



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2009-0109527

(43) 공개일자

2009년10월20일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4704 (2006.01) C07D 213/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2009-7002141

(22) 출원일자

2007년07월06일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2009년02월02일

(86) 국제출원번호

PCT/US2007/072919

(87) 국제공개번호

WO 2008/006050

국제공개일자

2008년01월10일

(30) 우선권주장

60/819,509 2006년07월07일 미국(US)

60/886,825 2007년01월26일 미국(US)

(71) 출원인

칼립시스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 워터리지 씨클 10420

(72) 발명자

고백 스티븐 피

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 비아 샌틸라나 13216

쉬아우 앤드류 케이

미국 캘리포니아주 92101 샌디에고 퍼시픽 코스트 휴이 1302번지 1199

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) PDE 4 의 바이사이클릭 헤테로아릴 억제제

(57) 요약

본 발명은 염증성 질병 및 상승된 수준의 사이토카인 및 전염증 매개체를 포함하는 다른 질병의 치료 또는 예방을 위한 포스포디에스테라제 4(PDE4)의 억제제로서 유용하게 될 수 있는 화합물 및 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

노블 스튜어트 에이

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 새넌 리지 레인
5632

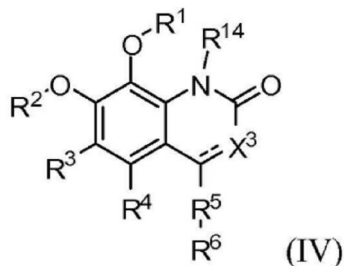
토마스 데이비드 제이

미국 캘리포니아주 92126 샌디에고 카미노 루이즈
10220

특허청구의 범위

청구항 1

구조 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물을 PDE4와 접촉시키는 것을 포함하는 PDE4의 억제 방법:



여기서,

X^3 은 $(CR^{18}R^{19})$ 이며;

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

p는 1 또는 2이며;

R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

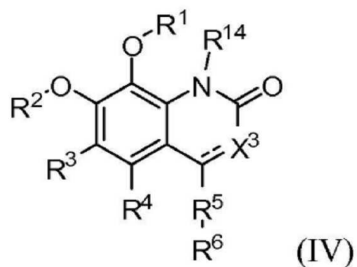
R^{14} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 할로알킬로 구성되는 군으로부터

선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 2

화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물의 치료적 유효량을 이룰 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 PDE4-매개된 질병의 치료방법:



여기서,

X^3 은 $(CR^{18}R^{19})$ 이며;

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록시산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

p는 1 또는 2이며;

R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록시산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{14} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 PDE4-매개된 질병이 눈 질병(ophthalmic disease)인 방법.

청구항 4

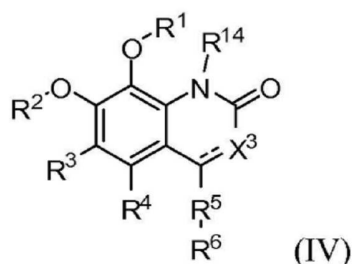
제 3 항에 있어서, 상기 눈 질병이 건안, 녹내장, 각막혈관신생, 시각신경염, 쇼그렌 증후군, 망막 신경절 변성, 눈 허혈, 망막염, 망막병증, 포도막염, 눈 눈부심, 및 눈 조직에 대한 급성 손상과 관련된 염증 및 통증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 상기 PDE4가 PDE4B 아형(subtype)인 방법.

청구항 6

a. 구조 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물:



여기서,

X^3 은 $(CR^{18}R^{19})$ 이며;

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록시산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

W 는 O , $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

m , n , 및 q 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

p 는 1 또는 2이며;

R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아마이드, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

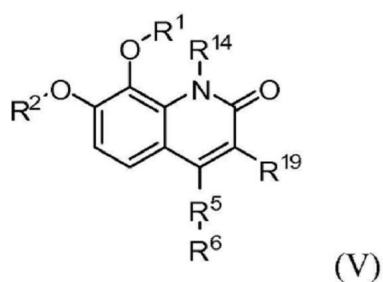
R^{14} 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 및 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다; 및

b. 다른 치료제의 투여를 포함하는 PDE4-매개된 질병의 치료방법.

청구항 7

구조 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물:



여기서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아마이드알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s 는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아마이드, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

W 는 O , $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

m , n , 및 q 는 각각 독립적으로 0 , 1 또는 2 이고;

p 는 1 또는 2 이며;

R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^7 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 및 아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{19} 는 수소, 할로젠, 저급 알킬 및 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^7 및 R^{14} 가 독립적으로 수소, 할로젠 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, R^6 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, R^{19} 가 수소인 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R^6 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 및 피라진으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, R^{14} 가 수소인 화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 이고;

m 및 n 은 모두 0 이며;

W 는 $N(R^7)$ 이고;

R^7 이 수소인 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, R^2 가 저급알킬인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 저급알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s가 1-6이며;

G^1 이 아미노, 아미도, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 가 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알콕시, 아릴, 할로, 헤테로사이클로알킬, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

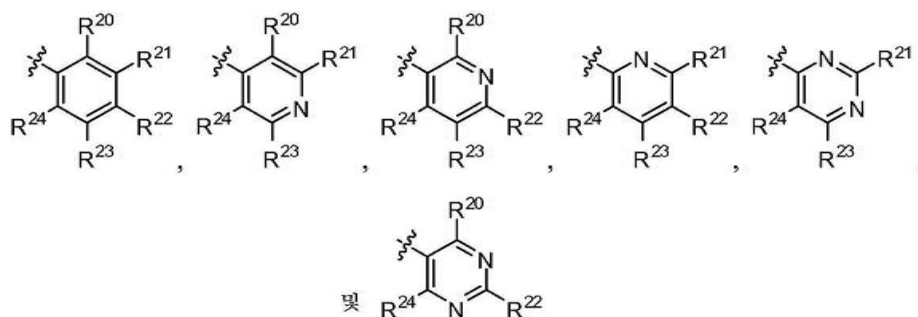
G^3 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 카복실, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물.

청구항 17

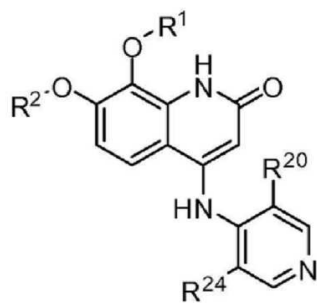
제 16 항에 있어서, R^6 이 아래의 화학식으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물:



여기서, R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로 알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 18

구조 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물:



(VI)

여기서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{20} 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R^{20} 및 R^{24} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, R^2 가 저급알킬인 화합물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 저급알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s가 1-6이며;

G^1 이 아미노, 아미도, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 가 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알콕시, 아릴, 할로, 헤테로사이클로알킬, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

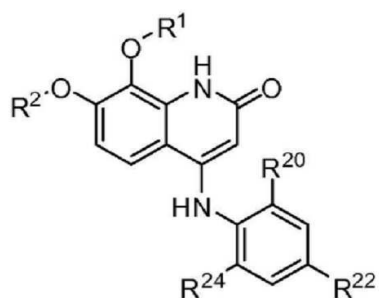
G^3 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 카복실, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물.

청구항 23

구조 화학식 VII의 화합물 또는 이의 염, 에스터, 또는 전구약물:



(VII)

여기서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s는 1-8이며;

G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록시산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{20} , R^{22} , 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 24

제 23 항에 있어서, R^{20} , R^{22} , 및 R^{24} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, R^2 가 저급알킬인 화합물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

R^1 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 저급알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

s가 1-6이며;

G^1 이 아미노, 아미도, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

G^2 가 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알콕시, 아릴, 할로, 헤테로사이클로알킬, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

G^3 이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 카복실, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

제 26 항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물.

청구항 28

실시에 1 내지 14로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 29

제 7 항에 있어서, 약제로서 사용되는 화합물 또는 조성물.

청구항 30

제 7 항에 있어서, PDE4의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 화합물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 PDE4가 PDE4B 아형인 방법.

청구항 32

약제학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 제 7 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술 분야

<1> 본 출원은 2006년 7월 7일 출원된 미국 가출원 제60/819,509호, 및 2007년 1월 26일 출원된 제60/886,825호의 이익을 주장하며, 여기서 온전히 기재된 바와 같이 이들의 개시사항은 참조에 의해 더해진다.

<2> 본 발명은 포스포디에스테라제 4(PDE4)의 억제제로서 유용한 것으로 발견된, 효력있고 선택적인 신규의 바이사이클릭 헤테로아릴 화합물, 이들을 포함하는 조성물, 및 질병의 치료에 대한 약제로서의 그들의 응용에 관한 것이다. 또한, 상승된 수준의 사이토카인(cytokine) 및 전염증 매개체(proinflammatory mediators)를 포함하는 염증성 질병 및 다른 질병을 치료하기 위한 방법뿐 아니라 PDE4 활성 억제 방법이 제공된다.

배경 기술

<3> 만성 염증은 다중 타입의 염증 세포, 예를 들어 림프구(T 림프구를 포함) 및 골수계(과립백혈구, 대식세포, 및 단핵세포를 포함)의 세포의 활성화를 특징으로 하는 다중 인자의 질병 합병증이다. 종양괴사인자(TNF) 및 인터루킨-1(IL-1)과 같은 사이토카인을 포함하는 전염증 매개체는 이들 활성화된 세포에 의해 생성된다.

<4> 따라서, 이들 세포의 활성화, 또는 이들의 전염증 사이토카인의 생성을 억제하는 약제는 상승된 수준의 사이토카인을 함유하는 염증성 질병 및 다른 질병의 치료 요법에서 유용할 것이다.

<5> 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)는 광범위한 세포의 자극에 대한 세포의 생물학적 반응을 매개하는 제 2 메신저이다. 특정 세포 표면 수용체에 적당한 작용제가 결합하는 경우, 아데닐레이트 사이클레이스는 아데노

신 트리포스페이트(ATP)를 cAMP로 전환하도록 활성화된다. 세포내에서 작용제로 유도된 cAMP의 작용은 cAMP-의존 단백질 활성화 효소의 작용에 의해 우세하게 매개된다는 이론이 세워졌다. 세포내 cAMP의 작용은 세포의 외부로의 뉴클레오티드의 운반, 또는 5'-아데노신 모노포스페이트 (5'-AMP)를 형성하기 위해 3'-포스포디에스터 결합을 가수분해하는 사이클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제(PDEs)에 의한 효소 절단에 의해 종결된다. 5'-AMP는 비활성 대사물질이다.

- <6> PDEs의 상과(superfamily)는 클래스 I 및 클래스 II의 두 주요 클래스로 나누어지며, 인식할 수 있는 시퀀스 유사성을 가지지 않는다. 클래스 I은 모든 공지된 포유류 PDEs를 포함하며 분리된 유전자의 생성물인 11개의 확인된 과들로 구성된다. 일부 PDEs는 cAMP의 가수분해에 대해 고도로 특이하고(PDE4, PDE7, PDE8), 일부는 고도로 cGMP-특이하며(PDE5, PDE6, PDE9), 일부는 혼합된 특이성을 갖는다(PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11). 모든 특성화된 포유류 PDEs는 이합체성이지만, 각각의 PDEs에서 기능을 위한 이합체성 구조의 중요성이 알려져 있다.
- <7> PDE4 아과(subfamily)는 4개의 구성원으로 구성된다: PDE4A, PDE4B, PDE4C, 및 PDE4D. 이들 효소는 아마도 이합체화를 매개하는 N-말단 조절 도메인을 소유하며, 결과적으로 PDE 활성을 최적으로 조절한다. 또한, 활성화는 이 상류쪽 조절 도메인에서 cAMP-의존 단백질 활성화 효소 인산화 부위를 통해 조절된다. PDE4 효소는 넓게 발현되며 분포된다.
- <8> 인간 골수 및 림프계 세포에서 상승된 수준의 cAMP는 세포 활성화의 억제와 관련된다. PDEs의 세포내 효소 과(family)는, 따라서, 세포에서 cAMP의 수준을 조절한다. PDE4는 이들 세포에서 우세한 PDE 동형이며 cAMP 분해에 대한 주요 기여자이다. 따라서, PDE 기능의 억제는 비활성 대사물질 5'-AMP로의 cAMP의 전환을 억제하고, 결과적으로, 고도의 cAMP 수준을 유지하며, 따라서, 세포 활성화를 억제한다.
- <9> PDE4 억제제는 TNF의 생성 및 단핵세포에 의한 IL-1 β 방출을 부분적으로 억제함을 보여주어 왔다(문헌[Semmler et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 15, pp. 409-413, (1993); Molnar-Kimber et al., *Mediators of Inflammation*, 1, pp. 411-417, (1992)]을 참조). PDE4 억제제는 또한 인간 다형핵 백혈구로부터 과산화물 라디칼의 생성을 억제(문헌[Verghese et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21 (Suppl. 2), S61 (1989); Nielson et al., *J. Allergy Immunol.*, 86, pp. 801-808, (1990)]을 참조); 인간 호염기구로부터 혈관작용 아민 및 프로스타노이드의 방출을 억제(문헌[Peachell et al., *J. Immunol.*, 148, pp. 2503-2510, (1992)]을 참조); 호산구에서 호흡 급증을 억제(문헌[Dent et al., *J. Pharmacol.*, 103, pp. 1339-1346, (1991)]을 참조); 및 인간 T-림프구의 활성화를 억제(문헌[Robicsek et al., *Biochem. Pharmacol.*, 42, pp. 869-877, (1991)]을 참조)하는 것을 보여주었다.
- <10> 염증 세포 활성화 및 과량의 또는 조절되지 않은 사이토카인(예를 들어, TNF α 및 IL-1 β) 생성은 알레르기, 자가면역, 및 염증성 질병 및 장애, 예컨대 류마티스관절염, 골관절염, 통풍성 관절염, 척추염, 갑상샘 관련 눈병증, 베세트병, 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람 음성 패혈증, 그람 양성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 천식, 만성기관지염, 성인호흡곤란증후군, 만성 폐 염증 질병, 예컨대 만성폐쇄성폐질환, 규폐증, 폐형사르코이드증, 심근, 뇌, 및 팔다리의 재관류 손상, 섬유증, 낭성섬유증, 켈로이드 형성, 흉터 형성, 죽상동맥경화증, 이식거부 장애, 예컨대 이식편 대 호스트 반응 및 동종이식거부, 만성 사구체신염, 루푸스, 염증성창자병, 예컨대 크론병 및 궤양대장염, 증식성 림프구 질병, 예컨대 백혈병, 안과 질병 예컨대 건안 및 염증 또는 수술로 인한 눈통증, 및 염증성 피부병, 예컨대 아토피피부염, 건선, 및 두드러기에 관련된다.
- <11> 상승된 사이토카인 수준을 특징으로 하는 다른 상태는 중등도 외상에 의한 뇌손상, 심근병증, 예컨대 울혈성심장기능상실, 악액질, 감염 또는 악화 다음의 악액질, 면역 결핍 증후군(AIDS) 다음의 악액질, ARC(AIDS 관련 증후군), 감염에 의한 열성 근육통, 뇌말라리아, 골다공증 및 골 흡수 질병, 켈로이드 형성, 흉터 조직 형성, 및 발열을 포함한다.
- <12> 추가적으로, TNF α 의 몇몇의 특성, 예컨대 콜라겐분해효소의 자극, 생체 내에서 혈관형성의 자극, 골 흡수의 자극, 및 내피에 대한 종양 세포의 점착을 증가시키는 능력은 숙주에서 암의 발생 및 전이 확산에서 TNF에 대한 역할과 일치한다. 최근에 TNF α 는 종양 세포의 성장 및 전이의 촉진에 직접적으로 관련되었다(문헌[Orosz et al., *J. Exp. Med.*, 177, pp. 1391-1398, (1993)]참조).
- <13> 연구자들은 항염증제로서 PDE4 억제제의 사용에 상당한 관심을 보여왔다. 이전의 증거들은 PDE4 억제가 다양한 염증 세포 예컨대 단핵세포, 대식세포, Th-1 계열의 T-세포, 및 과립백혈구에 유익한 효과를 가지는 것을 나타낸다. 많은 전염증 매개체, 예컨대 사이토카인, 지질 매개체, 과산화물, 및 생체 아민, 예컨대 히스타민의 합

성 및/또는 방출은 이들 세포 내에서 PDE4 억제제의 작용에 의해 감소되었다. 또한 PDE4 억제제는 T-세포 증식, 화학독성 물질에 대한 반응에서 과립백혈구 이행, 및 맥관 내에서 내피 세포 이음부의 통합을 포함하는 다른 세포성 기능에도 영향을 준다.

<14> 다양한 PDE4 억제제의 디자인, 합성, 및 스크리닝이 보고되었다. 메틸산틴, 예컨대 카페인 및 테오필린이 1차로 발견된 PDE 억제제였지만, 이들 화합물은 PDE가 억제되는 것에 관해 선택적이지 않다. 항우울제인 약물 롤리프람은 재조합 인간 PDE4의 억제에 대해 보고된 약 200 nM의 IC₅₀를 갖는 1차로 보고된 특정 PDE4 억제제 중 하나였다.

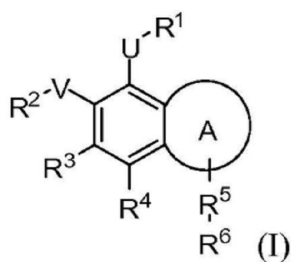
<15> 연구자들은 PDE4의 억제에 대해 보다 선택적이고, 롤리프람보다 적은 IC₅₀를 가지며, 롤리프람의 투여와 관련된 원치않는 중추신경계통(CNS) 부작용, 예컨대 구역질, 구토, 및 진정을 회피한 PDE4 억제제에 관한 연구를 계속하여 왔다. 또한, 몇몇 회사들은 지금 다른 PDE4 억제제의 임상시험을 수행하고 있다. 그러나, 효능 및 불리한 부작용, 예컨대 구토 및 중추신경계통 장애와 관련된 문제들은 여전히 해결되지 않고 있다.

<16> 따라서, PDE4를 선택적으로 억제하고, 이전의 PDE4 억제제와 관련된 불리한 부작용을 감소시키거나 제거한 화합물은, 사이토카인, 예컨대 TNF의 과량 또는 조절되지 않은 생성과 관련된 알레르기 및 염증성 질병, 및 다른 질병의 치료에서 유용할 것이다. 또한, 선택적 PDE4 억제제는 특정 표적 조직에서 상승된 cAMP 수준 또는 PDE4 기능과 관련된 질병의 치료에 유용하게 될 것이다.

<17> PDE4의 억제를 통해 항염증제로서 유용한 신규 화합물 및 약제학적 조성물을 상기 화합물의 투여에 의해 환자에게서 PDE4를 억제하는 방법을 포함하는, 화합물을 합성하고 사용하는 방법과 함께 발견하였다.

