



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0040104  
(43) 공개일자 2014년04월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 205/04** (2006.01) **A61K 31/397** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7020884
- (22) 출원일자(국제) 2012년01월10일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년08월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/050297
- (87) 국제공개번호 WO 2012/098033  
 국제공개일자 2012년07월26일
- (30) 우선권주장  
 61/434,077 2011년01월19일 미국(US)
- (71) 출원인  
 갈라파고스 엔.브이.  
 벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/  
 에이3
- (72) 발명자  
 사니에르, 로우렌트, 레이몬드, 마우리스  
 프랑스 로메인빌 F-93230 가스통 루셀 에비뉴  
 102 갈라파고스 에스에이에스유  
 피조네로, 메티유, 라파엘  
 프랑스 로메인빌 F-93230 가스통 루셀 에비뉴  
 102 갈라파고스 에스에이에스유  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 한라특허법인

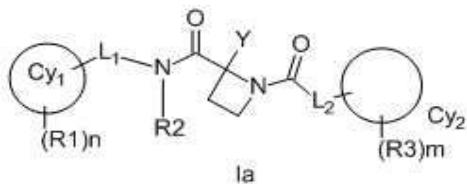
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 대사 및 염증 질병의 치료에 유용한 아제티딘 유도체

### (57) 요 약

하기 화학식 Ia를 갖는 화합물을 개시한다:

화학식 Ia



상기 화합물을 약학 조성물로서 제조할 수도 있으며, 이를 인간을 포함한 포유동물에서, 비제한적인 예로서 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 포함한 다양한 질환들의 예방 또는 치료에 사용할 수 있다.

(72) 발명자

트리발리아유, 니콜라스

프랑스 로메인빌 F-93230 가스통 루셀 에비뉴 102  
갈라파고스 에스에이에스유

반데그힌스테, 닉, 어니스트, 레네

벨기에 메헬렌 벨지움 위텔란 엘11/에이3 제너럴  
드 갈라파고스 엔브이

드 보스, 스티브, 일마, 조엘

벨기에 메헬렌 비-2800 위텔란 엘11/에이3 제너럴  
드 갈라파고스 엔브이]

---

브라이즈, 레지널드, 크리스토프, 사비어

벨기에 메헬렌 비-2800 위텔란 엘11/에이3 제너럴  
드 갈라파고스 엔브이

포울바익스-엘'브랄리, 크리스텔르, 도미니크

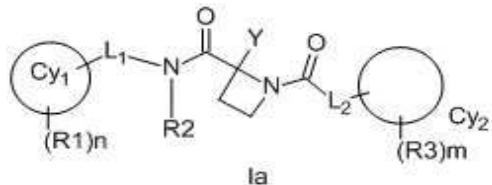
프랑스 로메인빌 F-93230 가스통 루셀 에비뉴 102  
갈라파고스 에스에이에스유

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

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

화학식 Ia



상기 식에서,

$L_1$ 은 단일 결합, 또는  $CR^aR^b$ 이고;

$L_2$ 는 단일 결합, 0,  $NR^e$  또는  $CR^cR^d$ 이고;

각각의  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  및  $R^d$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

$R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하거나; 또는

$R^c$  및  $R^d$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하고;

$R^e$ 는  $C_{1-4}$  알킬이고;

$Y$ 는

-플루오로, OH 및 폐닐( $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는

-하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{1-4}$  알케닐

이고;

각각의  $Cy_1$  및  $Cy_2$ 는 독립적으로  $C_{6-10}$  아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

각각의  $R^1$ 은 할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및  $C_{1-4}$  알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;

$R^2$ 는

-H,

-하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,

-하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬

이고,

$R^{2a}$ 는

- 할로,

-  $C_{1-6}$  알콕시,

- OH,

-  $C(=O)R^4$ ,

-  $S(O)_2R^4$ ,

- CN,

-  $NHC(=O)R^5$ ,

-  $NHSO_2R^5$ ,

- 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는

- 5 내지 6원 헤테로아릴(할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)

이고;

$R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  티오알콕시, 페닐(할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 및 CN 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;

$R^4$ 는

- OH,

-  $C_{1-6}$  알콕시,

- -N-결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),

-  $NR^{4a}R^{4b}$ , 또는

-  $NHSO_2R^{4c}$

이고;

각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-4}$  알킬(페닐(할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고;

$R^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;

$R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;

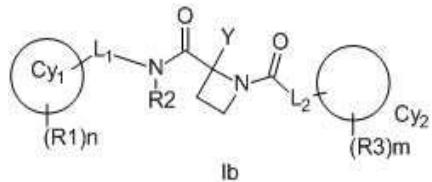
아래첨자 n 및 m은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

