 CSG-002; EBV 표적화, 예컨대 CMD-003; EGFR, 예컨대 자가 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T 세포; 엔도뉴클레아제, 예컨대 PGN-514, PGN-201; 엠스타인-바르 바이러스 특이적 T-림프구, 예컨대 TT-10; Erbb2, 예컨대 CST-102, CIDeCAR; 강글리오시드 (GD2), 예컨대 4SCAR-GD2; 글루타메이트 카르복시펩티다제 II, 예컨대 CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFBRDN, 및 P-PSMA-101; 글리피칸-3(GPC3), 예컨대 TT-16, 및 GLYCART; 헤모글로빈, 예컨대 PGN-236; 간세포 성장 인자 수용체, 예컨대 항-cMet RNA CAR T; 인간 유두종바이러스 E7 단백질, 예컨대 KITE-439; 이뮤노글로불린 감마 Fc 수용체 III, 예컨대 ACTR087; IL-12, 예컨대 DC-RTS-IL-12; IL-12 효능제/뮤신 16, 예컨대 JCAR-020; IL-13 알파 2, 예컨대 MB-101; IL-2, 예컨대 CST-101; K-Ras GTPase, 예컨대 항-KRAS G12V mTCR 세포 요법; 신경 세포 부착 분자 L1 L1CAM (CD171), 예컨대 JCAR-023; 잠재성 막 단백질 1/잠재성 막 단백질 2, 예컨대 Ad5f35-LMPd1-2-형질도입된 자가 수지상 세포; 흑색종 연관된 항원 10, 예컨대 MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; 흑색종 연관된 항원 3/흑색종 연관된 항원 6 (MAGE A3/A6) 예컨대 KITE-718; 메소텔린, 예컨대 CSG-메소, 및 TC-210; NKG2D, 예컨대 NKR-2; Ntrkr1 티로신 키나제 수용체, 예컨대 JCAR-024; T 세포 수용체, 예컨대 BPX-701, 및 IMCgp100; T-림프구, 예컨대 TT-12; 종양 침윤 림프구, 예컨대 LN-144, 및 LN-145; 또는 월름스 종양 단백질, 예컨대 JTCR-016, 및 WT1-CTL.

[0620] 대상체

[0621] 제공된 임의의 치료 방법은 암으로 진단되었거나 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체 (예를 들어, 인간)를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 대상체는 예를 들어 인간을 포함하여 포유동물을 지칭한다.

[0622] 일부 실시양태에서, 대상체는 암 또는 과다증식성 질환과 연관된 1종 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암과 연관된 1종 이상의 증상을 나타내는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암의 초기 단계에 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 암의 진행 병기에 있다.

[0623] 특정하게, 대상체는 암 또는 과다증식성 질환이 발생할 위험이 있거나, 또는 유전적으로 또는 달리 소인이 있는 (예를 들어, 위험 인자) 진단되거나 또는 진단되지 않은 인간일 수 있다. 본원에 사용된 "위험이 있는" 대상체

는 암이 발생할 위험이 있는 대상체이다. 대상체는 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 갖거나 갖지 않을 수 있고, 검출가능한 질환을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 위험이 있는 대상체는 본원에 기재된, 암의 발병과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인 1종 이상의 소위 위험 인자를 가질 수 있다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 대상체는 이들 위험 인자(들)를 갖지 않는 개체보다 암이 발병할 가능성이 더 높다. 이들 위험 인자는, 예를 들어 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 병력, 전구 질환의 존재, 유전적 (예를 들어, 유전성) 고려사항 및 환경적 노출을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암에 대한 위험이 있는 대상체는, 예를 들어 그의 친척이 이 질환을 경험한 적이 있고, 그의 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 대상체를 포함한다.

[0624] 또한, 대상체는 1종 이상의 표준 요법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술 또는 그의 조합을 받고 있는 인간일 수 있다. 따라서, 1종 이상의 키나제 억제제는 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술 또는 그의 조합의 투여 전에, 그 동안, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0625] 특정 실시양태에서, 대상체는 (i) 적어도 1종의 화학요법 치료에 실질적으로 불응성이거나, 또는 (ii) 화학요법으로의 치료 후에 재발을 갖거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 인간일 수 있다. 실시양태 중 일부에서, 대상체는 적어도 2종, 적어도 3종, 또는 적어도 4종의 화학요법 치료 (표준 또는 실험 화학요법 포함)에 불응성이다.

[0626] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 특이적 경로를 조절하고, 그에 따라 적응증을 앓고 있는 대상체 (예컨대 인간)을 치료하거나 또는 적응증의 기존 증상을 완화시키기에 충분한 양이다. 치료 유효량의 결정은, 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용에 비추어 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 JAK 억제제, 예컨대 화합물 A 또는 토크솔리티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 치료 유효량의 PI3K 억제제, 예컨대 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 또는 화합물 E 및 그의 제약상 허용되는 염은, (i) 이환 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 이환 세포 침윤을 억제, 지체, 어느 정도 둔화, 및 바람직하게는 정지시키고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (예를 들어, 어느 정도 둔화 및 바람직하게는 정지)시키고/거나; (v) 종양 성장을 억제시키고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키고/거나; (vii) 암 또는 골수증식성 질환과 연관된 1종 이상의 증상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 화합물 B 또는 화합물 C 및 치료 유효량의 오비누투주맙은 (i) 암 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제, 지체, 어느 정도 둔화, 및 바람직하게는 정지시키고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (예를 들어, 어느 정도 둔화 및 바람직하게는 정지)시키고/거나; (v) 종양 성장을 억제시키고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 예방 또는 지연시키고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 다양한 실시양태에서, 양은 암의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분하다.

[0627] 일부 실시양태에서, 암은 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL), 불응성 iNHL, 다발성 골수종 (MM), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), B-세포 ALL, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 소림프구성 림프종 (SLL), 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 질환 (MPD), 외투 세포 림프종 (MCL), 여포성 림프종 (FL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), T-세포 림프종, B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 또는 변연부 림프종 (MZL)이다. 한 실시양태에서, 암은 최소 잔류 질환 (MRD)이다. 추가의 실시양태에서, 암은 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL) 및 불응성 iNHL로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 암은 무통성 비-호지킨 림프종 (iNHL)이다. 일부 실시양태에서, 암은 불응성 iNHL이다. 한 실시양태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)이다.

[0628] 특정 실시양태에서, 암은 고형 종양이 체장암; 방광암; 결장직장암; 전이성 유방암을 포함한 유방암; 안드로겐-의존성 및 안드로겐-비의존성 전립선암을 포함한 전립선암; 예를 들어, 전이성 신세포 암종을 포함한 신장 또는 신암; 간세포성암; 예를 들어, 비소세포 폐암 (NSCLC), 세기관지폐포 암종 (BAC), 및 폐의 선암종을 포함한 폐암; 예를 들어, 진행성 상피 또는 원발성 복막암을 포함한 난소암; 자궁경부암; 위암; 식도암; 예를 들어, 두경부의 편평 세포 암종을 포함한 두경부암; 흑색종; 전이성 신경내분비 종양을 포함한 신경내분비암; 예를 들어, 신경교종, 역형성 핍지교종, 성인 다형성 교모세포종, 및 성인 역형성 성상세포종을 포함한 뇌 종양; 골암; 및 연부 조직 육종, 간 암종, 직장암, 음경 암종, 외음부암, 갑상선암, 타액선 암종, 자궁내막 또는 자궁 암종, 간 세포암, 간세포성암, 간암, 위장암을 포함한 위의 암 또는 위암, 복막암, 폐의 편평세포 암종, 식도암, 담도암, 담낭암, 결장직장/충수암, 편평 세포암 (예를 들어, 상피 편평 세포암)로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0629] 제공되는 임의의 치료 방법은 다양한 병기의 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 예로서, 암 병기는 초기, 진행

성, 국부 진행성, 완화, 불응성, 완화 후 재발성 및 점진성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0630] 림프종 또는 백혈병 조합 요법: 일부 화학요법제는 림프종 또는 백혈병을 치료하는데 적합하다. 이들 작용제는 알데스류킨, 알보시딕, 아미포스틴 3수화물, 아미노카프토테신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항홍선세포 글로블린, 삼산화비소, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, 베타 알레틴, BMS-345541, 보르테조미드 (벨케이드(VELCADE)®), 보르테조미드 (벨케이드®, PS-341), 브리오스타틴 1, 부술판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르필조미드 (키프롤리스(Kyprolis)®), 카르무스틴, 카스포핀진 아세테이트, CC-5103, 클로람부실, CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 쿠르쿠민, CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 테니류킨 디프티톡스, 텍사메타손, 도세탁셀, 도라스타틴 10, 독소루비신, 독소루비신 히드로클로라이드, DT-PACE (텍사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 및 에토포시드), 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에토포시드, 에베롤리무스 (RAD001), FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 및 미톡산트론), FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 및 리톡시맵), 펜레티니드, 필그라스티م, 플라보피리돌, 플루다라빈, FR (플루다라빈 및 리톡시맵), 겔다나마이신 (17-AAG), 하이퍼CVAD (과다분할 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 및 시타라빈), ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드), 이포스파미드, 이리노테칸 히드로클로라이드, 인터페론 알파-2b, 익사베필론, 레날리도미드 (레블리미드(REVLIMID)®, CC-5013), 림포카인-활성화된 킬러 세포, MCP (미톡산트론, 클로람부실, 및 프레드니솔론), 멜팔란, 메스나, 메토트렉세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 모텍스핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오바토클락스 (GX15-070), 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, Omr-IgG-am (WNIG, 옴릭스(Omrix)), 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립 (PD0332991), 페그필그라스티م, PEG화 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 페리포신, 프레드니솔론, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리톡시맵, R-CHOP (리톡시맵 및 CHOP), R-CVP (리톡시맵 및 CVP), R-FCM (리톡시맵 및 FCM), R-ICE (리톡시맵 및 ICE), 및 R-MCP (리톡시맵 및 MCP), R-로스코비틴 (셀리시클립, CYC202), 사르그라모스틴, 실데나필 시트레이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 스티릴 술폰, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 템시롤리무스 (CC1-779), 탈리도미드, 치료 동종 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 빈크리스틴, 빈크리스틴 술페이트, 비노렐빈 디타르트레이트, SAHA (수베라닐로히드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드, 및 히드록삼산), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®), 베네토클락스 (ABT-199)를 포함한다.
- [0631] 한 변형된 접근법은 방사선면역요법이며, 모노클로날 항체는 방사성동위원소 입자, 예컨대 인듐-111, 이트륨-90, 및 아이오딘-131과 결합된다. 조합 요법의 예는 아이오딘-131 토시투모맵 (백사르(BEXXAR)®), 이트륨-90, 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린(ZEVALIN)®), 및 CHOP를 사용한 백사르®를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0632] 상기 언급된 요법은 줄기 세포 이식 또는 치료에 의해 보충 또는 조합될 수 있다. 치료 절차는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 방사선 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 지원에 의한 골수 절제, 시험관-치료 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대 혈액 이식, 면역 효소법, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법, 및 비골수절제 동종 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0633] 비-호지킨 림프종 조합 요법: 비-호지킨 림프종 (NHL)의 치료, 특히 B 세포 기원의 것은 모노클로날 항체, 표준 화학요법 접근 (예를 들어, CHOP, CVP, FCM, MCP 등), 방사선면역요법, 및 그의 조합, 특히 항체 요법과 화학요법의 통합을 사용하는 것을 포함한다.
- [0634] NHL/B-세포 암의 치료에 대한 비접합 모노클로날 항체의 예는 리톡시맵, 알렘투주맵, 인간 또는 인간화 항-CD20 항체, 루밀릭시맵, 항-TNF-관련 아포토시스-유도 리간드 (항-TRAIL), 베바시주맵, 갈릭시맵, 에프라투주맵, SGN-40, 및 항-CD74를 포함한다.
- [0635] NHL/B-세포 암의 치료에 사용된 실험적 항체 작용제의 예는 오파투주맵, ha20, PRO131921, 알렘투주맵, 갈릭시맵, SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맵, 루밀릭시맵, 아폴리주맵, 밀라투주맵, 및 베바시주맵을 포함한다.
- [0636] NHL/B-세포 암에 대한 화학요법의 표준 요법의 예는 CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP, 및 R-MCP를 포함한다.
- [0637] NHL/B-세포 암에 대한 방사선면역요법의 예는 이트륨-90 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린(ZEVALIN)®) 및 아이오딘-131 토시투모맵 (백사르®)를 포함한다.
- [0638] 외투 세포 림프종 조합 요법: 외투 세포 림프종 (MCL)에 대한 치유적 치료는 조합 화학요법 예컨대 CHOP, 하이

퍼CVAD, 및 FCM을 포함한다. 이들 요법은 또한 모노클로날 항체 리톡시맙에 의해서 보충되어 R-CHOP, 하이퍼 CVAD-R, 및 R-FCM의 조합 요법을 형성할 수 있다. 임의의 상기 언급된 요법은 줄기 세포 이식 또는 ICE와 조합되어 MCL을 치료할 수 있다.

- [0639] MCL을 치료하기 위한 대안적 접근법은 면역요법이다. 하나의 면역요법은 리톡시맙과 같은 모노클로날 항체를 사용한다. 또 다른 것은 개별 환자의 종양의 유전자 구성에 기반한 암 백신, 예컨대 GTOP-99를 사용한다.
- [0640] MCL을 치료하기 위한 변형된 접근법은 방사선면역요법이며, 여기서 모노클로날 항체는 방사성동위원소 입자, 예컨대 아이오딘-131 토시투모맙 (백사르®) 및 이트륨-90 이브리투모맙 티옥세탄 (제발린®)과 조합된다. 또 다른 예에서, 백사르®가 CHOP와의 순차적 치료에서 사용된다.
- [0641] MCL을 치료하기 위한 다른 접근법은 프로테아좀 억제제 예컨대 보르테조미 (벨케이드® 또는 PS-341)을 투여하거나, 또는 항혈관신생제 예컨대 탈리도미드를, 특히 리톡시맙과 조합하여 투여하는, 고-용량 화학요법과 결합된 자가 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0642] 또 다른 치료 접근법은 Bcl-2 단백질의 분해를 유발하고 화학요법에 대한 암 세포 감수성이 증가하는 약물, 예컨대 오블리메르센을 다른 화학요법제와 조합하여 투여하는 것이다.
- [0643] 추가의 치료 접근법은 세포 성장 및 심지어 세포 사멸의 억제를 유도할 수 있는 mTOR 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 비제한적 예는 리톡산®, 벨케이드®, 또는 다른 화학요법제와 조합한 시롤리무스, 템시롤리무스 (토리셀(TORISEL)®), CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (비미칼리십), 복스탈리십, GSK-2126458, 및 템시롤리무스이다.
- [0644] MCL에 대한 다른 최근 요법이 개시된 바 있다. 이러한 예는 플라보피리돌, 팔보시클립 (PD0332991), R-로스코비틴 (셀리시실립, CYC202), 스티틸 술폰, 오바토클락스 (GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL 사멸 수용체 DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스 (토리셀®, CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), BMS-345541, 쿠르쿠민, SAHA, 탈리도미드, 레날리도미드 (레블리미드®, CC-5013), 및 겔라나마이신 (17-AAG)를 포함한다.
- [0645] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 조합 요법: 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM)을 치료하는데 사용되는 치료제는 알데스류킨, 알렘투주맙, 알보시딕, 아미포스틴 3수화물, 아미노캄프토테신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항홍선세포 글로불린, 삼산화비스, 자가 인간 종양-유도된 HSPPC-96, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, 베타 알레틴, 보르테조미 (벨케이드®), 브리오스타틴 1, 부술판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카스포편진 아세테이트, CC-5103, 시스플라틴, 클로파라빈, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 데니류킨 디프티톡스, 텍사메타손, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신 히드로클로라이드, DT-PACE, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에프라투주맙 (hLL2- 항-CD22 인간화 항체), 에토포시드, 에베롤리무스, 펜레티니드, 필그라스티, 플루다라빈, 이포스파미드, 인툼-111 모노클로날 항체 MN-14, 아이오딘-131 토시투모맙, 이리노테칸 히드로클로라이드, 익사베필론, 림포카인-활성화된 킬러 세포, 멜팔란, 메스나, 메토크렉세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 모노클로날 항체 CD19 (예컨대 티사젠렉류셀-T, CART-19, CTL-019), 모노클로날 항체 CD20, 모텍사핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 벨라라빈, 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페그필그라스티, PEG화 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 펜토스타틴, 페리포신, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리톡시맙, 사르그라마스틴, 실데나필 시트레이트 (VIAGRA®), 심바스타틴, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 탈리도미드, 치료 동종 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 토시투모맙, 벨투주맙, 빈크리스틴 술페이트, 비노렐빈 디타르트레이트, 보리노스타트, WT1 126-134 펩티드 백신, WT-1 유사체 펩티드 백신, 이트륨-90 이브리투모맙 티옥세탄, 이트륨-90 인간화 에프라투주맙, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0646] WM을 치료하는데 사용된 치료 절차의 예는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 방사선 조사, 줄기 세포의 주입, 줄기 세포 지원을 갖는 골수 절제, 시험관내-처리된 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대 혈액 이식, 면역 효소법, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법, 및 비골수절제 동종 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0647] 미만성 대 B-세포 림프종 조합 요법: 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)을 치료하는데 사용되는 치료제는 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 항-CD20 모노클로날 항체, 에토포시드, 블레오마이신, WM에 대해 열거된 많은 작용제, 및 그의 임의의 조합, 예컨대 ICE 및 R-ICE를 포함한다.
- [0648] 만성 림프구성 백혈병 조합 요법: 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 치료하는데 사용되는 치료제의 예는 클로람부

실, 시클로포스파미드, 플루다라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맵, WM에 대해 열거된 많은 작용제, 및 조합 화학요법 및 화학면역요법을 포함하고, 하기 공통의 조합 요법을 포함한다: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, 및 FR.

- [0649] 골수섬유증 조합 요법: 골수섬유증 억제제는 헷지호그 억제제, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 및 티로신 키나제 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헷지호그 억제제의 비제한적 예는 사리데깁 및 비스모데깁이다. HDAC 억제제의 예는 프라시노스타트 및 파노비노스타트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 티로신 키나제 억제제의 비제한적 예는 레스타우르티닙, 보수티닙, 이마티닙, 길데리티닙, 라도티닙 및 카보잔티닙이다.
- [0650] 파다증식성 장애 조합 요법: 겐시타빈, nab-파클리탁셀, 및 겐시타빈/nab-파클리탁셀은 JAK 억제제 및/또는 PI3K δ 억제제과 사용되어 파다증식성 장애를 치료할 수 있다.
- [0651] 방광암 조합 요법: 방광암을 치료하는데 사용되는 치료제는 아테졸리주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 플루오로우라실 (5-FU), 겐시타빈, 이도스파미드, 인터페론 알파-2b, 메토틱세이트, 미토마이신, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 티오테파, 빈블라스틴, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0652] 유방암 조합 요법: 유방암을 치료하는데 사용되는 치료제는 알부민-결합 파클리탁셀, 아나스트로졸, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 폴베스트란트, 겐시타빈, 익사베필론, 라파티닙, 레트로졸, 메토틱세이트, 미톡산트론, 파클리탁셀, PEG화 리포솜 독소루비신, 페르투주맵, 타목시펜, 토레미펜, 트라스투주맵, 비노렐빈, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0653] 삼중 음성 유방암 조합 요법: 삼중 음성 유방암을 치료하는데 사용되는 치료제는 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 플루오로우라실, 파클리탁셀 및 그의 조합을 포함한다.
- [0654] 결장직장암 조합 요법: 결장직장암을 치료하는데 사용되는 치료제는 베바시주맵, 카페시타빈, 세툽시맵, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파니투무맵, 지브-아플리베르셉트 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0655] 거세-저항성 전립선암 조합 요법: 거세-저항성 전립선암을 치료하는데 사용되는 치료제는 아비라테론, 카바지탁셀, 도세탁셀, 엔잘루타미드, 프레드니손, 시푸류셀-T, 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0656] 식도 및 식도위 접합부 암 조합 요법: 식도 및 식도위 접합부 암을 치료하는데 사용되는 치료제는 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맵, 트라스투주맵 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0657] 위암 조합 요법: 위암을 치료하는데 사용되는 치료제는 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 미토마이신, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맵, 트라스투주맵 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0658] 두경부암 조합 요법: 두경부암을 치료하는데 사용되는 치료제는 아파티닙, 블레오마이신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 세툽시맵, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 겐시타빈, 히드록시우레아, 메토틱세이트, 니볼루맵, 파클리탁셀, 펌브롤리주맵, 비노렐빈 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0659] 간담도 암 조합 요법: 간담도 암을 치료하는데 사용되는 치료제는 카페시타빈, 시스플라틴, 플루오로피리미딘, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 옥살리플라틴, 소라페닙 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0660] 간세포성 암 조합 요법: 간세포성 암을 치료하는데 사용되는 치료제는 카페시타빈, 독소루비신, 겐시타빈, 소라페닙 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0661] 비소세포 폐암 조합 요법: 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하는데 사용되는 치료제는 아파티닙, 알부민-결합 파클리탁셀, 알렉티닙, 베바시주맵, 베바시주맵, 카보잔티닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙, 다브라페닙, 도세탁셀, 에를로티닙, 에토포시드, 겐시타빈, 니볼루맵, 파클리탁셀, 펌브롤리주맵, 페메트렉세드, 라무시루맵, 트라메티닙, 트라스투주맵, 반데타닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 비노렐빈 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0662] 소세포 폐암 조합 요법: 소세포 폐암 (SCLC)를 치료하는데 사용되는 치료제는 벤다무스틴, 카르보플라틴, 시스

플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 겐시타빈, 이필리무맙, 이리노테칸, 니볼루맙, 파클리탁셀, 테모졸로미드, 토포테칸, 빈크리스틴, 비노렐빈 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0663] 흑색종 조합 요법: 흑색종 암을 치료하는데 사용되는 치료제는 알부민 결합 파클리탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴, 코비메티닙, 다브라페닌, 다카르바진, IL-2, 이마티닙, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 니트로소우레아, 니볼루맙, 파클리탁셀, 팜브롤리주맙, 이필리무맙, 테모졸로미드, 트라메티닙, 베무라페닌, 빈블라스틴 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0664] 난소암 조합 요법: 난소암을 치료하는데 사용되는 치료제는 5-플루오로우라실, 알부민 결합 파클리탁셀, 알트레타민, 아나스트로졸, 베바시주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 겐시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 레트로졸, 류프롤리드 아세테이트, 리포솜 독소루비신, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파조파립, 페메트렉세드, 타목시펜, 토포테칸, 비노렐빈 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0665] 췌장암 조합 요법: 췌장암을 치료하는데 사용되는 치료제는 5-플루오로우라실, 알부민-경계 파클리탁셀, 카페시타빈, 시스플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 플루오로피리미딘, 겐시타빈, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0666] 신세포 암종 조합 요법: 신세포 암종을 치료하는데 사용되는 치료제는 악시티닙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 에를로티닙, 에베롤리무스, 레바티닙, 니볼루맙, 파조파립, 소라페닌, 수니티닙, 템시롤리무스 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0667] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 각각의 암의 치료에서 표준 관리와 조합하여 암을 치료하는데 유용하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 암 요법의 특정한 분야에서 주어진 날짜에서의 표준 관리 또는 주어진 암에 대한 표준 관리를 알고 있다.

[0668] 본 출원의 특정 실시양태는 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하거나 또는 사용한다. 1종 이상의 추가의 치료제는 암, 염증, 자가면역 질환 및/또는 관련 상태의 치료에 유용한 작용제일 수 있다. 1종 이상의 추가의 치료제는 화학요법제, 항혈관신생제, 항섬유화제, 항염증제, 면역조절제, 면역요법제, 치료 항체, 방사선요법제, 항신생물제, 항암제, 항증식제 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)은 화학요법제, 항혈관신생제, 항섬유화제, 항염증제, 면역조절제, 면역요법제, 치료 항체, 방사선요법제, 항신생물제 또는 항암제, 항증식제 또는 그의 임의의 조합과 함께 사용되거나 또는 그와 조합될 수 있다.

[0669] 한 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 추가의 항암제와 조합된 화학식 (I)의 화합물(들)은 항신생물제 또는 항암제, 항섬유화제, 항염증제 또는 면역조절제와 함께 사용되거나 또는 그와 조합될 수 있다.

[0670] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 또는 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체 및 적어도 1종의 추가의 항암제, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 암 또는 염증성 상태의 치료에서의 사용에 대한 지침서를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트 내의 지침서는 췌장암, 방광암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신암, 간세포성암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 식도암, 두경부암, 흑색종, 신경내분비암, CNS암, 뇌암, 골암, 연부 조직 육종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암 및 결장암으로부터 선택되는 암의 치료를 위한 제약 조성물의 사용에 관한 것이다.

[0671] 본 출원은 또한 1종 이상의 표준 요법, 예컨대 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술, 또는 그의 조합을 받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 대상체에게 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 투여 또는 공-투여하는 것을 포함한다. 따라서, 1종 이상의 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물(들) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 수술 또는 그의 조합의 투여 전에, 그 동안, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0672] 한 실시양태에서, 대상체는 (i) 적어도 1종의 화학요법 치료에 실질적으로 불응성이거나, 또는 (ii) 화학요법으로의 치료 후에 재발을 갖거나, 또는 (i) 및 (ii) 둘 다인 인간일 수 있다. 실시양태 중 일부에서, 대상체는

적어도 2종, 적어도 3종, 또는 적어도 4종의 화학요법 치료 (표준 또는 실험 화학요법 포함)에 불응성이다.

[0673] 한 실시양태에서, 대상체는 플루다라빈, 리툭시맙, 오비누투주맙, 알킬화제, 알렘투주맙 및 다른 화학요법 치료 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손); R-CHOP (리툭시맙-CHOP); 하이퍼CVAD (과분할 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토틱세이트, 시타라빈); R-하이퍼CVAD (리툭시맙-하이퍼CVAD); FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론); R-FCM (리툭시맙, 플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론); 보르테조미 및 리툭시맙; 템시롤리무스 및 리툭시맙; 템시롤리무스 및 벨케이드®; 아이오딘-131 토시투모맙 (백사르®) 및 CHOP; CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손); R-CVP (리툭시맙-CVP); ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드); R-ICE (리툭시맙-ICE); FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙); FR (플루다라빈, 리툭시맙); 및 D.T. PACE (텍사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 아드리아마이신(Adriamycin)®, 시클로포스파미드, 에토포시드)로부터 선택되는 적어도 1종, 적어도 2종, 적어도 3종 또는 적어도 4종의 화학요법 치료 (표준 또는 실험적 화학요법 포함)에 불응성이다.

[0674] 화학요법 치료의 다른 예 (표준 또는 실험 화학요법 포함)는 하기 기재된다. 또한, 특정 림프종의 치료가 문헌 [Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626; 및 Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294. Lymphoma incidence patterns in the United States is profiled in Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), p. 265-276]에 검토되어 있다.

[0675] 림프종 또는 백혈병을 치료하는 면역요법제의 예는 리툭시맙 (예컨대 리툭산), 알렘투주맙 (예컨대 캄파트, 맵 캄파트), 항-CD19 항체, 항-CD20 항체, 항-MN-14 항체, 항-TRAIL, 항-TRAIL DR4 및 DR5 항체, 항-CD74 항체, 아폴리주맙, 베바시주맙, CHIR-12.12, 에프라투주맙 (hLL2- 항-CD22 인간화 항체), 갈릭시맙, ha20, 이브리투모맙 티옥세탄, 루밀릭시맙, 밀라투주맙, 오파투무맙, PRO131921, SGN-40, WT-1 유사체 펩티드 백신, WT1 126-134 펩티드 백신, 토시투모맙, 자가 인간 종양-유래 HSPC-96 및 벨투주맙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 면역요법제는 개별 환자의 종양의 유전자 구성에 기초한 암 백신을 사용하는 것을 포함하며, 예컨대 림프종 백신의 예는 GTOP-99 (마이박스(MyVax)®)이다.

[0676] 림프종 또는 백혈병을 치료하기 위한 화학요법제의 예는 알테스류킨, 알보시딕, 안티네오플라스톤 AS2-1, 안티네오플라스톤 A10, 항홍선세포 글로불린, 아미포스틴 3수화물, 아미노캄프토테신, 삼산화비소, 베타 알레틴, Bcl-2 패밀리 단백질 억제제 ABT-263, BMS-345541, 보르테조미 (벨케이드®), 브리오스타틴 1, 부술판, 카르보플라틴, 캄파트-1H, CC-5103, 카르무스틴, 카스포핀진 아세테이트, 클로파라빈, 시스플라틴, 클라드리빈 (류스타린), 클로람부실 (류케란), 쿠르쿠민, 시클로스포린, 시클로포스파미드 (시톡산, 엔독산, 엔독사나, 시클로스틴), 시타라빈, 데니류킨 디프티톡스, 텍사메타손, DT PACE, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신 (아드리아마이신®, 아드리블라스틴), 독소루비신 히드로클로라이드, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에토포시드, 에베롤리무스 (RAD001), 펜레티나이드, 필그라스티م, 멜팔란, 메스나, 플라보피리돌, 플루다라빈 (플루다라), 겔다나마이신 (17-AAG), 이포스파미드, 이리노테칸 히드로클로라이드, 익사베필론, 레날리도미드 (레블리미드®, CC-5013), 림포카인-활성화 킬러 세포, 멜팔란, 메토틱세이트, 미톡산트론 히드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄, 미코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오블리메르센 (게나센스) 오바토클라크 (GX15-070), 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, PD0332991, PEG화 리포솜 독소루비신 히드로클로라이드, 페그필그라스티م, 펜트스타틴 (니펜트), 페리포신, 프레드니솔론, 프레드니손, R-로스코비틴 (셀리실립, CYC202), 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-12, 재조합 인터류킨-11, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 리툭시맙, 사르그라모스틴, 실테나필 시트레이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 스티릴 술폰, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 템시롤리무스 (CC1-779), 탈리도미드, 치료 동종 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 벨케이드® (보르테조미 또는 PS-341), 빈크리스틴 (온코빈), 빈크리스틴 술페이트, 비노렐빈 디타르테이트, 보리노스타트 (SAHA), 보리노스타트 및 FR (플루다라빈, 리툭시맙), CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손), CVP (시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), FCM (플루다라빈, 시클로포스파미드, 미톡산트론), FCR (플루다라빈, 시클로포스파미드, 리툭시맙), 하이퍼CVAD (과분할 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손, 메토틱세이트, 시타라빈), ICE (이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포시드), MCP (미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론), R-CHOP (리툭시맙 플러스 CHOP), R-CVP (리툭시맙 플러스 CVP), R-FCM (리툭시맙 플러스 FCM), R-ICE (리툭시맙-ICE), 및 R-MCP (리툭시맙-MCP)를 포함한다.

[0677] 일부 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 본원에 기재된 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 비제한적으로, 다카르바진 (DTIC) (임의로 다른 화학요법 약물, 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께);

DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스(Dartmouth) 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴 및 DTIC, 테모졸로미드 또는 예르보이(YERVOY)TM의 조합을 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 또한 흑색종의 치료에서 시토카인 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2, 및 종양 괴사 인자 (TNF)를 포함한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0678] 본원에 기재된 화합물은 또한 흑색종의 치료에서 백신 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 항흑색종 백신은, 일부 방식에서 바이러스에 의해 유발된 질환 예컨대 소아마비, 홍역 및 볼거리를 예방하는데 사용되는 항바이러스 백신과 유사하다. 항원으로 칭하는 약화된 흑색종 세포 또는 흑색종 세포의 일부가 신체의 면역계를 자극하여 흑색종 세포를 파괴하기 위해 환자에게 주사될 수 있다.

[0679] 팔 또는 하지에 국한되어 있는 흑색종은 예를 들어 고열 격리 사지 관류 기술을 사용하여 본 발명에 기재된 1종 이상의 화합물을 포함하는 작용제의 조합으로 치료할 수 있다. 이러한 치료 프로토콜은 수반된 사지의 순환을 신체의 나머지에서 일시적으로 분리하고, 사지에 공급되는 동맥 내로 고용량의 화학요법제를 주사하여, 중증 부작용을 유발할 수 있는 이들 용량에 내부 기관을 노출시키지 않으면서 종양 영역에 고용량을 제공한다. 통상적으로 유체는 102°F 내지 104°F로 가온된다. 뱀팔란은 이러한 화학요법 절차에 가장 자주 사용되는 약물이다. 이는 종양 괴사 인자 (TNF)로 불리는 또 다른 작용제와 함께 및 임의로 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와 조합하여 제공될 수 있다.