발명의 상세한 설명

<18> 여기서 공개되는 것은 하기 구조의 화학식 I로 정의되는, PDE4-매개된 장애 및 상태를 치료하는데 유용한 것으로 밝혀진 한 계열의 화합물이다:



<19>

<20> 여기서:

<21> A는 3개 내지 5개의 원자를 가지며, 5 내지 7원의 고리인 치환되거나 치환되지 않은 포화되거나 불포화된 탄화수소 사슬 또는 헤테로원자-포함 탄화수소 사슬이고;

<22> U, 및 V는 독립적으로 O, N(R⁷) 및 SO_q로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<23> R¹ 및 R²는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, -(CH₂)_sG¹G²G³, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카르복시, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<24> s는 0-8이며;

<25> G¹은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<26> G²는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되

며;

<27> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산(hydroxamic acid), 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<28> R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<29> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<30> m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

<31> p는 1 또는 2이고;

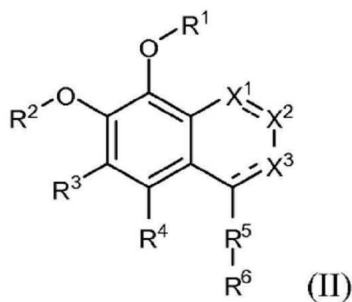
<32> W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<33> R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<34> R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 및 아미노알콕시; 및 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<35> 본 발명에 따른 어떤 화합물은 유용한 PDE4 억제 또는 조절된 활성을 가지며, PDE4가 활성 역할을 수행하는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 넓은 측면에서, 본 발명의 어떤 구체예는 또한 억제학적으로 허용가능한 캐리어와 함께 여기서 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물뿐 아니라, 화합물 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 어떤 구체예는 PDE4를 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 구체예는 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 PDE4-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 구체예들은 예를 들어, 염증성 질병 및 상승된 수준의 사이토카인 및 전염증 매개체를 포함하는 다른 질병을 치료하는 치료제로서 여기서 기재된 어떤 화합물의 용도를 개시한다. 또한 본 발명은 PDE4의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 상태의 치료에 관한 약제의 제조에 사용하기 위해 여기서 기재된 어떤 화합물의 용도를 계획한다.

<36> 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 II를 갖는다:



<37>

<38> 여기서:

<39> X^1 은 NR^{14} 이며;

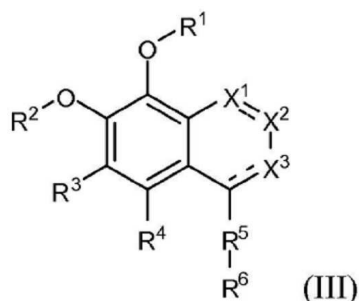
<40> X^2 는 C(O), $(CR^{15}R^{16})$ 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<41> X^3 은 C(O), $N(R^{17})$ 및 $(CR^{18}R^{19})$ 로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<42> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일,

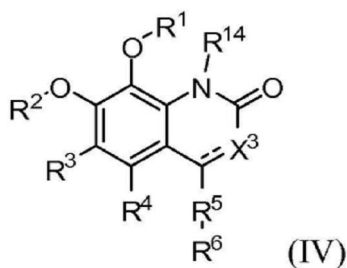
알킬일, 카르복시, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- <43> s는 0-8이며;
- <44> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <45> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <46> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <47> R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <48> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <49> m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이며;
- <50> p는 1 또는 2이고;
- <51> W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <52> R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <53> R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <54> R^{14} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아미노알킬 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <55> R^{15} , R^{16} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <56> 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 III을 갖는다:



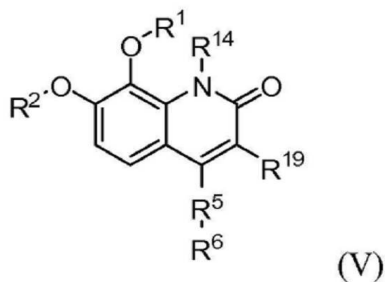
- <57>
- <58> 여기서:
- <59> X^1 은 NR^{14} 이며;
- <60> X^2 는 C(O) 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- <61> X^3 은 C(O) 및 $(CR^{18}R^{19})$ 로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <62> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카르복시, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <63> s는 1-8이며;
- <64> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <65> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <66> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <67> R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <68> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <69> m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이며;
- <70> p는 1 또는 2이고;
- <71> W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <72> R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <73> R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <74> R^7 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 및 아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <75> R^{15} , R^{16} , R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <76> 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 IV를 갖는다:



- <77>
- <78> 여기서:

- <79> X^3 은 $(CR^{18}R^{19})$ 이며;
- <80> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <81> s는 1-8이며;
- <82> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <83> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <84> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <85> R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알콕시 및 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <86> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <87> m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이며;
- <88> p는 1 또는 2이고;
- <89> W는 O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <90> R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록삼산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <91> R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 수소 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <92> R^7 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 및 아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <93> R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, 아미노알콕시 및 결합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <94> 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 V를 갖는다:



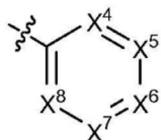
<95> 여기서:

- <97> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <98> s는 1-8이며;
- <99> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <100> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <101> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록시산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <102> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 및 $-(CR^{12}R^{13})_p-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <103> m, n, 및 q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이며;
- <104> p는 1 또는 2이고;
- <105> W는 0, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, 및 SO_q 로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <106> R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카르복시, 알킬카르복시, 아미도, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 헤테로알킬, 아실, 및 하이드록시산으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <107> R^7 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 및 아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <108> R^{10} 는 수소, 할로젠, 저급 알킬 및 할로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <109> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^7 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 할로젠 및 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <110> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 어느 쪽이라도 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <111> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^{10} 는 수소이다.
- <112> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 및 피라진으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- <113> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 피리딘, 및 피리미딘으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <114> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^{14} 는 수소이다.
- <115> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서:
- <116> R^5 는 $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ 이고;
- <117> m 및 n은 모두 0이며;

<118> W는 $N(R^7)$ 이고;

<119> R^7 은 수소이다.

<120> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 다음과 같은 화학식을 가진다:



<121>

<122> 여기서

<123> X^4 는 CR^{20} 또는 N이고;

<124> X^5 는 CR^{21} 또는 N이며;

<125> X^6 는 CR^{22} 또는 N이고;

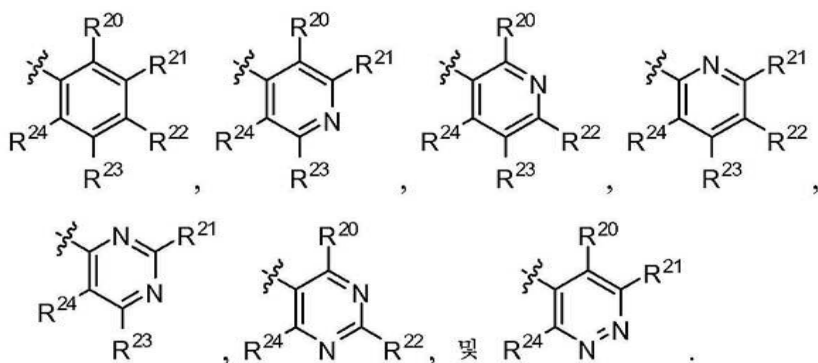
<126> X^7 는 CR^{23} 또는 N이며;

<127> X^8 는 CR^{24} 또는 N이고;

<128> 여기서 X^4 - X^8 중 단지 두 개만이 N이 될 수 있으며;

<129> R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<130> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는다:



<131>

<132> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서 R^2 는 저급 알킬이다. 추가의 구체예에서, R^2 는 메틸이다.

<133> 추가의 구체예에서 화합물이 제공되며, 여기서:

<134> R^1 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 저급 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

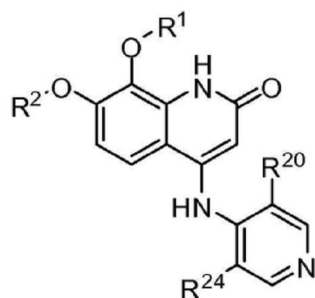
<135> s는 1-6이며;

<136> G^1 은 아미노, 아미도, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<137> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알콕시, 아릴, 할로, 헤테로사이클로알킬, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<138> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 카복실, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<139> 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 VI을 갖는다:



<140>

<141> 여기서:

<142> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<143> s는 1-8이며;

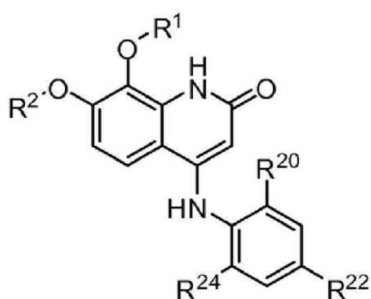
<144> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<145> G^2 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

<146> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록시산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

<147> R^{20} 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<148> 추가의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 구조 화학식 VII을 갖는다:



(VII)

<149>

<150> 여기서:

<151> R^1 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, 아실, 아실알킬, 카르복

시알킬, 시아노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아미도알킬, 아미노, 알킬, 알킬알콕시, 아미노알킬, 알켄일, 알킨일, 카복실, 카르복시알킬, 에테르, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아랄킬, 아릴, 구아니딘, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 수소 및 하이드록시알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

- <152> s는 1-8이며;
- <153> G^1 은 알콕시, 아미노, 아미도, 카르보닐, 하이드록시, 에테르, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <154> G^2 는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 할로, 할로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 카복실알킬아미노, 구아니딘, 아미노산, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되며;
- <155> G^3 은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬, 알콕시, 아미노, 하이드록시, 에테르, 카복실, 하이드록삼산, 아미노산, 포스포네이트, 포스포아미드, 및 존재하지 않는 것으로 구성되는 군으로부터 선택되고;
- <156> R^{20} , R^{22} , 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알킬, 저급 할로알콕시, 아미노, 및 카복실로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- <157> 본 발명의 화합물은 PDE4 동형(isoform)인 PDE4A, PDE4B, PDE4C, 및 PDE4D 중에서 여러가지로 선택될 수 있다. 예를 들어, 여기서 기재된 화합물은 다른 두 동형 보다 PDE4B 및 PDE4D에 대해 선택될 수 있고, 모든 동형의 전-억제제가 될 수 있거나, 단지 한 동형에 대해서만 선택될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물은 다른 동형보다 PDE4B에 대해 선택될 수 있다.
- <158> 본 발명은 또한 여기서 기재된 바와 같이 PDE4와 화학식 I의 화합물을 접촉시키는 단계를 포함하는 하나 이상의 PDE4 기능을 억제하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, PDE4의 활성, 활성 PDE4에 의해 생성된 생화학적 결과에서의 변화, PDE4의 발현, 또는 천연 결합 파트너와 PDE4의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질병의 치료, 생물학적 분석, 세포성 분석, 생화학적 분석, 등의 모드가 될 수 있다.
- <159> 여기서 사용된 바와 같은, 아래의 용어는 나타내어진 의미를 갖는다.
- <160> 값의 범위가 공지되고, 표시 " n_1 내지 n_2 "가 사용되는 경우, n_1 및 n_2 가 수인 곳에서, 달리 언급이 없으면, 이 표시는 이들의 수 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이 범위는 사이에서 통합되거나 연속적이 될 수 있으며, 말단값을 포함할 수 있다. 예로써, 탄소가 정수 단위로 들어가기 때문에 범위 "2 내지 6개의 탄소"는 2, 3, 4, 5, 및 6개의 탄소를 포함하는 것으로 의도된다. 비교하여, 예로써, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)"은 1 μM , 3 μM , 및 그 사이의 모든 임의의 수의 중요한 숫자를 포함하는 것으로 의도된다(예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM , 등).
- <161> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 변화하는 수의 값을 한정하는 것으로 의도되며, 에러의 여유 내에서 변화할 수 있는 정도의 값을 표시한다. 에러의 특정 여유가 없는, 예컨대 데이터의 차트 또는 표에서 주어진 평균 값에 대한 표준편차가 인용되는 경우, 용어 "약"은 인용된 값을 포함하는 범위 및 중요한 숫자를 고려하여 그 숫자를 반올림하거나 자르는 것에 의해 포함되는 범위를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- <162> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아실"은 알켄일, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 카르보닐기에 결합할 수 있는 원자가 탄소인 임의의 다른 부분에 결합하는 카르보닐을 나타낸다. 아실의 한 형태인 "아세틸"기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 나타낸다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일"기는 카르보닐기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예들은 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실기의 예들은 포밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.
- <163> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알켄일"은 하나 이상의 이중결합을 가지며 2 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 어떤 구체예에서, 상기 알켄일은 2 내지 6개의 탄소원자를 포함할 것이다. 용어 "알켄일렌"은 둘 이상의 위치에서 결합된 탄소-탄소 이중결합 시스템 예컨대 에틸렌 $[-\text{CH}=\text{CH}-, (-\text{C}::\text{C}-)]$ 을 나타낸다. 적당한 알켄일 라디칼의 예들은 에틸일, 프로펜일, 2-메틸프로펜일, 1,4-부타디엔일 등을 포함한다. 특별하지 않는 한, 용어 "알켄일"은 "알켄일렌" 기를 포함할 수

있다.

- <164> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 알킬 에테르 라디칼을 나타내며, 여기서 용어 알킬은 아래에서 정의된 바와 같다. 적당한 알킬 에테르 라디칼의 예들은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 등을 포함한다.
- <165> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 어떤 구체예에서, 상기 알킬은 1 내지 10개의 탄소원자를 포함할 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 알킬은 1 내지 6개의 탄소원자를 포함할 것이다. 알킬기는 여기서 정의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 알킬 라디칼의 예들은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 둘 이상의 위치에서 결합된 선형 또는 분지형 사슬 포화된 탄화수소, 예컨대 메틸렌($-CH_2-$)으로부터 유도된 지방족기를 나타낸다. 특별하지 않는 한, 용어 "알킬"은 용어 "알킬렌"기를 포함할 수 있다.
- <166> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 아미노기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 알킬기를 나타낸다. 적당한 알킬아미노기는 모노- 또는 디알킬화될 수 있으며, 기 예컨대, 예를 들어, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등을 형성한다.
- <167> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킬리텐"은 알켄일기가 결합된 부분을 소유한 탄소-탄소 이중결합의 한 탄소원자에서 알켄일기를 나타낸다.
- <168> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킬티오"는 알킬 티오에테르($R-S-$) 라디칼을 나타내며, 여기서 용어 알킬은 상기에서 정의된 바와 같고 여기서 황은 단일 또는 이중 산화될 수 있다. 적당한 알킬 티오에테르 라디칼의 예들은 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄설폰일, 에탄설폰일, 등을 포함한다.
- <169> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "알킨일"은 하나 이상의 삼중결합을 가지며 2 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 사슬 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 어떤 구체예에서, 상기 알킨일은 2 내지 6개의 탄소원자를 포함한다. 추가의 구체예에서, 상기 알킨일은 2 내지 4개의 탄소원자를 포함한다. 용어 "알킨일렌"은 두 위치에서 결합된 탄소-탄소 삼중결합 예컨대 에틴일렌($-C:::C-$, $-C\equiv C-$)을 나타낸다. 알킨일 라디칼의 예들은 에티닐, 프로피닐, 하이드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일, 등을 포함한다. 특별하지 않는 한, 용어 "알킨일"은 "알킨일렌"기를 포함할 수 있다.
- <170> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아미도" 및 "카바모일"은 카르보닐기를 통해 모핵 분자 부분에 결합되거나, 그 반대인 아래에서 기재된 바와 같은 아미노기를 나타낸다. 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "C-아미도"는 여기서 정의된 바와 같은 R을 갖는 $-C(=O)-N(R)_2$ 기를 나타낸다. 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "N-아미도"는 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $RC(=O)N(R')$ -기를 나타낸다. 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아실아미노"는 아미노기를 통해 모핵 부분에 결합하는 아실기를 포함한다. "아실아미노"기의 예는 아세틸아미노 ($CH_3C(O)NH-$)이다.
- <171> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아미노"는 $-N(R)(R')$ 또는 $-N^+(R)(R')(R'')$ 을 나타내며, 여기서 R, R' 및 R"는 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- <172> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아미노산"은 $-NRCH(R')C(O)OH$ 형태의 치환체를 의미하며, 여기서 R은 일반적으로 수소이지만, N과 고리화될 수 있고(예를 들어, 아미노산 프롤린의 예에서처럼), R'은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 아미도, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아미노알킬, 아미도알킬, 하이드록시알킬, 티올, 티오알킬, 알킬티오알킬, 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택된다. 용어 "아미노산"은 합성 유사체뿐만 아니라 모든 천연적으로 발생하는 아미노산을 포함한다.
- <173> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 하나, 둘 또는 세개의 고리를 함유한 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미하며, 여기서 이러한 고리는 매달린 형태에서 함께 결합될 수 있거나 접합될 수 있다. 용어 "아릴"은 방향족 라디칼 예컨대 벤질, 페닐, 나프틸, 안트라센일, 펜안트릴, 인단일, 인덴일, 아놀

렌일, 아줄렌일, 테트라하이드로나프틸, 및 비페닐을 포함한다.

- <174> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알켄일" 또는 "아랄켄일"은 알켄일기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 아릴기를 의미한다.
- <175> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알콕시" 또는 "아랄콕시"는 알콕시기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 아릴기를 의미한다.
- <176> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알킬" 또는 "아랄킬"은 알킬기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 아릴기를 의미한다.
- <177> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알킨일" 또는 "아랄킨일"은 알킨일기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 아릴기를 의미한다.
- <178> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴알카노일" 또는 "아랄카노일" 또는 "아로일"은 아릴-치환된 알칸카복실산으로부터 유도된 아실 라디칼 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (하이드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로하이드로신나모일, 등을 나타낸다.
- <179> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "아릴옥시"는 옥시를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 아릴기를 나타낸다.
- <180> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "벤조" 및 "벤즈"는 벤젠으로부터 유도된 2가 라디칼 C_6H_4 를 나타낸다. 예들은 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.
- <181> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "카바메이트"는 질소 또는 산 말단으로부터 모핵 분자 부분에 결합될 수 있고, 여기서 정의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 카바산의 에스터($-NHCOO-$)를 나타낸다.
- <182> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "O-카바밀"은 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $-OC(O)NRR'$ 기를 나타낸다.
- <183> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "N-카바밀"은 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $-ROC(O)NR'$ 기를 나타낸다.
- <184> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "카르보닐"은 단독인 경우 포밀[$-C(O)H$]을 포함하며 조합인 경우 $-C(O)-$ 기이다.
- <185> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "카르복시" 또는 "카복실"은 $-C(O)OH$, O-카르복시, C-카르복시, 또는 예컨대 카복실산염에 존재하는 상응하는 "카복실레이트" 음이온을 나타낸다. "O-카르복시"기는 $RC(O)O-$ 기를 나타내며, 여기서 R은 여기서 정의된 바와 같다. "C-카르복시"기는 $-C(O)OR$ 기를 나타내며, 여기서 R은 여기서 정의된 바와 같다.
- <186> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 나타낸다.
- <187> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "사이클로알킬" 또는 택일적으로 "카보사이클"은 포화되거나 부분적으로 포화된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 알킬 라디칼을 나타내며, 여기서 각각의 사이클릭 부분은 3 내지 12개의 탄소 원자 고리원을 포함하며 여기서 정의된 바와 같이 임의로 치환되거나 치환되지 않은 벤조 접합된 고리 시스템이 될 수 있다. 어떤 구체예에서, 상기 사이클로알킬은 5 내지 7개의 탄소원자를 포함할 것이다. 이러한 사이클로알킬 라디칼의 예들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 옥타하이드로나프틸, 2,3-디하이드로-1H-인덴일, 아다멘틸 등을 포함한다. 여기서 사용된 바와 같은 "바이사이클릭" 및 "트리사이클릭"은 모두 접합된 고리 시스템, 예컨대 테카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로나프탈렌뿐 아니라 다중고리형의(다중중심의) 포화되거나 부분적으로 불포화된 타입을 포함하는 것으로 의도된다. 후자 타입의 이성질체는 일반적으로 바이사이클로[1,1,1]헵탄, 캄포, 아다멘탄, 및 바이사이클로[3,2,1]옥탄에 의해 예시된다.
- <188> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "에스터"는 탄소원자에서 결합된 카복실기로 다리결친 두 부분을 나타낸다.
- <189> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "에테르"는 일반적으로 탄소원자에서 결합된 옥시기로 다리결친 두 부분을 나타낸다. "에테르"는 또한 폴리에테르, 예컨대, $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$,

$-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$, $-RO(CH_2)_2OR'$, 및 $-RO(CH_2)_2OH$ 를 포함할 수 있다.

- <190> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 나타낸다.
- <191> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "할로알콕시"는 산소원자를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 할로알킬기를 나타낸다.
- <192> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 앞에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 나타내며 여기서 하나 이상의 수소는 할로젠으로 치환된다. 특별히 포함되는 것은 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이다. 예를 들어, 모노할로알킬 라디칼은 라디칼 내에서 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 다른 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예들은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌"은 둘 이상의 위치에서 결합된 할로알킬기를 나타낸다. 예들은 플루오로메틸렌($-CFH-$), 디플루오로메틸렌($-CF_2-$), 클로로메틸렌($-CHCl-$) 등을 포함한다.
- <193> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 완전히 포화되거나 1 내지 3도의 불포화도를 포함하는, 정해진 수의 탄소원자 및 O, N, 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자로 구성된, 안정된 선형 또는 분지형 사슬, 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 나타내며, 여기서 질소 및 황 원자는 산화되거나 산화되지 않을 수 있고 질소 헤테로원자는 4급화되거나 4급화되지 않을 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 둘 이상의 헤테로원자가 연속적일 수 있으며, 예컨대, $-CH_2-NH-OCH_3$ 이다. 용어 헤테로알킬은 에테르를 포함할 수 있다.
- <194> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 3 내지 7원의 불포화된 헤테로모노사이클릭 고리, 또는 하나 이상의 접합된 고리가 불포화된 접합된 폴리사이클릭 고리를 나타내며, 여기서 하나의 원자는 O, S, 및 N로 구성되는 군으로부터 선택된다. 어떤 구체예에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7개의 탄소원자를 포함할 것이다. 용어는 또한 접합된 폴리사이클릭기를 포함하며, 여기서 헤테로사이클릭 라디칼은 아릴 라디칼과 접합되고, 여기서 헤테로아릴 라디칼은 다른 헤테로아릴 라디칼과 접합되거나, 여기서 헤테로아릴 라디칼은 사이클로알킬 라디칼과 접합된다. 헤테로아릴기의 예들은 피롤일, 피롤리닐, 이미다졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아졸일, 피란일, 푸릴, 티에닐, 옥사졸일, 이속사졸일, 옥사디아졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 이소티아졸일, 인돌일, 이소인돌일, 인돌리진일, 벤즈이미다졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 벤조디옥솔일, 벤조피란일, 벤조사졸일, 벤조사디아졸일, 벤조티아졸일, 벤조티아디아졸일, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피란일, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다진일, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 티에노피리딘일, 푸로피리딘일, 피롤로피리딘일 등을 포함한다. 예시적인 트리사이클릭 헤테로사이클릭기는 카바졸일, 벤지돌일, 펜안트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리딘일, 펜안트리딘일, 잔테닐 등을 포함한다.
- <195> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클로알킬", 교환가능한, "헤테로사이클"은 각각 고리원으로서 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화된, 부분적으로 불포화되거나, 완전히 불포화된 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 나타내며, 여기서 각각의 상기 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 어떤 구체예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 1 내지 2개의 헤테로원자 고리원을 포함할 것이다. 어떤 구체예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에서 3 내지 8개의 고리원을 포함할 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에서 3 내지 7개의 고리원을 포함할 것이다. 추가의 구체예에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각 고리에서 5 내지 6개의 고리원을 포함할 것이다. "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클"은 당, 설펜, 설펜사이드, 3차 질소 고리원의 N-옥사이드, 및 카보사이클릭 접합되고 벤조 접합된 고리 시스템을 포함하는 것으로 의도되고; 추가적으로, 두 용어는 또한 헤테로사이클 고리가 여기서 정의된 바와 같은 아릴기나, 추가적인 헤테로사이클기에 접합되는 시스템을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기의 예들은 아지리딘일, 아제티딘일, 1,3-벤조디옥솔일, 디하이드로이소인돌일, 디하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로신놀리닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 디하이드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘일, 벤조티아졸일, 디하이드로인돌일, 디하이드로피리딘일, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐,

1,3-디옥소라닐, 이소인돌리닐, 모포리닐, 피페라진일, 피롤리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일, 티오 모포리닐, 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬기는 특별히 금지되지 않는 한 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

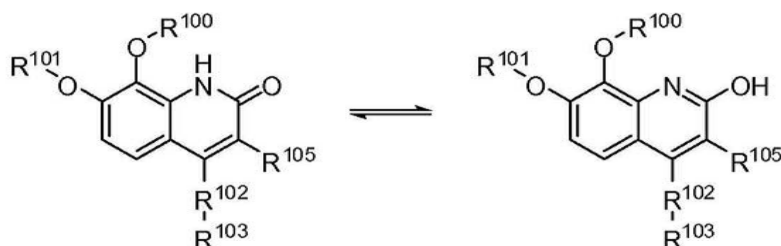
- <196> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "히드라진일"은 단일결합, 즉, -N-N-에 의해 결합된 두 아미노기를 나타낸다.
- <197> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "하이드록삼산"은 $-C(O)ON(R)O(R')$ 을 나타내거나(여기서 R 및 R'은 여기서 정의된 바와 같다), 임의의 상응하는 하이드록삼산염을 포함하는 상응하는 "하이드록사메이트" 음이온을 나타낸다.
- <198> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시"는 -OH를 나타낸다.
- <199> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 알킬기를 통해 모핵 분자 부분에 결합된 하이드록시기를 나타낸다.
- <200> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "이미노"는 =N-을 나타낸다.
- <201> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "이미노하이드록시"는 =N(OH) 및 =N-O-를 나타낸다.
- <202> 용어 "이소시아나토"는 -NCO기를 나타낸다.
- <203> 용어 "이소티오시아나토"는 -NCS기를 나타낸다.
- <204> 어구 "원자의 선형 사슬"은 탄소, 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 원자의 가장 긴 선형 사슬을 나타낸다.
- <205> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 것을 의미한다.
- <206> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "머캡틸"은 RS-기를 나타내며, 여기서 R은 여기서 정의된 바와 같다.
- <207> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "나이트로"는 -NO₂를 나타낸다.
- <208> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "옥시" 또는 "옥사"는 -O-를 나타낸다.
- <209> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "옥소"는 =O를 나타낸다.
- <210> 용어 "퍼할로알콕시"는 알콕시기를 나타내며 여기서 모든 수소 원자는 할로젠 원자에 의해 치환된다.
- <211> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "퍼할로알킬"은 알킬기를 나타내며 여기서 모든 수소 원자는 할로젠 원자에 의해 치환된다.
- <212> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "포스포아미드"는 하나 이상의 하이드록실기기가 질소, 아미노, 또는 아미도에 의해 치환된 포스페이트기[(OH)₂P(O)O-]를 나타낸다.
- <213> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "포스포네이트"는 ROP(OR')(OR)O- 형태의 기를 나타내며, 여기서 R 및 R'은 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다. "포스포네이트"는 포스페이트[(OH)₂P(O)O-] 및 염이 형성될 수 있는 관련된 인산 음이온을 포함한다.
- <214> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "설포네이트," "설포산," 및 "설포닉"은 -SO₃H기 및 염 형성에서 사용되는 설포산과 같은 그것의 음이온을 나타낸다.
- <215> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "설판일"은 -S-를 나타낸다.
- <216> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "설피닐"은 -S(O)-를 나타낸다.
- <217> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "설피닐"은 -S(O)₂-를 나타낸다.
- <218> 용어 "N-설포아미도"는 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 RS(=O)₂NR'-기를 나타낸다.

- <219> 용어 "S-설펜아미도"는 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $S(=O)_2NRR'$ 기를 나타낸다.
- <220> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "티아," 및 "티오"는 -S-기 또는 에테르를 나타내며 여기서 산소는 황으로 치환된다. 티오기의 산화된 유도체, 즉 설펜일 및 설펜일은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- <221> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "티올"은 -SH기를 나타낸다.
- <222> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "티오카르보닐"은 단독인 경우 티오포밀 $-C(S)H$ 을 포함하며 조합에서는 $-C(S)-$ 기이다.
- <223> 용어 "N-티오카바밀"은 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $ROC(S)NR'$ -기를 나타낸다.
- <224> 용어 "O-티오카바밀"은 여기서 정의된 바와 같은 R 및 R'을 갖는 $-OC(S)NRR'$ -기를 나타낸다.
- <225> 용어 "티오시아나토"는 -CNS기를 나타낸다.
- <226> 용어 "트리할로메탄설펜아미도"는 할로젠인 X 및 여기서 정의된 바와 같은 R을 갖는 $X_3CS(O)_2NR$ -기를 나타낸다.
- <227> 용어 "트리할로메탄설펜일"은 할로젠인 X를 갖는 $X_3CS(O)_2-$ 기를 나타낸다.
- <228> 용어 "트리할로메톡시"는 X_3CO- 기를 나타내며 여기서 X는 할로젠이다.
- <229> 단독으로 또는 조합으로 여기서 사용된 바와 같은 용어 "3개 치환된 실릴"은 치환된 아미노의 정의하에서 여기서 목록화된 것과 같은 기들로 그것의 3개의 자유 원자가에서 치환된 실리콘기를 나타낸다. 예들은 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- <230> 여기서 임의의 정의는 합성 구조 기를 기재하는 임의의 다른 정의와 조합되어 사용될 수 있다. 관습에 의해, 임의의 이러한 정의의 끌려오는 요소는 모핵 부분에 결합되는 것이다. 예를 들어, 합성 기 알킬아미도는 아미도기를 통해 모핵 분자에 결합된 알킬기를 나타내며, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 모핵 분자에 결합된 알콕시기를 나타낸다.
- <231> 기가 "존재하지 않는"으로 정의되는 경우, 상기 기가 없는 것을 의미한다. 두 다른 기 사이에서 일어난 "존재하지 않는" 기는 또한 측면 기가 축약되는 것으로 이해될 수 있다. 예를 들어, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$ 에서 요소 G^2 가 존재하지 않는 경우, 상기 기는 $-(CH_2)_sG^1G^3$ 가 된다.
- <232> 용어 "치환되거나 치환되지 않은"은 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 선행기를 의미한다. 치환되는 경우, "치환되거나 치환되지 않은" 기의 치환체들은 제한없이 아래의 기들로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체들 또는 단독으로 또는 조합에서 특별히 디자인된 세트의 기들을 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알켄일, 저급 알킨일, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로사이클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알켄일, 저급 할로알킨일, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 사이클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스터, 저급 카복사미도, 시아노, 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 나이트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 설포네이트, 설펜산, 트리치환된 실릴, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리딘일, 티오펜, 푸란일, 저급 카바메이트, 및 저급 우레아. 두 개의 치환체들은 0 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 접합된 5-, 6-, 또는 7원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하기 위해 함께 결합될 수 있다. 치환되거나 치환되지 않은 기는 치환되지 않을 수 있고(예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전히 치환될 수 있으며(예를 들어, $-CF_2CF_3$), 모노치환될 수 있거나(예를 들어, $-CH_2CH_2F$) 완전한 치환 및 모노치환된 사이의 임의의 수준에서 치환될 수 있다(예를 들어, $-CH_2CF_3$). 치환체들이 치환에 대하여 한정없이 인용되는 곳에서, 치환되고 치환되지 않은 형태가 모두 포함된다. 치환체가 "치환된"으로 한정되는 곳에서, 치환된 형태는 특별히 의도된다. 추가적으로, 특별한 부분에 대한 다른 한 세트의 선택적 치환체들이 필요로서 정의될 수 있다; 이들 경우에서, 선택적 치환은 자주 직접 아래의 어구 "치환되거나 치환되지 않은"으로 정의될 것이다.
- <233> 용어 R 또는 용어 R'은, 스스로 나타나고 숫자 지정 없이, 특별히 정의되지 않는 한, 임의로 치환되거나 치환되

지 않을 수 있는 수소, 하이드록실, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 부분을 나타낸다. 이러한 R 및 R'기는 여기서 정의된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않는 것으로 이해되어야 한다. R기가 숫자 지정을 가지는지에 상관없이, R, R' 및 Rⁿ 여기서 n=(1, 2, 3, ...n)을 포함하는 모든 R기, 모든 치환체, 및 모든 용어는 모든 다른 기로부터의 선택에 대하여 독립적이 되는 것으로 이해되어야 한다. 임의의 가변성, 치환체, 또는 용어(예를 들어 아릴, 헤테로사이클, R, 등)는 화학식 또는 일반 구조에서 한 번 이상 일어나야 하며, 각 발생에서 그것의 정의는 모든 다른 발생에서의 정의와 독립적이다. 당업자들은 어떤 기는 모핵 분자에 결합될 수 있거나 기재된 바와 같은 한 말단으로부터 요소의 사슬에서 위치를 차지할 수 있음을 추가로 인식할 것이다. 따라서, 단지 실시예로서, 비대칭성 기 예컨대 -C(O)N(R)-은 탄소 또는 질소에서 모핵 부분에 결합될 수 있다.

<234>

비대칭 중심은 본 발명의 화합물 내에 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주변의 치환체의 배치에 의존하여 기호 "R" 또는 "S"에 의해 지정되었다. 본 발명이 기하이성질성, 입체이성질성, 및 예피머 형태뿐 아니라 d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함하는 모든 입체화학적 이성질체성 형태를 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 화합물의 개개의 입체이성질체는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 유용한 출발물질로부터 합성적으로, 또는 거울상이성질성 생성물의 혼합물의 제조 후 분리 예컨대 기하이성질체의 혼합물의 전환 후 분리 또는 재결정, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 컬럼에서 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 임의의 다른 당업계에 공지된 적당한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 유용하거나 당업계에서 공지된 기술에 의해 제조되거나 분석될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 기하이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐(entgegen) (E), 및 주삼면(zusammen) (Z) 이성질체뿐 아니라 적당한 이들의 혼합물을 포함한다. 추가적으로, 화합물은 케토-엔올 토오토머를 포함하는 토오토머로서 존재할 수 있다; 모든 호변 이성질체는 본 발명에 의해 제공된다. 예로서, 토오토머의 아래의 짝은 어떻게 두 형태가 여기서 계획되는지 설명해준다:



<235>

<236>

추가적으로, 본 발명의 화합물은 용해되지 않고 존재할 수 있을 뿐 아니라 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올, 등과 용해된 형태로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 용해된 형태는 본 발명의 목적에 의해 용해되지 않은 형태와 동일하게 고려된다.

<237>

용어 "결합"은 두 원자, 또는 결합에 의해 접합되는 원자가 더 큰 부분구조의 부분으로 간주되는 경우 두 부분 사이의 공유 결합을 나타낸다. 결합은 특별하지 않는 한 단일, 이중, 또는 삼중이 될 수 있다. 분자의 그림에서 두 원자 사이의 파선은 추가적인 결합이 그 위치에서 존재하거나 존재하지 않을 수 있다는 것을 나타낸다.

<238>

여기서 사용된 바와 같은 용어 "질병"은 일반적으로 모두 신체 또는 정상 기능을 손상시키고 사라진 신호 및 증후군에 의해 통상적으로 증명되는 그것의 부분중 하나의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서 용어 "장애" 및 "상태"(의학적 상태로서)와 유사하고 교환하여 사용될 수 있다.

<239>

용어 "조합 요법"은 본 명세서에 기재된 치료상태 또는 장애를 치료하기 위한 둘 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 실질적인 동시적 방식, 예컨대 활성 성분의 고정된 비율을 갖는 단일 캡슐 또는 다중에서, 각각의 활성 성분에 대한 분리된 캡슐에서 이들 치료제의 동시-투여를 포함한다. 또한, 이러한 투여는 연속적 방식에서 각 타입의 치료제의 사용을 포함할 수도 있다. 어느 경우에도, 치료 처방계획은 여기서 기재된 상태 또는 장애를 치료하는 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

<240>

"PDE4 억제제"는 일반적으로 여기 아래에서 기재된 PDE4 분석에서 측정된 바와 같이, 단지 약 100 μ M 및 보다 일반적으로 약 50 μ M을 넘지 않는 PDE4 활성에 관한 IC₅₀를 나타내는 화합물을 나타내기 위해 사용된다. "IC₅₀"는 최대 수준의 절반으로 효소(예를 들어, PDE4)의 활성을 감소시키는 억제제의 농도이다. 어떤 대표적인

본 발명의 화합물은 PDE4에 대한 억제제가 발견되었다. 여기에서 기재된 PDE4 분석에서 측정된 바와 같이, 어떤 구체예에서, 화합물은 단지 약 10 μ M의 PDE4에 관한 IC₅₀을 나타낼 것이고; 추가의 구체예에서, 화합물은 단지 약 5 μ M의 PDE4에 관한 IC₅₀을 나타낼 것이며; 추가의 구체예에서, 화합물은 약 1 μ M을 넘지 않는 PDE4에 관한 IC₅₀을 나타낼 것이다. 추가의 구체예에서, 화합물은 약 200 nM을 넘지 않는 PDE4에 관한 IC₅₀을 나타낼 것이다.