[0680] 치유적 치료는 줄기 세포 이식 또는 치료와 함께 상기 언급된 요법 중 임의의 것으로 보충될 수 있거나, 또는 그와 조합될 수 있다. 변형된 접근법의 한 예는 방사선면역요법이며, 여기서 모노클로날 항체는 방사성동위원소 입자, 예컨대 인듐 In 111, 이트륨 Y 90, 아이오딘 I-131과 조합된다. 조합 요법의 예는 아이오딘-131 토시투모맵 (백사르®), 이트륨-90 이브리투모맵 티옥세탄 (제발린(Zevalin)®), CHOP를 사용한 백사르®를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0681] 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 사용한 치료와 조합하는데 유용한 다른 치료 절차는 말초 혈액 줄기 세포 이식, 자가 조혈 줄기 세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 요법, 생물학적 요법, 효소 억제제 요법, 전신 방사선 조사, 줄기 세포 주입, 줄기 세포 지원 하의 골수 절제, 시험관내-처리된 말초 혈액 줄기 세포 이식, 제대 혈액 이식, 면역효소 기술, 약리학적 연구, 저-LET 코발트-60 감마선 요법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 요법, 및 비골수절제 동종 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0682] 일부 실시양태에서, 본 출원은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 MMP9 결합 단백질 및/또는 1종 이상의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 MMP9 결합 단백질, 1종 이상의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체 및 항-MMP9 항체 AB0045를 포함한다.

[0683] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 항-MMP9 항체 AB0045, 면역조절제인 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 항-MMP9 항체 AB0045, 항염증제인 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체, 항-MMP9 항체 AB0045, 항신생물제 또는 항암제인 적어도 1종의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함한다. 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와의 조합 치료에 유용한 MMP9 화합물은 마리마스타트 (BB-2516), 시페마스타트 (Ro 32-3555) 및 W02012/027721 (길리아드 바이올로지스)에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0684] 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 면역 조절제, 예를 들어, 면역자극제 또는 면역억제제이다. 특정의 다른 실시양태에서, 면역 조절제는 CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 및/또는 PD-1 경로를 포함한 면역 체크포인트의 기능을 변경시킬 수 있는 작용제이다. 다른 실시양태에서, 면역 조절제

는 면역 체크포인트 조절제이다. 예시적인 면역 체크포인트 조절제는 항-CTLA-4 항체 (예를 들어, 이필리무맙), 항-LAG-3 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-Tim3 항체, 항-BTLA 항체, 항-KIR 항체, 항-A2aR 항체, 항 CD200 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CD28 항체, 항-CD80 또는 -CD86 항체, 항-B7RP1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-HVEM 항체, 항-CD137 또는 -CD137L 항체, 항-OX40 또는 -OX40L 항체, 항-CD40 또는 -CD40L 항체, 항-GAL9 항체, 항-IL-10 항체 및 A2aR 약물을 포함한다. 특정의 이러한 면역 경로 유전자 산물의 경우, 이러한 유전자 산물의 길항제 또는 효능제의 사용이 고려되며, 이러한 유전자 산물의 소분자 조절제의 사용도 고려된다. 한 실시양태에서, 면역 조절제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역 조절제는 시토카인 매개 신호전달 경로에서의 매개체의 기능을 변경시킬 수 있는 작용제를 포함한다.

[0685] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 요법 또는 항암제는 암 유전자 요법 또는 세포 요법이다. 암 유전자 요법 및 세포 요법은 돌연변이되거나 변경된 유전자를 대체하도록 암 세포 내로의 정상 유전자의 삽입; 돌연변이된 유전자를 침묵시키는 유전자 변형; 암 세포에 대한 면역 반응을 증진시키도록 환자 자신의 면역계의 대부분을 대체하거나, 또는 암 세포를 사멸시키거나 또는 암 세포를 찾아 사멸시키는 환자 자신의 면역계 (T 세포 또는 자연 킬러 세포)를 활성화시키도록 설계된 면역 세포의 주입을 포함하는, 직접적으로 암 세포를 사멸시키는 유전적 접근법; 암에 대한 내인적 면역 반응성을 추가로 변경하기 위해 세포 활성을 변형시키는 유전적 접근법을 포함한다. 비제한적 예는 알겐판투셀-L (2개의 채장 세포주), 시푸류셀-T, 유전자 p53의 SGT-53 리포솜 나노전달 (scL); T-세포 요법, 예컨대 CD19 CAR-T 티사렉렐루셀-T (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, 악시캅 타진 실로류셀 (KTE-C19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; 활성화된 동종 자연 킬러 세포 CND0-109-AANK, FATE-NK100, LFU-835 조절 줄기 세포이다.

[0686] 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 종양은 항원예의 만성 노출로부터 발생하고 억제 수용체의 상향조절을 특징으로 하는 메카니즘 (T-세포 소진으로 공지됨)을 이용함으로써 면역계를 파괴한다. 이들 억제 수용체는 비제어된 면역 반응을 막기 위해 면역 체크포인트로서의 역할을 한다.

[0687] PD-1 및 공동-억제 수용체 예컨대 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4, B 및 T 림프구 감쇠자 (BTLA; CD272), T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신 도메인-3 (Tim-3), 림프구 활성화 유전자-3 (Lag-3; CD223), 및 다른 것들은 종종 체크포인트 조절제로서 지칭된다. 이들은 세포 주기 진행 및 다른 세포내 신호전달 과정이 세포의 정보에 기초하여 진행되어야 하는지에 영향을 미치는 분자 결정기로서 작용한다.

[0688] T-세포 수용체 (TCR)를 통한 특정 항원 인식 이외에, T-세포 활성화는 공동자극 수용체에 의해 제공된 양성 및 음성 신호의 균형을 통해 조절된다. 이들 표면 단백질은 전형적으로 TNF 수용체 또는 B7 슈퍼패밀리의 구성원이다. 공동-자극 분자를 활성화시키고 음성 공동-자극 분자에 대한 항체를 차단하는 것에 대해 지시된 효능작용 항체는 종양 파괴를 촉진하기 위해 T-세포 자극을 증진시킬 수 있다.

[0689] 55-kD 유형 1 막횡단 단백질인 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1 또는 CD279)은 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리 구성원 CD28, CTLA-4, 유도성 공동-자극제 (ICOS), 및 BTLA를 포함하는 T 세포 공동-자극 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. PD-1은 활성화된 T 세포 및 B 세포 상에 고도로 발현된다. PD-1 발현은 또한 가변 수준의 발현을 갖는 기억 T-세포 하위세트 상에서 검출될 수 있다. PD-1에 특이적인 2종의 리간드가 확인되었다: 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1, B7-H1 또는 CD274로도 공지됨) 및 PD-L2 (B7-DC 또는 CD273로도 공지됨). PD-L1 및 PD-L2는 마우스 및 인간 시스템 둘 다에서 PD-1에 결합시 T 세포 활성화를 하향-조절하는 것으로 나타났다 (Okazaki et al., Int. Immunol., 2007; 19: 813-824). PD-1과 그의 리간드, PD-L1 및 PD-L2 (이들은 항원-제시 세포 (APC) 및 수지상 세포 (DC) 상에 발현됨)의 상호작용은 음성 조절 자극을 전송하여 활성화된 T 세포 면역 반응을 하향-조절한다. PD-1의 차단은 이러한 음성 신호를 억제하고 T 세포 반응을 증폭시킨다. 수많은 연구는 암 미세환경이 PD-L1/PD-1 신호전달 경로를 조작하고, PD-L1 발현의 유도가 암에 대한 면역 반응의 억제와 연관되어 암 진행 및 전이를 허용한다는 것을 나타낸다. PD-L1/ PD-1 신호전달 경로는 여러 이유로 암 면역 회피의 주요 메카니즘이다. 이 경로는 말초에서 발견되는 활성화된 T 이펙터 세포의 면역 반응의 음성 조절에 수반된다. PD-L1은 암 미세환경에서 상향-조절되고, PD-1은 또한 활성화된 종양 침윤 T 세포 상에서 상향-조절되어 가능하게는 억제의 악순환을 강화시킨다. 이 경로는 또한 양방향 신호전달을 통한 선천성 및 적응성 면역 조절 둘 다에 복잡하게 수반된다. 이들 인자는 PD-1/PD-L1 복합체를 암이 면역 반응을 조작하고 그 자체의 진행을 촉진할 수 있는 중심점이 되게 한다.

[0690] 임상 시험에서 실험될 제1 면역-체크포인트 억제제는 이필리무맙 (예르보이, 브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-

Myers Squibb))인 CTLA-4 mAb이다. 또한, CTLA-4는 PD-1, BTLA, TIM-3, 및 T 세포 활성화의 V-도메인 이뮤노글로불린 억제자 (VISTA)를 또한 포함하는 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리에 속한다. 항-CTLA-4 mAb는 나이브 세포 및 항원-경험 세포 둘 다로부터의 "브레이크(break)"를 제거하는 강력한 체크포인트 억제제이다.

[0691] 요법은 CD8+ T 세포의 항종양 기능을 증진시키고, CD8+ T 세포 대 Foxp3+ T 조절 세포의 비를 증가시키고, T 조절 세포의 억제 기능을 억제한다. TIM-3은 소진된 CD8+ T 세포에 의해 발현되는 또 다른 중요한 억제 수용체로서 확인되었다. 암의 마우스 모델에서, 가장 기능장애성인 종양-침윤 CD8+ T 세포는 실제로 PD-1 및 LAG-3을 공동-발현하는 것으로 밝혀졌다. LAG-3은 이펙터 T-세포 기능을 제한하고 T 조절 세포의 억제 활성을 증진시키도록 작용하는 또 다른 최근에 확인된 억제 수용체이다. 최근에 PD-1 및 LAG-3은 마우스에서의 종양-침윤 T 세포에 의해 광범위하게 공동-발현되고, PD-1 및 LAG-3의 조합된 차단은 암의 마우스 모델에서 강력한 상승작용적 항종양 면역 반응을 촉발하는 것으로 밝혀졌다.

[0692] 따라서 한 실시양태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 추가의 면역 체크포인트 억제제와 조합된 본원에 개시된 화학식 (I)의 면역 체크포인트 억제제의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료 또는 예방하기 위한, 1종 이상의 추가의 면역 체크포인트 억제제 및 항-MMP9 항체 또는 그의 항원 결합 단편과 조합된 본원에 개시된 화학식 (I)의 면역 체크포인트 억제제의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체 또는 항 PD-1/PD-L1 상호작용 억제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 B7-H1 항체, BMS 936559 항체, MPDL3280A (아테졸리주맵) 항체, MEDI-4736 항체, MSB0010718C 항체 또는 그의 조합일 수 있다. 또 다른 실시양태에 따르면, 항-PD-1 항체는 니볼루맵 항체, 펌브롤리주맵 항체, 피딜리주맵 항체 또는 그의 조합일 수 있다.

[0693] 또한, PD-1은 또한 PD-L2-IgG 재조합 융합 단백질인 AMP-224에 의해 표적화될 수 있다. 면역 반응에서의 억제 경로의 추가의 길항제는 가용성 LAG-3 Ig 융합 단백질 및 MHC 부류 II 효능제인 IMP321을 포함하며, 이는 종양에 대한 면역 반응을 증가시키는데 사용된다. 리틀루맵은 KIR 수용체에 대한 길항제이고, BMS 986016은 LAG3의 길항제이다. TIM-3-갈렉틴-9 경로는 또한 체크포인트 억제제에 대한 유망한 표적인 또 다른 억제 체크포인트 경로이다. RX518은 조절 T 세포, 이펙터 T 세포, B 세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 및 활성화된 수지상 세포를 포함한 다중 유형의 면역 세포의 표면 상에 발현되는 TNF 수용체 슈퍼패밀리의 구성원인 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체 (GITR)를 표적화하고 그를 활성화시킨다. 따라서, 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 IMP321, 리틀루맵 및/또는 BMS 986016과 조합하여 사용될 수 있다.

[0694] 본원에 기재된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 니볼루맵 /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, 완전 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체; 피딜리주맵 (MDV9300/CT-011), 인간화 IgG1 모노클로날 항체; 펌브롤리주맵 (MK-3475/ 펌브롤리주맵 /람브롤리주맵), 인간화 모노클로날 IgG4 항체; 두르발루맵 (MEDI-4736) 및 아테졸리주맵. 본원에 기재된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아벨루맵; BMS-936559, 완전 인간 IgG4 항체; 아테졸리주맵 (MPDL3280A/RG-7446), 인간 모노클로날 항체; MEDI4736; MSB0010718C, 및 MDX1105-01.

[0695] 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 그를 필요로 하는 환자에게 항-PD-1 항체 니볼루맵, 펌브롤리주맵 및/또는 피딜리주맵과 조합하여 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와의 조합 치료에 유용한 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, 아테졸리주맵 또는 아벨루맵이다. 한 실시양태에서, 면역 조절제는 면역 체크포인트 경로를 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 면역 체크포인트 경로는 CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 및 PD-1로부터 선택된다. 본원에 기재된 조성물 및 방법에서 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체 이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체와 조합하여 사용될 수 있는 추가의 항체는 각각 미국 특허 번호 8,008,449 및 7,943,743에 각각 개시된 항-PD-1 및 항-PD-L1 항체를 포함한다.

[0696] 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 항염증제이다. 특정의 다른 실시양태에서, 항염증제는 종양 괴사 인자 알파 (TNF- α) 억제제이다. 본원에 사용된 용어 "TNF 알파", "TNF- α " 및 "TNF α "는 상호교환가능하다. TNF- α 는 주로 대식세포에 의해, 그러나 또한 림프성 세포, 비만 세포, 내피 세포, 심근세포, 지방 조직, 섬유모세포 및 뉴런 조직을 포함한 다양한 다른 세포 유형에 의해 분비되는 염증유발 시토카인이다. TNF- α 는 또한 혈청에서의 내독소-유도된 인자, 카렉틴, 및 분화 유도 인자로서 공지되어 있다. 종양 괴사 인자 (TNF) 패밀리는 TNF 알파, TNF 베타, CD40 리간드 (CD40L), Fas 리간드 (FasL), TNF-관련 아픔토시

스 유도 리간드 (TRAIL), 및 LIGHT (림프독소에 대해 상동이고, 유도성 발현을 나타내고, T 림프구에 의해 발현된 수용체인 HVEM에 대해 HSV 당단백질 D와 경쟁함)를 포함하며, 가장 중요한 시토카인 중 일부는 다른 생리학적 과정 중에서도 전신 염증, 종양 용해, 아포토시스 및 급성기 반응의 개시에 수반된다.

[0697] 본원에 개시된 화합물(들)과 조합하여 사용되는 경우에 상기 치료제는 예를 들어, 언급된 매뉴얼, 예를 들어, 의사 처방 참고집에서 지시된 양 또는 검증된 관리 제공자, 즉, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일반적으로 공지된 양으로 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 화학식 (I)의 화합물(들)의 투여 이전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 특정의 다른 치료제는 이에 적용가능한 경우 단일 제제 또는 키트로 조합될 수 있다. 예를 들어, 정제, 캡슐 또는 액체 제제는 하나의 고정된 또는 조합된 용량 제제 또는 요법으로 다른 정제, 캡슐 또는 액체 제제와 조합될 수 있다. 다른 조합이 개별적으로, 동시에 또는 달리 제공될 수 있다.

[0698] HBV에 대한 조합 요법

[0699] 특정 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 감염에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 인간에게 치료 유효량의 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 HBV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0700] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 HBV 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 HBV 감염을 치료하는데 적합한 치료 유효량의 1종 이상 (예를 들어 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, HBV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0701] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1, 2, 3, 4종 이상의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/거나, 그들은 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0702] HBV 조합 요법의 투여

[0703] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물이 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되는 경우에, 조성물의 성분은 동시 또는 순차 요법으로서 투여된다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0704] 본원의 개시된 화합물의 1종 이상의 추가의 치료제와의 공-투여는 일반적으로 각각의 작용제의 치료 유효량이 환자의 체내에 존재하도록 하는 본원에 개시된 화합물 및 1종 이상의 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다.

[0705] 공-투여는 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 투여량의 투여 전 또는 후의 본원에 개시된 화합물의 단위 투여량의 투여를 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제의 투여의 수초, 수분, 또는 수시간 내에 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 내에 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수초 또는 수분 내에 본원에 개시된 화합물의 단위 용량

이 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수시간 (예를 들어, 1-12시간)의 기간 후에, 본원에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.

[0706] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1종 이상의 추가의 치료제와 환자예의 동시 투여를 위한 단일 투여 형태로, 예를 들어 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로서 조합된다.

[0707] 특정 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 정제로서 제제화되며, 이는 B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 정제는 B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0708] 특정 실시양태에서, 이러한 정제는 1일 1회 투여에 적합하다.

[0709] 본원에 기재된 화합물은 화학요법제, 면역조절제, 면역요법제, 치료 항체, 치료 백신, 이중특이적 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmaB®, 텐드Ab®, Fab 유도체), 항체-약물 접합체 (ADC), 유전자 변형제 또는 유전자 편집제 (예컨대 CRISPR Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 귀소 엔도뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 요법 예컨대 CAR-T (키메라 항원 수용체 T-세포), 및 TCR-T (조작된 T 세포 수용체) 작용제 또는 그의 임의의 조합 중 1종 이상과 함께 사용되거나 또는 그와 조합될 수 있다.

[0710] 상기 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-HBV 작용제일 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는 HBV 조합 약물, B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하기 위한 다른 약물, 3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 바이러스 mRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 아포지단백질 A1 조절제, 아르기나제 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CD137 억제제, CD160 억제제, CD305 억제제, CD4 효능제 및 조절제, HBcAg을 표적화하는 화합물, B형 간염 코어 항원 (HBcAg)을 표적화하는 화합물, 공유 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 시클로필린 억제제, 시토카인, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, 엔도뉴클레아제 조절제, 후성적 변형제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, 유전자 변형제 또는 편집제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 항체, HBV DNA 폴리머라제 억제제, HBV 복제 억제제, HBV RNase 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, HBx 억제제, B형 간염 대형 외피 단백질 조절제, B형 간염 대형 외피 단백질 자극제, B형 간염 구조 단백질 조절제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 조절 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, B형 간염 바이러스 복제 억제제, 간염 바이러스 구조 단백질 억제제, HIV-1 리버스 트랜스크립타제 억제제, 히알루로니다제 억제제, IAP 억제제, IL-2 효능제, IL-7 효능제, 이뮤노글로불린 효능제, 이뮤노글로불린 G 조절제, 면역조절제, 인돌아민-2, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, 인터페론 효능제, 인터페론 알파 1 리간드, 인터페론 알파 2 리간드, 인터페론 알파 5 리간드 조절제, 인터페론 알파 리간드, 인터페론 알파 리간드 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 인터페론 베타 리간드, 인터페론 리간드, 인터페론 수용체 조절제, 인터류킨-2 리간드, ipi4 억제제, 리신 데메틸라제 억제제, 히스톤 데메틸라제 억제제, KDM5 억제제, KDM1 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 마이크로RNA (miRNA) 유전자 요법제, Ax1의 조절제, B7-H3의 조절제, B7-H4의 조절제, CD160의 조절제, CD161의 조절제, CD27의 조절제, CD47의 조절제, CD70의 조절제, GITR의 조절제, HEVEM의 조절제, ICOS의 조절제, Mer의 조절제, NKG2A의 조절제, NKG2D의 조절제, OX40의 조절제, SIRP알파의 조절제, TIGIT의 조절제, Tim-4의 조절제, Tyro의 조절제, Na⁺-타우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드 (NTCP) 억제제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, NOD2 유전자 자극제, 핵단백질 억제제, 핵단백질 조절제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 램다, 펩티딜프롤릴 이소머라제 억제제, 포스파티딜이노시톨-3 키나제 (PI3K) 억제제, 재조합 스캐빈저 수용체 A (SRA) 단백질, 재조합 티모신 알파-1, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, 리버스 트랜스크립타제 억제제, 리보뉴클레아제 억제제, RNA DNA 폴리머라제 억제제, 짧은 간섭 RNA (siRNA), 짧은 합성 헤어핀 RNA (sshRNA), SLC10A1 유전자 억제제, SMAC 모방제, Src 티로신 키나제 억제제, 인터페론 유전자의 자극제 (STING) 효능제, NOD1의 자극제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조절제, 티모신 효능제, 티모신 알파 1 리간드, Tim-3 억제제, TLR-3 효능제, TLR-7 효능제, TLR-9 효능제, TLR9 유전자 자극제, 톨-유사 수용체 (TLR) 조절제, 바이러스 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0711] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 1종 이상의 항-HCV 작용제, 예컨대 NS5A

억제제, NS5B 억제제, NS3 억제제 또는 그의 조합과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, B형 간염 바이러스 (HBV)의 치료를 필요로 하는 환자에서 B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0712] 일부 실시양태에서, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 NS5A 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, NS5A 억제제는 레디파스비르 또는 벨파타스비르이다. 일부 실시양태에서, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 본원에 기재된 유효량의 화합물을 유효량의 NS5B 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, NS5B 억제제는 소포스부비르 또는 메리시타빈이다. 일부 실시양태에서, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염의 치료를 필요로 하는 인간에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 NS3 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, NS3 억제제는 복실라프레비르이다.

[0713] 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 NS5A 억제제 및 유효량의 NS5B 억제제를 둘 다의 유효량으로 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, NS5A 억제제는 레디파스비르이고 NS5B 억제제는 소포스부비르이다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 NS5A 억제제 및 NS5B 억제제의 고정 용량 조합물과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 레디파스비르 및 소포스부비르의 고정 용량 조합물 (예를 들어, 레디파스비르 90 mg/소포스부비르 400 mg)과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 하르보니(HARVONI)®와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 벨파타스비르 및 소포스부비르의 고정 용량 조합물 (예를 들어, 벨파타스비르 100 mg/소포스부비르 400 mg)과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 엠플루사(EPCLUSA)®와 조합하여 투여한다.

[0714] 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 NS5A 억제제 및 유효량의 NS5B 억제제 둘 다의 유효량과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, NS5A 억제제는 레디파스비르이고 NS5B 억제제는 소포스부비르이다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 NS5A 억제제 및 NS5B 억제제의 고정 용량 조합물과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 레디파스비르 및 소포스부비르의 고정 용량 조합물 (예를 들어, 레디파스비르 90 mg/소포스부비르 400 mg)과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 하르보니®와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 벨파타스비르 및 소포스부비르의 고정 용량 조합물 (예를 들어, 벨파타스비르 100 mg/소포스부비르 400 mg)과 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 표 1A 및 표 1B의 화합물을 유효량의 엠플루사®와 조합하여 투여한다.

[0715] 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 유효량의 NS5A 억제제 및 유효량의 NS5B 억제제를 둘 다의 유효량으로 조합하여, 및 임의로 NS3 억제제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물을 유효량의 소포스부비르, 벨파타스비르, 및 복실라프레비르 (예를 들어, 소포스부비르 400 mg/벨파타스비르 100 mg/복실라프레비르 100 mg)와 조합하여 투여한다. 일부 실시양태에서, 환자에게 유효량의 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 표 1A 및 표 1B의 화합물)을 유효량의 보세비(VOSEVI)™와 조합하여 투여한다.

[0716] 특정 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하는데 유용한 1종 이상의 다른 화합물을 임의로 함유할 수 있는 정제로서 제제화된다. 특정 실시양태에서, 정제는 B형 간염 바이러스 (HBV)를 치료하기 위한 또 다른 활성 성분, 예컨대 3-디옥시게나제 (IDO) 억제제, 아포지단백질 A1 조정제, 아르기나제 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, CCR2 케모카인 길항제, CD137 억제제, CD160 억제제, CD305 억제제, CD4 효능제 및 조정제, HBcAg을 표적화하는 화합물, B형 간염 코어 항원 (HBcAg)을 표적화하는 화합물, 코어 단백질 알로스테릭 조정제, 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 시클로필린 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ip14) 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, 엔도뉴클레아제 조정제, 후성적 변형제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV DNA 폴리머라제 억제제, HBV 복제 억제제, HBV RNase 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, HBx 억제제, B형 간염 대형 외피 단백질 조정제, B형 간염 대형 외피 단백질 자극제, B형 간염 구조 단백질 조정제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 분비 또는 조립 억제제, B형 간염 바이

러스 E 항원 억제제, B형 간염 바이러스 복제 억제제, 간염 바이러스 구조 단백질 억제제, HIV-1 리버스 트랜스 크립타제 억제제, 히알루로니다제 억제제, IAP 억제제, IL-2 효능제, IL-7 효능제, 면역조절제, 인돌아민-2 억제제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, 인터류킨-2 리간드, ipi4 억제제, 리신 데메틸라제 억제제, 히스톤 데메틸라제 억제제, KDM1 억제제, KDM5 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, Ax1의 조절제, B7-H3의 조절제, B7-H4의 조절제, CD160의 조절제, CD161의 조절제, CD27의 조절제, CD47의 조절제, CD70의 조절제, GTR의 조절제, HEVEM의 조절제, ICOS의 조절제, Mer의 조절제, NKG2A의 조절제, NKG2D의 조절제, OX40의 조절제, SIRP알파의 조절제, TIGIT의 조절제, Tim-4의 조절제, Tyro의 조절제, Na⁺-타우로콜레이트 공동수송 폴리펩티드 (NTCP) 억제제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, NOD2 유전자 자극제, 핵단백질 억제제, 핵단백질 조절제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 펩타이드폴리 이소머라제 억제제, 포스포타디노시톨-3 키나제 (PI3K) 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, 리버스 트랜스크립타제 억제제, 리보뉴클레아제 억제제, RNA DNA 폴리머라제 억제제, SLC10A1 유전자 억제제, SMAC 모방제, Src 티로신 키나제 억제제, 인터페론 유전자의 자극제 (STING) 효능제, NOD1의 자극제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조절제, 티모신 효능제, 티모신 알파 1 리간드, Tim-3 억제제, TLR3 효능제, TLR7 효능제, TLR9 효능제, TLR9 유전자 자극제, 톨-유사 수용체 (TLR) 조절제, 바이러스 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0717] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 B형 간염 바이러스 (HBV) 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 폴리머라제 억제제, 면역조절제 톨-유사 수용체 (TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제, 시클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA (siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, HBV E 항원 억제제, 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 효능제, HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스포타디노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나제 억제제, 및 다른 HBV 약물로부터 선택되는 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 추가의 치료제와 조합된다.

[0718] HBV 조합 약물

[0719] HBV의 치료를 위한 조합 약물의 예는 트루바다(TRUVADA®) (테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); ABX-203, 라미부딘, 및 PEG-IFN-알파; ABX-203 아테포비르, 및 PEG-IFN알파; 및 INO-1800 (INO-9112 및 RG7944)을 포함한다.

[0720] 다른 HBV 약물

[0721] HBV의 치료를 위한 다른 약물의 예는 알파-히드록시트로폴론, 암독소비르, 베타-히드록시시토신 뉴클레오시드, AL-034, CCC-0975, 엘부시타빈, 에제티미브, 시클로스포린 A, 겐티오피크린 (겐티오피크로시드), JNJ-56136379, 니타족사니드, 비리나판트, NJK14047, NOV-205 (몰락산, BAM-205), 올리고티드, 미보틸레이트, 페론, GST-HG-131, 레바미솔, 카 슈 닝, 알로페론, WS-007, Y-101 (티 켄 타이), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-인터-014, 올레아놀산, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, 헤프바르나, IBPB-006IA, 헤푸 인펜, 다스클로스터 0014-01, ISA-204, 지안간타이 (간시캉), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, 피크로시드, 다스클로스터-0039, 헤폴란타이, IMB-2613, TCM-800B, 환원 클루타티온, RO-6864018, RG-7834, UB-551, 및 ZH-2N, 및 US20150210682, (로슈(Roche)), US 2016/0122344 (로슈), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (로슈), WO16128335A1 (로슈), WO16120186A1 (로슈), US2016237090A (로슈), WO16107833A1 (로슈), WO16107832A1 (로슈), US2016176899A (로슈), WO16102438A1 (로슈), WO16012470A1 (로슈), US2016220586A (로슈), 및 US2015031687A (로슈)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0722] HBV 백신

[0723] HBV 백신은 예방 및 치료 백신 둘 다를 포함한다. HBV 예방 백신의 예는 박셀리스, 핵사심, 헤플리사브, 모스 퀴릭스, DTwP-HBV 백신, 바이오-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), DTwP-Hepb-Hib-IPV 백신, 헤베르 펜타 L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, 테트라브헤이, B형 간염 예방 백신 (애드박스 슈퍼 D), 헤파트롤 -07, GSK-223192A, 엔게릭스 비(ENGERIX B)®, 제조합 B형 간염 백신 (근육내, 캉타이 바이올로지칼 프로덕츠 (Kangtai Biological Products)), 제조합 B형 간염 백신 (한세놀라 폴리모르파 효모, 근육내, 휴알란 바이오로

지칼 엔지니어링(Hualan Biological Engineering)), 재조합 B형 간염 표면 항원 백신, 비뮤젠, 유포라박, 유트라박, 안릭스-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, 인판릭스-DTaP-IPV-Hep B-Hib, 펜타바이오 백신 DTP-HB-Hib, 콤팩 4, 트윈릭스, 유박스-B, 트리탄릭스 HB, 인판릭스 Hep B, 콤팩스, DTP-Hib-HBV 백신, DTP-HBV 백신, 이 타이, 헤베르바이오박 HB, 트리박 HB, 게르박스, DTwP-Hep B-Hib 백신, 빌리브, 헤파박스-진, 슈퍼박스, 콤팩5, 산박-B, 헤브술린, 레콤비박스 HB, 레박 B mcf, 레박 B+, 펜드릭스, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, 산5, 산6, rhHBsAG 백신, HBI 5가 백신, LBVD, 인판릭스 핵사, 및 DTaP-rHB-Hib 백신을 포함한다.

[0724] HBV 치료 백신의 예는 HBsAg-HBIG 복합체, ARB-1598, 바이오-Hep-B, 나스박, abi-HB (정맥내), ABX-203, 테트라브헤이, GX-110E, GS-4774, 캡티드 백신 (엡실론PA-44), 헤파트롤-07, 나스박 (나스테랍), IMP-321, 베박, 레박 B mcf, 레박 B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, 알트라HepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/항원 백신, 메가-CD40L-보조 백신, HepB-v, RG7944 (INO-1800), 재조합 VLP-기반 치료 백신 (HBV 감염, VLP 바이오테크(VLP Biotech)), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, 크론백-B, TG-1050, 및 Lm HBV를 포함한다.

[0725] HBV DNA 폴리머라제 억제제

[0726] HBV DNA 폴리머라제 억제제의 예는 아테포비르 (헵세라(HEPSERA)®), 엠트리시타빈 (엠트리바(EMTRIVA)®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드(VIREAD)®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디피복실, 테노포비르 디피복실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르, CMX-157, 베시포비르, 엔테카비르 (바라클루드(BARACLUDE)®), 엔테카비르 말레에이트, 텔비부딘 (타이제카(TYZEKA)®), 프라데포비르, 클레부딘, 리바비린, 라미부딘 (에피비르(EPIVIR)-HBV®), 포스파지드, 팜시클로비르, 푸솔린, 메타카비르, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, 테노포비르 디소프록실 아스파르테이트, 테노포비르 디소프록실 오로테이트 및 HS-10234를 포함한다.

[0727] 면역조절제

[0728] 면역조절제의 예는 린타톨리모드, 이미돌 히드로클로라이드, 인가론, 데르마비르, 플라케닐 (히드록시클로로퀸), 프로류진, 히드록시우레아, 미코페놀레이트 모페틸 (MPA) 및 그의 에스테르 유도체 미코페놀레이트 모페틸 (MMF), WF-10, 리바비린, IL-12, INO-9112, 중합체 폴리에틸렌이민 (PEI), 계폰, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649 및 IR-103을 포함한다.

[0729] 툴-유사 수용체 (TLR) 조절제

[0730] TLR 조절제는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, 및 TLR13의 조절제를 포함한다. TLR3 조절제의 예는 린타톨리모드, 폴리-ICLC, 리복손(RIBOXON)®, 아폭심, 리복심(RIBOXIM)®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, GS-9688 및 ND-1.1을 포함한다.

[0731] TLR7 조절제의 예는 GS-9620, GSK-2245035, 이미퀴모드, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, 림톱, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854, 및 US20100143301 (길리아드 사이언시스), US20110098248 (길리아드 사이언시스), 및 US20090047249 (길리아드 사이언시스)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0732] TLR8 조절제의 예는 모톨리모드, 레시퀴모드, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, 및 US20140045849 (얀센(Janssen)), US20140073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), US20140350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), US20080234251 (어레이 바이오파마(Array Biopharma)), US20080306050 (어레이 바이오파마), US20100029585 (벤티알엑스 파마(Ventirx Pharma)), US20110092485 (벤티알엑스 파마), US20110118235 (벤티알엑스 파마), US20120082658 (벤티알엑스 파마), US20120219615 (벤티알엑스 파마), US20140066432 (벤티알엑스 파마), US20140088085 (벤티알엑스 파마), US20140275167 (노비라 테라퓨틱스(노비라 Therapeutics)), 및 US20130251673 (노비라 테라퓨틱스)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0733] TLR9 조절제의 예는 BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레프톨리모드 (MGN-1703), 리테니모드, 및 CYT-003-QbG10을 포함한다.