<241> 어구 "치료적으로 유효한"은 질병 또는 장애의 치료에서 사용되는 활성 성분의 양을 한정하기 위해 의도된다. 이 양은 상기 질병 또는 장애를 감소시키거나 제거하기 위한 목적을 달성할 것이다.

<242> 여기서 사용된 바와 같은, 언급한 환자의 "치료"는 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "환자"는 인간을 포함하는 모든 포유류를 의미한다. 환자의 예들은 인간, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 돼지, 및 토끼를 포함한다. 바람직하게, 환자는 인간이다.

<243> 용어 "전구약물"은 생체 내에서 좀더 활성을 내는 화합물을 나타낸다. 문헌[*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)]에 기재된 바와 같이, 어떤 본 발명의 화합물은 또한 전구약물로서 존재할 수 있다. 여기서 기재된 화합물의 전구약물은 화합물을 제공하기 위한 생리학적 조건하에서 손쉽게 화학적 변화를 수행하는 화합물의 구조적으로 변형된 형태이다. 추가적으로, 전구약물은 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적당한 효소 또는 화학 시약과 함께 피부를 통한 패치 침전지에 놓여지는 경우 화합물로 천천히 변환될 수 있다. 전구약물은 자주 유용한데 왜냐하면, 일부 상황에서, 그들은 화합물, 또는 모핵 약물보다 더 손쉽게 투여될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 그들은 경구 투여에 의해 생체활성화될 수 있음에 반해 모핵 약물이 아니다. 전구약물은 또한 약제학적 조성물에서 모핵 약물을 넘는 개선된 용해도를 가질 수 있다. 광범위한 전구약물 유도체들, 예컨대 전구약물의 가수분해성 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들은 당업계에 알려져 있다. 제한 없는 전구약물의 예는 에스터("전구약물")로서 투여되지만, 다음에 활성 존재인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물이 될 것이다. 추가적인 예들은 화합물의 펩티드 유도체를 포함한다. 용어 "치료적으로 허용가능한 전구약물"은 부당한 독성, 염증, 및 알레르기 반응없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율과 잘 맞으며, 그들의 의도된 용도에 효율적인 전구약물 또는 쓰비터 이온을 나타낸다.

<244> 본 발명의 화합물은 치료적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 산 부가염을 포함하는 염의 형태에서 상기 목록화된 화합물을 포함한다. 적당한 염은 유기 및 무기산 모두를 갖는 형태인 것들을 포함한다. 이러한 산 부가염은 정상적으로 약제학적으로 허용가능하게 될 것이다. 그러나, 비-약제학적으로 허용가능한 염의 염은 문제의 화합물의 제조 및 정제에서 유용하게 될 수 있다. 염기성 부가염이 또한 형성될 수 있으며 약제학적으로 허용가능하게 될 수 있다. 염의 제조 및 선택에 관한 보다 완전한 논의를 위해, 문헌 [*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)]을 참조하라.

<245> 여기서 사용된 바와 같은 용어 "치료적으로 허용가능한 염"은 여기서 정의된 바와 같이 물 또는 오일-용해성 또는 분산성이고 치료적으로 허용가능한 본 발명의 화합물의 염 또는 쓰비터이온성 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제동안 적당한 산과 유리 염기의 형태에서 적당한 화합물을 반응시킴에 의해 제조되거나 분리될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 비설포네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트(hippurate), 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시 에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말레이트(maleate), 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 설포네이트, 타타레이트, L-타타레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트(p-토실레이트), 및 언데카노에이트를 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물에서 염기성 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설포네이트; 데실, 라우릴, 미리스틸(myristyl), 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드; 및 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 함께 4급화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산들의 예들은 무기산 예컨대 염

산, 브롬산, 황산, 및 포스포릭산, 및 유기산 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산, 및 시트르산을 포함한다. 염은 또한 알칼리 금속 또는 알칼리 지구 이온(earth ion)과 화합물의 배위결합에 의해 형성될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 여기서 기재된 화합물의 소듐, 포타슘, 마그네슘, 및 칼슘 염을 계획한다.

<246> 염기성 부가염은 화합물의 최종 분리 및 정제동안 적당한 염기 예컨대 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트, 또는 비카보네이트 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차, 또는 3차 아민과 카복실기와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄뿐 아니라 비독성 4급 아민 양이온 예컨대 암모니움, 테트라메틸암모니움, 테트라에틸암모니움, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, *N,N'*-디메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, *N*-메틸모포린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, *N,N'*-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민, 및 *N,N'*-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 및 피페라진을 포함한다.

<247> 대상 발명의 화합물이 미정제 화학물질로서 투여될 가능성이 있을 수 있지만, 약제학적 포물레이션으로서 그들을 나타낼 수도 있다. 따라서, 여기서 제공된 것은 하나 이상의 어떤 본 발명의 화합물, 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 아마이드, 또는 이들의 용매화물을 포함하는 약제학적 포물레이션과 함께 이의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어 및 하나 이상의 다른 치료적 성분이다. 캐리어(들)은 포물레이션의 다른 성분과 양립 가능한 양식에서 "허용가능하게" 되어야 하며 이의 수여자에게 유해하지 않아야 한다. 적당한 포물레이션은 투여 경로의 선택에 의존한다. 임의의 공지된 기술, 캐리어, 및 첨가제는 적당하고 당업계에서 이해 가능한 정도로 사용될 수 있다; 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]. 여기서 공지된 약제학적 조성물은 당업계에서 알려진 임의의 방식, 예를 들어, 전형적인 믹싱, 용해, 과립화, 당의정-제조, 갈음, 에멀전화, 캡슐화, 직입(entrapping) 또는 압축 방법에 의해 제조될 수 있다.

<248> 가장 적당한 경로는 예를 들어 수여자의 상태 및 장애에 의존할 수 있지만 포물레이션은 경구, 비경구(피하, 진피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 및 골수내를 포함하는), 복막내, 점막 관통의, 경피, 직장 및 국소(피부, 불, 허밀 및 안대를 포함하는) 투여에 적당한 것들을 포함한다. 포물레이션은 편리하게 단일 복용 형태에서 존재할 수 있으며 약업계에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 통상적으로, 이들 방법들은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 아마이드, 전구약물 또는 이의 용매화물("활성 성분")과 하나 이상의 부수적 성분으로 구성된 캐리어를 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 포물레이션은 활성 성분을 액체 캐리어 또는 미세하게 세분된 고체 캐리어 또는 이들 모두와 함께 일정하고 조밀하게 회합시키는 것에 의해 제조되며, 필요한 경우, 바람직한 포물레이션으로 생성물의 모양을 만든다.

<249> 경구 투여에 적당한 본 발명의 포물레이션은 활성 성분의 미리 예정된 양을 각각 포함하는 분리된 단위 예컨대 캡슐, 카세제 또는 정제로서; 파우더 또는 과립으로서; 용액 또는 수용성 액체 또는 비-수용성 액체에서의 서스펜전으로서; 또는 유중수 액체 에멀전 또는 수중유 액체 에멀전으로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 덩어리, 지제(electuary) 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

<250> 경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 솔비톨로 제조된 연한, 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 부수적 성분과 압축 또는 몰딩되어 제조될 수 있다. 압축된 정제는 자유-흐름 형태(free-flowing form) 예컨대 선택적으로 결합제, 비활성 희석제, 또는 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 파우더 또는 과립인 활성 성분을 적당한 기계로 압축하는 것에 의해 제조될 수 있다. 몰드된 정제는 축축한(moistened) 파우더 화합물과 비활성 액체 희석제의 혼합물을 적당한 기계에서 몰딩하는 것에 의해 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 새겨질 수 있으며 그 안의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하기 위해 포물레이트될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 포물레이션은 이러한 투여에 대해 적당한 투여량이 되어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 선택적으로 안정제와 함께 혼합되는 활성 성분을 포함할 수 있다. 연한 캡슐에서, 활성 화합물은 적당한 액체, 예컨대 지방산, 액체 과라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 서스펜전될 수 있다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다. 당의정 핵은 적당한 코팅과 함께 제공된다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 선택적으로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카바폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 락카 용매, 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 염료 또는 안료가 확인을 위해 또는 서로 다른 조합의 활성 화합물 용량을 특징짓기 위해 정제 또는 당의정에 첨가될 수 있다.

<251> 화합물은 주사에 의한, 예를 들어, 덩어리 주사 또는 연속적 주입에 의한 비경구 투여를 위해 포물레이트될 수

있다. 주사를 위한 포물레이션은 첨가된 보존제와 함께 단위 복용량 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다중-용량 용기에 존재할 수 있다. 조성물은 서스펜전, 용액 또는 오일성 또는 수용성 비히클 내의 에멀전으로서 이러한 형태를 갖출 수 있으며, 포물레이트된 약제 예컨대 현탁화, 안정화 및/또는 분산화 약제를 포함할 수 있다. 포물레이션은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알에 존재할 수 있으며, 단지 사용되기 바로 전에 무균 액체 캐리어, 예를 들어, 식염 또는 무균 발열원이 없는 물의 첨가를 필요로 하는 파우더 형태 또는 동결 건조(동결 건조됨) 상태에서 저장될 수 있다. 임시 주사 용액 및 서스펜전은 이전에 기재된 종류의 무균 파우더, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

<252> 비경구 투여를 위한 포물레이션은 의도된 수여자의 혈액과 포물레이션 등장(isotonic)이 되게 하는 항산화제, 버퍼, 정균 및 용질; 및 현탁화제 및 비후제를 포함할 수 있는 수용성 및 비-수용성 무균 서스펜전을 포함할 수 있는 활성 화합물의 수용성 및 비-수용성(오일성) 무균 주사 용액을 포함한다. 적당한 친지질성 용매 또는 비히클은 지방산 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수용성 주사 서스펜전은 서스펜전, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 솔비톨, 또는 텍스트란의 점도를 증가시키기 위한 물질을 포함할 수 있다. 선택적으로, 서스펜전은 또한 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적당한 안정제 또는 약제를 포함할 수 있다.

<253> 이전에 기재된 포물레이션에 더하여, 화합물은 또한 저장 제제로서 포물레이트될 수 있다. 이러한 장기 작용성 포물레이션은 이식(예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적당한 고분자 또는 소수성 물질(예를 들어 허용가능한 오일에서 에멀전으로서) 또는 이온 교환수지, 또는 보존적으로 용해가능한 유도체로서, 예를 들어, 보존적으로 용해가능한 염으로서 포물레이트될 수 있다.

<254> 볼 또는 허밀 투여를 위해, 조성물은 전형적인 방식으로 포물레이트된 정제, 지제, 향정, 또는 겔의 형태를 가질 수 있다. 이러한 조성물은 맛이 있는 베이스 예컨대 슈크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스에서 활성 성분을 포함할 수 있다.

<255> 화합물은 또한 예를 들어, 전형적인 좌약식 염기 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세리드를 포함하는 직장 조성물 예컨대 좌약 또는 정체관장에서 포물레이트될 수 있다.

<256> 어떤 본 발명의 화합물은 국소적, 즉, 비-시스템적 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은 화합물 용량이 혈액 흐름으로 현저히 들어가지 않도록 표피 또는 볼 공간에 대한 본 발명의 화합물의 외부적 적용 및 귀, 눈 및 코 내로의 이러한 화합물의 점적 주입을 포함한다. 대조적으로, 시스템적 투여는 경구, 정맥내, 복막내 및 근육내 투여를 나타낸다.

<257> 국소 투여에 적당한 포물레이션은 염증 부위에 피부를 통해 침투하기에 적당한 액체 또는 반-액체 예컨대 겔, 찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적당한 점적약제를 포함한다. 국소 투여를 위한 활성 성분은, 예를 들어, 포물레이션의 0.001% 내지 10% w/w(중량)으로 포함될 수 있다. 어떤 구체예에서, 활성 성분은 10% w/w로 포함될 수 있다. 다른 구체예에서, 그것은 5% w/w 미만으로 포함될 수 있다. 어떤 구체예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w로 포함될 수 있다. 다른 구체예에서, 그것은 포물레이션의 0.1% 내지 1% w/w로 포함될 수 있다.

<258> 국소 또는 경피 투여를 위한 겔은, 일반적으로, 휘발성 용매, 비휘발성 용매, 및 물의 혼합물을 포함한다. 어떤 구체예에서, 버퍼 용매 시스템의 휘발성 용매 성분은 저급(C1-C6) 알킬 알코올, 저급 알킬 글리콜 및 저급 글리콜 고분자를 포함할 수 있다. 추가의 구체예에서, 휘발성 용매는 에탄올이다. 휘발성 용매 성분은 침투 강화제로서 작용하는 동시에, 또한 그것이 증발되는 만큼 피부에 냉각 효과를 제공하는 것으로 생각된다. 버퍼된 용매 시스템의 비휘발성 용매 부분은 저급 알킬렌 글리콜 및 저급 글리콜 고분자로부터 선택된다. 어떤 구체예에서, 프로필렌 글리콜이 사용된다. 비휘발성 용매는 휘발성 용매의 증발을 느리게 하고 버퍼된 용매 시스템의 증기 압력을 감소시킨다. 이 비휘발성 용매 성분의 양은, 휘발성 용매처럼, 사용되는 약제학적 화합물 또는 약물에 의해 결정된다. 매우 소량의 비휘발성 용매가 시스템에 있을 때, 약제학적 화합물은 휘발성 용매의 증발에 의해 결정화될 수 있는 동시에, 용매 혼합물로부터 약물의 약한 방출에 의한 생물학적 이용 가능성의 결여라는 결과를 낳을 수 있다. 버퍼된 용매 시스템의 버퍼 성분은 통상 당업계에서 사용되는 임의의 버퍼로부터 선택될 수 있다; 어떤 구체예에서, 물이 사용된다. 성분의 일반적인 비율은 약 20%의 비휘발성 용매, 약 40%의 휘발성 용매, 및 약 40%의 물이다. 국소 조성물에 첨가될 수 있는 여러 가지 선택적 성분이 있다. 이들은 킬레이트제 및 겔화제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적당한 겔화제는 반합성 셀룰로오스 유도체(예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 합성 고분자, 및 미용 약제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은

아니다.

- <259> 로션은 피부 또는 눈에 적용하기에 적당한 것들을 포함한다. 눈 로션은 선택적으로 살균제를 포함하는 무균 수용성 용액을 포함할 수 있으며 점적약제의 제조를 위한 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 피부에 적용하기 위한 로션 또는 찰제는 또한 건조를 촉진하고 피부를 냉각시키는 약제, 예컨대 알코올 또는 아세톤, 및/또는 보습제 예컨대 글리세롤 또는 오일 예컨대 캐스터 오일 또는 아라키스 오일을 포함할 수도 있다.
- <260> 크림, 연고 또는 페이스트는 외부 적용을 위한 활성 성분의 반-고체 포물레이션이다. 그들은 활성 성분을 미세-세분되거나 파우더된 형태에서, 단독 또는 용액에서 또는 수용성 또는 비-수용성 유체에서 서스펜전으로, 적당한 기기의 도움과 함께, 유지성 또는 비-유지성 염기와 함께 믹싱하여 제조될 수 있다. 염기는 탄화수소 예컨대 단단하거나, 연한 액체 파라핀, 글리세롤, 밀랍, 금속 비누; 점액; 천연 오일 예컨대 아몬드, 옥수수, 아라키스, 캐스터 또는 올리브 오일; 알코올 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 마크로겔과 함께 양털 지방 또는 이의 유도체 또는 지방산 예컨대 스테아릭 또는 올레익 산을 포함할 수 있다. 포물레이션은 임의의 적당한 표면 활성 약제 예컨대 음이온성, 양이온성 또는 비-이온성 계면 활성제 예컨대 솔비탄 에스터 또는 이의 폴리옥시에틸렌 유도체가 추가될 수 있다. 현탁화제 예컨대 천연 검, 셀룰로오스 유도체 또는 무기 물질 예컨대 실리카질의 실리카, 및 다른 성분 예컨대 라놀린이 또한 포함될 수 있다.
- <261> 점적약제 무균 수용성 또는 오일성 용액 또는 서스펜전을 포함할 수 있으며 살균 및/또는 살진균제 및/또는 임의의 다른 적당한 보존제의 적당한 수용성 용액, 및, 표면 활성제를 포함하는 어떤 구체예에서, 활성 성분의 용해에 의해 제조될 수 있다. 결과 용액은 여과에 의해 맑게 되며, 적당한 용기에 옮겨져 30분 동안 98-100℃에서 오토클레이브되거나 유지되는 것에 의해 멸균되고 살균된다. 택일적으로, 용액은 여과에 의해 살균될 수 있으며 방부 처리 기술에 의해 용기로 옮겨질 수 있다. 점적약제에 포함하기에 적당한 살균 및 살진균제의 예들은 페닐머큐리 나이트레이트 또는 아세테이트(0.002%), 벤잘코늄 클로라이드(0.01%) 및 클로헥시딘 아세테이트(0.01%)이다. 오일성 용액의 제조에 적당한 용매는 글리세롤, 희석화된 알코올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- <262> 구강, 예를 들어 볼 또는 혀 밑에서 국소 투여를 위한 포물레이션은 맛이 있는 베이스스 예컨대 슈크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내에 활성 성분을 포함하는 지제, 및 베이스스 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로오스 및 아카시아 내에 활성 성분을 포함하는 향정을 포함한다.
- <263> 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 취분기, 분무기 가압된 팩 또는 에어로졸 스프레이를 운반하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 유도될 수 있다. 가압된 팩은 적당한 분사제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 탄소 디옥사이드 또는 다른 적당한 기체를 포함할 수 있다. 가압된 에어로졸의 예에서, 복용량 단위는 계량을 운반하는 밸브를 제공함에 의해 결정될 수 있다. 택일적으로, 흡입 또는 취분에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 건조 파우더 조성물, 예를 들어 화합물 및 적당한 파우더 염기 예컨대 락토오스 또는 전분의 파우더 혼합의 형태가 될 수 있다. 파우더 조성물은 단위 복용량 형태, 예를 들어, 파우더가 흡입기 또는 취분기의 보조로 투여될 수 있는 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩에서 존재할 수 있다.
- <264> 바람직한 단위 복용량 포물레이션은 여기 아래에서 인용된 바와 같이, 활성 성분의 유효 용량 또는 이의 적당한 분량을 포함하는 것들이다.
- <265> 특히 상술한 성분에 첨가하여, 상기 기재된 포물레이션은 문제의 포물레이션의 형태에 관해 갖는 일반적으로 당업계에서의 다른 약제를 포함할 수 있음을 이해하여야 하는데, 예를 들어 경구 투여에 적당한 것들은 풍미제(flavoring agents)를 포함할 수 있다.
- <266> 화합물은 일당 0.1 내지 500 mg/kg의 용량에서 경구 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 분리 단위에서 제공되는 제형(presentation)의 다른 형태는 이러한 복용량 또는 이의 다중, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 주로 약 10 mg 내지 200 mg을 포함하는 단위에서 유효한 하나 이상의 화합물의 양을 편리하게 포함할 수 있다.
- <267> 단일 복용 형태를 제조하기 위한 캐리어 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료된 숙주 및 투여의 특정 모드에 의존하여 다양하게 될 것이다.
- <268> 화합물은 다양한 모드에서 투여될 수 있는데, 예를 들어 경구, 국소, 또는 주사에 의한 것이다. 환자에 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임이 될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 몸무게, 일반적인 건강, 성별, 다이어트, 투여의 시간, 투여의 경로, 배설의 속도,

약물 조합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 표시 또는 상태의 간소화를 포함하는 다양한 인자들에 의존할 것이다. 또한, 투여의 경로는 상태 및 그것의 간소화에 의존하여 다양하게 될 수 있다.

<269> 어떤 예에서, 또다른 치료제와 조합된 여기서 기재된 하나 이상의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 또는 전구약물)을 투여하기에 적당하게 될 수 있다. 단지 예로써, 만약 여기의 화합물 중 하나를 투여받은 환자에 의해 경험되는 부작용 중 하나가 고혈압이라면, 최초 치료제와 조합된 항고혈압제를 투여하기에 적당하게 될 수 있다. 또는, 단지 예로써, 여기서 기재된 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 애주번트의 투여에 의해 증강될 수 있다(즉, 애주번트 단독으로는 단지 최소의 치료적 유효를 가질 수 있지만, 또다른 치료제와 조합하는 경우, 환자에 대한 전체적인 치료적 유효는 증강된다). 또는, 단지 예로써, 환자에 의해 경험된 유효는 또한 치료적 유효를 갖는 또다른 치료제(치료적 처방계획에 포함될 수도 있는)와 여기서 기재된 화합물 중 하나의 투여에 의해 증강될 수 있다. 단지 예로써, 여기서 기재된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병에 대한 치료에서, 증가된 치료적 유효는 당뇨병에 대한 또다른 치료제가 함께 환자에 제공됨에 의한 결과일 수 있다. 임의의 경우에, 치료되는 질병, 장애 또는 상태에도 불구하고, 환자에 의해 경험되는 전체적인 유효는 간단하게 두 치료제의 부가가 될 수 있거나 환자는 시너지된 유효를 경험할 수 있다.

<270> 임의의 경우에, 다중 치료제(하나 이상의 본 발명의 화합물)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에도 투여될 수 있다. 만약 동시라면, 다중 치료제는 단일의, 통일 형태에서, 또는 다중 형태(단지 예로써, 단일의 알약으로서 또는 두 분리된 알약으로서)에서 제공될 수 있다. 치료제 중 하나는 다중 용량에서 주어질 수 있거나, 둘 모두 다중 용량에서 주어질 수 있다. 만약 동시가 아니라면, 다중 용량 사이의 타이밍은 몇 분 내지 4주 범위의 임의의 지속시간이 될 수 있다.

<271> 따라서, 또다른 측면에서, 본 발명은 당업계에 알려져 있는 상기 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가적인 약제가 조합되어 개체에서 상기 장애를 감소시키거나 예방하는데 효율적인 본 발명의 화합물의 양을 상기 개체에 투여하는 것을 포함하는 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 개체에서 PDE4-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 측면에서, 본 발명은 PDE4-매개된 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가적인 약제와 조합된 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.

<272> 본 발명의 화합물은 PDE4-매개된 질병, 장애 및 상태를 치료하는데 유용하게 될 수 있다. 어떤 구체예에서, 상기 화합물은 급성 및 만성 통증 및 염증을 치료하는 용도를 발견할 수 있다. 본 발명의 화합물은 신경병증, 신경병증 통증, 또는 염증 통증 예컨대 반사성 교감신경 영양장애/작열통(신경 손상), 말초 신경병증(당뇨병 신경병증을 포함), 난치성 암 통증, 복합 영역 통증 증후군, 및 최임 신경병증(카펠 터널 증후군)를 갖는 환자를 치료하는데 유용하게 될 수 있다. 화합물은 또한 급성 대상 포진(shingles), 포진후신경통(PHN), 및 관련된 통증 증후군 예컨대 눈 통증과 관련된 통증의 치료에서 유용하게 될 수 있다. 화합물은 통증 예컨대 수술 진통의 치료에서 진통제로서, 또는 열의 치료에서 해열제로서 추가로 유용하게 될 수 있다. 통증 징후는, 심장 수술후를 포함하는 다양한 수술 공정에 대한 수술후 통증, 치아 통증/발치, 암으로 인한 통증, 근육 통증, 유방통, 피부 손상으로 인한 통증, 아래 등 통증, 편두통을 포함하는 다양한 병인의 두통, 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 화합물은 또한 통증-관련 장애 예컨대 측각 이상통증 및 통각과민을 치료하는데 유용하게 될 수 있다. 통증은 체인성(침해수용성 또는 신경병증), 급성 및/또는 만성이 될 수 있다. 본 발명의 PDE4 억제제는 또한 NSAIDs, 몰핀 또는 펜타닐 아편제 및/또는 다른 아편유사 진통제가 전형적으로 투여되는 상태에서 유용하게 될 수 있다.

<273> 또한, 본 발명의 화합물은 지연성 아편 진통제를 필요로 하는 환자에서 아편 내성, 및 벤조디아제핀을 섭취하는 환자에서 벤조디아제핀 내성, 및 다른 중독성 행동, 예를 들어, 니코틴 중독, 알코올 중독, 및 섭식 장애의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 방법은 약물 금단 증후군의 치료 또는 예방, 예를 들어 아편, 알코올, 또는 담배 중독으로부터의 금단 증후군의 치료 또는 예방에서 유용하게 될 수 있다.

<274> 또한, 본 발명의 화합물은 인슐린 저항 및 다른 대사 장애 예컨대 일반적으로 과대 염증 신호와 관련되는 죽상 동맥경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

<275> 본 발명은 다음을 포함하는 호흡 질병 또는 상태를 예방하고 치료하기 위한 의학에서 사용하는 치료적 방법을 포함하는 호흡 질병 또는 상태를 치료하거나 예방하기 위한 신규의 선택적 PDE4 억제제를 사용하는 치료적 방법을 포함한다: 알레르기항원-유도 천식, 운동-유도 천식, 오염-유도 천식, 감기-유도 천식, 및 바이러스-유도-천식을 포함하는 천식성 상태; 천식-관련 질병 예컨대 기도 반응항진 및 소 기도 질병; 정상 호기류를 갖는 만성 기관지염, 기도 폐쇄된 만성기관지염(만성 폐쇄성 기관지염), 폐기종, 천식성 기관지염, 및 수도 질병을 포함하는 만성폐쇄성폐질환; 및 세기관지염을 포함하는 염증, 세기관지확장증, 낭성섬유증, 비둘기사육사병, 농부폐,

급성 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 간질성폐렴, 흡인 또는 흡입 손상, 폐내의 지방색전증, 폐의 산증 염증, 급성 폐부종, 급성 고산병, 급성 폐동맥고혈압, 신생아의 지속성 폐동맥고혈압, 출산전후 흡인 증후군, 유리질막 질병, 급성 폐혈전색전증, 헤파린-프로타민 반응, 폐혈증, 천식지속상태, 저산소증, 호흡곤란, 고탄산혈증, 과다팽창, 저산소혈증, 및 기침을 포함하는 다른 폐질환. 추가로, 여기서 기재된 화합물은 알레르기 장애 예컨대 지연 타입 과민 반응, 알레르기 접촉 피부염, 알레르기 비염, 및 만성 동염의 치료에서의 용도가 발견되었다.

<276> 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 장애 또는 상태는 염증 및 관련된 장애를 포함한다. 본 발명의 화합물은 해로운 부작용이 상당히 덜한 추가적인 이점을 갖는 항염증제로서 유용하게 될 수 있다. 화합물은 류마티스관절염, 척추관절염, 통풍성 관절염, 골관절염, 소아 관절염, 급성 류머티스 관절염, 장병성 관절염, 신경병증 관절염, 건선 관절염, 반응성 관절염(라이터 증후군), 및 화농 관절염, 및 전신홍반루푸스를 포함하는 자가면역 질병, 용혈 증후군, 자가면역 간염, 자가면역 신경병증, 비티글리오(vitiglio)(자가면역 갑상샘염), 하시모토 갑상샘염, 빈혈, 다발근육염을 포함하는 근육염, 탈모 그리에타(greata), 구드패스츄어 증후군, 히포피티스(hypophytis), 및 폐섬유증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 관절염을 치료하기에 유용하게 될 수 있다.

<277> 화합물은 또한 골다공증 및 다른 관련된 골 장애를 치료하는데 유용하게 될 수 있다.

<278> 이들 화합물은 또한 위장관 상태 예컨대 역류식도염, 설사, 염증성장자병, 크론병, 위염, 과민성대장증후군, 그레이브스 질병(갑상선기능항진증), 괴사성위장염, 및 궤양대장염을 치료하는데 사용될 수 있다. 화합물은 또한 바이러스 감염 및 남성염증과 관련된 폐염증의 치료에 사용될 수 있다.

<279> 또한, 본 발명의 화합물은 또한 단독으로 또는 전형적인 면역 조절 물질과 조합하여 장기 이식 오환자에 유용하게 될 수 있다. 상기 환자에서 치료되는 상태의 예들은 이식편대 숙주반응(즉, 이식편대 숙주질병), 동종이식 거부(예를 들어, 급성 동종이식 거부, 및 만성 동종이식 거부), 이식 재관류 손상, 및 조기이식 거부(예를 들어, 급성 동종이식 거부)를 포함한다.

<280> 추가로, 본 발명의 화합물은 소양증 및 비탈리고(vitaligo)의 치료에 유용하게 될 수 있다.

<281> 본 발명의 화합물은 또한 혈관 질병, 편두통, 결절동맥주위염, 갑상샘염, 재생불량빈혈, 호지킨병, 공피증, 류머티스 열, 타입 I 당뇨병, 중증근무력증을 포함하는 신경성근육 이음부 질병, 다발성 경화증을 포함하는 백색질 질병, 사르코이드증, 신장염, 신증후군, 랑게르한스 세포 조직구증, 사구체신염, 재관류 손상, 췌장염, 사이질방광염, 베체트 증후군, 다발근육염, 치은염, 치주염, 과민, 손상후 부기 발생, 심근 허혈, 심장혈관 허혈, 및 심장 정지에 대한 2차 허혈을 포함하는 허혈, 간경화, 폐혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람 음성 폐혈증, 독성 쇼크 증후군, 뇌졸중, 허혈 재관류 손상, 다중-장기 기능장애, 심장동맥바이패스 수술에 따른 재협착을 포함하는 재협착, 등과 같은 질병에서 조직 손상의 치료에 유용하게 될 수 있다.

<282> 본 발명의 화합물은 또한 신경계의 어떤 질병 및 장애의 치료에 유용하게 될 수 있다. PDE4 억제제가 유용하게 될 수 있는 중추신경계통 장애는 알츠하이머병 및 경증 인지 장애(MCI)를 포함하는 결절치매, 뇌졸중에 의한 중추신경계통 손상, 뇌허혈(국소 허혈, 혈전 뇌졸중 및 전 허혈(예를 들어, 심장 정지에 대한 2차)모두)을 포함하는 허혈, 및 외상을 포함한다. PDE4 억제제가 유용하게 될 수 있는 신경변성 장애는 장애 예컨대 저산소증, 저혈당, 간질, 및 중추신경계통(CNS) 외상(예컨대 척수 및 두부 손상)의 경우의 장애에서 신경 퇴행 또는 신경 괴사, 고압 산소 경련 및 독성, 치매 예를 들어 전노인성 치매, 및 AIDS-관련 치매, 악액질, 시데남무도병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증(ALS), 코르사코프증후군, 및 뇌혈관 장애와 관련된 중간백치증을 포함한다. PDE4 억제제가 유용한 것으로 증명되는 추가의 장애는 중추 및 말초 신경계의 신경병증(예를 들어, IgA 신경병증, 막성 신경병증 및 자발 신경병증을 포함), 만성 염증 말집탈락 다발신경병증, 횡단척수염, 굴레인-바레(Gullain-Barre) 질병, 뇌염, 및 신경계의 암을 포함한다. PDE4 억제제의 용도가 발견될 수 있는 CNS 기능의 장애는 수면 장애, 정신분열병, 우울증 또는 월경전 증후군(PMS)과 관련된 다른 증후군, 및 불안을 포함한다.

<283> 또한, 본 발명의 화합물은 사이토카인 예컨대 TNF, IL-1 및 IL-2와의 요법으로서; 이식 요법에서 단기 면역억제에 대한 애주버트로서 광범위한 약제에 의해 유도되는 감염 및/또는 독성 출혈쇼크와 관련된 전신 저혈압을 포함하는 전신 장애의 개선을 위해 PDE4 활성을 억제하는데 유용하게 될 수 있다.

<284> 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 다른 장애 또는 상태는 암, 예컨대 결장직장 암, 및 유방, 폐, 전립샘, 방광, 자궁 및 피부의 암의 예방 또는 치료를 포함한다. 본 발명의 화합물은 뇌암, 골암, 백혈병, 림프종, 상피 세포-유도 종양(상피 암종) 예컨대 기저 세포 암종, 샘암종, 위장관 암 예컨대 구순암, 구강암, 식

도암, 소장암 및 위암, 대장암, 간암, 방광암, 췌장암, 난소암, 자궁경부암, 폐암, 유방암 및 피부암, 예컨대 편평 세포 및 기저 세포암, 전립샘암, 신장 세포 암종, 및 신체를 통해 상피 세포에 영향을 주는 다른 공지된 암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 종양의 치료 및 예방에서 사용될 수 있다. 종양은 위장관암, 간암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립샘암, 자궁경부암, 폐암, 유방암 및 피부암, 예컨대 편평 세포 및 기저 세포암으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 방법은 또한 방사선 요법으로 인해 발생하는 섬유증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 방법은 가족성대장폴립증(FAP)을 갖는 것들을 포함하는 샘 종폴립을 갖는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물 및 방법은 FAP의 위험에 있는 환자에서 형성되는 폴립을 예방하는데 사용될 수 있다.

<285> 본 발명의 화합물은 눈 질병, 예컨대 건안, 녹내장, 각막혈관신생, 시각신경염, 쇼그렌 증후군, 망막 신경절 변성, 눈 허혈, 망막염, 망막병증, 포도막염, 눈 눈부심, 및 눈 조직에 대한 급성 손상과 관련된 염증 및 통증의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 본 화합물은 녹내장 망막병증 및/또는 당뇨병 망막병증을 치료하는데 사용될 수 있다. 화합물은 또한 수술후 눈 수술 예컨대 백내장 수술 및 굴절 수술로부터의 염증 또는 통증을 치료하는데 사용될 수 있다.

<286> 더욱이, 본 발명의 화합물은 월경성경련, 월경통, 조속산통, 자궁내막증, 건염, 윤활낭염, 피부-관련 상태 예컨대 건선, 습진, 화상, 일광화상, 피부염, 췌장염, 간염, 편평태선, 공막염, 공피증, 피부근염, 등의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 사용될 수 있는 다른 상태는 당뇨병(타입 I 또는 타입 II), 죽상동맥경화증, 울혈성심장기능상실, 심근염, 죽상동맥경화증, 뇌 허혈, 혈관형성, 폐동맥고혈압, 및 대동맥류를 포함한다.

<287> 본 발명의 화합물은 또한 다른 전형적인 항염증 요법이 있는 곳에서 부분적으로나 전체적으로 동시-요법, 예컨대 스테로이드, NSAIDs, COX-2 선택적 억제제, 5-리포옥시저네이스 억제제, LTB₄ 길항제 및 LTA₄ 하이드롤레이스 억제제와 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 항균제 또는 항바이러스제와 치료적으로 조합되는 경우 조직 손상을 예방하기 위해 사용될 수도 있다.

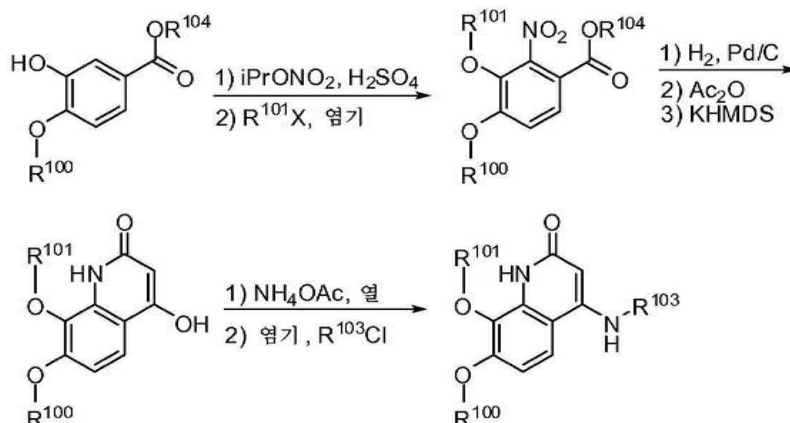
<288> 인간 치료에 대한 유용성 외에도, 본 발명의 화합물 및 포물레이션은 또한 포유류를 포함하는 동반 동물, 외래 동물 및 농장 동물, 설치류, 등의 수의학 치료에 유용할 수 있다. 좀더 바람직한 동물은 말, 개, 및 고양이를 포함한다.

실시예

<289> **화합물 제조를 위한 일반적 합성 방법**

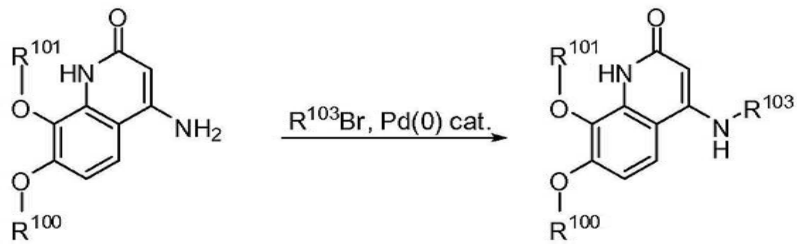
<290> 아래의 도식들이 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다.