[0734] 인터페론 알파 수용체 리간드

- [0735] 인터페론 알파 수용체 리간드의 예는 인터페론 알파-2b (인트론 A(INTRON A)®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스(PEGASYS)®), PEG화 인터페론 알파-1b, 인터페론 알파 1b (하프젠(HAPGEN)®), 벨도나, 인프라두르, 로페론-A, YPEG-인터페론 알파-2a (YPEG-rhIFN알파-2a), P-1101, 알게론, 알파로나, 인가론 (인터페론 감마), rSIFN-co (재조합 슈퍼 화합물 인터페론), Y페그인터페론 알파-2b (YPEG-rhIFN알파-2b), MOR-22, 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론(INTRON)®), 바이오페론, 노바페론, 인튜태그 (인페론), 멀티페론(MULTIFERON)®, 인터페론 알파-n1 (휴모페론(HUMOFERON)®), 인터페론 베타-1a (아보넥스(AVONEX)®), 샤페론, 인터페론 알파-2b (Axxo), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네릭 파마(BioGeneric Pharma)), 인터페론-알파 2 (CJ), 라페로늄, 비페그, 블라우페론-A, 블라우페론-B, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 레보러토리오스 바이오프로파르마(Laboratorios Bioprofarma)), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-카딜라(Zydus-Cadila)), 인터페론 알파 2a, 옵티페그 A, 레알파 2B, 텔리페론, 인터페론 알파-2b (아메가(Amega)), 인터페론 알파-2b (비르쵸(Virchow)), 로페그인터페론 알파-2b, rHSA-IFN 알파-2a (재조합 인간 혈청 알부민 인터페론 알파 2a 융합 단백질), rHSA-IFN 알파 2b, 재조합 인간 인터페론 알파-(1b, 2a, 2b), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 페그인터페론 알파-2a, 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지칼 프로덕츠(Changchun Institute of Biological Products)), 안테르페론, 산페론, 레이페론, 상 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸캉타이, 페그스타트, rHSA-IFN 알파-2b, SFR-9216, 및 인테라포 (인테라파)를 포함한다.
- [0736] 히알루로니다제 억제제
- [0737] 히알루로니다제 억제제의 예는 아스토드리머를 포함한다.
- [0738] B형 간염 표면 항원 (HBsAg) 억제제
- [0739] HBsAg 억제제의 예는 HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 및 REP-006, 및 REP-9AC'를 포함한다.
- [0740] HBsAg 분비 억제제의 예는 BM601을 포함한다.
- [0741] 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제
- [0742] 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ipi4) 억제제의 예는 AGEN-2041, AGEN-1884, 이필루미맵, 벨라타셉트, PSI-001, PRS-010, 프로바디 mAb, 트레멜리무맵, 및 JHL-1155를 포함한다.
- [0743] 시클로필린 억제제
- [0744] 시클로필린 억제제의 예는 CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, 및 US8513184 (길리아드 사이언시스), US20140030221 (길리아드 사이언시스), US20130344030 (길리아드 사이언시스), 및 US20130344029 (길리아드 사이언시스)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0745] HBV 바이러스 진입 억제제
- [0746] HBV 바이러스 진입 억제제의 예는 미르클루텍스 B를 포함한다.
- [0747] 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드
- [0748] 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 예는 ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004를 포함한다.
- [0749] 짧은 간섭 RNA (siRNA) 및 ddRNAi.
- [0750] siRNA의 예는 TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, 및 ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467을 포함한다.
- [0751] DNA-지정 RNA 간섭 (ddRNAi)의 예는 BB-HB-331을 포함한다.
- [0752] 엔도뉴클레아제 조정제
- [0753] 엔도뉴클레아제 조정제의 예는 PGN-514를 포함한다.
- [0754] 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제

- [0755] 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제의 예는 트리미독스를 포함한다.
- [0756] HBV E 항원 억제제
- [0757] HBV E 항원 억제제의 예는 우고닌을 포함한다.
- [0758] 공유 폐쇄 원형 DNA (cccDNA) 억제제
- [0759] cccDNA 억제제의 예는 BSBI-25 및 CHR-101을 포함한다.
- [0760] 파르네소이드 X 수용체 효능제
- [0761] 파르네소이드 x 수용체 효능제의 예 예컨대 EYP-001.
- [0762] HBV 항체
- [0763] B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체의 예는 GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV hepatobulin SN, 및 완전 인간 모노클로날 항체 요법 (B형 간염 바이러스 감염, 휴맵스 바이오메드(Humabs BioMed))을 포함한다. 모노클로날 항체 및 폴리클로날 항체를 포함한 HBV 항체의 예는 주텍트라, 상 생 간 디, 우만 빅 (B형 간염 과다면역), Omri-Hep-B, Nabi-HB, hepatact CP, hepatag B, 이간티브, 니올리바, CT-P24, B형 간염 이뮤노글로불린 (정맥내, pH4, HBV 감염, 상하이 RAAS 블러드 프로텍츠) 및 포벡타 (BT-088)를 포함한다. 완전 인간 모노클로날 항체 예컨대 HBC-34.
- [0764] CCR2 케모카인 길항제
- [0765] CCR2 케모카인 길항제의 예는 프로파게르마늄을 포함한다.
- [0766] 티모신 효능제
- [0767] 티모신 효능제의 예는 티말파신, 재조합 티모신 알파 1 (진사이언스(GeneScience))을 포함한다.
- [0768] 시토카인
- [0769] 시토카인의 예는 재조합 IL-7, CYT-107, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (셴젠 넵투누스 (Shenzhen Neptunus)), IL-15, IL-21, IL-24, 및 셀모류킨을 포함한다.
- [0770] 핵단백질 조정제
- [0771] 핵단백질 조정제는 HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제일 수 있다. 핵단백질 조정제의 예는 AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, 모르포티아딘 메실레이트, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 및 DVR-23을 포함한다.
- [0772] 캡시드 억제제의 예는 US2014/0275167 (노비라 테라퓨틱스), US2013/0251673 (노비라 테라퓨틱스), US2014/0343032 (로슈), WO2014037480 (로슈), US2013/0267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), WO2015059212 (얀센), WO2015118057 (얀센), WO2015011281 (얀센), WO2014184365 (얀센), WO2014184350 (얀센), WO2014161888 (얀센), WO2013096744 (노비라), US2015/0225355 (노비라), US2014/0178337 (노비라), US2015/0315159 (노비라), US2015/0197533 (노비라), US2015/0274652 (노비라), US2015/0259324, (노비라), US2015/0132258 (노비라), US9181288 (노비라), WO2014184350 (얀센), WO2013144129 (로슈)에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0773] 레티노산-유도성 유전자 1 자극제
- [0774] 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제의 예는 SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 및 ORI-7170, RGT-100을 포함한다.
- [0775] NOD2 자극제
- [0776] NOD2의 자극제의 예는 SB-9200을 포함한다.
- [0777] 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제
- [0778] PI3K 억제제의 예는 이텔라리십, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, 부파를리십, CDZ-173, CLR-457, 픽틸리십, 네라티닙, 리고세르티프, 리고세르티프 소듐, EN-3342, TGR-1202, 알펠리십, 두벨리십, IPI-549, UCB-5857, 타셀리십, XL-765, 게다톨리십, ME-401, VS-5584, 코판리십, CAI 오로테이트, 페리포신, RG-7666, GSK-

2636771, DS-7423, 파눌리십, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, 필라랄리십, BAY-1082439, 푸퀴티닙 메실레이트, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 소놀리십, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, 테날리십, 복스탈리십, 및 CLR-1401을 포함한다.

[0779] 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO) 경로 억제제

[0780] IDO 억제제의 예는 에파카도스타트 (INCB24360), 레스미노스타트 (4SC-201), 인독시모드, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 및 US2010/0015178 (인사이트(Incyte)), US2016/137652 (플렉서스 바이오사이언시스 인크.(Flexus Biosciences, Inc.)), WO2014073738 (플렉서스 바이오사이언시스 인크.), 및 WO2015188085 (플렉서스 바이오사이언시스 인크.)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0781] PD-1 억제제

[0782] PD-1 억제제의 예는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 및 mDX-400을 포함한다.

[0783] PD-L1 억제제

[0784] PD-L1 억제제의 예는 아테졸리주맙, 아벨루맙, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, 두르발루맙, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, 및 BMS-936559를 포함한다.

[0785] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 화합물 예컨대 WO2018026971, US20180044329, US20180044305, US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, WO2017192961, WO2017112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511, WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894, 및 WO2016142833에 개시된 것과 조합된다.

[0786] 재조합 티모신 알파-1

[0787] 재조합 티모신 알파-1의 예는 NL-004 및 PEG화 티모신 알파-1을 포함한다.

[0788] 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제

[0789] BTK 억제제의 예는 ABBV-105, 아칼라브루티닙 (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, 다사티닙, 이브루티닙, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, 스페브루티닙, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, 및 US20140330015 (오노 파마슈티칼(Ono Pharmaceutical)), US20130079327 (오노 파마슈티칼), 및 US20130217880 (오노 파마슈티칼)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0790] KDM 억제제

[0791] KDM5 억제제의 예는 WO2016057924 (제넨테크(Genentech)/콘스텔레이션 파마슈티칼스(Constellation Pharmaceuticals)), US20140275092 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140371195 (에피테라퓨틱스(Epitherapeutics)) 및 US20140371214 (에피테라퓨틱스), US20160102096 (에피테라퓨틱스), US20140194469 (퀀티셀(Quantice)), US20140171432, US20140213591 (퀀티셀), US20160039808 (퀀티셀), US20140275084 (퀀티셀), WO2014164708 (퀀티셀)에 개시된 화합물을 포함한다.

[0792] KDM1 억제제의 예는 US9186337B2 (오리존 제노믹스(Oryzon Genomics))에 개시된 화합물, 및 GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001을 포함한다.

[0793] HBV 복제 억제제

[0794] B형 간염 바이러스 복제 억제제의 예는 이소티아플루딘, IQP-HBV, RM-5038, 및 신간티를 포함한다.

[0795] 아르기나제 억제제

[0796] 아르기나제 억제제의 예는 CB-1158, C-201, 및 레스미노스타트를 포함한다.

- [0797] 유전자 요법 및 세포 요법
- [0798] 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 직접적으로 감염된 세포를 사멸시키기 위한 유전적 접근법; 감염된 세포에 대한 면역 반응을 증진시키기 위해 환자 자신의 면역계의 대부분을 대체하거나, 또는 감염된 세포를 사멸시키기 위해 환자 자신의 면역계를 활성화시키거나, 또는 감염된 세포를 발견하고 사멸시키도록 설계된 면역 세포의 주입; 감염에 대한 내인성 면역 반응성을 추가로 변경하기 위해 세포 활성을 조정하기 위한 유전적 접근법을 포함하는 유전자 요법 및 세포 요법.
- [0799] 유전자 편집제
- [0800] 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제 시스템, TALEN 시스템, 귀소 엔도뉴클레아제 시스템 및 메가뉴클레아제 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 예를 들어, 표적화된 절단을 통해 cccDNA를 제거하고 B형 간염 바이러스 (HBV) 바이러스 유전자 중 1종 이상을 변경시킨다. 프리C, C, X, 프리SI, 프리S2, S, P 또는 SP 유전자를 변경시키는 것 (예를 들어, 녹아웃 및/또는 녹다운시키는 것)은 (1) 프리C, C, X, 프리SI, 프리S2, S, P 또는 SP 유전자 발현을 감소시키거나 제거하는 것, (2) 프리코어, 코어, X 단백질, 긴 표면 단백질, 중간 표면 단백질, S 단백질 (HBs 항원 및 HBsAg로도 공지됨), 폴리머라제 단백질, 및/또는 B형 간염 스플라이싱된 단백질 기능 (HBe, HBc, HBx, 프리S1, 프리S2, S, Pol, 및/또는 HBSP)을 방해하는 것 또는 (3) HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol, 및/또는 HBSP 단백질의 세포내, 혈청 및/또는 실질내 수준을 감소시키거나 제거하는 것을 지칭한다. 프리C, C, X, 프리SI, 프리S2, S, P 및/또는 SP 유전자(들) 중 1개 이상의 녹다운은 HBV cccDNA 및/또는 통합된 HBV DNA 내의 유전자(들)를 표적화함으로써 수행된다.
- [0801] CAR-T 세포 요법
- [0802] 면역 이펙터 세포의 집단은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 조작되고, 여기서 CAR은 HBV 항원-결합 도메인을 포함한다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 그의 조합이다. 세포는 자가 또는 동종일 수 있다.
- [0803] TCR-T 세포 요법
- [0804] T 세포는 HBV-특이적 T 세포 수용체를 발현한다. TCR-T 세포는 바이러스-감염된 세포의 표면 상에 존재하는 HBV 유래된 펩티드를 표적화하도록 조작된다.
- [0805] T-세포는 HBV 표면 항원 (HBsAg)-특이적 TCR을 발현한다.
- [0806] TCR-T 요법은 HBV, 예컨대 LTCR-H2-1의 치료에 관한 것이다.
- [0807] HBV 조합 요법
- [0808] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제와 조합된다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제, 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0809] HBV DNA 폴리머라제 억제제 조합 요법
- [0810] 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, HBV DNA 폴리머라제 억제제와 조합된다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제

약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, HBV DNA 폴리머라제 억제제 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조정제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 SRA 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, sshRNA, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제), 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, NOD2의 자극제, NOD1의 자극제, 아르기나제 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (ip14) 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 액틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, 재조합 티모신 알파-1, BTK 억제제, TIGIT의 조정제, CD47의 조정제, SIRP알파의 조정제, ICOS의 조정제, CD27의 조정제, CD70의 조정제, OX40의 조정제, 후성적 변형제, NKG2D의 조정제, Tim-4의 조정제, B7-H4의 조정제, B7-H3의 조정제, NKG2A의 조정제, GITR의 조정제, CD160의 조정제, HEVEM의 조정제, CD161의 조정제, Ax1의 조정제, Mer의 조정제, Tyro의 조정제, 유전자 변형제 또는 편집제 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), IAP 억제제, SMAC 모방체, KDM5 억제제, IDO 억제제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제와 조합된다.

[0811] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, HBV DNA 폴리머라제 억제제, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조립 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, 및 NOD2의 자극제, 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제, 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제)와 조합된다.

[0812] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, HBV DNA 폴리머라제 억제제 및 적어도 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제와 조합된다.

[0813] 또 다른 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, HBV DNA 폴리머라제 억제제 및 적어도 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법 작용제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 억제제)와 조합된다.

[0814] HBV 약물 조합 요법

[0815] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®), 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®),

및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제: 면역조절제, TLR 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다제 억제제, 재조합 IL-7, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBcAg 표적화 화합물, 시클로필린 억제제, HBV 백신, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, 바이러스 mRNA 표적화 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, miRNA 유전자 요법제, 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제의 억제제, B형 간염 바이러스 E 항원 억제제, 재조합 SRA 단백질, src 키나제 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, sshRNA, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 및 TCR-유사 항체), CCR2 케모카인 길항제, 티모신 효능제, 시토카인, 핵단백질 조절제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조절제), 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, NOD2의 자극제, NOD1의 자극제, IDO 억제제, 재조합 티모신 알파-1, 아르기나제 억제제, STING 효능제, PI3K 억제제, 림프독소 베타 수용체 활성화제, 자연 킬러 세포 수용체 2B4 억제제, 림프구-활성화 유전자 3 억제제, CD160 억제제, ipi4 억제제, CD137 억제제, 킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 G 구성원 1 억제제, TIM-3 억제제, B- 및 T-림프구 감쇠자 억제제, 후성적 변형제, CD305 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PEG-인터페론 람다, BTK 억제제, TIGIT의 조절제, CD47의 조절제, SIRP알파의 조절제, ICOS의 조절제, CD27의 조절제, CD70의 조절제, OX40의 조절제, NKG2D의 조절제, Tim-4의 조절제, B7-H4의 조절제, B7-H3의 조절제, NKG2A의 조절제, GITR의 조절제, CD160의 조절제, HEVEM의 조절제, CD161의 조절제, Ax1의 조절제, Mer의 조절제, Tyro의 조절제, 유전자 변형제 또는 편집제 예컨대 CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), IAP 억제제, SMAC 모방체, KDM5 억제제, 및 B형 간염 바이러스 복제 억제제와 조합된다.

[0816] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제: 페그인터페론 알파-2b (PEG-인트론®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b (하프젠®), 인터페론 알파-2b (인트론 A®), PEG화 인터페론 알파-2a (페가시스®), 인터페론 알파-n1 (휴모페론®), 리바비린, 인터페론 베타-1a (아보넥스®), 바이오페론, 인가론, 인튜타그 (인터페론), 알게론, 로페론-A, 올리고티드, 주텍트라, 샤페론, 인터페론 알파-2b (AXXO), 알파페론, 인터페론 알파-2b (바이오제네틱 파마), 페론, 인터페론-알파 2 (CJ), 베박, 라페로눔, 비페그, 블라우페론-B, 블라우페론-A, 인터맥스 알파, 리얼디론, 란스티온, 페가페론, PD페론-B, 인터페론 알파-2b (IFN, 레보러토리오스 바이오프로파르마), 알파인터페로나 2b, 칼페론, 페그나노, 페론슈어, 페기헵, 인터페론 알파 2b (자이두스-칼달라), 옵티페그 A, 레알파 2B, 텔리페론, 인터페론 알파-2b (아메가), 인터페론 알파-2b (비르효), 페그인터페론 알파-2b (아메가), 레아페론-EC, 프로퀴페론, 유니페론, 유리프론, 인터페론 알파-2b (창춘 인스티튜트 오브 바이올로지 칼 프로덕츠), 안테르페론, 산페론, MOR-22, 인터류킨-2 (IL-2, 이뮤넥스), 재조합 인간 인터류킨-2 (센젠 님투누스), 레이페론, 카 슈 닝, 샹 생 레이 타이, 인테펜, 시노젠, 푸캉타이, 알로페론 및 셀모류킨과 조합된다.

[0817] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제: 면역조절제, TLR 조절제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제와 조합된다.

[0818] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®), 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®),

및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제2 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제)와 조합된다.

[0819] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®); 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중 특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제; 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제)와 조합된다.

[0820] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 추가의 치료제: 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®); 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중 특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제 및 NOD2의 자극제; 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2종의 추가의 치료제: HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제)와 조합된다.

[0821] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 아데포비르 (헵세라®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (비리어드®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엔테카비르 (바라클루드®), 텔비부딘 (타이제카®) 또는 라미부딘 (에피비르-HBV®), 및 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 또는 4종의 추가의 치료제: 면역조정제, TLR7 조정제, TLR8 조정제, HBsAg 억제제, HBsAg 분비 또는 조절 억제제, HBV 치료 백신, B형 간염 바이러스의 표면 항원을 표적화하는 HBV 항체 및 이중특이적 항체를 포함한 HBV 항체 및 "항체-유사" 치료 단백질 (예컨대 DART®, 듀오바디®, 바이트®, XmAb®, 텐드Ab®, Fab 유도체, 또는 TCR-유사 항체), 시클로필린 억제제, 레티노산-유도성 유전자 1의 자극제, RIG-I 유사 수용체의 자극제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 아르기나제 억제제, PI3K 억제제, IDO 억제제, NOD2의 자극제, HBV 바이러스 진입 억제제, NTCP 억제제, HBx 억제제, cccDNA 억제제, siRNA, miRNA 유전자 요법제, sshRNA, KDM5 억제제 및 핵단백질 조정제 (HBV 코어 또는 캡시드 단백질 조정제)로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 추가의 치료제와 조합된다.

[0822] 특정한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는, 미국 공개 번호 2010/0143301 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2011/0098248 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2009/0047249 (길리아드 사이언시스), 미국 특허 번호 8722054 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0045849 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0073642 (얀센), WO2014/056953 (얀센), WO2014/076221 (얀센), WO2014/128189 (얀센), 미국 공개 번호 2014/0350031 (얀센), WO2014/023813 (얀센), 미국 공개 번호 2008/0234251 (어레이 바이오파마), 미국 공개 번호 2008/0306050 (어레이 바이오파마), 미국 공개 번호 2010/0029585 (벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2011/0092485 (벤티알렉스 파마), US2011/0118235 (벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2012/0082658

(벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2012/0219615 (벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2014/0066432 (벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2014/0088085 (벤티알렉스 파마), 미국 공개 번호 2014/0275167 (노비라 테라퓨틱스), 미국 공개 번호 2013/0251673 (노비라 테라퓨틱스), 미국 특허 번호 8513184 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2014/0030221 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344030 (길리아드 사이언시스), 미국 공개 번호 2013/0344029 (길리아드 사이언시스), US20140275167 (노비라 테라퓨틱스), US20130251673 (노비라 테라퓨틱스), 미국 공개 번호 2014/0343032 (로슈), WO2014037480 (로슈), 미국 공개 번호 2013/0267517 (로슈), WO2014131847 (얀센), WO2014033176 (얀센), WO2014033170 (얀센), WO2014033167 (얀센), WO2015/059212 (얀센), WO2015118057 (얀센), WO2015011281 (얀센), WO2014184365 (얀센), WO2014184350 (얀센), WO2014161888 (얀센), WO2013096744 (노비라), US20150225355 (노비라), US20140178337 (노비라), US20150315159 (노비라), US20150197533 (노비라), US20150274652 (노비라), US20150259324, (노비라), US20150132258 (노비라), US9181288 (노비라), WO2014184350 (얀센), WO2013144129 (로슈), US20100015178 (인사이트), US2016137652 (플렉서스 바이오사이언시스, 인크.(Flexus Biosciences, Inc.)), WO2014073738 (플렉서스 바이오사이언시스, 인크.), WO2015188085 (플렉서스 바이오사이언시스, 인크.), 미국 공개 번호 2014/0330015 (오노 파마슈티칼), 미국 공개 번호 2013/0079327 (오노 파마슈티칼), 미국 공개 번호 2013/0217880 (오노 파마슈티칼), WO2016057924 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140275092 (제넨테크/콘스텔레이션 파마슈티칼스), US20140371195 (에피테라퓨틱스) 및 US20140371214 (에피테라퓨틱스), US20160102096 (에피테라퓨틱스), US20140194469 (칸티셀), US20140171432, US20140213591 (칸티셀), US20160039808 (칸티셀), US20140275084 (칸티셀), WO2014164708 (칸티셀), US9186337B2 (오리존 지노믹스)에 개시된 바와 같은 화합물, 및 HBV를 치료하기 위한 다른 약물, 및 그의 조합과 조합된다.

[0823] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 임의의 화합물)은 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물의 10 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0824] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 5-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; 또는 10-30 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 10 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 25 mg 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 알라페나미드와 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물의 50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0825] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 100-400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 100 mg 내지 150 mg; 100 mg 내지 200 mg; 100 mg 내지 250 mg; 100 mg 내지 300 mg; 100 mg 내지 350 mg; 150 mg 내지 200 mg; 150 mg 내지 250 mg; 150 mg 내지 300 mg; 150 mg 내지 350 mg; 150 mg 내지 400 mg; 200 mg 내지 250 mg; 200 mg 내지 300 mg; 200 mg 내지 350 mg; 200 mg 내지 400 mg; 250 mg 내지 350 mg; 250 mg 내지 400 mg; 350 mg 내지 400 또는 300 mg 내지 400 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태

에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 250 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체는 150 mg 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 또는 테노포비르 디소프록실과 조합된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은, 투여량의 각각의 조합이 구체적이고 개별적으로 열거된 것과 동일하게, 화합물의 임의의 투여량 (예를 들어, 화합물의 50 mg 내지 500 mg)으로 본원에 제공된 작용제와 조합될 수 있다.

[0826] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체를 1종 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4종, 1 또는 2종, 또는 1 내지 3종, 또는 1 내지 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0827] 본 개시내용에 제공된 임의의 제약 조성물은 각각의 및 모든 조성물이 키트의 사용을 위해 구체적으로 및 개별적으로 열거된 것처럼 동일하게 키트에 사용될 수 있다.

[0828] 합성

[0829] 본 개시내용의 화합물은 본원의 개시내용을 고려하여 명백할 본원에 개시된 방법 및 그의 상용 변형 및 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본원의 교시에 더하여, 통상적이고 널리 공지된 합성 방법이 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 전형적인 화합물, 예를 들어 화학식 (I) 또는 다른 화학식 중 1종 이상에 의해 기재된 구조를 갖는 화합물 또는 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 용매화물 또는 호변이성질체의 합성은 하기 실시예에 기재된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0830] 일반적 합성

[0831] 본 개시내용에 따른 화합물의 전형적인 실시양태는 하기 기재된 일반적 반응식 및/또는 실시예를 사용하여 합성될 수 있다. 본원의 기재를 고려할 때, 상응하게 상이한 생성물을 생성하기 위해 출발 물질을 유사한 구조를 갖는 다른 물질로 치환함으로써 반응식을 변경할 수 있다는 것이 명백할 것이다. 합성의 기재는 상응하는 생성물을 제공하기 위해 출발 물질이 달라질 수 있는 방법의 다수의 예를 제공한다. 출발 물질은 전형적으로 상업적 공급원으로부터 수득되거나 또는 본 개시내용의 실시양태인 화합물을 합성하는 공개된 방법을 사용하여 합성되며, 합성될 화합물의 구조의 검토는 각각의 치환기의 정체를 제공할 것이다. 최종 생성물의 정체는 일반적으로 본원의 실시예를 고려하여 간단한 검사 과정에 의해 필요한 출발 물질의 정체를 명백하게 해 줄 것이다. 본원의 반응식에 사용된 기 라벨 (예를 들어, R^1 , R^a , R^b)은 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 달리 명시되지 않는 한 화학식 (I) 또는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물 또는 그의 측면 또는 단편을 기재하기 위해 다른 곳에 사용된 라벨과 명칭 또는 기능이 반드시 일치할 필요는 없다.

[0832] 합성 반응 파라미터

[0833] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건 (예를 들어, 반응 온도, 횟수, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용 최적화 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0834] 추가적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않은 반응을 겪지 않도록 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 다양한 관능기에 대한 적합한 보호기뿐만 아니라 특정한 관능기를 보호 및 탈보호하기에 적합한 조건이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 수많은 보호기가 문헌 [T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0835] 게다가, 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 원하는 경우에, 이러한 화합물은 순수한 입체이성질체로서, 즉 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서, 또는 입체이성질체-풍부한 혼합물로서 제조 또는 단리될 수 있다. 모든 이러한 입체이성질체 (및 풍부한 혼합물)는 달리 나타내지 않는 한, 본 개시내용의 범주 내에 포함된다. 순수한 입체이성질체 (또는 풍부한 혼합물)는, 예를 들어 관련 기

술분야에 널리 공지된 광학 활성 출발 물질 또는 입체선택적 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 이러한 화합물의 라세미 혼합물은, 예를 들어 키랄 칼럼 크로마토그래피, 키랄 분해제 등을 사용하여 분리될 수 있다.

[0836] 하기 반응을 위한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나, 또는 공지된 절차 또는 그의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 출발 물질은 상업적 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니 (위스콘신주 밀워키)로부터 입수가 가능하다. 다른 것들은 표준 참고서 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 기재된 절차 또는 그의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다.

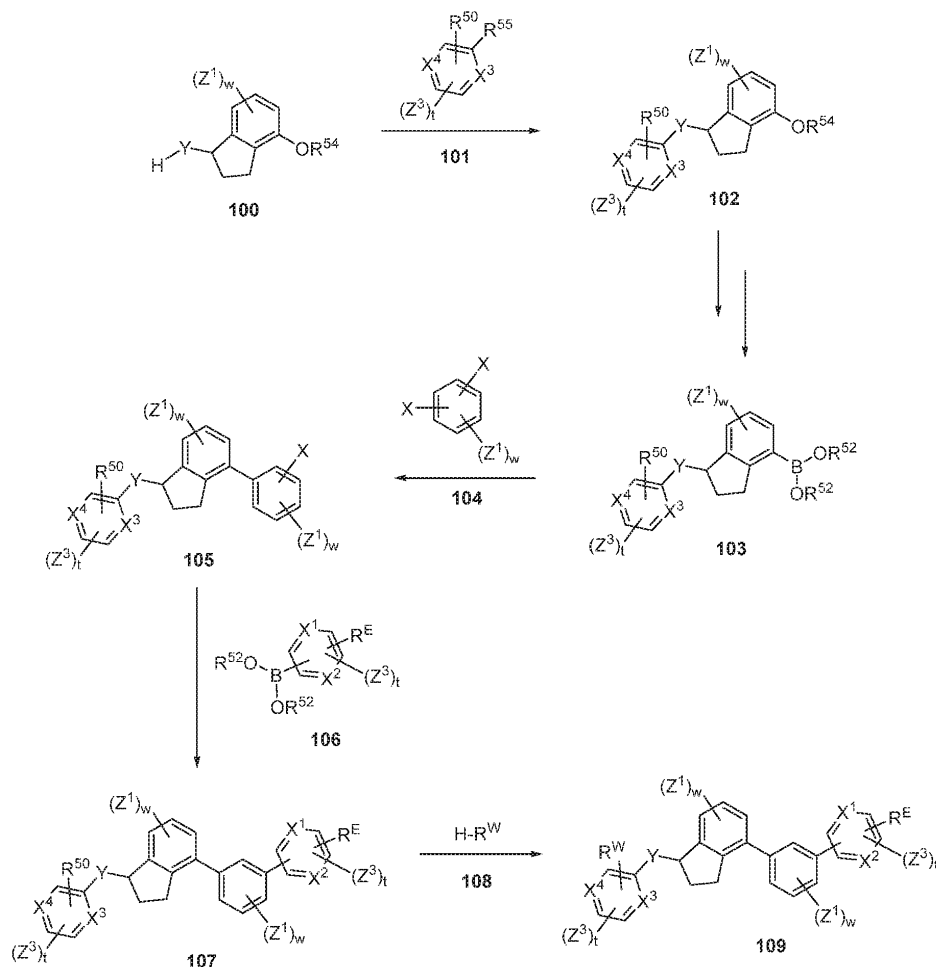
[0837] 용어 "용매", "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 이와 관련하여 기재된 반응의 조건 하에서 불활성인 용매 (예를 들어 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 ("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등 포함)를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 반응에 사용된 용매는 불활성 유기 용매이고, 반응은 불활성 기체, 바람직하게는 질소 하에 수행된다.

[0838] 용어 "q.s."는 언급된 기능을 달성하기에, 예를 들어 용액을 목적하는 부피 (즉, 100%)로 만들기에 충분한 양을 첨가하는 것을 의미한다.

[0839] 본원에 제공된 화합물을 하기 제공된 반응식에 따라 합성할 수 있다. 하기 반응식에서, 그 안에 도시된 각 화합물이 필요에 따라 임의의 단계에서 존재하는 보호기를 가질 수 있는 것이 인지되어야 한다. 표준 보호기는 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에 있다.

[0840] 반응식 1은 본원에 제공된 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 합성에 대한 예시적인 합성 경로를 나타낸다. 반응식 1에서, R^E , R^F , Z^1 , Z^3 , t, w, X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 본원에 정의된 바와 같고, Y는 O 또는 NH이고, 각각의 R^{52} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이거나 또는 2개의 R^{52} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 고리를 형성하고, 각각의 X는 독립적으로 할로 (예를 들어, 브로모)이고, R^{50} 은 화합물 108과의 공유 결합을 형성할 수 있는 관능기 (예를 들어, $-C(O)H$)이고, R^{55} 는 이탈기 (예를 들어, 할로)이고, R^{54} 는 수소, 적합한 보호기 및/또는 자신이 결합되어 있는 산소 원자와 함께 이탈기이다.

[0841] 반응식 1



[0842]

[0843] 반응식 1에서, 적합하게는 표준 커플링 조건 하에 화합물 100과 화합물 101을 반응시켰다. 화합물 100에서, R⁵⁴는 적합한 보호기, 예컨대 실란 (예를 들어, TBS)이다. 화합물 102는 -OR⁵⁴를 이탈기 (예를 들어, -OTf) 및 적합한 보레이트 또는 보란 시약 (예를 들어, 4,4',4'',5,5,5'',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)으로 전환시킴으로써 화합물 103로 전환시킨다.

[0844]

반응식 1에서, 화합물 103을 임의로 불활성 분위기 하에, 적합한 용매 (예를 들면, 디옥산, 물 등)에서 표준 금속-촉매화 커플링 조건 하에 (예를 들어, 팔라듐 촉매 사용) 화합물 104와 커플링시켜 화합물 105를 수득한다. 이어서, 화합물 105를 임의로 불활성 분위기 하에, 적합한 용매 (예를 들어, 디옥산, 물 등)에서 표준 금속-촉매화 커플링 조건 하에 (예를 들어, 팔라듐 촉매 사용) 화합물 106과 커플링시켜 화합물 107을 수득한다. 이어서, 화합물 107을 적합한 조건 하에 화합물 108과 반응시켜 화합물 109를 수득한다. 예시적인 조건은 R⁵⁰이 알데히드이고 화합물 108이 1급 또는 2급 아민을 포함하는 경우에 환원성 아미노화를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0845]

본원에 제공된 방법에서 사용하기 위한 적합하게 치환된 화합물 100, 101, 104, 106 및 108은 상업적 공급원으로부터 구매되거나 또는 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 화학식 (I)의 이성질체의 분해는 필요에 따라 표준 키랄 분리/분해 조건 (예를 들어, 크로마토그래피, 결정화 등)을 사용하여 수행될 수 있다.

[0846]

실시예

[0847]

화합물은 IUPAC 명명 규정을 사용하거나 또는 켐바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra) 버전 14.0을 사용하여 명명되었다. 구조는 켐바이오드로우로 그려진다.