<291> **도식 1**

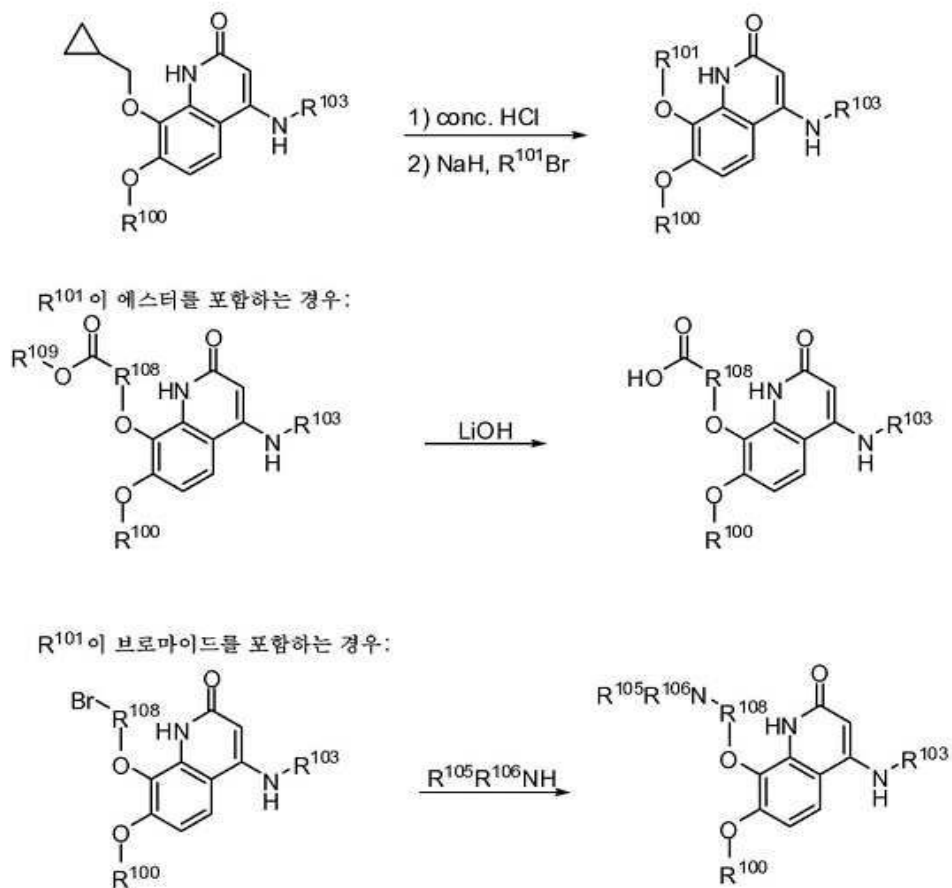


<292>

도식 2



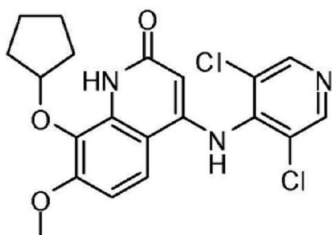
도식 3



본 발명은 아래의 실시예들에 의해 추가로 설명된다.

실시예 1

8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-
7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<302>

단계 1

<303>

황산 (3.0 mL, 56 mmol)을 메틸 3-하이드록시-4-메톡시벤조에이트 (3.64 g, 20 mmol), 테트라부틸암모늄 하이드로젠설페이트 (340 mg, 1.0 mmol), 이소프로필 나이트레이트 (5.0 mL, 50 mmol), 및 디클로로메탄 (40 mL)의 용액에 2분간 0℃에서 적가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 45분간 유지한 다음, 얼음물 (100 mL)로 킁칭하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄 (250 mL × 2)으로 추출하였다. 모은 추출물을 건조하고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (4:1→3:7; 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 3-하이드록시-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트를 얻었다: MS (ESI): 228.4.

<304>

단계 2

<305>

메틸 3-하이드록시-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트 (1.14 g, 5.0 mmol), 브로모사이클로펜탄 (0.7 mL, 6.5 mmol), 포타슘 카보네이트 (2.0 g, 14 mmol), 및 무수 아세트니트릴 (15 mL)의 혼합물을 N₂하에 환류하였다. 19시간 후, 반응을 실온으로 냉각하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (4:1→3:2; 헥산:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트를 얻었다: MS (ESI): 296.5.

<306>

단계 3

<307>

메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트 (750 mg, 2.54 mmol), 10% Pd/C (50 % H₂O, 500 mg, 0.23 mmol Pd), 및 메탄올 (10 mL)의 혼합물을 H₂의 대기압하 실온에서 격렬히 교반하였다. 21시간 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 메틸 2-아미노-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트를 얻었다: MS (ESI): 266.5.

<308>

단계 4

<309>

메틸 2-아미노-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트 (5.54 g, 20.9 mmol), 아세트산 무수물 (21.0 mL, 222 mmol), 및 다이옥산 (35 mL)의 용액을 N₂하에 40℃에서 17시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 15분간 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 메틸 2-아세트아미도-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트를 얻었다: MS (ESI): 307.9.

<310>

단계 5

<311>

메틸 2-아세트아미도-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트 (6.42 g, 20.9 mmol) 및 무수 THF (60 mL)의 용액을 KHMDs (150 mL, 0.5M PhMe, 75 mmol)의 용액에 N₂하에 -78℃에서 실린지 펌프 (1 mL/min)를 통해 첨가하였다. 밤새도록 베스(bath)가 소멸됨에 따라 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 17시간 후, 반응물을 얼음/물 (250 mL)에 붓고, 10분간 교반시키고, 층을 분리하였다. 수용성 층을 에테르 (150 mL)로 세척하고, 진한 염산 (7 mL)으로 산성화시키고, 여과하여 8-(사이클로펜틸옥시)-4-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: MS (ESI): 276.0.

<312>

단계 6

<313>

8-(사이클로펜틸옥시)-4-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(350 mg, 1.3 mmol), 암모늄 아세테이트 (4.0 g, 52 mmol), 및 무수 m-자일렌 (10 mL)의 혼합물을 N₂하에 150℃에서 48시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 건조되도록 농축하고, 물 (25 mL)로 희석하고, 2분 동안 교반하고, 1분간 초음파 처리한 다음, 5분간 교반하였다. 자유-흐름 고체를 여과하고, 물 (25 mL)로 세척하고, 건조를 위해 펌프하여 4-아미노-8-(사이클로펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: MS (ESI): 274.9.

<314>

단계 7

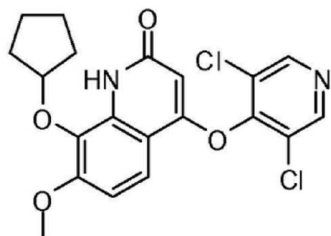
<315>

소듐 하이드라이드 (110 mg, 60%, 2.75 mmol) 및 DMSO (4 mL)의 혼합물에 4-아미노-8-(사이클로펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(340 mg, 1.24 mmol)을 N₂하에 150℃에서 5분에 걸쳐 3 부분으로 나누어 첨가하였다. 5분 후, 3,4,5-트리클로로피리딘 (271 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 19시간 후, 소듐 하이드라이드 (100 mg, 60%, 2.5 mmol)를 추가로 첨가한 다음 추가의 3,4,5-트리클로로피리딘 (250 mg, 1.37 mmol)을 첨가하였다. 추가로 4시간 후, 반응물을 1M KH₂PO₄ (75 mL)에 붓고 5분간 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 (25 mL)로 세척한 다음, 역상 HPLC (3:7→1:0; 아세트니트릴:물)에 의해 정제하였다. 일부 예에서는, 실리카겔 크로마토그래피 (1:0→9:1; 디클로로메탄:메탄올)로 추가적인 정제를 필요로 하며 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘

-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.83-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 419.7.

<316> 실시예 2

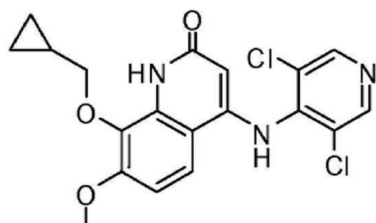
<317> 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



실시예 1, 단계 7의 정제로부터 표제 화합물을 분리하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.86-1.43 (m, 8H); MS (ESI): 420.7.

<320> 실시예 3

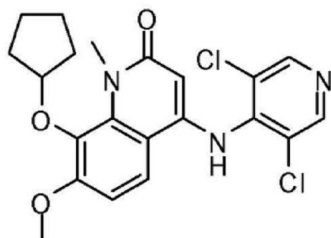
<321> 8-(사이클로프로필메톡시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



실시예 1에 기술된 방법에 따라 메틸 3-하이드록시-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트 (실시예 1, 단계 1) 및 (브로모메틸)사이클로프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); MS (ESI): 405.8.

<324> 실시예 4

<325> 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온



<327> 단계 1

소듐 하이드라이드 (230 mg, 5.75 mmol) 및 무수 THF (10 mL)의 혼합물에 메틸 2-아세트아미도-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트 (1.6 g, 5.2 mmol, 실시예 1, 단계 4) 및 무수 THF (30 mL)의 용액을 N_2 하에 0°C에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고 20분 후, 0°C로 재냉각하였다. 아이오도메탄 (1.06 g, 0.0075 mol) 및 무수 THF (10 mL)의 용액을 3분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고 30분 후, 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 희석하고 브라인 (10 mL $\times$ 2)으로 세척하였

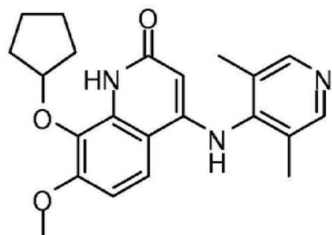
다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축하여 메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-(N-메틸아세트아미도)벤조에이트를 얻었다: MS (ESI): 322.1.

<329> 단계 2

<330> 실시예 1에 기술된 방법에 따라 메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-(N-메틸아세트아미도)벤조에이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 433.9.

<331> 실시예 5

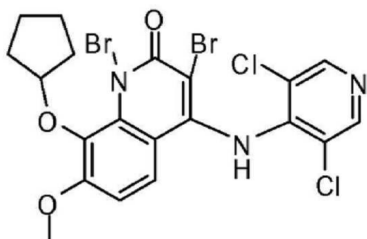
<332> 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디메틸피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<334> 실시예 8에 기술된 방법에 따라 4-브로모-3,5-디메틸피리딘 및 4-아미노-8-(사이클로펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 1, 단계 6)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.80-1.54 (m, 8H); MS (ESI): 380.2.

<335> 실시예 6

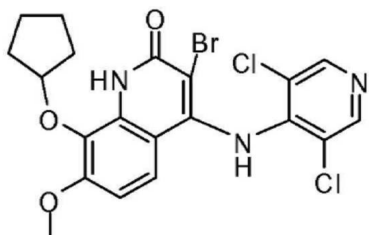
<336> 1,3-디브로모-8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<338> N-브로모숙신아미드 (0.118 g, 0.61 mmol)를 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-(사이클로펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(0.100 g, 0.240 mmol, 실시예 1) 및 무수 DMF (2 mL)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 2시간 후 0°C에서, 혼합물을 물에 붓고 침전물을 여과하여 1,3-디브로모-8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.5 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.82-1.51 (m, 8H); MS (ESI): 575.8.

<339> 실시예 7

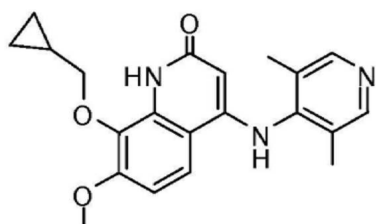
<340> 3-브로모-8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<342> *N*-브로모숙신이미드 (0.104 g, 0.585 mmol)를 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-(사이클로펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온(0.246 g, 0.585 mmol, 실시예 1) 및 무수 DMF (3 mL)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 4시간 후 0℃에서, 혼합물을 물에 붓고 침전물을 여과하였다. 포화된 소듐 티오설파이트 용액 (1 mL)을 필터 케이크 및 메탄올 (5 mL)의 용액에 첨가하였다. LCMS에 의해 디브로모 중간체가 소멸된 것을 확인한 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고, 농축하여 3-브로모-8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.84-1.51 (m, 8H); MS (ESI): 497.8.

<343> **실시예 8**

<344> **8-(사이클로프로필메톡시)-4-(3,5-디메틸피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온**

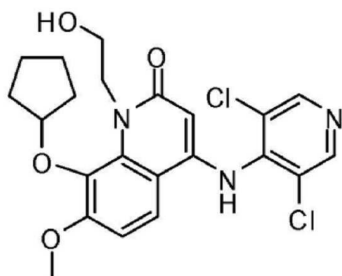


<345>

<346> 4-브로모-3,5-디메틸피리딘 (1.16 g, 6.21 mmol) 및 가스가 제거된 톨루엔 (5 mL)의 용액을 4-아미노-8-(사이클로프로필메톡시)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온(1.94 g, 7.45 mmol, 실시예 3에 대한 중간체), Pd₂(dba)₃ (0.28 g, 0.31 mmol), 2,2-디사이클로헥실포스포란 트리이소프로필비페닐 (0.59 g, 1.24 mmol), 소듐 *tert*-부톡사이드 (1.20 g, 12.4 mmol), 및 가스가 제거된 톨루엔 (20 mL)의 혼합물에 N₂하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 고체가 부서질 때까지 초음파 처리한 다음, 셀라이크를 통해 EtOAc (500 mL)로 여과하였다. 여과물을 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (0→8% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제한 다음, 및 역상 HPLC (25→100% MeCN/H₂O)로 재정제하여 8-(사이클로프로필메톡시)-4-(3,5-디메틸피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.28 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); MS (ESI): 365.8.

<347> **실시예 9**

<348> **8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-1-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1*H*)-온**



<349>

<350> **단계 1**

<351> 실시예 4에 기술된 방법에 따라 메틸 2-아세트아미도-3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시벤조에이트 (실시예 1, 단계 4)로부터 메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-(N-(2-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)에틸)아세트아미도)벤조에이트를 제조하였다(제외: 용매는 DMF이었고; 온도는 33℃였으며; 시간은 밤새도록 이었다). MS (ESI): 458.2 (M+Na).

<352> **단계 2**

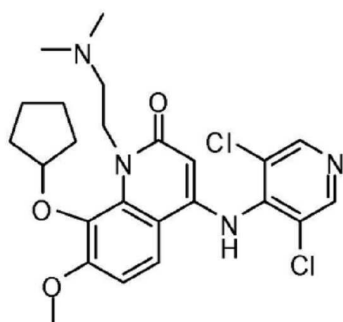
<353> 실시예 1에 기술된 방법에 따라 메틸 3-(사이클로펜틸옥시)-4-메톡시-2-(N-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)아세트아미도)벤조에이트로부터 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온을 제조하였다. MS (ESI): 570 (M+Na).

<354> **단계 3**

<355> p-톨루엔설폰산 (172 mg, 1.0 mmol)을 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)퀴놀린-2(1H)-온(2.4 g, 4.4 mmol) 및 메탄올 (100 mL)의 용액에 첨가하였다. 밤새도록 교반한 후, 반응물을 농축하고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석한 다음, 포화된 NaHCO₃ (20 mL)로 세척하고 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 디클로로메탄/석유 에테르 (1:2)로 재결정하여 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-1-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (m 2H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 463.9.

<356> **실시예 10**

<357> 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<358>

<359> **단계 1**

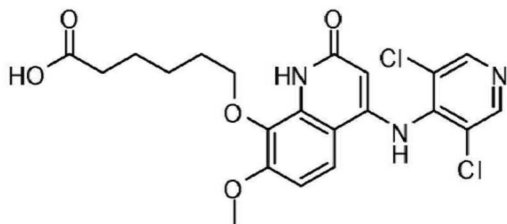
<360> 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (933 mg, 2.2 mmol)을 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-1-(2-하이드록시에틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(500 mg, 1.08 mmol, 실시예 9) 및 CH₂Cl₂ (30 mL)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 출발물질이 사라지는 경우, 반응물을 디클로로메탄 (25 mL)으로 희석하고, 수용성 NaOH (20 mL × 2)로 세척한 다음, 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (1:2→1:1; 에틸 아세테이트:석유 에테르)에 의하여 정제하여 2-(8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소퀴놀린-1(2H)-일)아세트알데히드를 얻었다: MS (ESI): 462.2.

<361> **단계 2**

<362> 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드 (496 mg, 1.74mmol) 및 2-(8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소퀴놀린-1(2H)-일)아세트알데히드 (400 mg, 0.87 mmol)를 디메틸아민 하이드로클로라이드 (144 mg, 1.74 mmol), 트리에틸아민 (176 mg, 1.74 mmol), 및 무수 에탄올 (20 mL)의 용액에 순서대로 첨가하였다. 밤새도록 교반한 후, 소듐 보로하이드라이드 (50 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 추가로 3시간 후, 반응물을 수용성 암모니아 (30 mL)에 부은 다음 디클로로메탄으로 여과하고 세척하였다. 여과액을 디클로로메탄 (50 mL × 3)으로 추출하였다. 모은 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 농축하고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 8-(사이클로펜틸옥시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.80-1.50 (m, 8H); MS (ESI): 491.0.

<363> **실시예 11**

<364> 6-(4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-8-일옥시)헥사노익산



<365>

<366> **단계 1**

<367> 농축된 HCl (15ml)을 8-(사이클로프로필메톡시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온 (1.2 g, 2.90 mmol, 실시예 3) 및 메탄올 (8 ml)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 가열한 다음 농축하였다. 잔여물을 포화된 NaHCO₃로 중화하고 여과하고 (에탄올 및 에테르로 세척), 건조시켜 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: MS (ESI): 352.

<368> **단계 2**

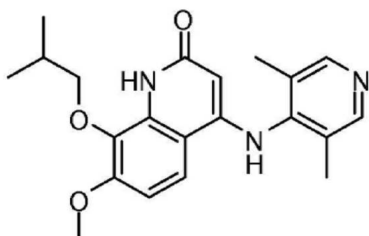
<369> 소듐 하이드라이드 (54 mg, 1.35 mmol)를 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온 (380 mg, 1.08 mmol) 및 DMSO (20 ml)의 용액에 N₂하에 실온에서 첨가하였다. 1시간 후, 에틸 6-브로모헥사노에이트 (770 mg, 3.45 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물은 물을 점적하여 퀀칭시키고, 0.5 M KH₂PO₄에 붓고 EtOAc (100 mL × 3)로 추출하였다. 모든 추출물을 물로 세척한 다음 브라인으로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 석유 에테르)로 정제하여 에틸 6-(4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-8-일옥시)헥사노에이트를 얻었다: MS (ESI): 494.0.

<370> **단계 3**

<371> 리튬 하이드록사이드 (2.0 mL, 1M, 2.0 mmol)를 에틸 6-(4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-8-일옥시)헥사노에이트 (100 mg, 0.20 mmol), MeOH (2 mL), 및 THF (8 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 1N HCl (30 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (40 mL × 2)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고, 여과하고, 농축하여 6-(4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-8-일옥시)헥사노익산을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.39 (m, 2H); MS (ESI): 465.8.

<372> **실시예 12**

<373> 4-(3,5-디메틸피리딘-4-일아미노)-8-이소부톡시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온

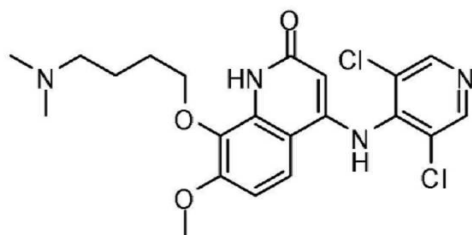


<374>

<375> '실시예 1 및 8에 기술된 방법에 따라 메틸 3-하이드록시-4-메톡시-2-나이트로벤조에이트 (실시예 1, 단계 1) 및 1-브로모-2-메틸프로판으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.97 (d, 6H); MS (ESI): 368.2.

<376> **실시예 13**

<377> 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-(4-(디메틸아미노)부톡시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<378>

<379> **단계1**

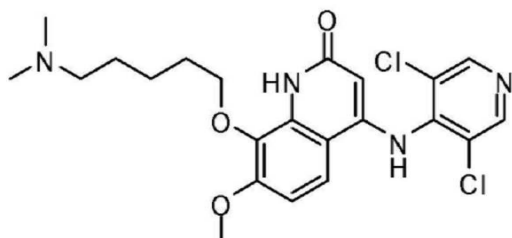
<380> 실시예 11, 단계 2에 기술된 방법에 따라 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 11, 단계 1) 및 1,4-디브로모부탄으로부터 8-(4-브로모부톡시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 제조하였다. MS (ESI): 485.8.

<381> **단계2**

<382> 디메틸아민 (1.5 mL, 2M THF, 3 mmol)의 용액을 8-(4-브로모부톡시)-4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(146 mg, 0.3 mmol) 및 DMSO (3 mL)의 용액에 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응물을 10% K₂CO₃ (30 mL)에 붓고 디클로로메탄 (40 mL × 2)으로 추출하였다. 모은 추출물을 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피 (1:0→4:1; 디클로로메탄:메탄올 w/ 1% conc. NH₄OH 용액)로 정제한 다음 역상 HPLC (1:9→1:1; 아세토니트릴:물)로 정제하여 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-(4-(디메틸아미노)부톡시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온을 얻었다: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.73 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI): 451.0.

<383> **실시예 14**

<384> 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-(5-(디메틸아미노)펜틸옥시)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온



<385>

<386> 실시예 13에 기술된 방법에 따라 4-(3,5-디클로로피리딘-4-일아미노)-8-하이드록시-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(실시예 11, 단계 1) 및 1,5-디브로모펜탄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (t, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H) MS (ESI): 465.0.

<387> 아래의 화합물들은 일반적으로 상술한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 제조된 이들 화합물은 상기 실시예에서 제조된 것들과 유사한 활성을 가질 것으로 예측된다.

<388> 아래의 화합물들은 Simplified Molecular Input Line Entry System, 또는 SMILES를 사용하여 여기서 나타내어진다. SMILES는 데이비드 웨이닝거(David Weininger) 및 Daylight Chemical Information Systems, Inc.에 의해 개발되었으며, 모든 주요 상업적 화학물질의 구조 그림 소프트웨어 패키지를 넣은 현대적 화합물 표시 시스템이다. 소프트웨어는 SMILES 문자열로 해석될 필요는 없으며, 어떻게 구조로 SMILES를 분석할 것인가에 대한 설명은 문헌[Weininger, D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36]에서 발견할 수 있다. 여기서 사용된 모든 SMILES 문자열은 Accelrys's Pipeline Pilot 6.0을 사용하여 생성되었다. 여기서 사용된 많은 IUPAC 이름은 CambridgeSoft's ChemDraw 10.0을 사용하여 생성되었다.

- <389> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
- <390> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
- <391> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
- <392> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCN(C)CC4)=C(OC)C=C3
- <393> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCOCC4)=C(OC)C=C3
- <394> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
- <395> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCC(N)=O)=C(OC)C=C3
- <396> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(N)=O)=C(OC)C=C3
- <397> O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
- <398> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
- <399> CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <400> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
- <401> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- <402> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3C
- <403> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3F
- <404> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3F
- <405> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- <406> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3C1
- <407> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cncc3F
- <408> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3F
- <409> NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <410> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3C1
- <411> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
- <412> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OCF)ccc23
- <413> CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- <414> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
- <415> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
- <416> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- <417> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
- <418> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
- <419> CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <420> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
- <421> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
- <422> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- <423> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
- <424> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C1

- <425> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- <426> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <427> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <428> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <429> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <430> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN)Nc3c(F)cccc3F
- <431> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3F
- <432> NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <433> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3C1
- <434> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <435> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- <436> CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- <437> CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- <438> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <439> COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
- <440> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN)C(OC(F)F)ccc23
- <441> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3ccnc3)Nc4c(C)cccc4C
- <442> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN(C(=O)N)C(OC(F)(F)F)ccc23
- <443> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <444> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnn4)c(OCF)ccc23
- <445> CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C)C(=O)O
- <446> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <447> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
- <448> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCNC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <449> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <450> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
- <451> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <452> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <453> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4C
- <454> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <455> Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <456> CCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <457> CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <458> COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <459> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN(C(=O)N)N)Nc3c(C)cccc3F
- <460> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23

- <461> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- <462> CCNCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <463> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OCF)ccc23
- <464> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cccc4F
- <465> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <466> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
- <467> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <468> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <469> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <470> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <471> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
- <472> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3F
- <473> Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OCF)ccc23
- <474> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCC0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4F
- <475> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
- <476> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cccc4C1
- <477> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
- <478> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <479> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCNC(=N)N)c(OCF)ccc23
- <480> CCCCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1
- <481> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- <482> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C1
- <483> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <484> COCCOCCOCCCCC0c1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cccc3C1)c2ccc1OC(F)F
- <485> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C1
- <486> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O
- <487> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4ccccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cccc5C1
- <488> Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <489> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O
- <490> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C1
- <491> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1)C(=O)O
- <492> Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN)c(OC(F)F)ccc23
- <493> COCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <494> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C)cccc4Br
- <495> Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- <496> Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- <497> CCNCCCCCOCc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <498> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnn3)Nc4c(C)cccc4Br
- <499> COCCOCCOCCCCCOCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <500> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
- <501> Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <502> Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <503> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <504> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4Br
- <505> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
- <506> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <507> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <508> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- <509> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(C)cccc4Br
- <510> CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- <511> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4C
- <512> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
- <513> CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- <514> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <515> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <516> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- <517> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- <518> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- <519> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <520> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <521> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C)cc(F)cc3C
- <522> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <523> Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <524> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- <525> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <526> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]3O)Nc4c(C)cc(F)cc4F
- <527> CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <528> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- <529> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <530> COCCN(C)CCCCCOCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <531> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
- <532> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4nccn4)c(OC(F)F)ccc23

- <533> CC(C)C[C@H](NC(=O)COC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- <534> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- <535> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <536> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- <537> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4F
- <538> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <539> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <540> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
- <541> Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <542> CCCC(C)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <543> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
- <544> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <545> COCCN(C)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <546> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <547> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOC3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
- <548> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- <549> CCCC(C)CCCCOC1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <550> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)C4)c(OCF)ccc23
- <551> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)F)ccc23
- <552> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <553> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <554> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <555> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <556> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <557> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <558> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
- <559> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <560> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <561> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- <562> Cc1cc(F)cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <563> COCCN(C)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <564> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23
- <565> CCCCCN(C)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <566> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cc(F)cc4Br
- <567> COCCOCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <568> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- <569> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- <570> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <571> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <572> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- <573> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <574> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <575> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <576> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- <577> Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <578> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- <579> CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <580> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- <581> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- <582> CCCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <583> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <584> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- <585> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
- <586> COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <587> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <588> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- <589> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <590> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <591> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <592> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- <593> C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C)C(=O)O
- <594> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- <595> Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <596> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OCF)ccc23
- <597> COCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <598> CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <599> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <600> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <601> CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <602> COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <603> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <604> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3F

- <605> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <606> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <607> CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(O)cc4F
- <608> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <609> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4F
- <610> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F)C(=O)O
- <611> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- <612> Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <613> CCN(CC)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <614> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <615> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- <616> CCNCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <617> CCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <618> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4C1
- <619> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)F)ccc23
- <620> CCN(CC)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <621> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OCF)ccc23
- <622> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- <623> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <624> C[C@@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1)C(=O)O
- <625> C[C@@H](O)[C@@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1)C(=O)O
- <626> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <627> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <628> Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <629> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3C1
- <630> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <631> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- <632> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
- <633> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <634> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC0c3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Br
- <635> CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- <636> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnncn4)c(OCF)ccc23
- <637> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0CCOCCOCCO)C(OC(F)F)ccc23
- <638> CC[C@@H](C)[C@@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- <639> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <640> Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23

- <641> Cc1cc(=O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <642> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(=O)cc3Br
- <643> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(=O)cc3Br
- <644> Cc1cc(=O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <645> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <646> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <647> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <648> COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- <649> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <650> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <651> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4C)C(=O)O
- <652> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <653> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <654> CN(C)CCNC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- <655> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- <656> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <657> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <658> Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <659> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O)C(=O)O
- <660> CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- <661> CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- <662> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <663> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <664> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
- <665> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <666> CCNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- <667> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <668> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4cccn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <669> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
- <670> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <671> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <672> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- <673> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- <674> Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <675> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
- <676> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O

- <677> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- <678> CCCN(C)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <679> CCCCCN(C)CCCCO)c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <680> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- <681> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <682> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <683> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <684> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- <685> CN(C)CCCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <686> CCN(C)CCCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <687> COCCOCCCCCO)c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <688> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <689> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <690> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <691> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <692> Cc1cc(cc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <693> CCCC[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- <694> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCO)c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(cc4C1)C(=O)O
- <695> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3C1)C(=O)O
- <696> CN(C)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- <697> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- <698> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <699> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <700> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- <701> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <702> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cc(cc5Br)C(=O)O
- <703> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- <704> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- <705> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- <706> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- <707> C[C@H](NC(=O)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <708> Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- <709> CCN(CC)CCCCO)c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <710> NC(=N)NCCCCO)c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <711> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(F)cccc3F
- <712> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cccc4F

- <713> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3ccnn3)Nc4c(F)cccc4F
- <714> COCCOCCOCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(F)cccc3F)c2ccc1OC(F)(F)F
- <715> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3ccnc3)Nc4c(F)cccc4F
- <716> COCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <717> NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- <718> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- <719> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- <720> NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <721> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cccc4F
- <722> NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <723> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <724> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
- <725> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cccc3F
- <726> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
- <727> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(F)cccc4F
- <728> NCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <729> Fc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <730> COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <731> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN(C)C)Nc3c(F)cccc3C1
- <732> Fc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <733> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4C1
- <734> OCCOCCOCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <735> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <736> CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- <737> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3C1
- <738> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3C1
- <739> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- <740> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- <741> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <742> OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1
- <743> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- <744> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4C1
- <745> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3C1)C(=O)O
- <746> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
- <747> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cccc4Br
- <748> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br

- <749> CNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <750> COCCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <751> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cccc4Br
- <752> NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <753> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br)C(=O)O
- <754> NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <755> CN(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <756> OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Br
- <757> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Br
- <758> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
- <759> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCC0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cccc5Br
- <760> CCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <761> Fe1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- <762> CCCNCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <763> NC(=N)NCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <764> NC(=N)NCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <765> CCCNCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <766> FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
- <767> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
- <768> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <769> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <770> CN(C)CCCN(C)C(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <771> CN(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <772> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <773> C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <774> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(F)cc4F
- <775> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
- <776> C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- <777> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCC0c3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5F
- <778> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
- <779> CCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
- <780> FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
- <781> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
- <782> CCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
- <783> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
- <784> COCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl

- <785> Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <786> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4C1
- <787> NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <788> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <789> CN(C)CCN(C)C(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <790> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <791> NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <792> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <793> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- <794> CN(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <795> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
- <796> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCC0c3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5C1
- <797> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- <798> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- <799> CCNCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <800> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
- <801> OC[C@H]1O[C@@H](OCCCCC0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(F)cc4Br)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
- <802> C0CCOCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <803> OCCOCCOCCOCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <804> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <805> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <806> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <807> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <808> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <809> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <810> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCC0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Br
- <811> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- <812> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- <813> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- <814> C0CCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- <815> CN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- <816> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- <817> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- <818> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- <819> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- <820> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4F

- <821> C[N+](C)(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <822> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(0)cc4F
- <823> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <824> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <825> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <826> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <827> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <828> CN(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <829> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(0)cc3F
- <830> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3F)C(=O)O
- <831> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <832> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- <833> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- <834> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccccc3)Nc4c(F)cc(0)cc4C1
- <835> OCCOCCOCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <836> CCCCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <837> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- <838> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <839> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <840> CSCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <841> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <842> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(0)cc4C1
- <843> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <844> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4ccccc34)C(=O)O)Nc5c(F)cc(0)cc5C1
- <845> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(0)cc3C1
- <846> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <847> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <848> CCNCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- <849> NC(=N)NCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- <850> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <851> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- <852> OCCOCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- <853> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- <854> C[N+](C)(C)CCOC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(0)cc3Br
- <855> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)C0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(0)cc4Br
- <856> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(0)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(0)cc4Br

- <857> OC(=O)CC[C@H](NC(=O)COC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- <858> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- <859> OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- <860> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- <861> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- <862> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- <863> Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <864> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOC2C(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
- <865> CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- <866> CCCCN(C)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <867> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <868> COCOCOCOCOCOCOCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <869> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- <870> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OCF)ccc23)c(F)c1
- <871> COCOCOCOCOCOCOCOC1C(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <872> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
- <873> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- <874> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <875> CN(C)CCN(C)C(=O)COC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <876> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <877> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- <878> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <879> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOC2C(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
- <880> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- <881> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
- <882> CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- <883> CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
- <884> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- <885> OCCOCCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- <886> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <887> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCn3cccn3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- <888> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4ccncc4)c(OCF)ccc23)c(C1)c1
- <889> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <890> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nenn4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <891> COCOCOCOCOCOCOCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- <892> COC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O

- <893> CSCC[C@H](NC(=O)COC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- <894> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- <895> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- <896> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- <897> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOC2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4C1)C(=O)O
- <898> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- <899> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3C1)C(=O)O
- <900> CCCN(C)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <901> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- <902> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <903> CCN(CC)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <904> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <905> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <906> OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <907> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <908> CC(C)C[C@H](NC(=O)COC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <909> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- <910> NC(=O)C[C@H](NC(=O)COC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <911> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <912> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <913> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <914> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- <915> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <916> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <917> CN(C)CCOC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <918> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <919> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- <920> CCCNCCCCOC1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <921> CCCNCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <922> CCCNCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <923> OCCOCCOCCOCCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <924> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cccc3C1
- <925> FC(F)(F)OC1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C1)cccc4C1
- <926> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cccc3)Nc4c(C1)cccc4C1
- <927> CCCN(C)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <928> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOC3ccnc3)Nc4c(C1)cccc4C1

- <929> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1
- <930> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C1)cccc3C1
- <931> OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4C1
- <932> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O
- <933> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O
- <934> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O
- <935> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O
- <936> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4C1
- <937> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3C1)C(=O)O
- <938> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cccc3C1
- <939> NC(=N)NCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <940> FC1CCCN(CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cccc4Br)C1
- <941> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C1)cccc4Br
- <942> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3CCC(F)CC3)Nc4c(C1)cccc4Br
- <943> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C1)cccc4Br
- <944> FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C1)cccc4Br
- <945> CNCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <946> CCCC(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <947> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C1)cccc4Br
- <948> COCCCCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <949> C[N+](C)(C)CCNC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <950> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cccc3Br
- <951> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O
- <952> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <953> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O
- <954> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cccc3Br
- <955> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O
- <956> OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br)C(=O)O
- <957> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cccc3Br
- <958> COCCCCCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <959> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <960> Fe1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <961> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <962> OCCOCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <963> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <964> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1

- <965> Fc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <966> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <967> OC(=O)CNC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1
- <968> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <969> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <970> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <971> OC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- <972> Fc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <973> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3C1)C(=O)O
- <974> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <975> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4C1
- <976> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCC0c3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cc(F)cc5C1
- <977> CCCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <978> COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <979> CCNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <980> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- <981> CCN(CC)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <982> FC1CCN(CCCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br)CC1
- <983> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- <984> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cc(F)cc4Br
- <985> NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <986> CN(C)CCOC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <987> CSCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <988> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <989> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <990> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <991> NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br
- <992> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <993> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)c(C1)c1
- <994> OCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- <995> NCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- <996> CCN(CC)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- <997> CN(C)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- <998> CCCNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
- <999> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
- <1000> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1

- <1001> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1002> OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1003> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1004> CSCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <1005> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1)C(=O)O
- <1006> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOC2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4C1
- <1007> NC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1008> OC(=O)CNC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1009> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1010> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3C1
- <1011> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOC2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4C1
- <1012> CCN(CC)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1013> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- <1014> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1015> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1016> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1017> COCCOCCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1018> CCCN(C)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1019> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4cccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <1020> Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1021> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1022> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- <1023> CN1CCN(CC1)C(=O)CCOC2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- <1024> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1025> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1026> OC(=O)CNC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1027> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1028> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1029> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(0)cc3Br
- <1030> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOC2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(0)cc4Br
- <1031> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1032> OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
- <1033> COCCOCCOCCOCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1034> NC(=N)NCCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1035> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O
- <1036> OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(C1)c1

- <1037> CNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1038> CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1039> COCCCCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1040> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O
- <1041> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1042> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4C1)C(=O)O
- <1043> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1044> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O
- <1045> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3C1)C(=O)O)C(=O)O
- <1046> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCNC(=N)N)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1047> OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1048> CN(C)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1049> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O
- <1050> OC(=O)c1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ncnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <1051> COCCOCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1052> NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1053> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1054> CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O
- <1055> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1056> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1057> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(cc4Br)C(=O)O
- <1058> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C1)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1059> CCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1060> FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cncn3)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1061> COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1062> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1063> COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1064> CCN(CC)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1065> FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1066> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccn3)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1067> CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1068> C[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
- <1069> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1070> C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
- <1071> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCC0c3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Br)cccc5Br
- <1072> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br

- <1073> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1074> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1075> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1076> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
- <1077> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cccc3Br
- <1078> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1079> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1080> COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1081> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1082> Fe1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1083> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1084> CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1085> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1086> NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <1087> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1088> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1089> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1090> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1091> NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1092> CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1093> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1094> OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
- <1095> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1096> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- <1097> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
- <1098> CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- <1099> Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1100> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- <1101> CCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- <1102> Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1103> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- <1104> Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCO4cccc4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <1105> CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- <1106> Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <1107> Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1108> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br