[0848]

출발 물질의 제조가 특별히 기재되지 않은 경우에, 화합물은 공지된 것이거나 또는 관련 기술분야에 공지된 방법과 유사하게 또는 실시예에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기

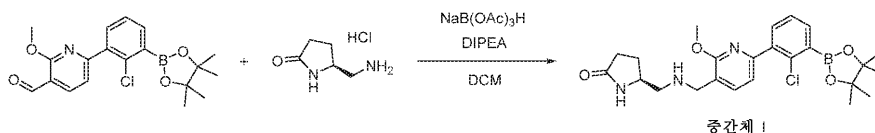
재된 합성 방법론은 단지 본원에 기재된 화합물의 제조 방법을 대표할 뿐이고, 다른 공지된 방법 및 본원에 기재된 방법의 변형이 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 다양한 실시예에 기재된 방법 또는 특색은 다양한 방식으로 조합되거나 조정되어 본원에 기재된 화합물의 추가의 제조 방식을 제공할 수 있다.

[0849]

중간체

I:

(S)-5-((((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온



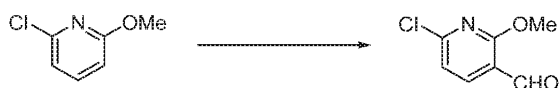
[0850]

[0851]

6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시니코틴알데히드 (0.85 g, 2.28 mmol) 및 (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 히드록로라이드 (0.68 g, 4.56 mmol)를 DCM 중에 현탁시켰다. DIPEA (0.30 g, 2.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (1.44 g, 6.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, 실온에서 30분 동안 격렬히 교반하였다. 반응물을 염수로 희석하고, DCM (50 mL, 2x)으로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 (S)-5-((((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시니코틴알데히드-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온을 수득하였다.

[0852]

중간체 II: 6-클로로-2-메톡시니코틴알데히드



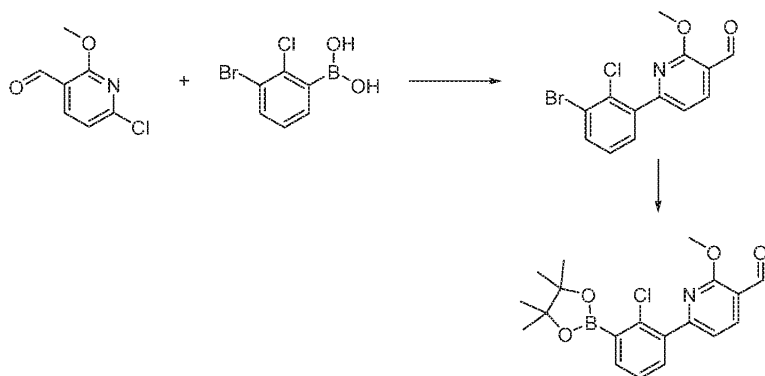
[0853]

[0854]

-78°C에서 500 mL THF 중 2-클로로-6-메톡시피리딘 (22.00 g, 143 mmol)의 교반 용액에 펜탄 중 t-BuLi (약 1.6 M, 1.1 당량)을 캐놀라를 통해 15분에 걸쳐 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, DMF (35.45 mL, 459 mmol, 3.0 당량)를 적가하였다 (처음 12 mL는 15분에 걸쳐 첨가하고, 나머지는 5분에 걸쳐 첨가함). 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 30분에 걸쳐 가온하였다. 반응물을 1 M 수성 시트르산 (326 mL)으로 켄칭하고, THF를 진공 하에 제거하였다. 수성 층은 pH 4이었다. 고체 침전물을 여과하고, 물로 잘 세척하였다. 고체를 DCM 중에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 농축시켜 미황색 고체를 수득하였다. 헥산 (36 mL)으로부터 재결정화하여 6-클로로-2-메톡시니코틴알데히드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[0855]

중간체 III: 6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시니코틴알데히드



[0856]

[0857]

6-클로로-2-메톡시니코틴알데히드 (1.2 g, 7.01 mmol), (3-브로모-2-클로로페닐)보론산 (1.5 g, 6.38 mmol), 탄산칼륨 (1.76 g, 12.75 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.37 g, 0.32 mmol)을 디옥산 및

물의 10:1 혼합물 30 mL 중에 현탁시켰다. 혼합물을 아르곤 기체로 10분 동안 폭기하고, 95℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (100 mL), 물 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (50 mL)으로 1회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 황색 고체를 수득하였다. 황색 고체를 분쇄하고, 디에틸에테르로 희석시키고, 초음파처리하고, 여과하였다. 고체를 디에틸에테르로 2회 세척하고, 건조시켜 6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데히드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H).

[0858]

6-(3-브로모-2-클로로페닐)-2-메톡시니코틴알데히드 (720 mg, 2.2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보란 (615.85 mg, 2.43 mmol), 아세트산칼륨 (605.85 mg, 6.17 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (182.27 mg, 0.22 mmol)을 디옥산 20 mL 중에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 아르곤으로 5분 동안 폭기하였다. 반응물을 밀봉하고, 95℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 hexan 중 EtOAc (0-10%)로 용리시키면서 정제하여 6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시니코틴알데히드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

[0859]

중간체 IV: 메틸 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트 히드로클로라이드



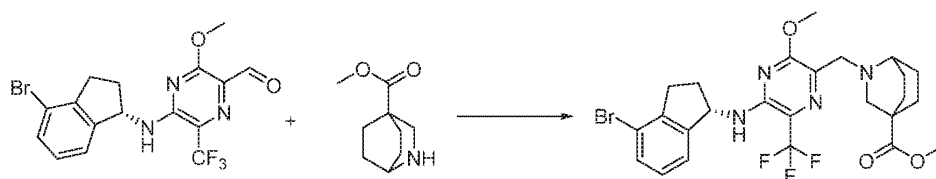
[0860]

[0861]

유리 나스 플라스크에서, 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산 히드로클로라이드 10.00 g (0.052 mol)을 건조 메탄올 104 mL 중에 용해시키고, 용액을 빙조에서 5분 동안 냉각시켰다. 플라스크를 고무 격막을 사용하여 막을 막고, 질소 라인에 부착하였다. 내부 온도를 3℃에서 측정하고, 이 시점에 티오닐 클로라이드 7.76 mL (0.104 mol)를 빙조에서 용액을 유지시키면서 적가하였다. 첨가가 완결되면, 빙조를 제거하고 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 격막을 제거하고, 물 응축기를 부착하였다. 용액을 질소의 스트림 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 메틸 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트 히드로클로라이드를 수득하였다.

[0862]

중간체 V: 메틸 (S)-2-((5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트



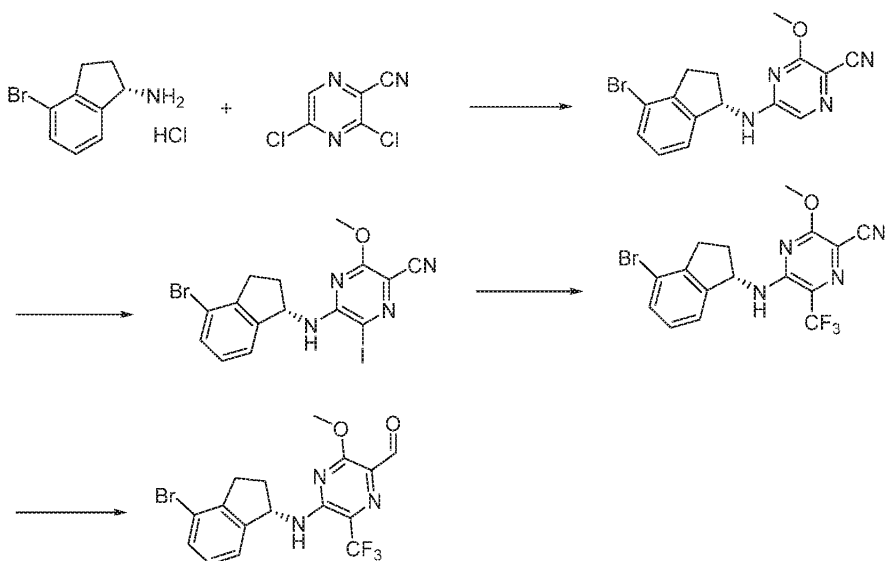
[0863]

[0864]

유리 나스 플라스크에서, 15.00 g의 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르브알데히드 (0.036 mol) 및 9.00 g의 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트 히드로클로라이드 (0.044 mol)를 건조 메틸THF 150 mL 중에 용해시켰다. DIPEA 18.8 mL를 한 번에 첨가하고, 실온에서 5분 동안 격렬히 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 16.80 g (0.079 mol)을 실온에서 조금씩 첨가하고, 질소 하에 1시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 완결된 후, 반응물을 5% NaHCO₃ 300 mL로 퀀칭하였다. 추가의 20 mL 메틸THF를 첨가하고, 10분 동안 격렬히 교반하였다. 이어서, 용액을 분리 깔때기로 옮기고, 유기부를 메틸THF 100 mL로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 및 상에 로딩하고, 0-100% EtOAc/Hex로 용리시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0865]

중간체 VI: (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸) 피라진-2-카르브알데히드



[0866]

[0867]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴: (S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-아민 히드로클로라이드 (100g)를 500 mL DMF 중에 현탁시켰다. 휘니그 염기 (154 mL)를 단일 부분으로 첨가하고, 현탁액을 빙조에서 10분 동안 냉각시켰다. 내부 온도가 $\sim 10^{\circ}\text{C}$ 에 도달하면, 3,5-디클로로피라진-2-카르보니트릴 (73.5 g, 1.05 당량)을 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 내부 온도는 첨가 종료 시 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 25% 소듐 메톡시드 1 L을 첨가하고, 반응물을 95°C 외부 온도로 가열하였다. 1시간 후 내부 $\sim 80^{\circ}\text{C}$. 총 반응 시간 90분 후, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 이어서 빙조에서 30분 동안 냉각시켰다. 빙조에서 1시간에 걸쳐 냉각시키는 동안 물 1 L을 적가하였다. 반응물을 여과하고, 물로 2회 행구고, 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0868]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-6-아이오도-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴: (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴 (126 g) 및 아세트산칼륨 (90 g)을 아세트산 2 L 중에 현탁시켰다. 현탁액을 15분 동안 교반한 후, N-아이오도숙신이미드 (88.7 g)를 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응물을 41°C 의 내부 온도 (50°C 외부 온도)로 3시간 동안 가열하였다. 물 (1 L)을 제어된 방식으로 첨가하여 생성물의 침전을 용이하게 하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-6-아이오도-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0869]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴: (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-6-아이오도-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴 (165 g) 및 CuI (80.1 g)를 DMF (700 mL) 중에 현탁시켰다. 메틸 2-(플루오로술포닐)디플루오로아세테이트 (125 g)를 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 폭기하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 2.5시간 동안 가열하였다 (2h 반응 시간에 95°C 의 내부 온도). 반응물을 여과하여 불용성 구리 염을 제거하고, 최소량의 DMF로 행구었다. DMF 여과물을 빙조로 냉각시키고, 물 (750 mL)을 제어된 방식으로 45분에 걸쳐 첨가하여 생성물의 침전을 용이하게 하였다. 여과물을 물로 세척하고, 진공 오븐 하에 밤새 건조시켜 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0870]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸) 피라진-2-카르브알데히드:

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸) 피라진-2-카르보니트릴 (139 g)을 2.1 L DCM 중에 용해시키고, 빙조 (내부 온도 -3°C) 하에 교반하였다. 슈바르츠 시약 (Cp_2ZrClH) (150 g, 1.75 당량)을 20분에 걸쳐 조금씩 첨가하여 $< 3^{\circ}\text{C}$ 의 내부 온도를 유지하였다. 45분 후, LCMS는 완전한 전환을 나타내고, 반응물을 아세트니트릴 30mL로 켄칭하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 실리카 겔 625g, 및 물 (12 mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 2개의 동등한 부분으로 나누고, 각각을 실리카

(300g)의 플러그 상에서 여과하고, 4x1.5 L의 DCM으로 용리시켜 4분획을 수득하였다. 모든 분획을 합하고, 농축 건조시켰다. 톨루엔 (750 mL)을 이 물질에 채우고, 환류 하에 가열하여 갈색 용액을 수득하였다. 용액을 100℃ 모래조에 두고, 교반하였다. 가열 부재를 끄고, 헥산 (370 mL)을 1-2시간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 교반하면서 밤새 서서히 냉각시켜 결정화되도록 하였다. 다음 날 황갈색 고체를 여과하여 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르보알데히드를 수득하였다.

[0871] 중간체 VII: (S)-5-((((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온

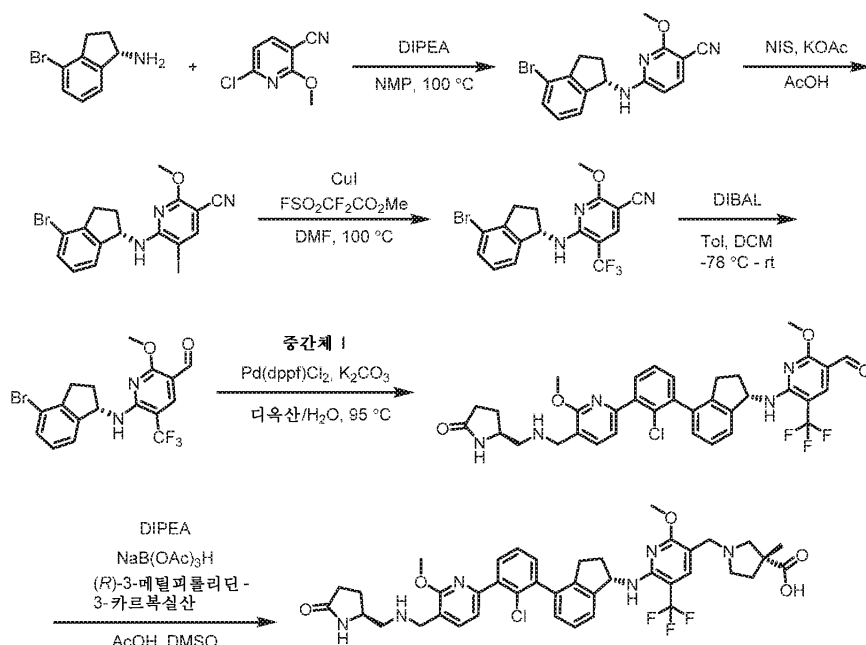
[0872]

[0873]

6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시니코틴알데히드 (50 g, 133.82 mmol), (S)-5-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 헤미옥살레이트 (25.6 g, 160.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (58 mL, 334.5 mmol)을 500 mL 1:1 DCM/EtOH 중에 현탁시키고, 0.5시간 동안 혼합되도록 하였다. 이어서, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (85 g, 401.5 mmol)를 5분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 1시간 동안 혼합되도록 하였다. 이어서, 중탄산나트륨 (500 mL) 및 물 (500 mL)의 포화 용액을 서서히 첨가하였다. 기체 형성이 중지되었을 때 조 혼합물을 2 L 분리 깔때기로 옮기고, 유기 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 250 mL DCM으로 2회 더 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0에서 20% DCM/메탄올 구배를 사용하여 정제하여 (S)-5-((((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온을 수득하였다.

[0874]

절차 1: (R)-1-((((6-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (A-2)



[0875]

[0876]

(S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시니코티노니트릴: (S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-아민 (1.5 g, 7.07 mmol), 6-클로로-2-메톡시니코티노니트릴 (1.50 g, 8.8 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.83 g, 14.1 mmol)을 N-메틸-2-피롤리돈 (7 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 교반하고, 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피

피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시니코티노니트릴을 수득하였다.

[0877] (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-아이오도-2-메톡시니코티노니트릴: (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시니코티노니트릴 (600 mg, 1.74 mmol), 아세트산칼륨 (1.7 g mg, 17.4 mmol), 및 N-아이오도숙신이미드 (430 mg, 1.9 mmol)를 아세트산 (10 mL) 중에 현탁시켰다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 반응물을 빙조로 냉각시키고, 2M NaOH로 pH > 9이 될때까지 조심스럽게 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-아이오도-2-메톡시니코티노니트릴을 수득하였다.

[0878] (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴: (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-아이오도-2-메톡시니코티노니트릴 (465 mg, 1.0 mmol) 및 구리(I)아이오다이드 (283 mg, 1.48 mmol)를 DMF (5 mL) 중에 현탁시켰다. 메틸 2-(플루오로술포닐)디플루오로아세테이트 (380 mg, 1.98 mmol)를 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 폭기하였다. 반응물을 가열 블록으로 옮기고, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 반응물을 여과하여 불용성 구리 염을 제거하고, 에틸 아세테이트로 행구었다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴을 수득하였다.

[0879] (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드: (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 (0.36 g, 0.88 mmol)을 톨루엔 (9 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, DCM (1.75 mL, 1.75 mmol) 중 다이소부틸알루미늄 히드라이드의 1 M 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하고, 이때 반응물을 0℃로 냉각시키고, 1 M HCl, 및 MeOH의 혼합물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 2M NaOH로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드를 수득하였다.

[0880] 6-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-(((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드: (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드 (280 mg, 0.67 mmol), (S)-5-(((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온 [중간체 I] (318.15 mg, 0.67 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드 (73 mg, 0.09 mmol), 및 탄산칼륨 (280 mg, 2.02 mmol)을 디옥산 대 물의 9:1 혼합물 (7 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 아르곤 기체로 5분 동안 폭기하고, 95℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여

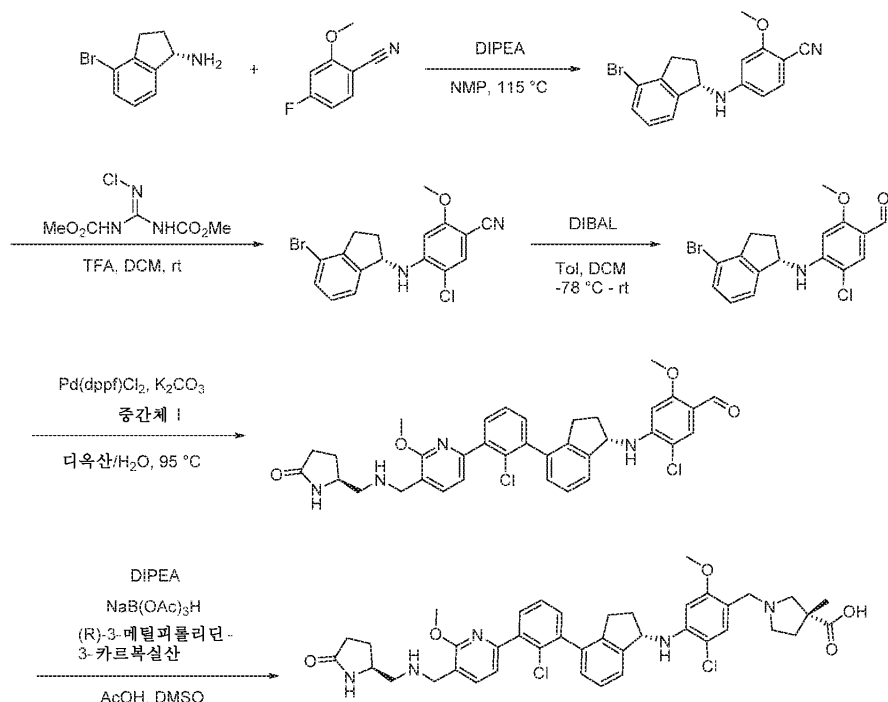
6-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-(((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드를 수득하였다.

[0881] (R)-1-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-(((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산: 6-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-(((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드 (45 mg, 0.07 mmol), (R)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (34 mg, 0.26 mmol), DIPEA (34 mg, 0.26 mmol), 및 AcOH (4 mg, 0.07 mmol)를 DMSO (2 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 50℃로 가열하고, 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (112 mg, 0.53 mmol)를 한 번에 첨가하고, 반응을 내지 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, DMF (0.5 mL), 물 (1 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.2 mL)으로 희석하였다. 반응물을 30분 동안 격렬히 교반하고, 역상 HPLC (아세트니트릴/물 중 0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하

여 (R)-1-((6-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산을 비스-TFA 염으로서 수득하였다. $[M+1] = 792.874$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.99 - 5.80 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.08 - 3.80 (m, 5H), 3.61 (s, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.13 - 2.72 (m, 3H), 2.69 - 2.25 (m, 5H), 2.25 - 1.83 (m, 3H), 1.46 (d, $J = 15.8$ Hz, 3H).

[0882]

절차 2: (R)-1-(5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시벤질)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (A-14)



[0883]

[0884]

(S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시벤조니트릴: (S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-아민 (1.0 g, 4.7 mmol), 4-플루오로-2-메톡시벤조니트릴 (0.89 g, 5.89 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.90 g, 7.1 mmol)을 N-메틸-2-피롤리돈 (5 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 교반하고, 115°C로 48시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다.

[0885]

(S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조니트릴: (S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시벤조니트릴 (150 mg, 0.44 mmol) 및 2-클로로-1,3-비스(메톡시카르보닐)구아니딘 (92 mg, 0.44 mmol)을 클로로포름 (5 mL) 중에 현탁시켰다. 트리플루오로아세트산 (5 mg 0.04 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다.

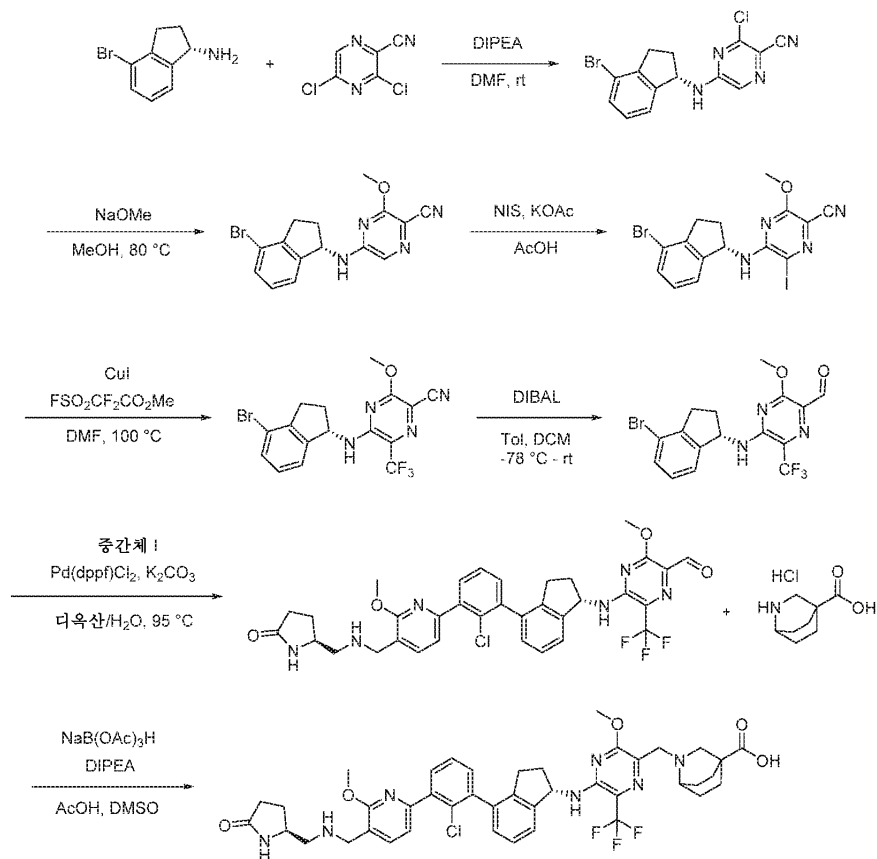
[0886]

(R)-1-(5-클로로-4-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시벤질)-3-메틸피롤리딘-3-카르복실산: 표제 화합물을 합성하고, 절차 1로부터의 절차에 따라 (S)-4-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조니트릴을 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드 대신에 사용하여 비스-TFA 염으로서 단리시켰다. $[M+1] = 757.896$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ

7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 4H), 4.15 - 4.00 (m, 4H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 1.82 (m, 3H), 1.45 (d, J = 14.6 Hz, 3H).

[0887]

절차 3: 2-((5-((4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산 (A-18)



[0888]

[0889]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-클로로피라진-2-카르보니트릴: DMF (2 mL) 중 (S)-4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-아민 (1.0 g, 4.7 mmol)의 용액을 DMF (3 mL) 중 3,5-디클로로피라진-2-카르보니트릴 (1.0 g, 5.89 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 g, 9.4 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응물을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-클로로피라진-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0890]

(S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴: (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-클로로피라진-2-카르보니트릴 (1.6g, 4.6 mmol)을 메탄올 (15 mL) 중에 용해시켰다. 메탄올 (6 mL) 중 소듐 메톡시드의 25% 용액을 첨가하고, 용액을 80 °C로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0891]

5-((((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르브알데히드: 표제 화합물을 합성하고, 절차 1로부터의 절차에 따라 (S)-5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시피라진-2-카르보니트릴을 (S)-6-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-메톡시니코티노니트릴 대신에 사용하여 수

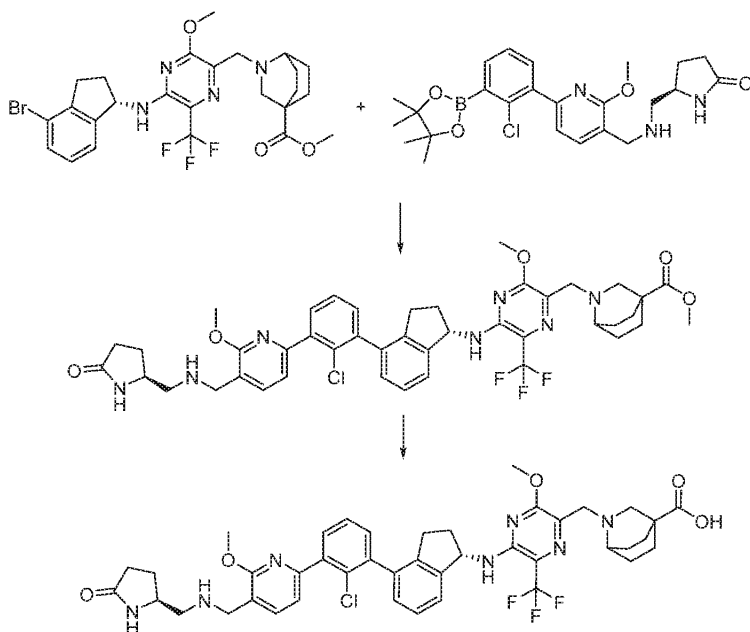
특하였다.

[0892]

2-((5-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산: 5-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르보알데히드 (70 mg, 0.1 mol), 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산 히드로클로라이드 (59 mg, 0.31 mmol), DIPEA (53 mg, 0.41 mmol), 및 AcOH (4 mg, 0.07 mmol)를 DMSO (2.5 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 50℃로 가열하고, 30분 동안 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (175 mg, 0.82 mmol)를 한 번에 첨가하고, 반응을 내지 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, DMF (1 mL), 물 (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.3 mL)으로 희석하였다. 반응물을 30분 동안 격렬히 교반하고, 역상 HPLC (아세토니트릴/물 중 0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 2-((5-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산을 비스-TFA 염으로서 수득하였다. $[M+1] = 820.206$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 - 7.87 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.00 - 5.79 (m, 1H), 4.60 - 4.29 (m, 4H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.24 - 1.77 (m, 9H).

[0893]

절차 5: 2-((5-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산 (A-18)



[0894]

[0895]

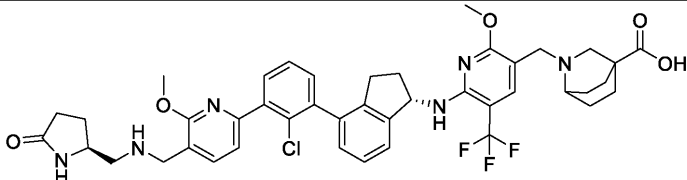
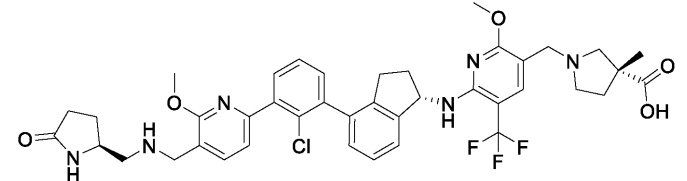
250 mL 플라스크에 5.395 g (9.475 mmol) 메틸 (S)-2-((5-((4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트, 6.258 g (13.26 mmol) (S)-5-((((6-(2-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2-메톡시피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온, 2.619 g (18.95 mmol)의 K_2CO_3 , 10.79 mL 물 및 43.19 mL DME를 채웠다. 혼합물을 N_2 로 탈기하였다. 0.6777 g (0.9475 mmol) $PdCl_2Bis(Amphos)$ 를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 20℃로 냉각시키고, 80 mL iPrOAc와 80 mL 물 사이에 분할하였다. 유기 상을 물 54 mL로 재차 세척하였다. 유기 상을 발포체로 스트리핑하고, 이를 65 mL DMF 중에 용해시켰다. 3.8 mL 에탄-1,2-디아민 및 1.6 g 다르크로를 격렬한 교반 하에 첨가하고, 2시간 동안 45℃로 가열하였다. 이어서, 암색 용액을 20℃로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 플라스크 및 셀라이트를 iPrOAc 270 mL로 세척하였다. 큰 유기 상을 물 100 mL로 2회 세척하여 DMF를 제거하고, 생성된 유기 상을 증발시켰다. 잔류물을 추가로 플래쉬 칼럼에 의해 DCM 중 0-20% 메탄올을 사용하여 정제하여 메틸 2-((5-(((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트를 수득하였다.

((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트를 수득하였다.

[0896] 메틸 2-((5-((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트 (1000 mg, 1.2 mmol) 및 이소프로판올 (5 mL)을 합하였다. 1N NaOH 용액 (2.4 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 이소프로필 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 수성 상을 분리하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((5-((S)-4-(2-클로로-3-(6-메톡시-5-((((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리딘-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-3-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)메틸)-2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산을 수득하였다.

[0897] 표 1A 및 표 1B의 하기 화합물을 본원에 기재된 절차에 따라 적절한 출발 물질(들) 및 필요하다면 적절한 보호 기 화학을 사용하여 제조하였다.

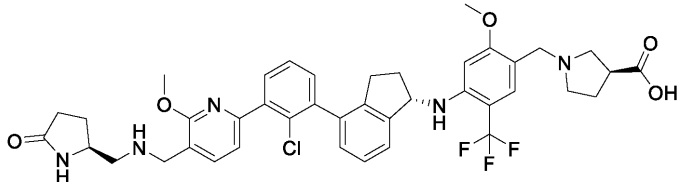
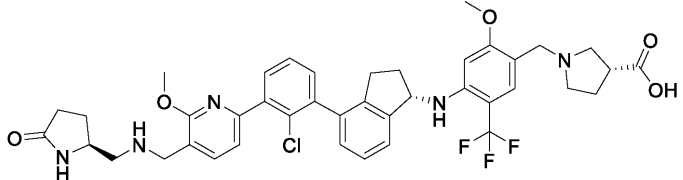
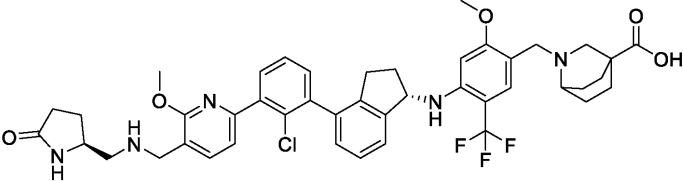
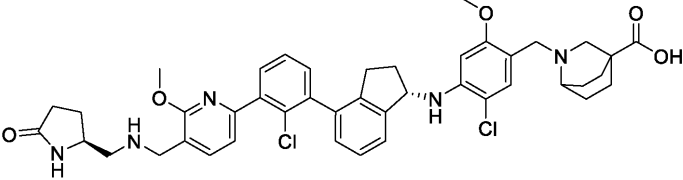
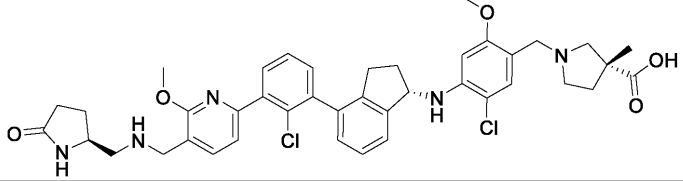
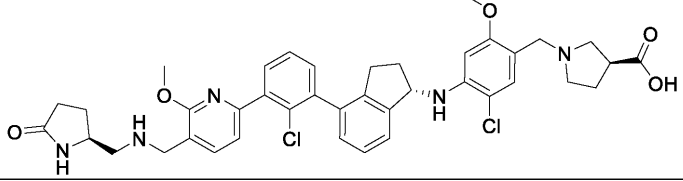
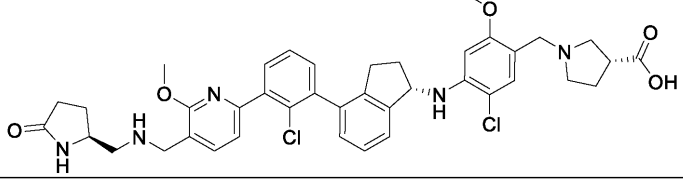
[0898] 표 1A

No.	구조	LC/MS
A-1		818.853
A-2		792.874

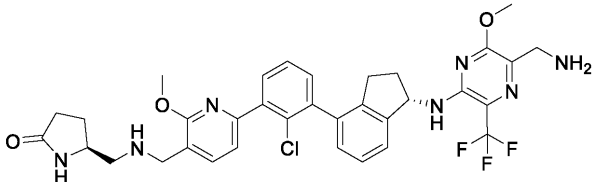
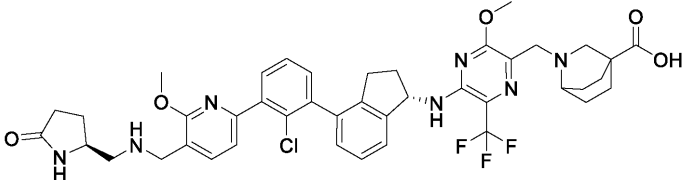
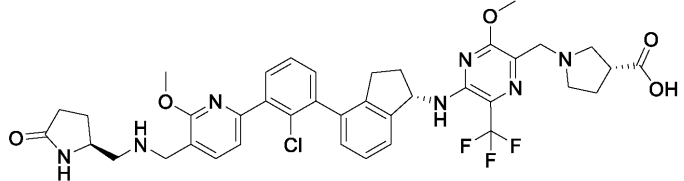
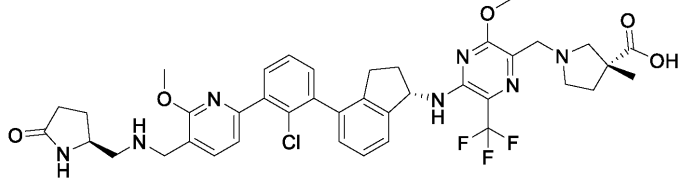
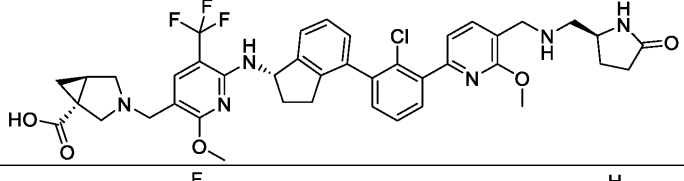
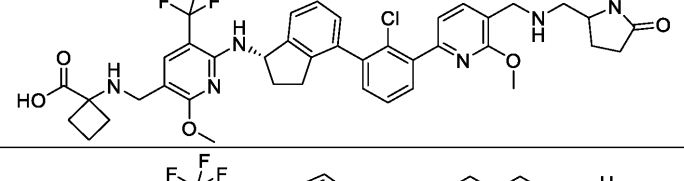
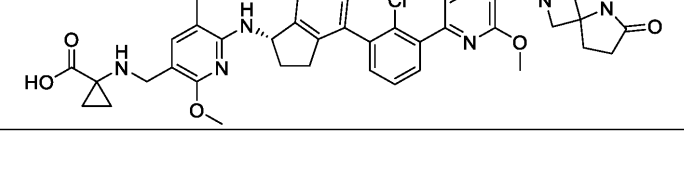
[0899]

No.	구조	LC/MS
A-3		778.839
A-4		778.869
A-5		784.802
A-6		716.79
A-7		755.78
A-8		744.706
A-9		743.606

[0900]

No.	구조	LC/MS
A-10		778.218
A-11		778.206
A-12		818.397
A-13		783.829
A-14		757.896
A-15		743.85
A-16		743.876

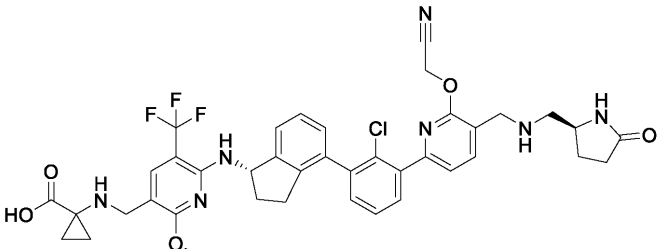
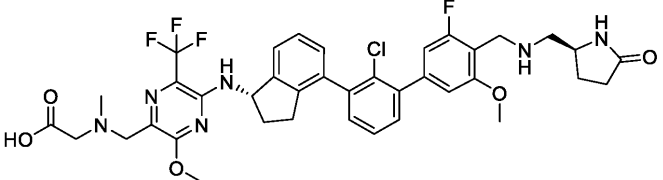
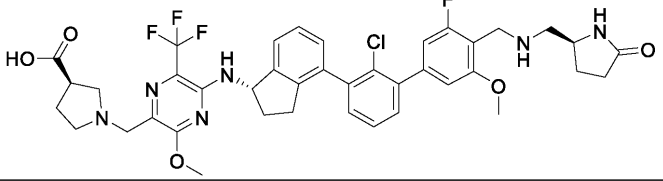
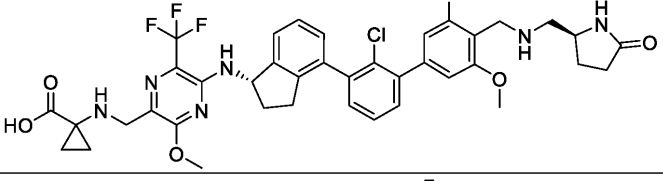
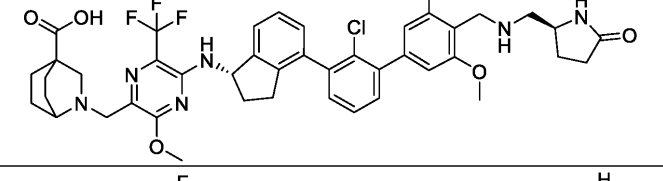
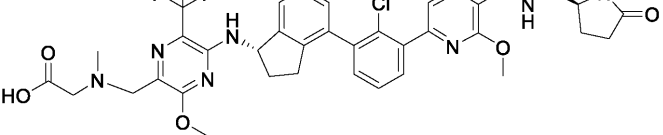
[0901]

No.	구조	LC/MS
A-17		682.2
A-18		820.206
A-19		780.2
A-20		794.239
A-21		777.2
A-22		779.2
A-23		777.2

[0902]

No.	구조	LC/MS
A-24		791.25
A-25		752.2
A-26		819.4
A-27		818.2
A-28		818.4

[0903]

No.	구조	LC/MS
A-29		790.2
A-30		770.93
A-31		797.0214
A-32		782.851
A-33		837.043
A-34		753.851

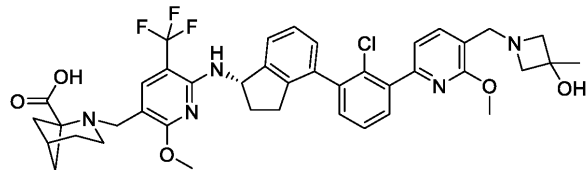
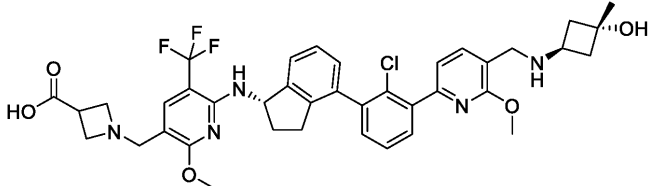
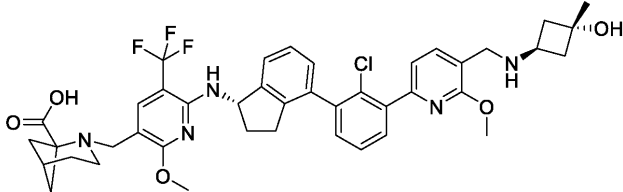
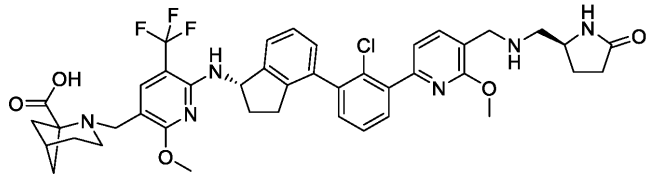
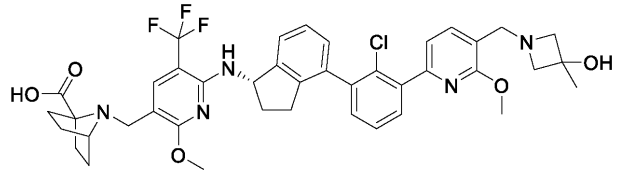
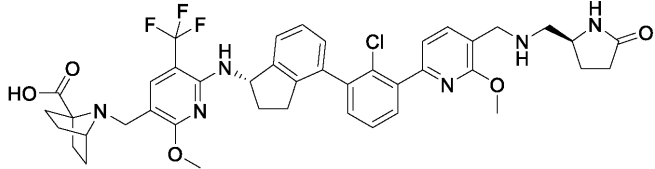
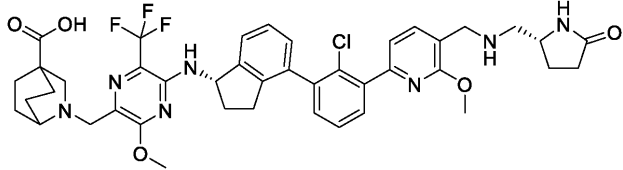
[0904]

No.	구조	LC/MS
A-35		752.701
A-36		778.20
A-37		765.20
A-38		792.79
A-39		792.786
A-40		767.335
A-41		765.2

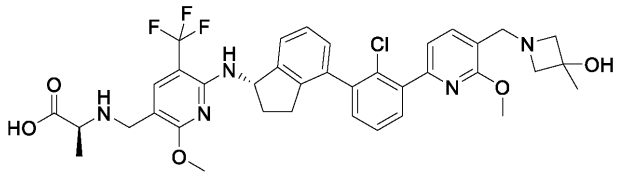
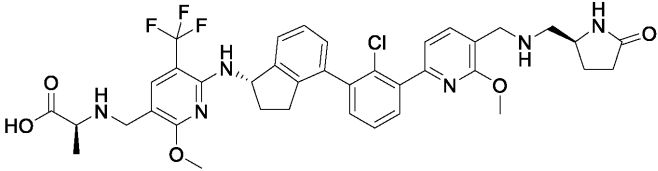
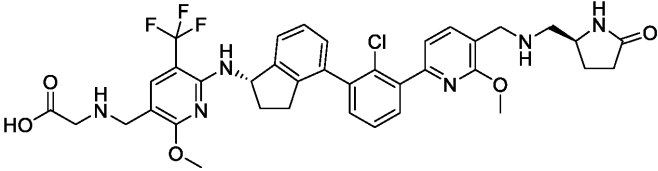
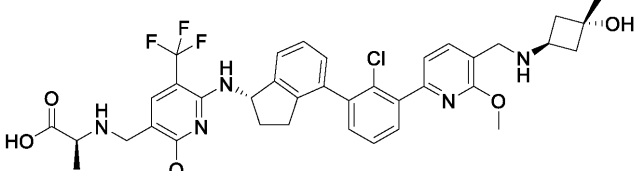
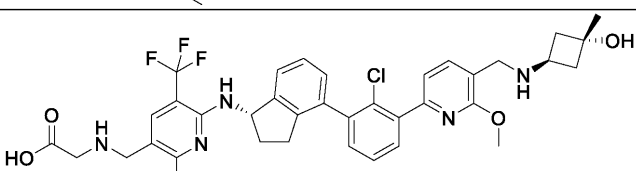
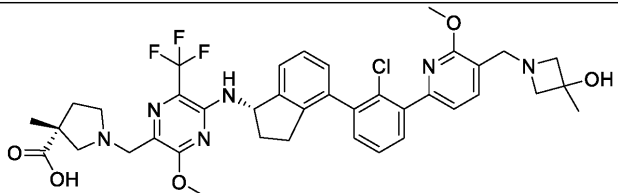
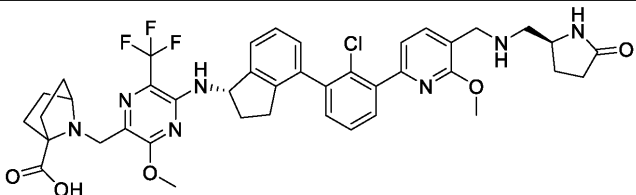
[0905]

No.	구조	LC/MS
A-49		726.96
A-50		741
A-51		780.4
A-52		780.4
A-53		779.2
A-54		738.2
A-55		765.204

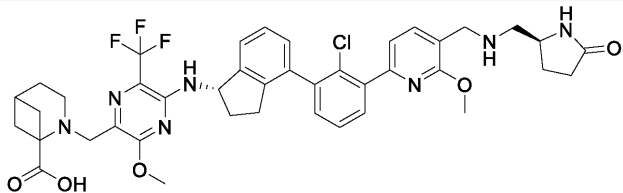
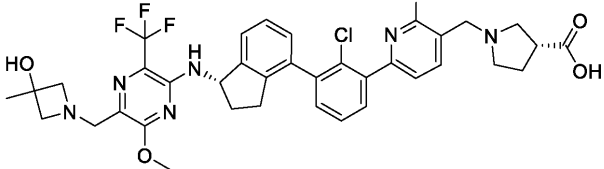
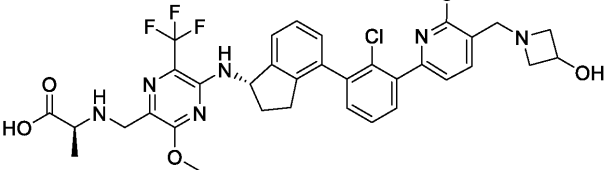
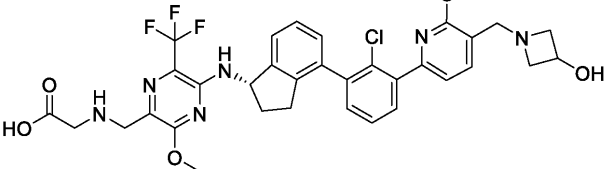
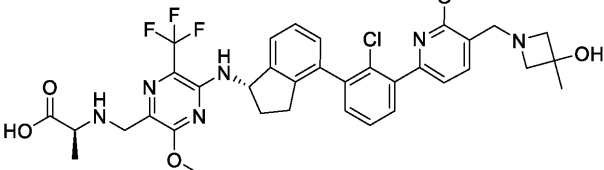
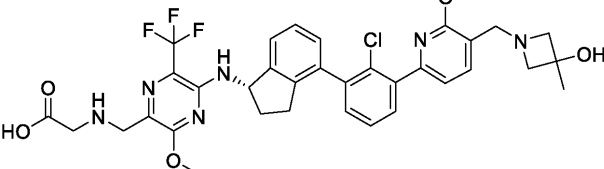
[0907]

No.	구조	LC/MS
A-56		778.4
A-57		752.3
A-58		792.4
A-59		805.4
A-60		778.4
A-61		805.4
A-62		820.4

[0908]

No.	구조	LC/MS
A-63		726.2
A-64		753.2
A-65		739.2
A-66		740.3
A-67		726.3
A-68		767.4
A-69		805.906

[0909]

No.	구조	LC/MS
A-70		805.881
A-71		753.03
A-72		712.953
A-73		698.941
A-74		726.965
A-75		712.965

[0910]

No.	구조	LC/MS
A-76		794.022
A-77		808.044
A-78		792.841
A-79		806.887
A-80		806.005
A-81		806.022
A-82		834.34

[0911]

No.	구조	LC/MS
A-83		753.93
A-84		739.9
A-85		766.96
A-86		754.97
A-87		740.95
A-88		752.90

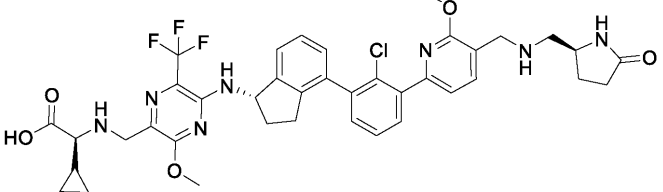
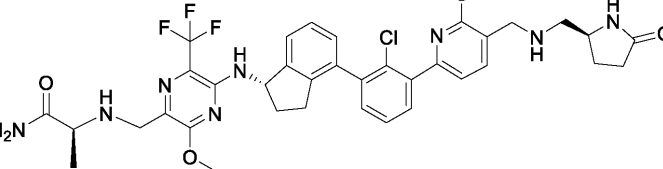
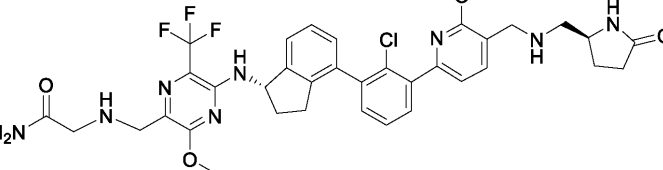
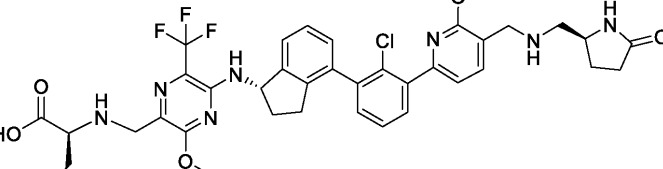
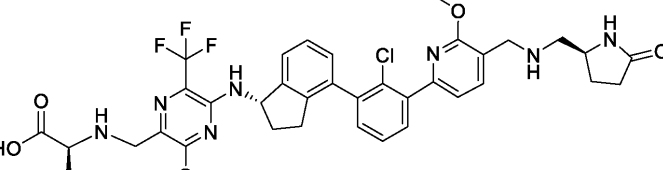
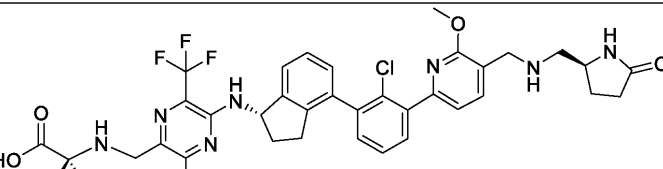
[0912]

No.	구조	LC/MS
A-89		739.79
A-90		765.92
A-91		769.81
A-92		753.92
A-93		740.94
A-94		766.94

[0913]

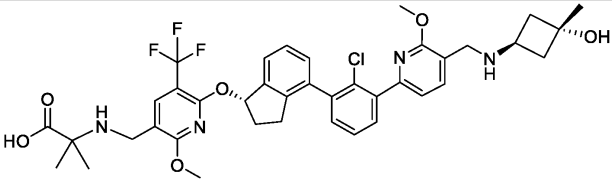
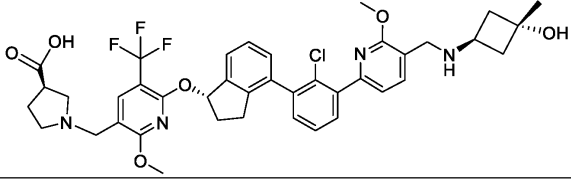
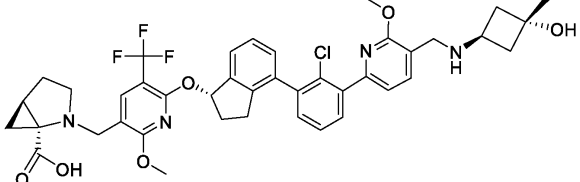
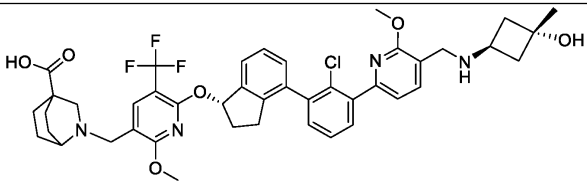
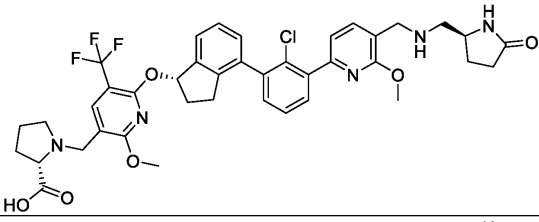
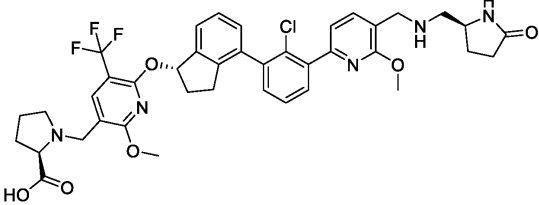
No.	구조	LC/MS
A-95		754.92
A-96		767.98
A-97		781.03
A-98		751.83
A-99		767.8
A-100		783.91

[0914]

No.	구조	LC/MS
A-101		780.04
A-102		752.89
A-103		738.85
A-104		767.81
A-105		781.83
A-106		753.89

[0915]

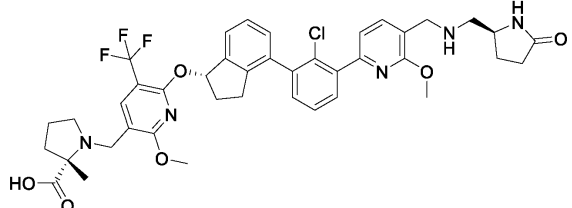
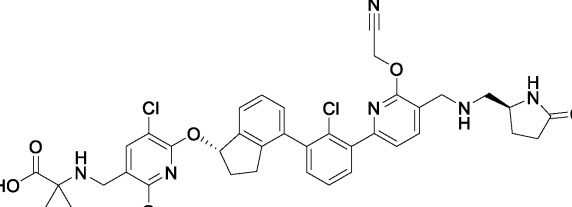
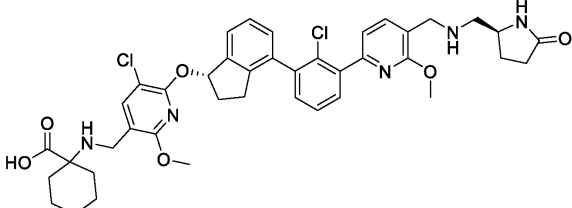
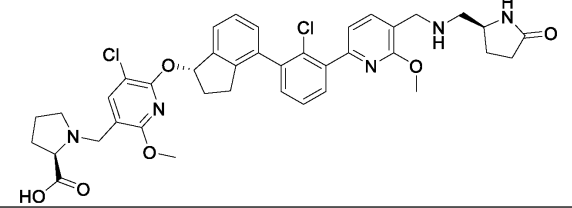
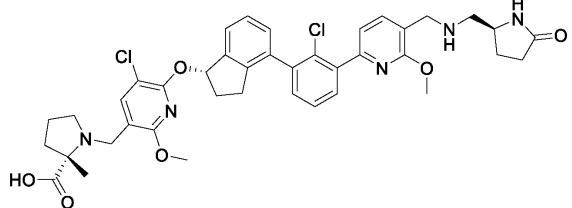
[0917] 표 1B

No.	구조	LCMS
B-1		755.11
B-2		767.09
B-3		779.1
B-4		807.11
B-5		781.2
B-6		781.2

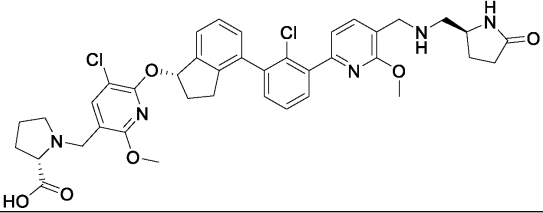
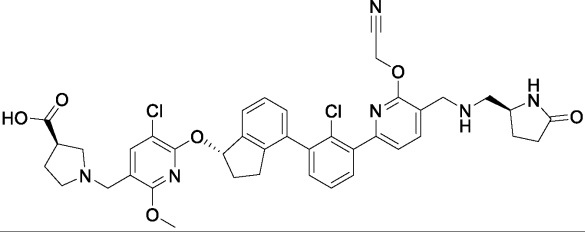
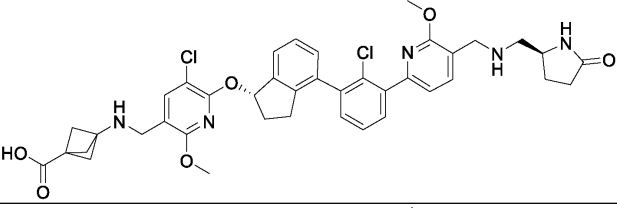
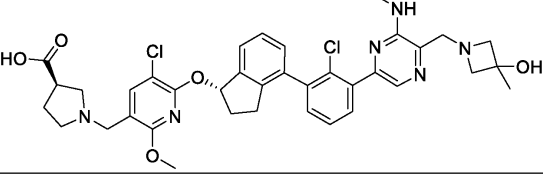
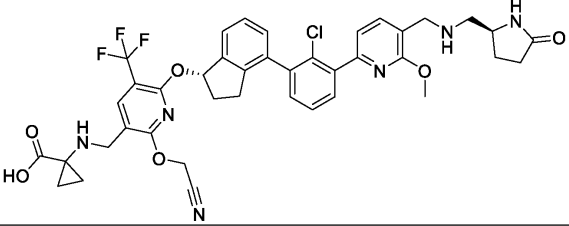
[0918]

No.	구조	LCMS
B-7		795.3
B-8		795.3
B-9		746.25
B-10		746.25
B-11		786.28
B-12		769.2

[0919]

No.	구조	LCMS
B-13		795.3
B-14		757.2
B-15		777.7
B-16		747.7
B-17		761.7

[0920]

No.	구조	LCMS
B-18		747.7
B-19		771.2
B-20		757.8
B-21		719
B-22		792.2

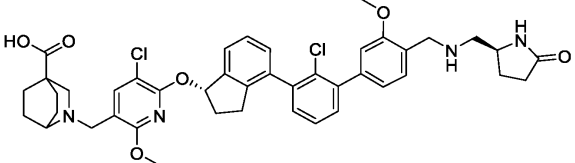
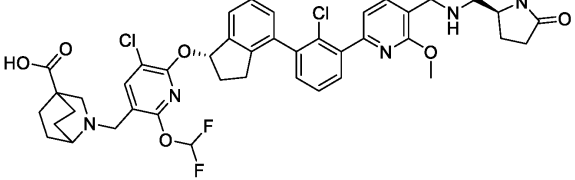
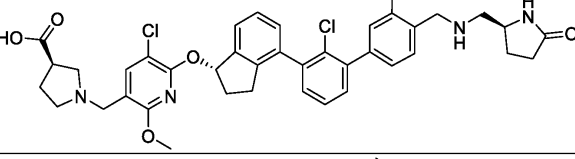
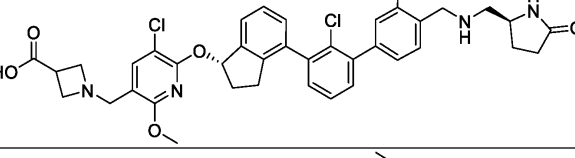
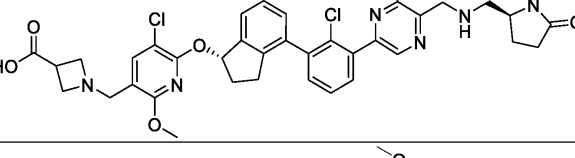
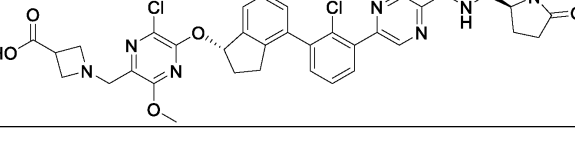
[0921]

No.	구조	LCMS
B-23		826.31
B-24		771.9
B-25		788
B-26		757.8
B-27		719.9
B-28		759.9

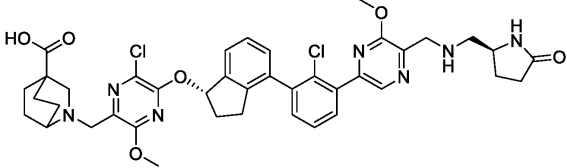
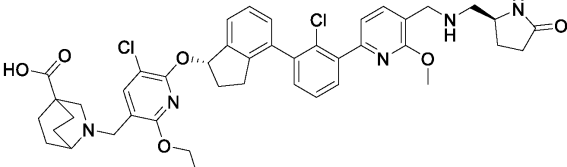
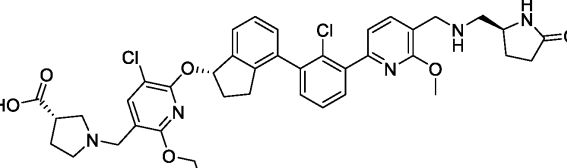
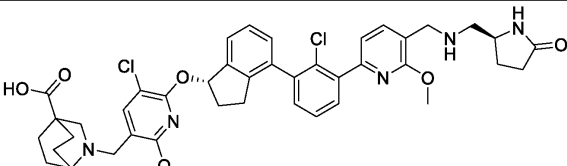
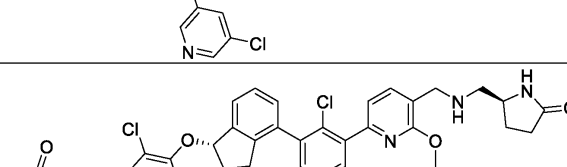
[0922]

No.	구조	LCMS
B-33		882.8
B-34		759.9
B-35		747.7
B-36		767.2
B-37		792.1
B-38		791.2

[0924]

No.	구조	LCMS
B-39		785.29
B-40		823.7
B-41		745.26
B-42		731.24
B-43		733.23
B-44		734.2

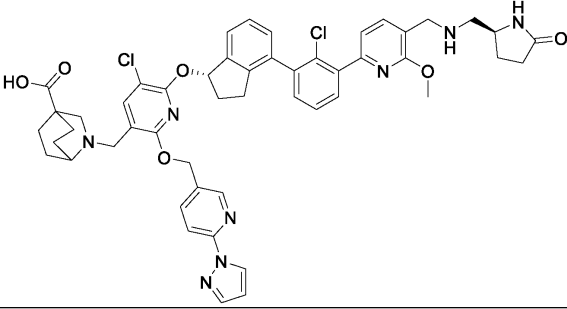
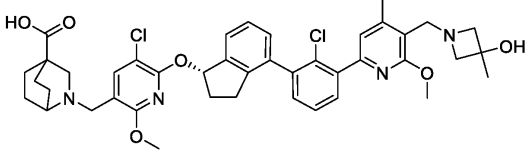
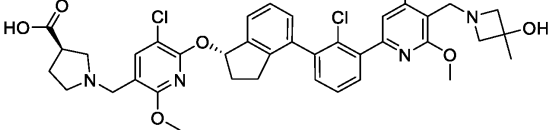
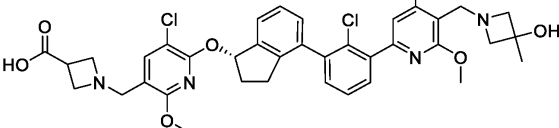
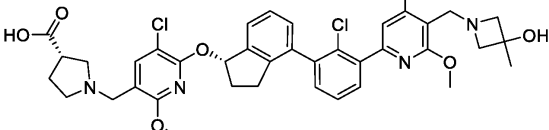
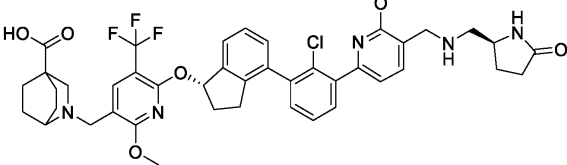
[0925]

No.	구조	LCMS
B-45		788.3
B-46		801.8
B-47		761.7
B-48		899.3
B-49		859.2

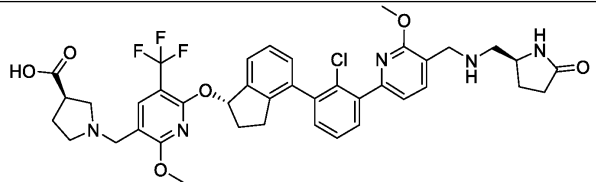
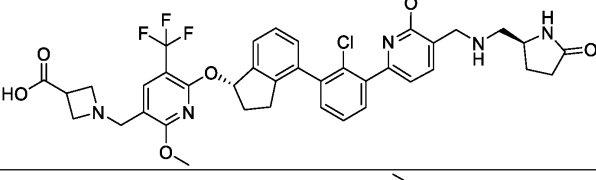
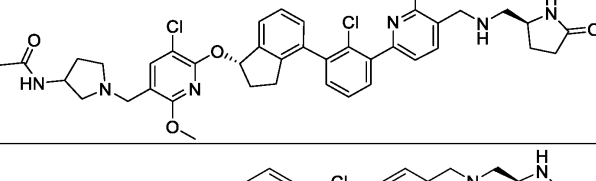
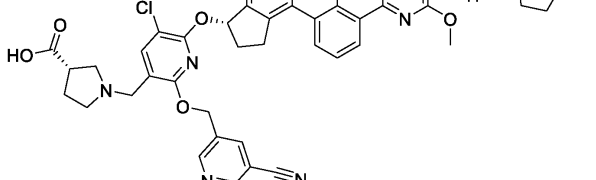
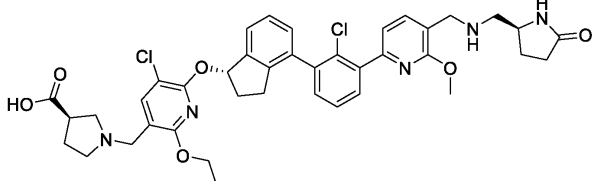
[0926]