- <1109> CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(0)cc4Br
- <1110> NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- <1111> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)C0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(0)cc4Br
- <1112> OC(=O)CNC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br
- <1113> CCCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- <1114> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- <1115> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br
- <1116> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br
- <1117> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(0)cc3Br)C(=O)O
- <1118> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(0)cc4Br
- <1119> CNCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1120> CCN(C)CCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1121> OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1122> OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- <1123> OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1124> COCCCCOCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1125> CNCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1126> COCCN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1127> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(cc4Br)C(=O)O
- <1128> OCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1129> CN(C)CCNC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1130> OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
- <1131> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1132> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1133> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1134> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- <1135> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- <1136> CCN(CC)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1137> CCCC(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1138> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C
- <1139> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)F)ccc23
- <1140> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1141> CNCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1142> COCCN(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1143> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- <1144> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- <1145> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <1146> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C
- <1147> CCNCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1148> CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1149> CCCC(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1150> C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- <1151> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <1152> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C
- <1153> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- <1154> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- <1155> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1156> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- <1157> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- <1158> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23
- <1159> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cncc4C
- <1160> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1161> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- <1162> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
- <1163> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cncc3C
- <1164> Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <1165> CCCC[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- <1166> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <1167> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)F)CC3)Nc4c(C)cncc4F
- <1168> COCCOCCOCCOCCCC0c1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cncc3F)c2ccc1OCF
- <1169> COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1170> CN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1171> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)F)CC4)c(OCF)ccc23
- <1172> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
- <1173> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3F
- <1174> CNCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1175> CCN(CC)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1176> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
- <1177> COCCOCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1178> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- <1179> CN1CCN(CC1)C(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- <1180> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

- <1181> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1182> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- <1183> CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- <1184> CN1CCN(CC1)C(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- <1185> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- <1186> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1187> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1188> CN1CCN(CC1)C(=O)CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- <1189> CSCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F)C(=O)O
- <1190> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- <1191> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- <1192> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1193> Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1194> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- <1195> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1196> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
- <1197> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C1
- <1198> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4cccnc4)c(OCF)ccc23
- <1199> CCN(CC)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1200> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- <1201> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4C1
- <1202> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4ccncc4)c(OCF)ccc23
- <1203> CNCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1204> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1205> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- <1206> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0CCO)c(OCF)ccc23
- <1207> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C1
- <1208> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- <1209> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1210> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1)C(=O)O
- <1211> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1212> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1213> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3C1
- <1214> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1215> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1216> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3C1

- <1217> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1218> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <1219> CN(C)CCOC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1
- <1220> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1221> C[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1)C(=O)O
- <1222> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1223> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C1
- <1224> Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <1225> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1226> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- <1227> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- <1228> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC0c4cncc4)c(OCF)ccc23
- <1229> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3Br
- <1230> CN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1231> CCN(CC)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1232> CCCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1233> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1234> C0CCOCCOCCOCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1235> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)CC4)c(OCF)ccc23
- <1236> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- <1237> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Br
- <1238> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4cncc4)c(OC(F)F)ccc23
- <1239> C0CCOCCOCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1240> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1241> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Br
- <1242> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1243> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- <1244> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- <1245> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- <1246> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- <1247> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- <1248> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- <1249> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- <1250> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
- <1251> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- <1252> CN(C)CCNC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br

- <1253> CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
- <1254> Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
- <1255> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- <1256> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cncc4F
- <1257> FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cncc4F
- <1258> FC1CCN(CCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F)C1
- <1259> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3ncn3)Nc4c(F)cncc4F
- <1260> CCCNCCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1261> CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1262> COCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1263> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCN3cnnc3)Nc4c(F)cncc4F
- <1264> COCCN(C)CCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1265> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cncc4F
- <1266> Fc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4nenn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1267> FC(F)0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC0c3cccn3)Nc4c(F)cncc4F
- <1268> COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1269> C[N+](C)(C)CCNC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1270> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3F
- <1271> CC(C)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1272> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)C0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- <1273> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)C0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- <1274> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1275> CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1276> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(F)cncc4F
- <1277> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCC0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- <1278> OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- <1279> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1280> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
- <1281> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1282> CCCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1283> CCCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1284> NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1285> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- <1286> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
- <1287> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- <1288> CCCC(C)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1

- <1289> CCCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1290> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3cnnn3)Nc4c(F)cncc4C1
- <1291> COCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1292> OCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1293> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3C1
- <1294> CN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1295> CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1296> CCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1297> NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1298> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3cccc3)Nc4c(F)cncc4C1
- <1299> Fc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1300> COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1301> C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1302> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
- <1303> NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1304> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1305> NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1306> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1307> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
- <1308> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
- <1309> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1310> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
- <1311> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
- <1312> OC(=O)[C@H](Cc1cncc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
- <1313> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
- <1314> NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
- <1315> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
- <1316> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5C1
- <1317> OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
- <1318> Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1319> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCn3nccn3)Nc4c(F)cncc4Br
- <1320> COCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1321> OCCOCCOCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1322> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- <1323> Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1324> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c10CCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cncc4Br

- <1325> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
- <1326> OCCOCCOCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1327> NCCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1328> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(F)cncc3Br
- <1329> Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- <1330> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
- <1331> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- <1332> CC(C)C[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1333> CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1334> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4Br
- <1335> NCCCC[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1336> CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1337> CC(C)[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1338> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Br
- <1339> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1340> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- <1341> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1342> C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1343> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- <1344> C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1345> CN(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1346> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- <1347> C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- <1348> CN(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1349> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1350> OCCOCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1351> OCCOCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1352> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1353> FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1354> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1355> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ncncc3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1356> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cncc3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1357> FC1CCN(CCCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4C1)CC1
- <1358> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1359> OCCOCCOCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1360> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCOCOCOC0)Nc3c(C1)cncc3C1

- <1361> CN(C)CCOC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1362> C[N+](C)(C)CCNC(=O)C0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1363> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C1)cncc4C1
- <1364> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C1)cncc5C1
- <1365> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)C0c3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cncc5C1
- <1366> OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCC0c3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(C1)cncc5C1
- <1367> OC[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1368> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1369> OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1370> OC(=O)CNC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1371> NCCCC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1372> OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1373> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1374> NC(=O)CCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1375> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C1)cncc3C1
- <1376> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1377> NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3C1)C(=O)O
- <1378> CCCC(C)CCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1379> FC1CCN(CCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br)C1
- <1380> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cccc3)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1381> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1382> FC1CCN(CCCCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br)C1
- <1383> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1384> FC0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ncnm3)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1385> COCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1386> NCCCCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1387> COCCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1388> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1389> COCCOCCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1390> NC(=O)C0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1391> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1392> CC(C)[C@H](NC(=O)C0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1393> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)C0c2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1394> C0c1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1395> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCC0c2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1396> OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCC0c1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O

- <1397> OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1398> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1399> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br
- <1400> CCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1401> OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1402> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(C1)cncc4Br
- <1403> CCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1404> OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1405> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cncc3Br)C(=O)O
- <1406> NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1407> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1408> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1409> COCCCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1410> CCCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1411> CCCC(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1412> FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br)C1
- <1413> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1414> CCCC(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1415> FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1416> FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccc3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1417> FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3nenn3)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1418> OC(=O)CNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1419> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1420> OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1421> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1422> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1423> CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1424> OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1425> OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1426> OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1427> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1428> CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1429> OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1430> C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1431> CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
- <1432> C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O

- <1433> CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1434> COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(Br)cncc4Br
- <1435> NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
- <1436> 실시예 1-14에서 PDE4 억제제로서 화합물의 활성은 아래의 분석에서 설명된다. 아직 제조 및/또는 시험되지 않은 상기 기재된 다른 화합물은 이 분석에서처럼 활성을 가지는 것으로 예측된다.
- <1437> **신규의 PDE/AK 생물학적 활성 분석 프로토콜**
- <1438> 포스포디에스테라제는 cAMP를 아데노신 모노포스페이트(AMP)로 가수분해함에 의해 제 2 메신저 사이클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)의 활성을 조절한다. 우리는 포스포디에스테라제의 활성을 측정하기 위해 신규의 짝지은 PDE/AK 생물발광성 고도-처리량(high-throughput) 분석법을 개발하였다. PDE/AK 분석에서, 포스포디에스테라제에 의해 cAMP의 가수분해로부터 제조된 AMP는 아데닐레이트 활성화 효소(또한 ADK 또는 마리오카이네이스로 알려진)의 포스포전이효소 활성화에 의해 아데노신 디포스페이트 (ADP)로 변환된다. 아데닐레이트 활성화 효소는 1몰의 AMP 및 1몰의 ATP를 2몰의 ADP로 변환시키는 것을 촉진할 것이다. 따라서 ADP로의 AMP의 변환은 ATP의 손실을 수반하는 결과를 낳을 것이다. ATP 농도에서 감소는 광을 생성하기 위해 ATP를 필요로 하는 반응에서 루시페레이스를 사용한 발광으로서 모니터링될 수 있다. PDE/AK 분석은 반응 혼합물에 존재하는 ATP로부터의 광 생성을 촉진하는 루시페레이스를 사용한다. 방출되는 광의 양은 반응에 존재하는 AMP의 수준에 반비례한다. 포스포디에스테라제 및 포스포디에스테라제 억제제와 함께 인큐베이트된 시험 화합물은 cAMP 가수분해의 속도를 증가시키고 수반하는 AMP의 생성을 감소시킬 것이다. 따라서 포스포디에스테라제 억제제는 ADP로의 ATP의 변환을 감소시킬 것이며 광의 최대 방출이라는 결과를 낳는다.
- <1439> 화합물은 포스포디에스테라제(PDE) 효소의 활성을 억제하는 그들의 능력에 대한 시험관 내 생화학적 분석에서 기능성 효능에 대해 검사될 수 있다. 신규의 짝지은 PDE/AK 분석은 PDE 동형에서 화합물의 억제적 활성을 측정하기 위해 사용되었다. PDE4B의 촉매적 도메인은 아미노-말단 6각(hex)-히스티딘 친화성 태그에 접합되고 정제되었다. PDE4B 효소는 10분간 화합물과 함께 인큐베이트되었다. 다음에 사이클릭 AMP 기질, ATP 및 아데닐레이트 활성화 효소가 PDE 효소 혼합물에 첨가되고 실온에서 45분간 인큐베이트되었다. 다음에 상업적 ATP 검출 분석인, Perkin Elmer의 easyLite ATP 검출제가, 반응에서 존재하는 ATP의 상대적 양을 측정하기 위해 첨가되었다. 10분간 인큐베이션 후, 발광 신호를 Perkin Elmer Viewlux 또는 Molecular Devices Acquest 또는 Analyst로 정량하였다. 로플루미라스트(Roflumilast) 및 롤리프람은 분석에서 사용된 양의 조절이다.
- <1440> PDE/AK 분석은 임의의 cAMP 의존 포스포디에스테라제와 함께 수행될 수 있으며, 및 96-, 384-, 또는 1536-웰 플레이트에서 수행될 수 있다. 다른 포스포디에스테라제 활성 분석과 달리, PDE/AK 분석은 각각 단점을 갖는 방사능 물질, 변형된 물질, 비드, 또는 항체를 필요로 하지 않는다. 특히, 포스포디에스테라제 활성 분석에서 방사능 물질의 사용은 취급 및 폐기물 처리, 및 감소된 처리량에 관한 특별한 프로토콜을 요구한다. 변형된 물질은 포스포디에스테라제 촉매 부위에 대한 결합의 잠재적 변화의 추가적인 복잡성을 더한다. 형광적으로 변형된 물질은 분석 결과의 해석에서 방해가 될 수 있는 형광 인공물이 발생할 수 있다. cAMP 또는 AMP에 선택적으로 결합하는 비드의 사용은 시약 취급에서 추가적인 복잡성을 초래할 수 있다. cAMP 또는 AMP에 선택적으로 결합하는 항체의 사용은 노이즈에 대한 상대적으로 적은 신호비로 인해 극단적으로 비용이 많이 들 수 있다. 따라서, 신규의 PDE/AK 분석은 알려진 방법보다 간단하고, 비용 효율적인 대안을 나타낸다.
- <1441> 추가적으로, PDE/AK 분석의 메커니즘은 다른 포스포디에스테라제 활성 분석과 비교하여 유용한 장점을 제공한다. cAMP 농도가 생물발광성의 방출에 반비례하는 기존의 분석에서(예컨대 Cambrex Biosciences's PDELIGHT), 포스포디에스테라제는 뒤이어 ATP로 변환되고, 루시페레이스 효소에 의해 소진되며, 증가된 생물발광성 방출의 결과를 보여주는 AMP로의 cAMP의 가수분해를 촉진한다. 포스포디에스테라제 억제제는 AMP로의 cAMP의 가수분해를 억제하며 결과적으로 감소된 생물발광성 방출을 나타낸다. 그러나, 루시페레이스 억제 활성을 나타내는 화합물은 통상적인 분석에서 PDE 억제에 대한 가양성(false positive)으로서 기록된다. 대조적으로, 신규의 PDK/AK 분석은 PDE 활성의 억제가 증가된 생물발광성의 결과로 나타나기 때문에 PDE 억제에 대해 가양성으로서 루시페레이스 억제제가 기록되지 않는다. 그러나, PDE 및 루시페레이스를 모두 억제할 수 있는 화합물은 가음성(false negatives)이 될 것이다. 아데닐레이트 활성화 효소를 억제하는 화합물은 신규의 PDE/AK 분석에서 가양성으로서 기록될 것이다. 두 형태의 분석의 사용, 및 둘 모두로부터의 데이터의 비교는 더욱 풍부하고 신뢰성 있는 데이터 세트를 얻게 할 것이다.
- <1442> 따라서, 여기서 의도되는 것은 ATP-고갈 분석과 짝지은 아데닐레이트 활성화 효소를 사용한 PDE 억제를 검출 및

정량하는 방법이다.

어떤 구체예에서, 상기 방법은 다음의 단계들을 포함한다:

1. 시험되는 화합물과 함께 PDE, 또는 이의 분리된 동형의 제 1 인큐베이션;
2. ATP, cAMP, 및 AK 기질의 첨가;
3. 상기 PDE의 제 2 인큐베이션;
4. ATP-고갈의 해독(readout)을 위한 수단으로 짝지움(Coupling); and
5. 해독.

추가적 구체예에서, 상기 제 1 인큐베이션은 약 5 내지 약 15분간이다; 추가적 구체예에서, 상기 제 1 인큐베이션은 약 10분간이다.

추가적 구체예에서, 상기 제 2 인큐베이션은 약 30분을 넘지 않는다; 추가적 구체예에서, 상기 충분한 길이의 시간은 약 30분 내지 약 1시간이다; 심지어 추가적 구체예에서, 충분한 길이의 시간은 약 45분이다.

추가적 구체예에서, 상기 해독 수단은 루시페레이스 분석이다. 추가적 구체예에서, 상기 루시페레이스 분석은 Perkin Elmer easyLite 분석이다.

추가적 구체예에서, 상기 해독은 형광 신호를 검출하는 기기상에서 수행된다. 추가적 구체예에서, 상기 기기는 Perkin Elmer Viewlux, Molecular Devices Acquest, 및 Molecular Devices Analyst로 구성된 군으로부터 선택된다.

결과를 아래의 표 1에 나타내었다.

표 1. 생물학적 활성

실시예 No.	IC ₅₀
	+는 $\leq 1\mu\text{M}$ 를 나타냄 -는 $> 1\mu\text{M}$ 를 나타냄
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

시험관 내 분석

<1457> **토끼에서 누선 염증-유도 건안(dry eye)**

<1458> 여기서 사용된 분석의 보다 자세한 기재는 문헌[Naglehout, TJ et al. 2005, "Preservation of Tear Film Integrity and Inhibition of Corneal Injury by Dexamethasone in a Rabbit Model of Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye," *J. Ocular Pharm. Ther.*, 21:2. 139-148]에서 발견되며, 여기서 온전히 기재된 바와 같이 공지된 내용은 참조에 의해 더해진다.

<1459> 건안 및 치료의 개시

<1460> 토끼(n=4/군)는 치료군으로 무작위로 선별되었으며 건안의 개시 하루 전에 시작하여 맥시텍스(maxidex) 비히클 또는 시험 약물과 함께 국소적으로 BID 투약되었다. 각각의 토끼는 셀린(saline) 또는 ConA(300 µg/30 µl)의 양쪽의 누선 주사를 투여받았으며 국소 눈 투여는 실험하는 동안 BID로 계속되었다.

<1461> 각막 염색

<1462> 건조는 환경 챔버(10-15% 습도/72°F)에 의식이 있는 토끼를 넣고 누선 주사후 1-2 시간에 시작되었다. 이러한 건조한 환경에서 72시간 동안 연속적으로 노출시킨 후, 동물을 마취시키고 봉합을 각 상부 및 하부 눈꺼풀에 위치시키고 각막/결막 컵을 형성하기 위해 들어올렸다. 메틸렌 블루 염료(1 mL, dH₂O에서 1%)를 3분간 컵에 첨가하고 과량은 200 mL BSS[®] 로의 세척에 의해 제거되었다. 반대편 눈은 다음에 같은 방법을 사용하여 염색하였다. 염색 공정 후 토끼를 즉시 안락사시킨 다음 눈을 절개하였다. 각막을 원형절제기로 분리시키고 9.5-mm 펀치의 각막을 2 mL 아세톤/포화된 소듐 설페이트(7:3, vol. / vol.)에 두었다. 추출한 염료의 흡수는 660 nm에서 검출되었다.

<1463> 눈물파괴시간 (TBUT)

<1464> TBUT는 치료된 동물의 분리된 군에서 정량하였다. TBUT는 막힌주머니로 5 µl의 소듐 형광물질을 주입하는 것에 의해 검출되었고 눈물막 내로 형광물질을 분산시키기 위해 눈꺼풀을 수동으로 깜빡였다. 슬릿 램프 관찰하에서, 눈은 열어두었고 그것으로 인해 하나 이상의 검은 반점 또는 줄무늬가 각막앞눈물막에서 나타나는 시간을 기록하였다. 토끼를 ConA 주사 3일 후 안락사시켰다.

<1465> NT로서 보고된 데이터는 시험되지 않은 실시예를 나타낸다.

<1466> **표 2. 생체 내 활성**

실시예 No.	시험된 퍼센트 농도에서의 활성						
	1 x 10 ⁻⁶	1 x 10 ⁻⁵	1 x 10 ⁻⁴	1 x 10 ⁻³	1 x 10 ⁻²	1 x 10 ⁻¹	1
1	NT	NT	NT	NT	비활성	비활성	비활성
5	Inactive	NT	비활성	NT	비활성	NT	NT
8	Inactive	NT	비활성	NT	비활성	NT	NT

<1467>

<1468> 상술한 기재로부터, 당업자는 본 발명의 필수적 특징을 쉽게 확인할 수 있으며, 이의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않은 채, 다양한 사용 및 조건에 적합하게 되도록 본 발명의 다양한 변화 및 변경을 만들 수 있다.