No.	구조	LCMS
B-50		787.3
B-51		759.29
B-52		773.29
B-53		761.7
B-54		733.7
B-55		812.8

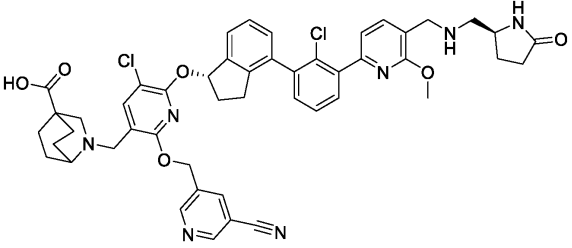
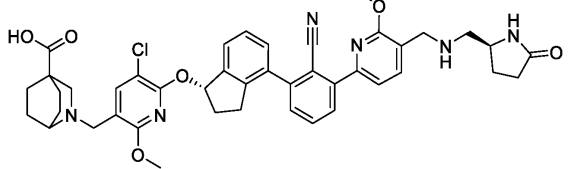
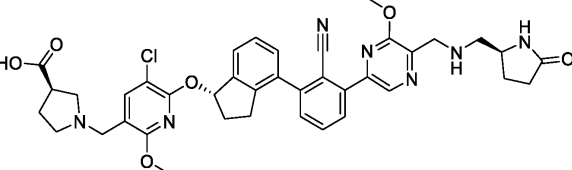
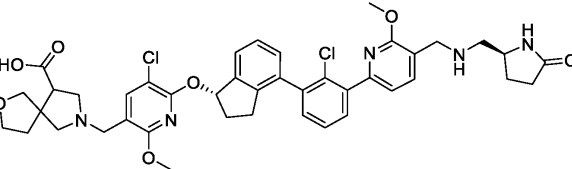
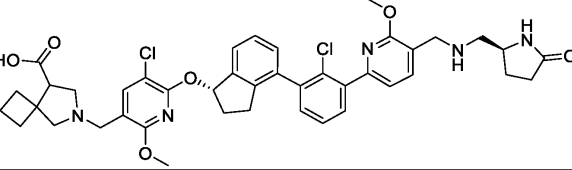
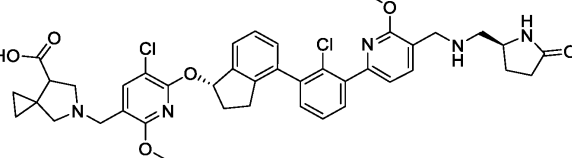
[0927]

No.	구조	LCMS
B-56		930.9
B-57		772.942
B-58		732.979
B-59		718.984
B-60		732.981
B-61		820.31

[0928]

No.	구조	LCMS
B-62		780.28
B-63		766.26
B-64		759
B-65		849.8
B-66		849.8

[0929]

No.	구조	LCMS
B-67		889.8
B-68		777.32
B-69		738.28
B-70		801.9
B-71		786
B-72		771.9

[0930]

No.	구조	LCMS
B-73		737.29
B-74		723.27
B-75		783.7
B-76		797.8
B-77		766.34
B-78		726.31
B-79		762.7

[0931]

No.	구조	LCMS
B-80		767.33
B-81		727.3
B-82		775.28
B-83		758.9
B-84		824.8
B-85		718.955
B-86		731.9

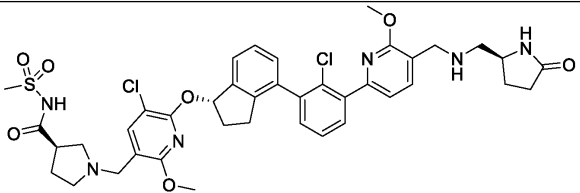
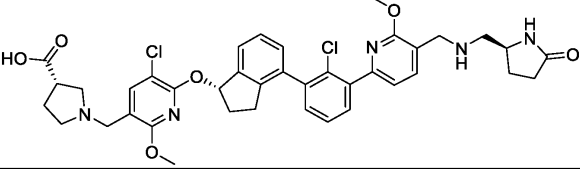
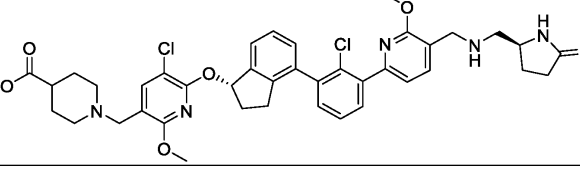
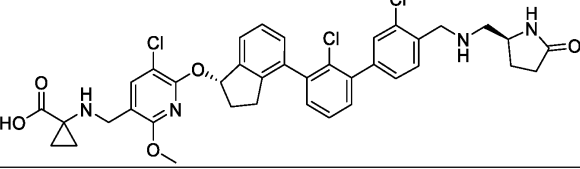
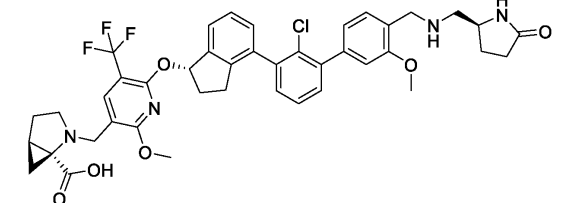
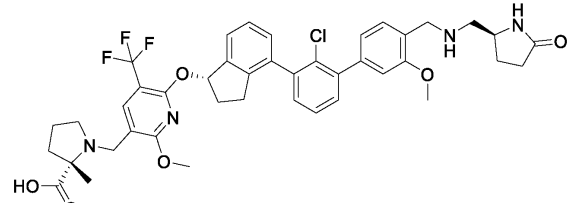
[0932]

No.	구조	LCMS
B-101		745.2
B-102		718.3
B-103		763.2
B-104		722.6
B-105		761.7
B-106		760.27

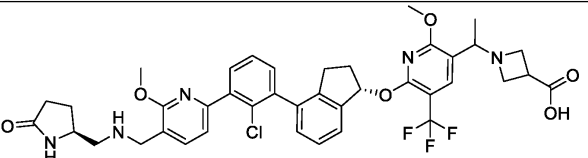
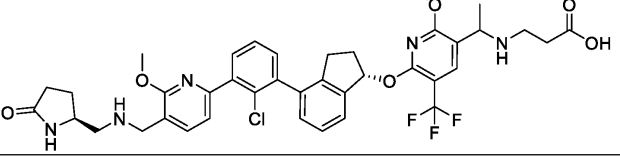
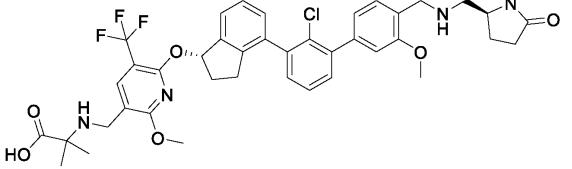
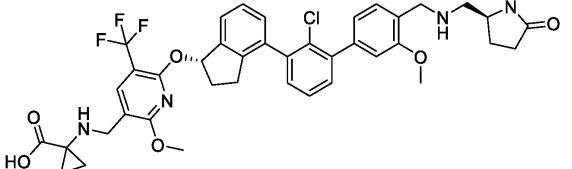
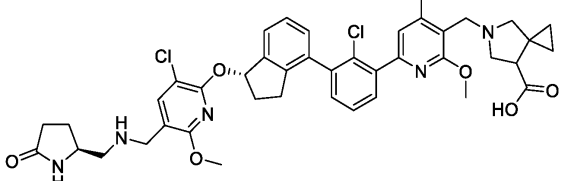
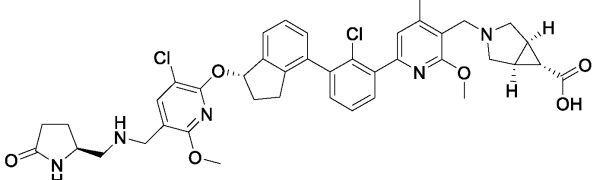
[0935]

No.	구조	LCMS
B-107		760.27
B-108		761.7
B-109		838.8
B-110		846.7
B-111		860.8
B-112		838.8

[0936]

No.	구조	LCMS
B-113		824.8
B-114		746.25
B-115		760.27
B-116		734.791
B-117		792.3
B-118		794.3

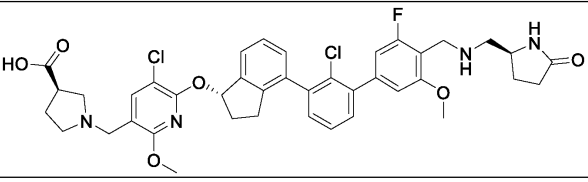
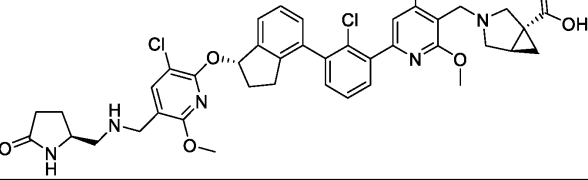
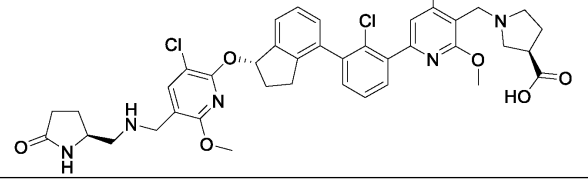
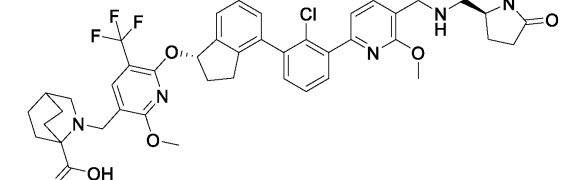
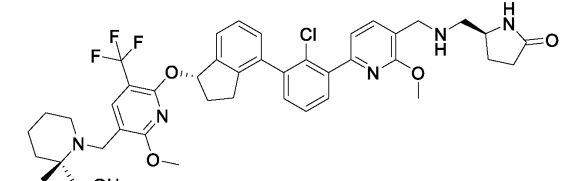
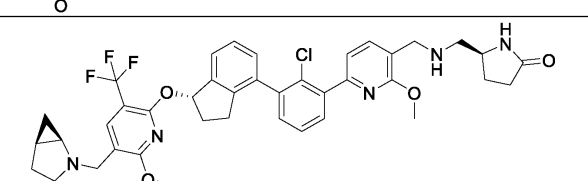
[0937]

No.	구조	LCMS
B-119		780.200
B-120		768.200
B-121		768.2
B-122		766.2
B-123		786.181
B-124		772.001

[0938]

No.	구조	LCMS
B-125		791.2 (M+1)
B-126		845.2 (M+1)
B-127		805.2 (M+1)
B-128		748.858
B-129		803.003
B-130		748.966

[0939]

No.	구조	LCMS
B-131		762.975
B-132		772.053
B-133		760.064
B-134		821.3
B-135		809.3
B-136		793.2

[0940]

No.	구조	LCMS
B-137		793.2
B-138		793.2
B-139		786.2 (M+1)
B-140		819.31
B-141		779.28
B-142		749.9

[0941]

No.	구조	LCMS
B-143		762.941
B-144		807.3
B-145		793.2
B-146		782.3
B-147		770.2
B-148		713.2

[0942]

No.	구조	LCMS
B-149		767.3
B-150		727.3
B-151		726.3
B-152		733.2
B-153		787.3
B-154		747.2
B-155		746.2

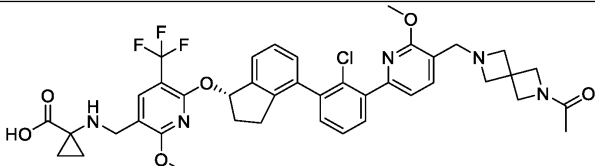
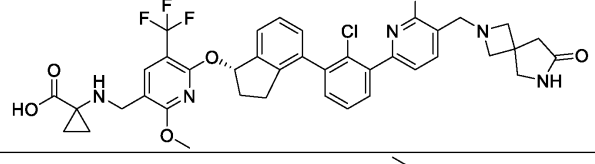
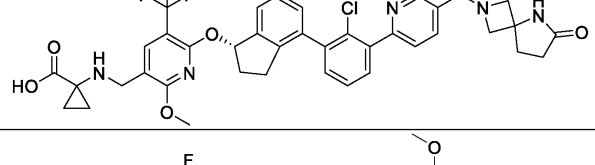
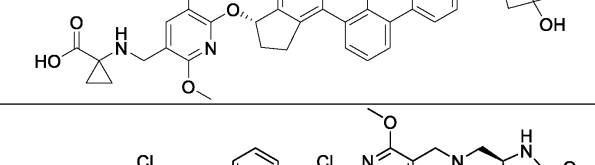
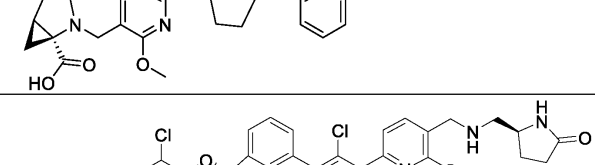
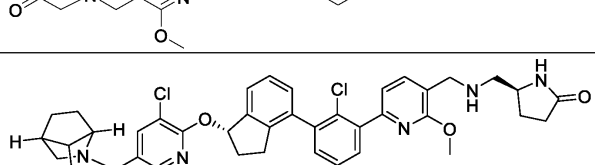
[0943]

No.	구조	LCMS
B-156		713.2
B-157		727.3
B-158		836.2
B-159		850.2
B-160		986.2
B-161		904.2

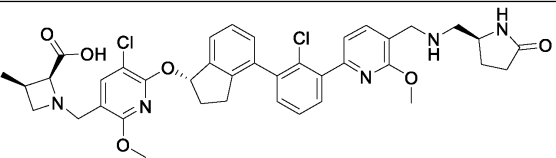
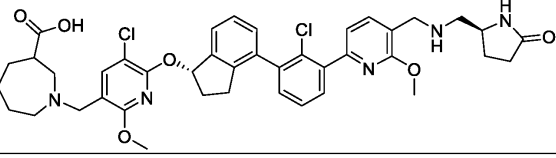
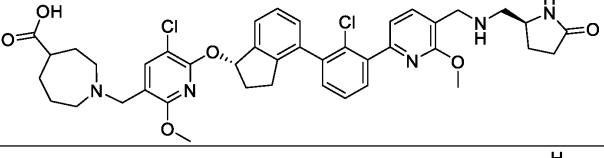
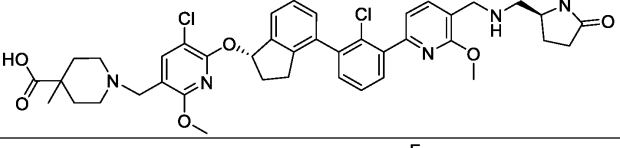
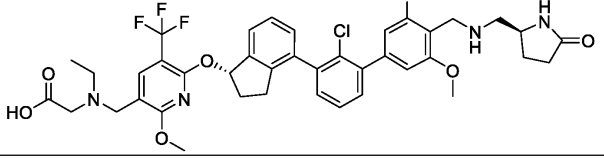
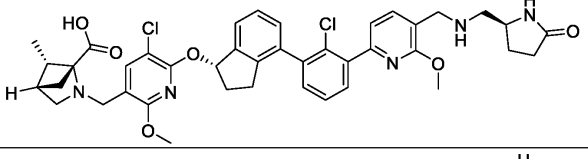
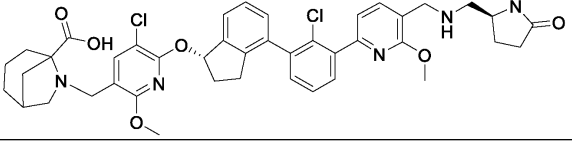
[0944]

No.	구조	LCMS
B-162		918.2
B-163		864.2
B-164		822.2
B-165		779.12
B-166		785.12
B-167		745.12

[0945]

No.	구조	LCMS
B-168		792.2
B-169		778.2
B-170		778.2
B-171		739.2
B-172		752.8
B-173		719.909
B-174		771.977

[0946]

No.	구조	LCMS
B-175		745.897
B-176		774.137
B-177		774.054
B-178		774.083
B-179		784.894
B-180		771.937
B-181		785.952

[0947]

No.	구조	LCMS
B-182		785.947
B-183		773.976
B-184		771.972
B-185		759.931
B-186		774.14
B-187		770.89
B-188		798.005

[0948]

No.	구조	LCMS
B-189		783.931
B-190		838.02
B-191		797.984
B-192		799.017
B-193		782.902
B-194		837.042
B-195		797.001

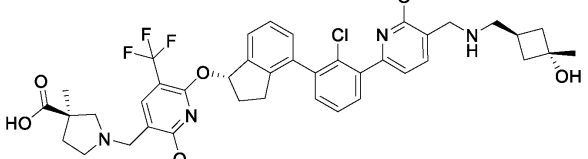
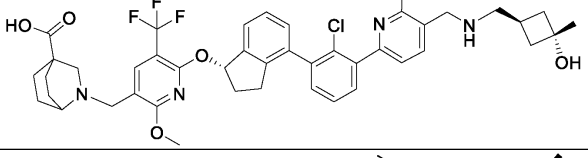
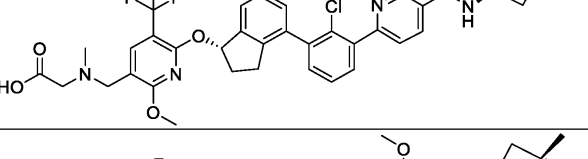
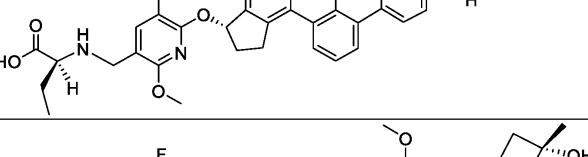
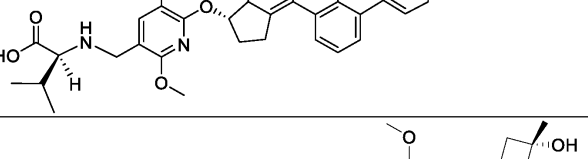
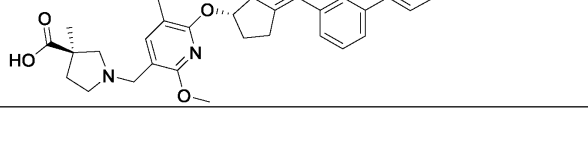
[0949]

No.	구조	LCMS
B-196		781.986
B-197		747.985
B-198		792.28
B-199		792.28
B-200		772.27
B-201		758.25

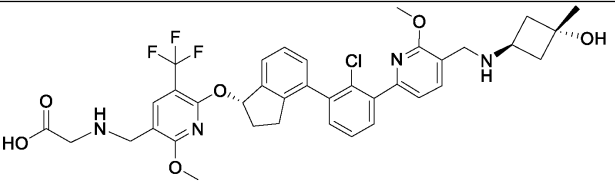
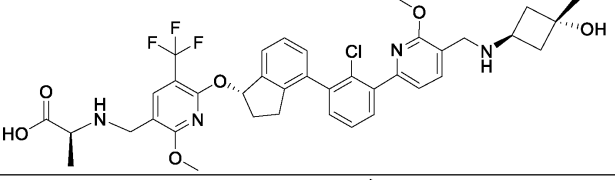
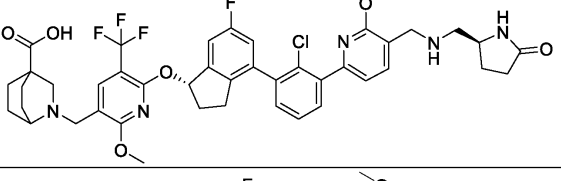
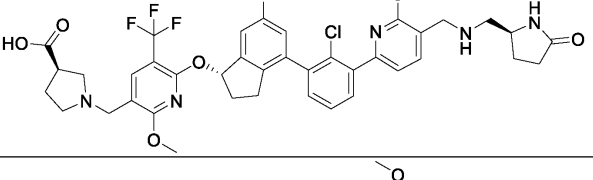
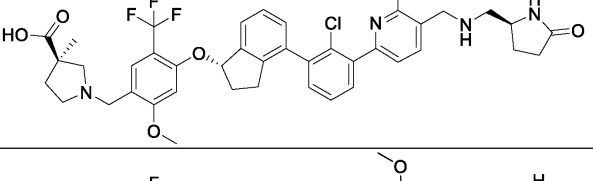
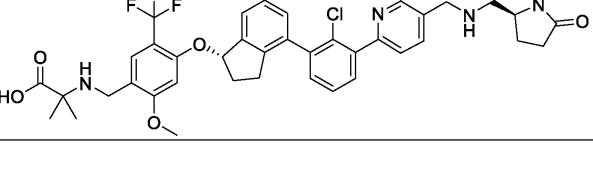
[0950]

No.	구조	LCMS
B-202		810.1
B-203		836.16
B-204		782.06
B-205		741.15
B-206		741.07
B-207		767.12

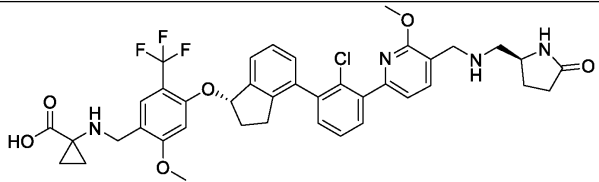
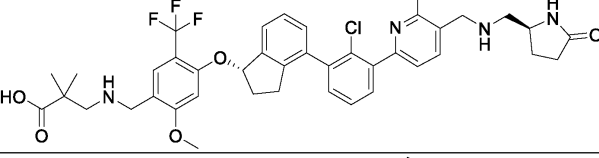
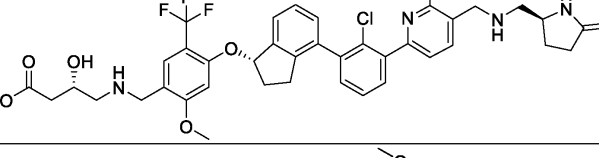
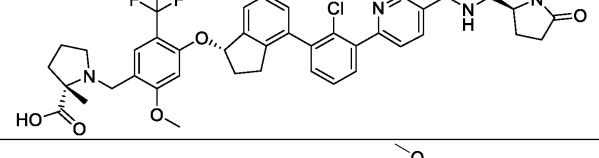
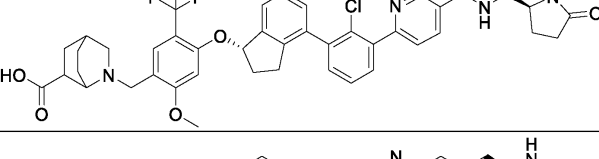
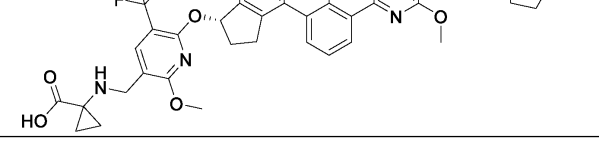
[0951]

No.	구조	LCMS
B-208		795.15
B-209		821.09
B-210		741.05
B-211		755.12
B-212		769.07
B-213		780.29

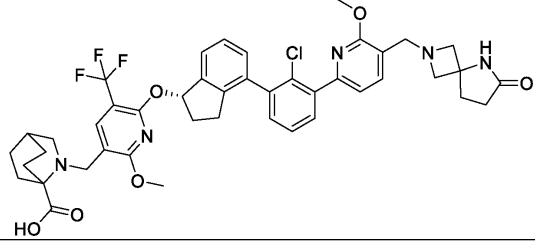
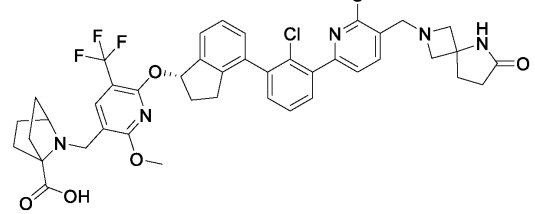
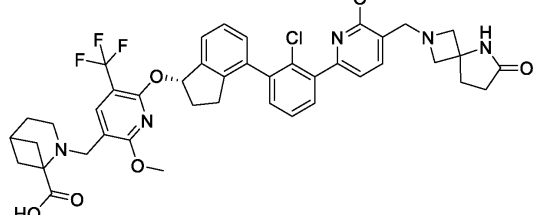
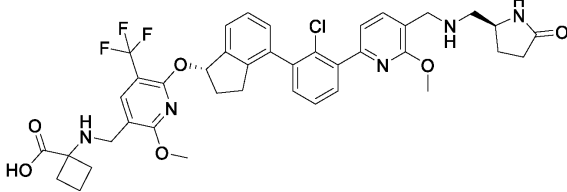
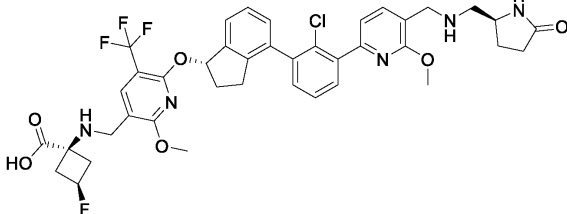
[0952]

No.	구조	LCMS
B-214		724.03
B-215		741.07
B-216		838.16
B-217		798.1
B-218		793.16
B-219		767.05

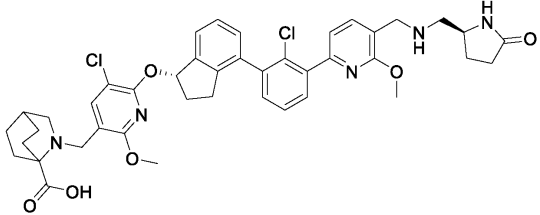
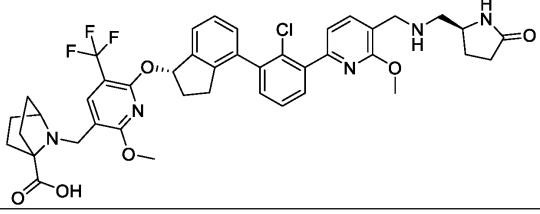
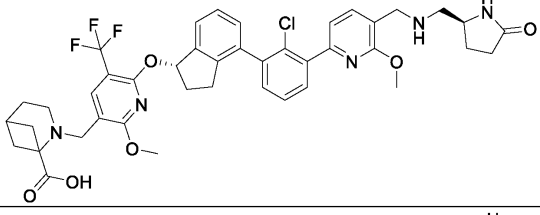
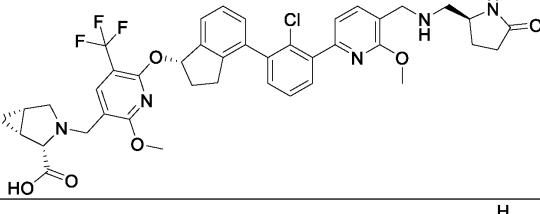
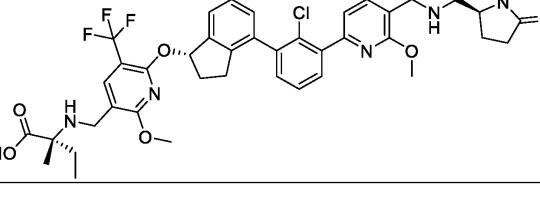
[0953]

No.	구조	LCMS
B-220		765.01
B-221		781.12
B-222		783.13
B-223		
B-224		
B-225		767.2

[0954]

No.	구조	LCMS
B-226		832.3
B-227		818.3
B-228		818.2
B-229		780.2
B-230		798.2

[0955]

No.	구조	LCMS
B-231		786.7
B-232		806.3
B-233		806.3
B-234		792.2
B-235		782.3

[0956]

No.	구조	LCMS
B-241		700
B-242		700
B-243		728
B-244		725.9
B-245		714

[0958]

No.	구조	LCMS
B-246		712
B-247		767.05
B-248		766.89
B-249		766.94
B-250		752.87
B-251		767.04

[0959]

No.	구조	LCMS
B-252		769.01
B-253		754.97
B-254		740.96
B-255		766.93
B-256		770.97
B-257		767.87

[0960]

No.	구조	LCMS
B-258		753.87
B-259		783.91
B-260		751.99
B-261		779.94
B-262		765.99
B-263		765.95

[0961]

No.	구조	LCMS
B-264		783.88
B-265		752.88
B-266		738.92
B-267		753.93
B-268		779.87
B-269		767.91

[0962]

No.	구조	LCMS
B-270		781.93
B-271		753.98
B-272		739.87

[0963]

[0964]

선택 화합물에 대한 NMR 데이터는 하기 표 2A 및 표 2B에 나타냈다.

[0965]

표 2A

No.	NMR
A-1	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 6.00 - 5.82 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.30 (m, 4H), 2.20 - 1.74 (m, 9H).
A-2	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.99 - 5.80 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.08 - 3.80 (m, 5H), 3.61 (s, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.13 - 2.72 (m, 3H), 2.69 - 2.25 (m, 5H), 2.25 - 1.83 (m, 3H), 1.46 (d, J = 15.8 Hz, 3H).
A-3	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.02 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.93 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.67 (m, 1H), 3.67 - 3.39 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.19 (m, 5H), 2.17 - 1.87 (m, 2H).
A-4	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 5.91 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 4H), 4.15 - 4.08 (m, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 2.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.67 - 1.82 (m, 8H).
A-5	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.30 (m, 4H), 2.17 - 1.80 (m, 9H).
A-6	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 5.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 8H), 3.93 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.95 - 2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.29 (m, 3H), 2.18 - 1.82 (m, 2H), 1.54 (s, 3H).
A-7	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.17 (m, 8H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.30 (m, 8H), 2.25 - 1.83 (m, 2H).

[0966]

No.	NMR
A-8	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 5.85 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 1.88 (m, 8H).
A-9	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 5.84 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 5H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 3H), 3.19 (dd, J = 6.2, 2.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.54 - 2.28 (m, 6H), 2.20 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H).
A-10	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 - 5.21 (m, 1H), 4.42 - 4.16 (m, 4H), 4.16 - 3.98 (m, 4H), 3.92 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.83 - 3.34 (m, 5H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.15 (m, 5H), 2.08 - 1.85 (m, 2H).
A-11	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 4H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.37 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 3H), 3.05 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.60 - 2.14 (m, 5H), 2.10 - 1.82 (m, 2H).
A-12	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (dd, J = 22.2, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 4H), 4.18 - 3.96 (m, 4H), 3.91 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.51 - 2.30 (m, 4H), 2.19 - 1.75 (m, 9H).
A-13	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.04 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 1H), 4.57 - 4.21 (m, 4H), 4.15 - 4.01 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 1.71 (m, 9H).
A-14	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 4H), 4.15 - 4.00 (m, 4H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.22 (m, 4H), 2.20 - 1.82 (m, 3H), 1.45 (d, J = 14.6 Hz, 3H).

[0967]

No.	NMR
A-15	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 4.15 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.81 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.83 (m, 2H).
A-16	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 4H), 4.18 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 3.79 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.10 (m, 5H), 2.07 - 1.84 (m, 2H).
A-17	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.09 (m, 1H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 1H).
A-18	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 - 7.87 (m, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.00 - 5.79 (m, 1H), 4.60 - 4.29 (m, 4H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.24 - 1.77 (m, 9H).
A-19	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.20 - 3.93 (m, 8H), 3.93 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.17 (m, 5H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 1H).
A-20	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 5.96 - 5.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.95 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.50 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 3H).
A-21	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.67 (d, J = 26.1 Hz, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 4H), 2.12 (q, J = 10.9, 10.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.34 (d, J = 21.9 Hz, 1H).

[0968]

No.	NMR
A-22	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.91 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.24 (m, 9H), 2.19 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 1.86 (m, 1H).
A-23	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dq, <i>J</i> = 12.9, 7.6, 6.8 Hz, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 5.90 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 5H), 3.97 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 6H), 2.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.61 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H).
A-24	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.59 - 4.23 (m, 9H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.40 (m, 4H), 2.94 - 2.02 (m, 10H).
A-25	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 23.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.03 (m, 9H), 3.97 (s, 7H), 2.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.04 (m, 4H), 1.56 (s, 3H).
A-26	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (q, <i>J</i> = 6.0, 4.6 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 4.07 (p, <i>J</i> = 6.5, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.47 (s, 3H).
A-27	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.23 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.11 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.30 (s, 1H).
A-28	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 - 4.33 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.72 (s, 3H).

[0969]

No.	NMR
A-29	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 13.9, 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.40 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.06 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H).
A-30	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.55 - 7.14 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.96-5.85 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 - 3.90 (m, 9H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 - 1.80 (m, 8H).
A-31	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.58 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.8, 1.4 Hz, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 4H), 4.11-4.01 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.92-3.44 (m, 5H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.96 - 1.76 (m, 10H).
A-32	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.57 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.8, 1.4 Hz, 1H), 5.92-5.83 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.14 -4.00 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 2H), 2.98 - 1.82 (m, 8H), 1.63 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H).
A-33	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.57 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.33 (m, 4H), 4.12-4.00 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.32-3.22(m, 2H), 2.92 - 1.75 (m, 17H).
A-34	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 25.8, 7.2 Hz, 4H), 7.20 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.15 - 3.91 (m, 9H), 3.31-3.21(m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 - 1.82 (m, 8H).
A-35	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 4H), 4.15-3.99 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.90 - 1.80 (m, 8H).
A-36	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.58 - 7.04 (m, 9H), 6.09 - 5.74 (m, 1H), 4.46 - 4.19 (m, 4H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.37 (m, 3H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.15 (m, 5H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H).

[0970]

No.	NMR
A-37	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.92 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.53 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 2H).
A-38	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.07 (m, 1H), 6.03 - 5.69 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 3H), 4.19 - 4.02 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.28 (m, 4H), 2.26 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.43 (m, 3H).
A-39	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 5.97 - 5.82 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 3H), 4.21 - 4.00 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.51 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.43 (m, 3H).
A-40	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 5.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.25 (m, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.78 (m, 1H), 1.66 (s, 6H).
A-41	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.02 - 5.79 (m, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 4H), 4.17 - 4.00 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.94 - 2.69 (m, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 2H).
A-42	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.03 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.26 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.45 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 4.02 - 3.71 (m, 4H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 1.80 (m, 3H), 1.49 (s, 3H).
A-43	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.87 (m, 1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.15 - 3.97 (m, 5H), 3.93 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.01 - 2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.60 - 2.14 (m, 6H), 2.11 - 1.86 (m, 2H).

[0971]

No.	NMR
A-44	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.11 (m, 5H), 6.99 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (s, 5H), 3.91 (d, J = 20.6 Hz, 4H), 3.06 - 2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.08 - 1.74 (m, 2H).
A-45	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.44 - 2.08 (m, 3H), 1.65 (d, 3H).
A-46	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (d, 5H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.45 - 2.07 (m, 3H).
A-47	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 4H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.50 - 1.84 (m, 7H).
A-48	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.48 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.39 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.30 (d, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 6H), 3.98 (d, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.65 (d, 2H).
A-49	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (d, 4H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 3H), 2.22 (m, 4H).
A-50	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.97 (d, 3H), 2.84 (d, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.02 (m, 3H), 1.66 (d, 2H), 1.41 (s, 3H).
A-51	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 28.9, 7.1 Hz, 4H), 7.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.51 (s, 4H), 4.52 (d, J = 28.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 47.4 Hz, 8H), 3.95 (s, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.06 (s, 5H), 1.73 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H).
A-52	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.52 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 4.33 - 3.99 (m, 8H), 3.94 (s, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 0H), 2.83 (s, 1H), 2.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.66 (m, 4H), 1.56 (s, 3H).

[0972]

No.	NMR
A-53	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 3H), 4.16 - 3.98 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 2.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).
A-54	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.31 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 4.21 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.5 Hz, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H).
A-55	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 7H), 4.10 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.82 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.51 - 2.30 (m, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H).
A-56	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 4H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.50 (d, J = 20.8 Hz, 3H), 4.32 - 4.02 (m, 7H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.95 - 2.53 (m, 6H), 2.15 (d, J = 94.3 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H).
A-57	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 7H), 4.18 (s, 2H), 4.09 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.95 (s, 4H), 3.69 (dp, J = 16.7, 8.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 10.7, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.39 (d, J = 2.7 Hz, 3H).
A-58	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.69 - 3.83 (m, 11H), 3.60 (d, J = 27.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.53 (m, 6H), 2.53 - 1.89 (m, 9H), 1.39 (s, 3H).
A-59	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 6.95 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 16.9 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.78 - 3.46 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.85 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 28.9 Hz, 2H), 2.52 - 2.21 (m, 3H), 2.11 (dd, J = 12.3, 8.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 1H).

[0973]

No.	NMR
A-60	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.10 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 4.60 - 4.37 (m, 3H), 4.31 - 4.00 (m, 7H), 3.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (td, J = 28.6, 27.0, 11.4 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 13.6, 10.0 Hz, 3H), 2.16 - 1.82 (m, 3H), 1.54 (s, 3H).
A-61	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 3H), 4.25 - 4.01 (m, 6H), 3.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.83 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.17 (m, 9H), 2.16 - 1.81 (m, 3H).
A-62	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.07 (m, 5H), 5.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.23 (m, 4H), 4.03 (d, J = 58.6 Hz, 7H), 3.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.84 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 1.82 (m, 7H).
A-63	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 29.2, 7.2 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.06 (m, 9H), 4.07 - 3.88 (m, 4H), 2.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 6H).
A-64	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.90 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.22 - 3.85 (m, 10H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.03 (s, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
A-65	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.95 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.84 (d, J = 21.5 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.09 (dt, J = 19.9, 9.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H).
A-66	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 4H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.06 - 3.90 (m, 5H), 2.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 10.7, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0974]

No.	NMR
A-67	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 2.8 Hz, 5H), 4.10 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.81 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 10.7, 8.0, 3.0 Hz, 2H), 2.23 (ddd, J = 11.0, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).
A-68	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 25.2 Hz, 4H), 4.22 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 4.10 (d, J = 13.7 Hz, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.93 - 3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.83 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).
A-69	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.12 (m, 5H), 5.97-5.82 (m, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 3H), 4.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.99 - 1.78 (m, 16H).
A-70	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.10 (m, 5H), 5.96-5.82 (m, 1H), 4.69 - 4.29 (m, 4H), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.92-3.57 (m, 2H), 3.31-3.23(m, 2H), 3.04 - 1.82 (m, 15H).
A-71	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.12 (m, 5H), 5.92-5.81 (m, 1H), 4.60-4.41 (m, 4H), 4.36 - 4.02 (m, 7H), 3.98 (s, 3H), 3.87-2.06 (m, 11H), 1.56 (d, J = 13.7 Hz, 3H).
A-72	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.12 (m, 5H), 5.94-5.83 (m, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.22 - 3.88 (m, 10H), 2.96-2.74 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
A-73	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.07 (m, 5H), 5.95-5.81 (m, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.19 - 3.87 (m, 10H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 1H).
A-74	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.07 (m, 5H), 5.93-5.80 (넓은, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.35 - 3.83 (m, 13H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H).

[0975]

No.	NMR
A-75	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.10 (m, 5H), 5.88 (넓은, 1H), 4.51 (d, J = 31.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.28 - 4.07 (m, 7H), 4.04-3.95 (m, 5H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).
A-76	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.09 (m, 5H), 5.96-5.83 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.17-4.04 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.09 - 1.71 (m, 13H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
A-77	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.09 (m, 5H), 5.98-5.83 (m, 1H), 4.53 (dd, J = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 3H), 4.16-4.04 (m, 4H), 4.04 - 3.86 (m, 4H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.00 - 1.69 (m, 12H), 1.18-1.02 (m, 3H).
A-78	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.11 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.99 - 1.81 (m, 13H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
A-79	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.11 (m, 5H), 5.93 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 4H), 4.27-4.03 (m, 5H), 4.02-3.93(m, 3H), 3.92 - 1.66(m, 15H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 1.20 - 1.02 (m, 3H).
A-80	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.13 (m, 5H), 5.94-5.84(s, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 4H), 4.16-4.04 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.59 - 1.55(m, 17H), 3.31 - 3.25 (m, 2H).
A-81	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.12 (m, 5H), 5.95-5.85 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 4H), 4.16-4.04 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.13 - 1.72 (m, 16H).
A-82	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.88 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 3H), 4.12 (s, 4H), 3.98 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.40 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 3.32 - 3.19 (m, 3H), 2.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 1.98 (m, 5H), 1.98 - 1.79 (m, 3H).

[0976]

No.	NMR
A-83	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.11 (dd, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.61 (dd, 3H), 1.35 (s, 3H).
A-84	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 5.92 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 3H), 2.66 (d, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).
A-85	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (d, 3H), 3.21 (d, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).
A-86	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 3H), 2.68 (m, 6H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (d, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (d, 2H), 1.35 (s, 3H).
A-87	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.21 (d, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 3H), 2.68 (m, 6H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (d, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (d, 2H), 1.35 (s, 3H).
A-88	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 5.94 - 5.82 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.97 (d, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.29 (dd, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.50 - 2.34 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).
A-89	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 5.91 (t, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (d, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 4H), 3.29 (d, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).
A-90	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (d, 4H), 2.97 - 2.75 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.12 (t, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 0.91 - 0.59 (m, 4H).

[0977]

No.	NMR
A-91	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 4H), 4.04 - 3.85 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.00 - 2.74 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).
A-92	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.11 (d, 3H), 4.05 - 3.90 (m, 4H), 2.96 - 2.74 (m, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 1H), 1.68 (s, 5H), 1.41 (s, 3H).
A-93	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04 - 3.92 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 2.84 (t, 4H), 2.65 (d, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.05 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).
A-94	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.46 (d, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.04 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.98 - 0.68 (m, 4H).
A-95	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.98 - 5.80 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.05 - 3.88 (m, 4H), 2.99 - 2.74 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.07 (m, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.41 (s, 3H).
A-96	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 5.91 (t, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.98 (t, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.69 (d, 3H).
A-97	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.00 - 7.87 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.12 (d, 4H), 3.98 (d, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (d, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.54 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H), 1.53 (d, 3H).
A-98	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.12 (d, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (t, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.58 (d, 3H).

[0978]

No.	NMR
A-99	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 4H), 3.97 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (d, 3H).
A-100	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 5H), 4.13 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.68 (s, 5H), 2.53 - 2.34 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 1H).
A-101	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 3H), 4.18 - 4.04 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.71 - 2.34 (m, 5H), 2.15 (s, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.36 - 1.15 (m, 1H), 1.01 - 0.60 (m, 3H).
A-102	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 3.97 (d, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.85 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.62 (d, 3H).
A-103	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.98 (d, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 3H), 2.15 (d, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H).
A-104	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 4H), 4.21 - 4.02 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.56 - 2.32 (m, 3H), 2.27 - 1.84 (m, 2H), 1.10 (m, 3H).
A-105	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, 3H), 3.98 (d, 4H), 3.42 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.70 - 2.36 (m, 5H), 2.16 (s, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (m, 6H).
A-106	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (m, 3H), 4.02 - 3.92 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.66 (d, 3H).

[0979]

No.	NMR
A-107	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (d, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H).
A-108	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.53 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 5.88 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.30 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.99 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 2.15 (t, J = 10.3 Hz, 2H).
A-109	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.31 (p, J = 13.3 Hz, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 4H), 1.80 - 1.55 (m, 3H), 1.46 - 1.29 (m, 2H).

[0980]

[0981] 표 2B

No.	NMR
B-1	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.23 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.41 (s, 3H).
B-2	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.22 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 (s, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.20 - 2.71 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).
B-3	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.22 (m, 5H), 6.73 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.44 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).
B-4	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.23 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 4.46 (d, 2H), 4.19 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.67 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.20 - 2.69 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 3H), 1.99 (m, 7H), 1.41 (s, 3H).
B-5	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.89 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 22.6$ Hz, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
B-6	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 4H), 1.89 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 22.6$ Hz, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
B-7	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 2.55 - 2.11 (m, 6H), 1.89 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 22.6$ Hz, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

[0982]

No.	NMR
B-8	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.26 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 3H), 2.73 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (d, J = 22.6 Hz, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
B-9	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.23 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 5.2 Hz, 8H), 3.44 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.83 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.94 (dtd, J = 12.6, 6.8, 5.9, 3.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 3H).
B-10	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.51 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 4.13 (d, J = 1.5 Hz, 9H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.83 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
B-11	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 4H), 4.12 (d, J = 1.5 Hz, 7H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.65 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.26 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H).
B-12	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 5H), 3.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.02 (s, 6H).
B-13	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.22 (d, J = 24.4 Hz, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 5H), 2.72 (s, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 5H), 1.28 (s, 3H).

[0983]

No.	NMR
B-14	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H).
B-15	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.8, 7.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.28 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.88 (ddd, J = 24.5, 11.6, 5.5 Hz, 3H), 1.65 (q, J = 8.3 Hz, 6H), 1.28 (s, 2H).
B-16	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.35 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 7H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.65 (q, J = 8.2 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H).
B-17	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.37 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 6H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.65 (q, J = 8.6 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 9.5 Hz, 4H).
B-18	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 7H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.65 (q, J = 8.2 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H).
B-19	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H).
B-20	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 4H), 7.37 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 6H), 3.88 (s, 1H), 3.21-2.60 (m, 4H), 2.55 - 2.49 (m, 7H), 2.23 (s, 6H), 2.16 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 1.78 (s, 1H).

[0984]

No.	NMR
B-21	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.9, 5.2 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 17.1, 10.8 Hz, 3H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.87 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 3H).
B-22	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (dt, J = 16.1, 8.0 Hz, 8H), 1.29 - 1.26 (m, 4H).
B-23	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 5H), 4.13 (s, 6H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.47 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.65 (td, J = 11.0, 10.6, 4.0 Hz, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 1H).
B-26	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 4H), 7.37 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 6H), 3.88 (s, 1H), 3.21-2.60 (m, 4H) 2.55 - 2.49 (m, 7H), 2.23 (s, 6H), 2.16 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 1.78 (s, 1H).
B-28	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.73 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65 - 4.46 (m, 3H), 4.39 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.2, 4.4 Hz, 9H), 3.85 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 2.87 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 2.58 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.83 (m, 1H).
B-29	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 17.0, 9.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.68 (p, J = 7.9 Hz, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.33 (m, 1H).

[0985]

No.	NMR
B-30	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 1.87 (d, J = 15.2 Hz, 4H), 1.65 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 7H).
B-31	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 1.87 (d, J = 15.2 Hz, 4H), 1.65 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 7H).
B-32	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 4H), 1.32 (d, J = 8.6 Hz, 6H).
B-33	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 5H), 2.61 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (t, J = 8.3 Hz, 5H).
B-34	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.41 (dt, J = 27.9, 8.1 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.55 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.25 - 3.97 (m, 11H), 3.70 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.92 - 2.56 (m, 2H), 2.54 - 2.35 (m, 3H), 2.20 (qd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 4.9 Hz, 5H).
B-35	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 8H), 3.27 - 3.17 (m, 3H), 2.95 (d, J = 26.1 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (dq, J = 9.6, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 16.1, 7.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 1H).

[0986]

No.	NMR
B-36	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.33 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 2H).
B-37	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.61 - 4.28 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.07 - 2.32 (m, 15H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H).
B-38	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.42 - 3.20 (m, 4H), 3.12 - 2.66 (m, 3H), 2.52 - 2.31 (m, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 2H).
B-39	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.34 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 2.01 - 1.80 (m, 2H).
B-40	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 5H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.66 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 3H).
B-41	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.50 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 22.1, 13.3, 5.1 Hz, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.91 - 2.69 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 1H).

[0987]

No.	NMR
B-42	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.38 (q, J = 4.9, 3.8 Hz, 7H), 4.12 (s, 3H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H).
B-43	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 4.14 (d, J = 8.3 Hz, 7H), 3.72 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.54 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).
B-44	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 4.62 - 4.18 (m, 8H), 4.14 (s, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.83 - 3.63 (m, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 3.11 - 2.67 (m, 3H), 2.52 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 1H).
B-45	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.54 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 4.61 - 4.39 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.62 - 1.78 (m, 20H).
B-46	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 5H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.66 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 6H).
B-47	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 4H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.66 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 6H).
B-48	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 5H), 2.60 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (t, J = 8.3 Hz, 5H).

[0988]

No.	NMR
B-49	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 2.60 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (t, J = 8.3 Hz, 5H).
B-50	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.44 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.25 (dd, J = 16.2, 6.2 Hz, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 1.95 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.36 (m, 4H).
B-51	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.59 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 23.7, 6.0 Hz, 3H), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 5H), 2.00 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H).
B-52	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 3H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.12 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 3.64 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.50 (p, J = 4.6 Hz, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H).
B-53	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.33 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 3.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 5H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.86 - 2.62 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.19 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 1.66 (p, J = 7.8 Hz, 4H).

[0989]

No.	NMR
B-54	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 17.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 3H), 4.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 2.95 (d, $J = 21.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 2H).
B-55	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 5H), 2.79 (s, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 4H).
B-56	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 3H), 2.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 1.77 (m, 8H), 1.66 (dt, $J = 16.1, 7.9$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H).
B-57	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.66 - 7.19 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.71 - 3.44 (m, 16H), 3.15 - 1.75 (m, 16H), 1.57 (d, $J = 14.9$ Hz, 3H).
B-58	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.68 - 3.41 (m, 16H), 3.12 - 2.11 (m, 12H), 1.57 (d, $J = 14.9$ Hz, 3H).
B-59	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 57.1, 7.5$ Hz, 4H), 7.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.70 - 3.55 (m, 21H), 3.11 - 2.12 (m, 5H), 1.57 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H).
B-60	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 56.4, 7.8$ Hz, 4H), 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.71 - 4.01 (m, 14H), 3.99 - 2.12 (m, 14H), 1.57 (d, $J = 14.8$ Hz, 3H).
B-61	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.52 - 2.35 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.08 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.87 (s, 1H).

[0990]

No.	NMR
B-62	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).
B-63	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.4, 7.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 7H), 4.20 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.72 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.94 (tdd, J = 9.3, 6.7, 3.2 Hz, 1H).
B-64	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 5H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 8H), 3.47 (s, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.08 - 2.51 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.15 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 19.4 Hz, 5H).
B-65	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 19.8, 7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.74 - 3.43 (m, 4H), 3.25 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.94 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 5H).
B-66	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 19.8, 7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.73 - 3.43 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.94 (q, J = 6.7, 6.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 10.4, 6.2 Hz, 5H).
B-67	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 5H), 2.60 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (t, J = 8.3 Hz, 5H).

[0991]

No.	NMR
B-68	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 3H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 4H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 3H), 3.08 (ddd, J = 14.0, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.78 (dq, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.33 (m, 4H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.06 (ddt, J = 12.3, 8.5, 3.6 Hz, 4H), 2.00 - 1.82 (m, 2H).
B-69	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.14 (s, 4H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 3.09 (ddd, J = 14.1, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 2.78 (dq, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H).
B-70	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 7H), 3.99 - 3.57 (m, 4H), 3.26 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.13 - 2.62 (m, 4H), 2.56 - 2.29 (m, 4H), 2.29 - 1.82 (m, 4H).
B-71	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 - 7.79 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 4H), 4.10 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.74 (s, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 2.69 (d, J = 31.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.30 (m, 3H), 2.20 (s, 4H), 2.13 - 1.82 (m, 8H).
B-72	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.02 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.30 (m, 7H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.64 - 4.25 (m, 4H), 4.10 (s, 7H), 4.10 - 3.43 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.55 - 2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 1H), 0.95 (d, J = 64.2 Hz, 6H).
B-73	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 3H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 4.39 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 4.21 (s, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.6 Hz, 2H), 3.08 (ddd, J = 14.2, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.78 (dq, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).

[0992]

No.	NMR
B-74	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 3H), 7.61 (ddd, J = 21.9, 7.5, 2.2 Hz, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 8H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 4H), 3.72 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.08 (ddd, J = 14.1, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.77 (dq, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.26 (ddt, J = 13.6, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).
B-75	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.36 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.55 - 1.52 (s, 5H).
B-76	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.36 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.20 - 3.01 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.55 - 1.52 (s, 5H).
B-77	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.54 - 7.19 (m, 7H), 6.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 11.7 Hz, 7H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 4H), 2.28 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 4H), 2.00 - 1.82 (m, 3H).
B-78	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.53 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.12 (d, J = 14.6 Hz, 7H), 3.88 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (dt, J = 6.8, 4.4 Hz, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).
B-79	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 3.08 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 5H), 2.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-80	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.41 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 2H), 4.13 (d, J = 4.6 Hz, 9H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.89 - 2.65 (m, 3H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (dd, J = 19.4, 6.6 Hz, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 2.03 - 1.83 (m, 2H).

[0993]

No.	NMR
B-81	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 7H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.45 - 3.31 (m, 5H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 1H), 2.69 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 1H).
B-82	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 33.8 Hz, 6H), 3.97 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.20 (dd, J = 13.6, 9.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H).
B-84	HPLC 체류 시간 = 4.85 분.
B-85	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 6H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 - 4.16 (m, 7H), 4.13 (d, J = 12.5 Hz, 7H), 4.01 - 2.10 (m, 11H), 1.56 (s, 3H).
B-86	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 5H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 8H), 3.47 (s, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.08 - 2.51 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.15 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 19.4 Hz, 5H).
B-87	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (d, J = 55.9 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 23.4 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 24.2 Hz, 3H), 3.98 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.96 - 2.67 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 8H), 2.38 - 1.83 (m, 4H), 1.42 (d, J = 9.7 Hz, 3H).
B-88	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.33 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.28 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 10.6 Hz, 6H), 3.60 (s, 4H), 3.29 - 2.96 (m, 4H), 2.95 - 2.63 (m, 3H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 7H), 2.31 (s, 1H), 2.12 (s, 4H), 1.91 (s, 1H).
B-89	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.64 (s, 3H), 8.06 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 6H), 3.15 (d, J = 29.7 Hz, 4H), 2.98 - 2.63 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 7H), 2.30 - 1.93 (m, 1H).

[0994]

No.	NMR
B-90	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 4H), 8.18 - 7.84 (m, 3H), 7.70 - 7.34 (m, 7H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.07 (s, 4H), 3.98 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.95 - 2.57 (m, 6H), 2.35 - 2.00 (m, 4H), 1.78 (s, 1H).
B-91	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 3.08 (m, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 5H), 2.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-92	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 - 7.85 (m, 2H), 7.67 - 7.33 (m, 8H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.38 - 4.13 (m, 4H), 3.99 (d, J = 14.1 Hz, 7H), 3.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.22 - 2.91 (m, 2H), 2.95 - 2.60 (m, 3H), 2.37 - 1.98 (m, 5H), 2.01 - 1.45 (m, 8H).
B-93	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 - 7.85 (m, 2H), 7.68 - 7.32 (m, 8H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 48.6 Hz, 1H), 3.25 - 2.96 (m, 4H), 2.97 - 2.58 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 - 2.00 (m, 6H), 1.96 - 1.62 (m, 3H).
B-95	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70-9.58 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 - 7.15 (m, 9H), 6.61 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 3.88-3.50 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.95 - 2.60 (m, 3H), 2.33 - 2.02 (m, 6H), 1.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 25.9 Hz, 2H).
B-96	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.39 (s, 7H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 3H), 2.54 - 2.36 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).
B-97	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.54 - 2.33 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

[0995]

No.	NMR
B-98	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.17 - 4.04 (m, 7H), 3.63 (dd, J = 24.1, 9.3 Hz, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 4H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H).
B-99	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 3.07 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 1H).
B-100	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (q, J = 10.1, 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.46 (d, J = 43.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 4.22 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 5H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.18 - 2.58 (m, 7H), 2.22 (s, 2H), 1.56 (s, 2H).
B-101	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 8H), 4.10 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 4.06 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 29.6, 12.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.64 (m, 5H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H).
B-102	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 4.21 - 3.98 (m, 11H), 3.06 - 2.64 (m, 3H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 1.53 (s, 3H).
B-103	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 6.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 5H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.43 - 2.19 (m, 6H), 1.93 - 1.72 (m, 2H).
B-104	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.15 - 3.94 (m, 6H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.64 (m, 5H), 2.53 - 2.31 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 2H).

[0996]

No.	NMR
B-105	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 4.15 - 3.94 (m, 6H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.64 (m, 5H), 2.53 - 2.31 (m, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.17 - 1.04 (m, 7H).
B-106	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.3 Hz, 7H), 3.68 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.86 - 2.64 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
B-107	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H).
B-108	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 8H), 2.73 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.68 (s, 8H).
B-109	HPLC 체류 시간 = 4.87 분.
B-110	HPLC 체류 시간 = 5.00 분.
B-111	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.13 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 4.06 (t, 1H) 3.26 (q, J = 2.6 Hz, 8H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 7H).
B-112	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.13 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 3.26 (q, J = 2.6 Hz, 8H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.69 (dq, J = 11.9, 8.2, 7.8 Hz, 9H), 1.44 (3H, t).

[0997]

No.	NMR
B-113	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.13 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 3.26 (q, J = 2.6 Hz, 8H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.69 (dq, J = 11.9, 8.2, 7.8 Hz, 10H).
B-114	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.7 Hz, 7H), 3.88 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (d, J = 33.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).
B-115	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 12.5, 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 1.2 Hz, 7H), 3.60 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.10 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 3H), 2.27 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H).
B-116	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.30 (m, 6H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 4H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.09 - 1.82 (m, 8H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).
B-117	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.47 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 2.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.27 (s, 1H).
B-118	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.25 - 7.07 (m, 4H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.48 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 3H), 2.24 - 1.82 (m, 10H), 1.65 (s, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 0.90 (s, 2H).
B-119	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.64 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.62 - 3.95 (m, 13H), 3.79 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.12 - 2.67 (m, 3H), 2.53 - 2.29 (m, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0998]

No.	NMR
B-120	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 6H), 2.87 - 2.69 (m, 3H), 2.53 - 2.34 (m, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
B-121	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 6H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 3.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39 - 2.11 (m, 7H), 1.81 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.90 (s, 1H).
B-122	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.24 - 7.07 (m, 4H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.37 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H).
B-123	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 3H), 4.25 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.90 - 2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.91 (s, 5H).
B-124	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 11.9 Hz, 4H), 3.23 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49 - 2.36 (m, 5H), 2.23 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.31 (s, 1H).
B-125	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.18 (dd, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H).

[0999]

No.	NMR
B-126	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (p, J = 7.8 Hz, 3H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 5H), 2.49 - 2.31 (m, 5H), 2.28 - 1.79 (m, 11H).
B-127	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 4.07 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.20 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H).
B-128	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 3.97 (m, 4H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.14-2.33 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H).
B-129	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.58 - 7.18 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.10 - 1.69 (m, 17H).
B-130	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.57 - 7.19 (m, 6H), 7.11 - 6.96 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 8H), 4.13 (s, 3H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.08 - 1.80 (m, 8H).
B-131	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.59 - 7.19 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.97 - 1.81 (m, 17H).
B-132	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.16 - 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.47 (d, J = 16.1 Hz, 2H).

[1000]

No.	NMR
B-133	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.2 (m, 2H) 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.31 - 2.04 (m, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).
B-134	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 3H), 2.71 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 4H), 2.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).
B-135	HPLC 채류 시간 = 5.11 분.
B-136	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.81 (s, 1H).
B-137	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 15.7$ Hz, 3H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 1H), 0.81 (s, 1H).
B-138	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 17.4$ Hz, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 2.72 (s, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 26.5$ Hz, 3H), 1.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.66 (dt, $J = 16.0, 7.8$ Hz, 5H), 1.29 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 0.81 - 0.70 (m, 3H).

[1001]

No.	NMR
B-139	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 18.9, 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 9H), 2.86 (s, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.52 - 2.30 (m, 5H), 2.24 - 1.39 (m, 4H).
B-140	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 6H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.44 (dd, J = 21.2, 7.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 2.01 - 1.83 (m, 2H).
B-141	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.52 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.21 (ddd, J = 13.6, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
B-142	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.32 (m, 6H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 33.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 21.9 Hz, 7H), 4.00 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 6H), 3.93 - 3.63 (m, 3H), 3.14 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.61 (m, 3H), 2.33 - 1.98 (m, 5H), 1.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H).
B-143	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.10 (m, 8H), 6.68 (s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 4H), 4.17 - 3.98 (m, 7H), 3.95 - 1.82 (m, 17H).
B-144	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.82 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.00 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 18.7 Hz, 4H), 0.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 3H).
B-145	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 3H), 1.41 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 1.28 (s, 2H).

[1002]

No.	NMR
B-146	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.25 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.53 - 4.23 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.22 (m, 2H), 3.24 - 2.52 (m, 5H), 2.52 - 2.22 (m, 4H), 2.03 - 1.83 (m, 1H).
B-147	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.25 (m, 7H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.43 - 3.19 (m, 4H), 3.21 - 2.69 (m, 3H), 2.55 - 2.23 (m, 7H), 2.02 - 1.80 (m, 2H).
B-148	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 4.61 - 4.24 (m, 8H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.18 (m, 2H), 3.09 - 2.67 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).
B-149	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 4.55 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.68 - 2.52 (m, 7H), 2.52 - 2.34 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 1.80 (m, 9H).
B-150	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.53 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 2.30 (m, 15H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 1H).
B-151	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 4H), 3.15 - 2.59 (m, 3H), 2.49 - 2.29 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H).
B-152	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 1H), 4.64 - 4.23 (m, 8H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.73 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 2.66 (m, 3H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H).

[1003]

No.	NMR
B-153	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 1H), 4.57 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 3H), 3.11 - 2.67 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 1.84 (m, 8H).
B-154	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.58 (m, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 2.48 (m, 12H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H).
B-155	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 4H), 3.09 - 2.65 (m, 3H), 2.49 - 2.30 (m, 6H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H).
B-156	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 2.47 (m, 12H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 1H).
B-157	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 2.47 (m, 12H), 3.76 (s, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H).
B-158	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 4.06 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 2.57 - 2.31 (m, 4H), 2.21 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 3H).
B-159	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 7H), 4.11 (s, 6H), 4.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 1H).

[1004]

No.	NMR
B-160	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.42 - 4.15 (m, 8H), 4.11 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.52 (m, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3H), 2.62 - 2.14 (m, 6H), 2.01 - 1.83 (m, 1H).
B-161	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 4.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 29.5, 8.1 Hz, 3H), 3.64 (dd, J = 36.6, 9.4 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3H), 3.07 - 2.65 (m, 3H), 2.62 - 2.15 (m, 6H), 2.02 - 1.84 (m, 1H).
B-162	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 4.11 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 4.05 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 3H), 3.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.08 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.13 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 1H).
B-163	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 4.11 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3H), 3.07 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.65 (m, 2H), 2.55 - 2.16 (m, 5H), 2.10 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 1H).
B-164	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 4.11 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 4.06 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 3.36 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 3.27 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 3H), 3.10 - 2.66 (m, 2H), 2.57 - 2.31 (m, 3H), 2.23 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H).
B-165	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.46 (tt, J = 15.1, 8.0 Hz, 6H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 5H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 4.40 - 4.28 (m, 6H), 4.08 (d, J = 11.7 Hz, 13H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.33 (s, 5H), 3.30 - 3.19 (m, 7H), 3.02 (s, 1H), 2.93 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -63.10 (d, J = 14.5 Hz), -77.

[1005]

No.	NMR
B-166	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.98 - 7.80 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 2H), 4.21 - 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.59 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 2.54 (m, 3H), 2.54 - 2.28 (m, 2H), 2.19 (ddt, J = 13.3, 8.9, 5.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.75 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.60.
B-167	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.07 - 6.92 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.80 - 3.49 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 메탄올- d_4) δ -77.56.
B-168	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.3 Hz, 10H), 4.17 (s, 5H), 4.09 (s, 3H), 3.07 - 2.64 (m, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H).
B-169	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.2, 7.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.48 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 4.32 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.64 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 2H).
B-170	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 6H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.81 (d, J = 67.5 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.19 (ddd, J = 13.6, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).
B-171	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.1, 7.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 28.7 Hz, 4H), 4.19 (d, J = 14.5 Hz, 5H), 4.10 (d, J = 13.3 Hz, 5H), 3.07 - 2.63 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).

[1006]

No.	NMR
B-172	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.48 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 4H), 2.31 - 2.12 (m, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H).
B-173	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 4H), 4.22 - 4.02 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 2.63 (m, 4H), 2.52 - 1.88 (m, 7H).
B-174	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.98 (m, 7H), 3.60 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.16 - 2.68 (m, 2H), 2.50 - 1.81 (m, 11H), 1.62 (s, 1H).
B-175	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.33 (m, 5H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 5H), 4.17 - 4.03 (m, 7H), 3.68 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 1.83 (m, 12H).
B-176	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.13 (m, J = 0.8 Hz, 7H), 3.50 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.08 - 1.73 (m, 19H).
B-177	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.32 - 7.23 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 4H), 4.19 - 4.01 (m, 6H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.07 - 1.81 (m, 19H).
B-178	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 8H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 1.83 (m, 12H), 1.69 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H).
B-179	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 5H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.12-3.98 (m, 6H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.12 - 1.85 (m, 8H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1007]

No.	NMR
B-180	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.62 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 3H), 4.21-4.01 (m, 7H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.14 - 1.81 (m, 12H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
B-181	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02 - 7.82 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.29 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 7H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.30-3.22(m, 2H), 3.19 - 1.66 (m, 17H).
B-182	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.97 - 7.80 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 4H), 4.17-4.02 (m, 7H), 3.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.19 - 1.77 (m, 11H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).
B-183	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.98 - 7.81 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 4H), 4.16-4.03 (m, 7H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.11 - 1.81 (m, 11H), 1.40 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).
B-184	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.62 - 3.92 (m, 11H), 3.65 - 3.44 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.11 - 1.75 (m, 16H).
B-185	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 7H), 3.71 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.13 - 1.80 (m, 13H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
B-186	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.32 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 23.5, 13.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 7H), 3.97 - 1.73 (m, 16H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 1.20 - 0.99 (m, 3H).
B-187	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.12 (s, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.23-4.01 (m, 10H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.11-1.89 (m, 10H).
B-188	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.19 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.95-1.82 (m, 17H).

[1008]

No.	NMR
B-189	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.18 (m, 6H), 6.72 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.11 - 1.84 (m, 8H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H).
B-190	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.30-3.26(m, 2H), 3.15 - 1.72 (m, 17H).
B-191	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.49-4.36 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 4.02- 1.85 (m, 17H).
B-192	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.59 - 7.30 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.15 - 3.94 (m, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 1.81 (m, 10H), 1.55 (s, 6H).
B-193	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.14-3.96(m, 4H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.15 - 1.78 (m, 8H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H).
B-194	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.55-4.38 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.14-3.99 (m, 4H), 3.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.30-3.22(m, 2H), 3.18 - 1.72 (m, 17H).
B-195	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50-4.39 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.17 - 3.97 (m, 4H), 3.97- 1.83 (m, 17H).
B-196	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.13 - 1.83 (m, 10H), 1.56 (s, 6H).
B-197	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.17 - 3.99 (m, 7H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.13 - 1.83 (m, 10H), 1.55 (s, 6H).

[1009]

No.	NMR
B-198	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.13 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 4H), 2.21 (dt, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.38 (s, 1H).
B-199	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.22 (dq, J = 13.7, 5.5, 4.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H).
B-200	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 12.5, 5.7 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.49 (dq, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.72 (d, J = 38.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 4H).
B-201	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.47 (tt, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.54 - 2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.46 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 3H).
B-202	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 5H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.40 (m, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.70 (m, 2H), 2.43 - 2.13 (m, 3H), 1.50 (m, 4H).
B-203	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 5H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.32 - 3.14 (m, 2H), 3.15 - 2.65 (m, 4H), 2.57 - 2.16 (m, 3H), 2.17 - 1.75 (m, 7H).
B-204	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.42 - 2.10 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H).

[1010]

No.	NMR
B-205	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (dt, 5H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.18 (d, 5H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.19 - 2.70 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).
B-206	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.28 (d, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.10 - 2.70 (m, 2H), 2.37 - 2.15 (m, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.40 (d, 1H), 1.35 (s, 3H).
B-207	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 3.11 - 2.71 (m, 3H), 2.38 - 2.14 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.50 (q, 2H), 1.35 (s, 3H).
B-208	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 3.08 - 2.62 (m, 4H), 2.37 - 2.14 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.35 (s, 3H).
B-209	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.25 - 4.16 (m, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.66 (d, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 3H), 3.12 - 2.65 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.37 - 1.78 (m, 10H), 1.35 (s, 3H).
B-210	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.16 (m, 3H), 1.42 (s, 3H).
B-211	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 1.94 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (t, 3H).
B-212	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.68 (s, 4H), 2.48 - 2.15 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.08 (d, 3H).

[1011]

No.	NMR
B-213	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.19 (d, 6H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.22 - 2.50 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).
B-214	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (d, 3H), 3.15 - 2.65 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).
B-215	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.68 - 7.31 (m, 6H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.16 - 3.93 (m, 6H), 2.77 (d, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 1.65 (d, 3H), 1.42 (d, 3H).
B-216	NMR 없음, 불량한 해상도
B-217	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.12 (s, 2H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -63.89, -77.69, -118.78
B-218	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 11.3 Hz, 5H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.18 (tt, J = 13.4, 5.9 Hz, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.46 (d, J = 12.2 Hz, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -63.10 (d, J = 15.1 Hz), -77.54
B-219	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 22.4, 7.5 Hz, 3H), 7.35 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 3H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (d, J = 19.8 Hz, 5H), 3.92 (s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 5H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (s, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -62.93, -62.98, -77.51.

[1012]

No.	NMR
B-220	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 24.6, 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 18.5 Hz, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.18 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -62.98, -63.03, -77.62.
B-221	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 22.0, 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 5H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.67 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.32 (s, 4H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.09 (s, 0H).
B-222	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.98 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 3H), 4.14 - 4.00 (m, 4H), 3.31 - 3.15 (m, 7H), 3.01 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 2.17 (dq, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H).
B-223	¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -63.01 (d, J = 17.7 Hz), -77.61. ¹⁹ F NMR (376 MHz, 메탄올-d ₄) δ -62.98, -63.03, -77.72.
B-225	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 3H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 2H).
B-226	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 5H), 3.05 - 2.75 (d, 5H), 2.51 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 1.63 (m, 11H).
B-227	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.16 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 4H), 3.05 - 2.75 (d, 4H), 2.51 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 1.63 (m, 11H).

[1013]

No.	NMR
B-228	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 4.13 (d, J = 3.4 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 4H), 3.05 - 2.75 (d, 4H), 2.50 - 2.32 (m, 4H), 2.30 - 1.60 (m, 11H).
B-229	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.31 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).
B-230	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.31 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).
B-231	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.01 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 34.1 Hz, 3H), 2.51 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 1.63 (m, 11H).
B-232	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.02 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 34.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 1.63 (m, 11H).
B-233	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 3H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 3.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.02 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 34.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 4H), 2.30 - 1.61 (m, 11H).
B-234	^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 4.12 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 0.84 - 0.72 (m, 2H).

[1014]

No.	NMR
B-235	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 5H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).
B-236	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 5H), 1.28 (s, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).
B-237	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 2H), 7.36 (h, J = 8.4, 7.6 Hz, 3H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.48 (d, J = 69.8 Hz, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.04 - 2.67 (m, 4H), 2.48 - 2.31 (m, 4H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.73 (s, 3H).
B-238	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 20.4, 7.5 Hz, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.04 - 2.67 (m, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 2.17 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.72 (s, 3H).
B-239	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.68 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.49 - 2.30 (m, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H).
B-240	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 3.01 - 2.65 (m, 4H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.10 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

[1015]

No.	NMR
B-241	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (tt, J = 15.1, 8.2 Hz, 3H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.65 (m, 4H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 2.16 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B-242	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (q, J = 6.9, 6.3 Hz, 2H), 7.35 (tt, J = 15.1, 8.1 Hz, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.66 (m, 4H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 2.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H).
B-243	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.89 (d, J = 48.1 Hz, 3H), 2.70 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 4H), 2.15 (s, 1H), 2.11 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
B-244	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.57 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (q, J = 9.3, 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.39 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 38.5, 17.3 Hz, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 - 2.31 (m, 4H), 2.16 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H).
B-245	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (q, J = 6.8, 5.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 6H).
B-246	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.66 (m, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).

[1016]

No.	NMR
B-247	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.43 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.36 (d, J = 13.4 Hz, 4H).
B-248	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 3.29 (m, 2H), 3.03 (d, 6H), 2.96 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.34 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H).
B-249	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.67 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.20 (d, 5H), 4.12 (s, 4H), 3.93 (q, 1H), 3.29 (dd, 2H), 3.15 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 5H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.21 (dd, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.56 (d, 3H).
B-250	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.14 - 2.66 (m, 6H), 2.52 - 2.34 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H).
B-251	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (d, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.19 - 2.66 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.12 (m, 2H).
B-252	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (d, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.10 - 2.65 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).
B-253	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 4.20 (s, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.18 - 2.64 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 3H).
B-254	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 5H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (t, 1H), 3.19 - 2.67 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).

[1017]

No.	NMR
B-255	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 4.19 (d, 6H), 4.12 (d, 3H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.17 - 2.67 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 0.70 - 0.60 (m, 1H).
B-256	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.21 - 2.63 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 3H), 1.41 (s, 3H).
B-257	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.12 (d, 4H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.91 (d, 3H), 2.76 (d, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.70 (d, 3H).
B-258	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.11 (s, 5H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.93 - 2.69 (m, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H).
B-259	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 5.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 5H), 4.13 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.58 - 3.41 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.68 (s, 5H), 2.53 - 2.34 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 1H).
B-260	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 3H), 4.19 (s, 4H), 4.14 - 4.02 (m, 5H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.13 - 2.66 (m, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).
B-261	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.77 - 6.64 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.19 (d, 5H), 4.12 (s, 4H), 3.37 - 3.23 (m, 4H), 3.18 (d, 2H), 3.07 - 2.65 (m, 3H), 2.53 - 2.14 (m, 6H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.35 (s, 3H).
B-262	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 6.79 - 6.62 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 3H), 4.20 (d, 5H), 4.12 (s, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.11 - 2.60 (m, 4H), 2.51 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 5H), 2.02 - 1.87 (m, 1H).

[1018]

No.	NMR
B-263	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (d, 6H), 3.96 (t, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 2.65 (m, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.32 - 2.14 (m, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).
B-264	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 4.23 (t, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.13 - 2.66 (m, 2H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H).
B-265	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.20 (d, 5H), 4.12 (s, 4H), 3.98 (q, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.76 (d, 2H), 2.52 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.60 (d, 3H).
B-266	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.13 - 2.67 (m, 3H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).
B-267	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.08 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 2.66 (m, 5H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H).
B-268	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 3.42 (d, 1H), 3.29 (dd, 2H), 2.71 (d, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 0.93 - 0.60 (m, 3H).
B-269	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.12 (s, 4H), 4.02 (d, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.13 - 2.66 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 4H), 2.31 - 1.87 (m, 3H), 1.32 (s, 1H), 1.10 (m, 3H).
B-270	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.91 (d, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.71 (d, 3H), 2.53 - 2.32 (m, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.19 (d, 3H), 1.08 (d, 3H).

No.	NMR
B-271	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (s, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.17 - 2.70 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (d, 3H).
B-272	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.07 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.13 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.15 - 2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H).

생물학적 실시예 1:

PD-1/PD-L1 & CTLA/CD80 생화학적 단백질-단백질 상호작용 검정

화합물을 생화학적 단백질-단백질 상호작용 검정에서 시험하여, 이들이 PD-1/PD-L1 또는 CTLA/CD80의 세포의 도메인 사이의 상호작용을 특이적으로 차단할 수 있는지를 결정하였다. 비드 기반 증폭된 발광 근접 균질 검정 (ALPHA) 플랫폼을 사용하여 단백질 쌍의 결합을 측정한다. 각각의 단백질 쌍의 결합은 공여자 비드 및 수용자 비드가 근접하도록 하며, 이는 ALPHA 신호의 증가로 이어진다. 시험 화합물에 의한 단백질-단백질 상호작용의 파괴는 ALPHA 신호를 감소시킨다. 검정을 25 mM Hepes (pH7.4), 150 mM NaCl, 3.4 mM EDTA, 0.005% 트윈 20, 및 0.01% BSA 중에서 수행한다. 검정에서의 최종 단백질 농도는 0.3 nM (His 태그부착된 PD-L1), 2.5 nM (비

오티닐화된 Fc-PD-1), 1 nM (His 태그부착된 CTLA4) 및 1 nM (비오티닐화된 CD80)이었다. 25℃에서 60분의 검정 반응 시간 후, 20 µg/mL ALPHA 검정 수용자 비드 (항-His 코팅됨) 및 20 µg/mL ALPHA 검정 공여자 비드 (스트렙타비딘 코팅됨)를 첨가하여 결합을 측정하였다. IC₅₀ 값을 4-파라미터 방정식에 용량-반응 곡선을 피팅함으로써 계산하였다. 대표적인 데이터는 하기 표 3A 및 표 3B에 제시된다. 모든 0.064 nM의 IC₅₀ 판독물은 0.064 nM과 동등하거나 또는 그 미만이다.

[1024] 표 3A

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-1	0.064	A-34	0.064	A-67	0.064
A-2	0.064	A-35	0.064	A-68	0.064
A-3	0.064	A-36	0.064	A-69	0.064
A-4	0.064	A-37	0.064	A-70	0.064
A-5	0.064	A-38	0.064	A-71	0.064
A-6	0.67	A-39	0.064	A-72	0.064
A-7	1.178	A-40	0.064	A-73	0.064
A-8	0.064	A-41	0.064	A-74	0.064
A-9	1.659	A-42	0.064	A-75	0.064
A-10	0.064	A-43	0.064	A-76	0.064
A-11	0.064	A-44	0.064	A-77	0.064
A-12	0.064	A-45	0.064	A-78	0.064
A-13	0.065	A-46	0.064	A-79	0.064
A-14	0.064	A-47	0.064	A-80	0.064
A-15	0.064	A-48	0.064	A-81	0.064
A-16	0.064	A-49	0.064	A-82	0.14
A-17	0.077	A-50	0.064	A-83	0.064
A-18	0.064	A-51	0.064	A-84	0.064
A-19	0.064	A-52	0.064	A-85	0.064
A-20	0.064	A-53	0.064	A-86	0.064
A-21	0.064	A-54	0.064	A-87	0.064
A-22	0.064	A-55	0.064	A-88	0.202
A-23	0.064	A-56	0.064	A-89	0.072
A-24	0.064	A-57	0.064	A-90	0.064
A-25	0.064	A-58	0.064	A-91	0.064
A-26	0.064	A-59	0.064	A-92	0.064
A-27	0.064	A-60	0.064	A-93	0.064
A-28	0.064	A-61	0.064	A-94	0.064
A-29	0.064	A-62	0.064	A-95	0.064
A-30	0.064	A-63	0.064	A-96	0.064
A-31	0.064	A-64	0.064	A-97	0.064
A-32	0.064	A-65	0.064	A-98	0.064
A-33	0.064	A-66	0.064	A-99	0.397

[1025]

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)	No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
A-100	0.064	A-104	0.064	A-108	0.064
A-101	0.064	A-105	0.064	A-109	0.064
A-102	0.064	A-106	0.064		
A-103	0.064	A-107	0.064		

[1026]

[1027] 표 3B

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-1	0.064
B-2	0.064
B-3	0.066
B-4	0.064
B-5	0.064
B-6	0.064
B-7	0.064
B-8	0.064
B-9	0.064
B-10	0.064
B-11	0.066
B-12	0.064
B-13	0.064
B-14	0.064
B-15	0.064
B-16	0.064
B-17	0.064
B-18	0.064
B-19	0.064
B-20	0.064
B-21	0.064
B-22	0.074
B-23	0.064
B-24	0.064
B-25	0.064
B-26	0.064
B-27	0.064
B-28	0.088
B-29	0.101
B-30	0.158
B-31	0.085
B-32	0.095
B-33	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-34	0.111
B-35	0.064
B-36	0.064
B-37	0.064
B-38	0.095
B-39	0.064
B-40	0.169
B-41	0.064
B-42	0.064
B-43	0.064
B-44	0.064
B-45	0.064
B-46	0.064
B-47	0.064
B-48	0.064
B-49	0.064
B-50	0.064
B-51	0.064
B-52	0.095
B-53	0.064
B-54	0.064
B-55	0.064
B-56	0.189
B-57	0.08
B-58	0.064
B-59	0.113
B-60	0.064
B-61	0.064
B-62	0.064
B-63	0.064
B-64	0.076
B-65	0.064
B-66	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-67	0.064
B-68	0.064
B-69	0.064
B-70	0.064
B-71	0.064
B-72	0.064
B-73	0.064
B-74	0.064
B-75	0.088
B-76	0.064
B-77	0.064
B-78	0.064
B-79	0.064
B-80	0.064
B-81	0.064
B-82	0.064
B-83	0.064
B-84	0.064
B-85	0.064
B-86	0.235
B-87	0.064
B-88	0.064
B-89	0.387
B-90	0.111
B-91	0.064
B-92	0.064
B-93	0.064
B-94	0.068
B-95	0.064
B-96	0.064
B-97	0.064
B-98	0.111
B-99	0.086

[1028]

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-100	0.064
B-101	0.201
B-102	0.146
B-103	0.234
B-104	0.308
B-105	1.987
B-106	0.064
B-107	0.064
B-108	3.899
B-109	0.068
B-110	0.199
B-111	0.152
B-112	0.117
B-113	0.064
B-114	0.064
B-115	0.064
B-116	0.064
B-117	0.064
B-118	0.064
B-119	0.064
B-120	0.064
B-121	0.064
B-122	0.064
B-123	0.064
B-124	0.084
B-125	0.064
B-126	0.064
B-127	0.064
B-128	0.064
B-129	0.064
B-130	0.064
B-131	0.064
B-132	0.266
B-133	0.064
B-134	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-135	0.064
B-136	0.064
B-137	0.064
B-138	0.064
B-139	0.064
B-140	0.064
B-141	0.064
B-142	0.064
B-143	0.064
B-144	0.064
B-145	0.064
B-146	0.41
B-147	0.351
B-148	0.064
B-149	0.064
B-150	0.064
B-151	0.072
B-152	0.064
B-153	0.064
B-154	0.064
B-155	0.22
B-156	0.076
B-157	0.195
B-158	0.064
B-159	0.064
B-160	0.54
B-161	0.073
B-162	0.082
B-163	0.064
B-164	0.27
B-165	0.064
B-166	0.064
B-167	0.064
B-168	0.064
B-169	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-170	0.064
B-171	0.064
B-172	0.064
B-173	0.064
B-174	0.064
B-175	0.064
B-176	0.064
B-177	0.064
B-178	0.064
B-179	0.064
B-180	0.064
B-181	0.064
B-182	0.064
B-183	0.064
B-184	0.064
B-185	0.064
B-186	0.064
B-187	0.064
B-188	0.064
B-189	0.064
B-190	0.064
B-191	0.064
B-192	0.064
B-193	0.064
B-194	0.064
B-195	0.064
B-196	0.064
B-197	0.064
B-198	0.064
B-199	0.064
B-200	0.064
B-201	0.064
B-202	0.064
B-203	0.064
B-204	0.064

[1029]

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-205	0.064
B-206	0.064
B-207	0.064
B-208	0.064
B-209	0.064
B-210	0.064
B-211	0.064
B-212	0.064
B-213	0.064
B-214	0.064
B-215	0.064
B-216	0.064
B-217	0.064
B-218	0.064
B-219	0.064
B-220	0.064
B-221	0.064
B-222	0.064
B-223	0.064
B-224	0.064
B-225	0.064
B-226	0.064
B-227	0.064

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-228	0.064
B-229	0.064
B-230	0.064
B-231	0.064
B-232	0.064
B-233	0.064
B-234	0.064
B-235	0.064
B-236	0.064
B-237	0.064
B-238	0.064
B-239	0.064
B-240	0.064
B-241	0.064
B-242	0.064
B-243	0.064
B-244	0.064
B-245	0.064
B-246	0.064
B-247	0.064
B-248	0.097
B-249	0.065
B-250	0.237

No.	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (nM)
B-251	0.064
B-252	0.064
B-253	0.064
B-254	0.064
B-255	0.064
B-256	0.064
B-257	0.064
B-258	0.064
B-259	0.064
B-260	0.064
B-261	0.076
B-262	0.064
B-263	0.064
B-264	0.064
B-265	0.079
B-266	0.251
B-267	0.064
B-268	0.064
B-269	0.064
B-270	0.064
B-271	0.064
B-272	0.064

[1030]

[1031]

상기 데이터는 본 개시내용의 화합물이 일반적으로 PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하는데 효과적이라는 것을 보여 준다.

[1032]

PD-1/PD-L1 NFAT 리포터 검정:

[1033]

PD-1과 PD-L1의 결속에 의해 TCR-매개 NFAT 활성이 억제되는 기능적 공동-배양물 리포터 검정에서 화합물을 시험하였다. PD-1/PD-L1 상호작용의 차단은 PD-1 매개의 TCR 신호전달 둔화를 손상시키고, NFAT-매개의 루시페라제 전사를 유의하게 증가시킨다. 표면-결합된 항-CD3 항체 및 PD-L1을 발현하는 CHO 세포 (인공 항원 제시 세포, aAPC-PD-L1)를 먼저 밤새 시딩하였다. PD-1을 과다발현하고 NFAT 제어 하에 루시페라제 구축물을 발현하는 Jurkat 세포를 RPMI 검정 배지 (2%FBS 함유 RPMI 1640) 중에 희석하고, 화합물과 혼합하고, 즉시 aAPC-PD-L1의 단층 상에 시딩한다. 이어서, 공동-배양물을 6시간 동안 37℃에서 인큐베이션한다. ONE-글로 시약을 첨가하고, 발광을 플레이트 판독기로 측정함으로써 루시페라제 활성을 평가한다. EC₅₀ 값을 4-파라미터 방정식에 용량-반응 곡선을 피팅함으로써 계산하였다 (표 4).

[1034]

PD-L1/PD-L1 이량체화 생화학적 단백질-단백질 상호작용 검정:

[1035]

화합물을 생화학적 단백질-단백질 상호작용 검정에서 시험하여, 이들이 PD-L1의 세포의 도메인을 특이적으로 이량체화할 수 있는지를 결정하였다. 비드 기반 증폭된 발광 근접 균질 검정 (ALPHA) 플랫폼을 사용하여 단백질 (His-태그부착된 PD-L1 및 FLAG-태그부착된 PD-L1)의 이량체화를 측정한다. 화합물에 의해 유도된 PD-L1 이량체화는 공여자 비드 및 수용자 비드가 근접하도록 하며, 이는 ALPHA 신호의 증가로 이어진다. 검정을 25 mM Hepes (pH7.4), 150 mM NaCl, 3.4 mM EDTA, 0.005% 트윈 20, 및 0.01% BSA 중에서 수행한다. 검정에서의 최종 단백질 농도는 0.5 nM (His 태그부착된 PD-L1) 및 0.5 nM (FLAG 태그부착된 PD-L1)이었다. 25℃에서 2시간의 검정 반응 시간 후, 20 µg/mL (최종 검정 농도) ALPHA 검정 수용자 비드 (항-His 코팅됨)를 첨가하고, 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 40 µg/mL (최종 검정 농도) ALPHA 검정 공여자 비드 (항-FLAG 코팅됨)와 함께 최종 60분 인큐베이션 후, 결합을 측정하였다. AC₅₀ 값을 4-파라미터 방정식에 용량-반응 곡선을 피팅함으로써 계산하였다 (표 4A 및 표 4B).

[1036] 표 4A

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
A-1	13.25	40
A-2	13.473	11
A-3	13.935	12
A-4	14.333	19
A-5	113.03	38
A-6	188.25	165
A-7	179.65	176
A-8	79.682	66
A-9	149.97	152
A-10	16.711	25
A-11	34.808	57
A-12	26.432	56
A-13	48.819	66
A-14	30.423	24
A-15	51.57	35
A-16	42.079	37
A-17	13.913	20
A-18	15.659	9
A-19	26.091	13
A-20	29.103	20
A-21	32.636	19
A-22	8.168	25
A-23		22
A-24	38.849	29
A-25	28.068	21
A-26	13.4	27
A-27	7.771	23
A-28	18.139	26
A-29	5.569	27
A-30	9.895	24
A-31	6.843	11
A-32	12.49	26
A-33	11.699	20

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
A-34	8.257	15
A-35	13.196	6
A-36	2.054	10
A-37	6.256	14
A-38	16.91	8
A-39	17.798	16
A-40	6.812	8
A-41	7.6	10
A-42	12.583	9
A-43	9.89	8
A-44	10.636	18
A-45	5.863	13
A-46	7.18	15
A-47	22.336	23
A-48	13.495	15
A-49	10.674	18
A-50	17.611	22
A-51	105.67	44
A-52	15.256	6
A-53	16.195	13
A-54	76.588	25
A-55	13.168	8
A-56	11.786	16
A-57	29.559	29
A-58	9.377	18
A-59	7.753	20
A-60	13.905	40
A-61	10.587	40
A-62	45.417	29
A-63	34.356	41
A-64	8.036	13
A-65	14.662	22
A-66	19.646	25

[1037]

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
A-67	32.882	43
A-68	83.724	43
A-69	5.266	21
A-70	15.604	12
A-71	52.422	35
A-72	13.392	12
A-73	15.739	29
A-74	9.07	6
A-75	18.124	22
A-76	30.241	22
A-77	26.575	12
A-78	13.484	18
A-79	21.362	36
A-80	19.85	21
A-81	23.062	32
A-82	84.897	35
A-83	23.635	46
A-84	31.84	48
A-85	42.459	43
A-86	29.217	37
A-87	22.275	19
A-88	60.444	50

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
A-89	81.847	46
A-90	21.588	31
A-91	42.691	40
A-92	15.139	20
A-93	83.017	35
A-94	20.657	21
A-95	21.155	42
A-96	3.97	4
A-97	6.279	10
A-98	40.258	33
A-99	110.46	32
A-100	7.109	13
A-101	3.901	9
A-102	43.063	28
A-103	40.246	30
A-104	16.573	29
A-105	40.569	37
A-106	5.04	8
A-107	8.643	15
A-108	6.636	35
A-109	8.976	37

[1038]

[1039] 표 4B

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-1	1.114	3
B-2	17.521	15
B-3	120.01	123
B-4	20.941	50
B-5	2.668	6
B-6	7.959	17
B-7	4.038	8
B-8	13.221	14
B-9	19.184	25
B-10	5.398	10
B-11	71.415	53
B-12	1.118	3
B-13	3.916	5
B-14	15.725	22
B-15	9.548	28
B-16	24.504	34
B-17	4.295	4
B-18	17.548	30
B-19	9.333	22
B-20	33.749	49
B-21	31.212	100
B-22	13.366	26
B-23	62.775	72
B-24	19.378	30
B-25	17.8	29
B-26	18.353	17
B-27	11.186	20
B-28	26.935	57
B-29	4.085	7
B-30	58.264	73
B-31	32.28	21
B-32	12.948	22
B-33	14.68	32

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-34	22.287	93
B-35	9.06	19
B-36	3.769	5
B-37	28.041	100
B-38	46.475	42
B-39	3.8	23
B-40	48.571	49
B-41	3.591	7
B-42	12.462	32
B-43	44.269	75
B-44	17.871	43
B-45	20.209	32
B-46	14.723	24
B-47	27.426	25
B-48	7.117	6
B-49	19.12	19
B-50	26.126	31
B-51	27.527	28
B-52	46.384	33
B-53	31.11	55
B-54	10.193	10
B-55	10.652	20
B-56	41.025	59
B-57	66.522	100
B-58	49.735	24
B-59	106.55	59
B-60	55.623	18
B-61	6.22	13
B-62	9.298	6
B-63	7.821	11
B-64	40.473	73
B-65	15.29	24
B-66	38.136	44

[1040]

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-67	30.326	37
B-68	47.954	37
B-69	155.9	57
B-70	31.865	44
B-71	35.688	58
B-72	25.825	38
B-73	81.704	75
B-74	94.116	71
B-75	93.804	124
B-76	83.162	105
B-77	60.397	74
B-78	57.858	61
B-79	70.775	89
B-80	46.943	67
B-81	117.66	58
B-82	37.76	43
B-83	210.51	52
B-84	37.283	41
B-85	50.253	20
B-86	109.12	100
B-87	90.727	59
B-88	26.375	14
B-89	85.008	85
B-90	18.696	24
B-91	33.772	24
B-92	54.461	67
B-93	55.041	56
B-94	102.86	48
B-95	36.23	11
B-96	48.686	68
B-97	66.354	64
B-98	54.295	48
B-99	67.917	22
B-100	102.74	29
B-101	64.757	57

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-102	80.57	69
B-103	58.453	39
B-104	88.536	87
B-105	783.36	60
B-106	41.345	34
B-107	20.078	24
B-108	696.16	40
B-109	40.878	68
B-110	97.135	100
B-111	138.59	166
B-112	170.01	141
B-113	29.894	25
B-114	20.701	23
B-115	26.346	23
B-116	35.475	41
B-117	0.813	3
B-118	0.988	3
B-119	24.507	13
B-120	18.218	22
B-121	1.625	3
B-122	2.654	6
B-123	132.66	40
B-124	78.506	51
B-125	6.788	13
B-126	3.354	12
B-127	5.462	15
B-128	13.522	7
B-129	16.452	15
B-130	4.867	11
B-131	10.486	8
B-132	301.27	57
B-133	99.108	70
B-134	0.727	3
B-135	2.764	3
B-136	10.999	8

[1041]

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-137	6.191	6
B-138	11.603	16
B-139	10.225	7
B-140	2.28	36
B-141	5.835	19
B-142	38.936	35
B-143	42.087	50
B-144	8.979	19
B-145	5.125	35
B-146	297.49	149
B-147	178.18	87
B-148	43.223	29
B-149	32.424	23
B-150	65.144	50
B-151	66.23	43
B-152	12.674	21
B-153	18.997	23
B-154	31.532	51
B-155	101.51	54
B-156	323.57	113
B-157	1424.5	92
B-158	26.945	29
B-159	24.903	21
B-160	308.92	161
B-161	41.212	112
B-162	133.77	78
B-163	39.114	40
B-164	66.892	56
B-165	24.642	19
B-166	43.707	51
B-167	51.561	56
B-168	11.831	20
B-169	11.14	15
B-170	15.187	18
B-171	15.215	15

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-172	7.634	5
B-173	9.939	10
B-174	7.967	7
B-175	14.3	28
B-176	52.576	29
B-177	17.873	23
B-178	21.525	26
B-179	3.637	8
B-180	12.528	24
B-181	18.93	21
B-182	31.055	25
B-183	25.108	28
B-184	19.762	24
B-185	10.918	10
B-186	19.669	18
B-187	2.863	4
B-188	12.009	15
B-189	9.848	11
B-190	8.984	14
B-191	12.269	17
B-192	6.796	17
B-193	3.761	6
B-194	4.545	16
B-195	5.792	9
B-196	6.308	18
B-197	12.528	11
B-198	15.298	7
B-199	17.468	6
B-200	20.059	20
B-201	24.387	16
B-202	3.433	3
B-203	5.214	13
B-204	9.704	17
B-205	7.555	19
B-206	7.775	13

[1042]

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-207	11.873	14
B-208	23.454	26
B-209	11.664	28
B-210	23.743	17
B-211	9.205	25
B-212	17.55	12
B-213	17.022	20
B-214	3.785	8
B-215	8.418	21
B-216	20.068	22
B-217	28.93	18
B-218	17.326	26
B-219	2.562	13
B-220	2.04	5
B-221	17.483	29
B-222	13.541	11
B-223	17.968	13
B-224	10.647	21
B-225	5.321	19
B-226	5.332	14
B-227	3.119	13
B-228	6.431	11
B-229	3.142	13
B-230	27.526	28
B-231	11.968	9
B-232	1.794	9
B-233	0.518	3
B-234	3.176	3
B-235	2.417	5
B-236	3.02	4
B-237	20.686	14
B-238	34.934	21
B-239	21.347	28

No.	AC ₅₀ PDL1 이량체 1nM	EC ₅₀ NFAT 루시페라제
B-240	12.055	26
B-241	7.579	16
B-242	18.894	25
B-243	15.805	22
B-244	17.953	27
B-245	5.941	8
B-246	14.039	15
B-247	10.357	26
B-248	15.914	16
B-249	35.452	35
B-250	36.375	26
B-251	17.657	32
B-252	17.957	29
B-253	8.728	9
B-254	11.438	10
B-255	7.888	11
B-256	13.105	25
B-257	8.735	5
B-258	5.904	5
B-259	9.804	17
B-260	18.028	28
B-261	4.632	18
B-262	2.196	7
B-263	4.942	25
B-264	6.553	16
B-265	14.242	11
B-266	28.536	31
B-267	7.256	9
B-268	3.763	10
B-269	6.132	15
B-270	4.755	11
B-271	1.905	4
B-272	2.26	6

[1043]

[1044]

생물학적 실시예 2:

[1045]

GPR40 검정

[1046]

선택 화합물을 기능적 GPR40 검정에서 브리스코에, 씨.피.(Briscoe, C.P.) 등 (Brit. J. Pharmacol., (2006), 148 : 619-628)에 기재된 바와 같이 시험하여 효능제/길항제 활성을 결정하였다. 지방산에 의한 GPR40의 활성화는 Gαq/11에 의해 매개되는 작용인 세포내 Ca²⁺ 수준의 증가를 가져오는 것으로 제시된 바 있다. GPR40을 발현하도록 일시적으로 형질도입된 HEK-293 세포주를 사용하여, 선택 화합물의 효능제/길항제 활성을 평가하였다.

[1047] 방법 개요

검정	공급원	자극	인큐베이션	측정된 성분	검출 방법
FFA1 (h) (GRP40) (효능제 효과)	인간 재조합 (HEK-293 세포)	없음 (대조군에 대한 100 μ M 리놀레산)	실온	세포내 [Ca ²⁺]	형광측정법
FFA1 (h) (GPR40) (길항제 효과)	인간 재조합 (HEK-293 세포)	리놀레산 (20000 nM)	실온	세포내 [Ca ²⁺]	형광측정법

[1048]

[1049] 결과

[1050] 표 5: 효능제 효과

No.	농도 (μ M)	대조군 효능제 반응의 %		
		제1	제2	평균
A-18	10	-0.6	-1.9	-1.3
A-41	10	1.1	0.1	0.6
B-36	10	-0.4	-0.5	-0.4
B-149	10	-2.0	-0.5	-1.2

[1051]

[1052] 표 6: 길항제 효과

No.	농도 (μ M)	대조군 효능제 반응의 % 억제		
		제1	제2	평균
A-18	10	8.3	17.4	12.8
A-41	10	23.1	13.1	18.1
B-36	10	30.5	17.0	23.7
B-149	10	8.0	15.0	11.5

[1053]

[1054] 결론

[1055] 상기 데이터에 나타난 바와 같이, 기능적 GRP40 검정에서 브리스코예, 씨.피. 등 (Brit. J. Pharmacol., (2006), 148 : 619-628)에 기재된 바와 같이 시험한 선택 화합물은 효능제 활성이 없고, 매우 약한 길항제 활성 (10 μ M에서의 0-43% 억제)을 나타내었다.