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

화학식 Ib



상기 식에서,

$L_1$ ,  $L_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Cy^1$ ,  $Cy^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $Y$ ,  $n$ , 및  $m$ 은 제 1 항에 개시된 바와 같다.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

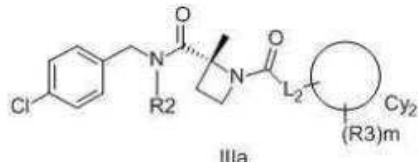
Y가 Me, Et, Pr, iPr 또는  $-CH_2-Ph$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 4

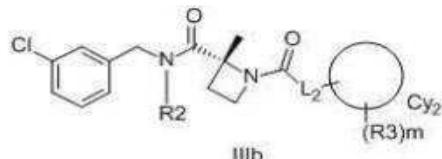
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 IIIa 또는 IIIb에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IIIa



화학식 IIIb



상기 식들에서,  $R^2$ ,  $L_2$ ,  $Cy_2$ ,  $R^3$  및  $m$ 은 제 1 항에 개시된 바와 같다.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가  $-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-COOH$ ,  $-(CH_2)_3-SO_2NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_3-SO_2NHMe$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

Cy<sub>2</sub>가 폐닐 또는 나프탈렌인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

Cy<sub>2</sub>가 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조퓨라닐, 벤조아이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴 또는 인돌릴인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

m이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서,

각각의 R<sup>3</sup> 그룹이 F, Cl, Br, Me, CF<sub>3</sub> 및 OMe 중에서 독립적으로 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

m이 0인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

L<sub>2</sub>가 단일 결합인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

L<sub>2</sub>가 -CH<sub>2</sub>-인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 13

제 1 항에 있어서,

4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산; 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물인 화합물.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서,

추가의 치료제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 16

약제로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 17

염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 제 14 항 또는 제 15 항에 따른 약학 조성물.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병과 관련된 G-단백질-결합된 수용체인 GPR43(FFAR2)를 길항하는 신규의 화합물에 관한 것이다.

[0002]

본 발명은 또한 상기 신규의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0003]

트라이글리세라이드 내 지방산(FA)은 복합 유기체 및 동물에서 주요 에너지 저장원이다. FA는 에너지 대사의 필수 성분인 것 이외에, 세포 내 및 세포 외(자가 분비 및 주변 분비) 및 전체 동물(내분비) 신호전달 과정에 관련된다. FA 대사의 장애는 다수의 만성적인 질환, 예를 들어 대사 증후군, 염증 질병 및 일부 암의 병인과 강한 관련이 있음이 점점 자명해지고 있다(문헌[Prentki et al., 2008, Endocrine Review, 29(6), 647-676]). FA 중에서, 단쇄 지방산(SCFA, 탄소 길이 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)은 주로 장에서 섬유질의 협기성 세균 발효 중 생산된다(문헌[Sellin et al., 1999, News. Physiol. Sci, 14, 58-64]). 단쇄 지방산(SCFA)은 GPR43(또한 FFAR2로서 공지됨)에 결합하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489]; [Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319]). GPR43 발현은 면역 세포, 적어도 비제한적으로 다형핵 백혈구(PMN), 정제된 호중구, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 정제된 단핵세포, 호산구, 및 B 림프구(문헌[Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489]; [Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319]; [Stoddart et al., 2008, Pharmacological Reviews, 60, 405-417]); 및 또한 염증 반응의 전파에 한 역할을 할 수도 있는 다른 조직들(예를 들어 장세포 또는 내피 세포)(문헌[Dass et al., 2007, Neurogastroenterol. Motil., 19:66-74]; [Karaki et al., 2006, Cell Tissue Res., 324/353-360])에서 입증되었다. 최근에, 단쇄 지방산(SCFA)은 염증 질환, 예를 들어 대장염, 관절염 및 친식의 발병에 GPR43-의존적인 방식으로 중심 역할을 하는 것으로 나타났다(문헌[K.M. Maslowski et al., 2009, Nature, 461, 1282-1287]; [C. Sina et al., 2009, The Journal of Immunology, 183:7514-7522]). GPR43 녹-아웃(KO) 마우스는 만성 텍스트란 나트륨 셀레이트(DSS)-유발된 대장염에 대해 보호되었다. 만성 DSS 모델에서, GPR43 KO 마우스는 침윤된 다형핵 백혈구(PMN)의 감소와 함께 야생형(WT) 마우스보다 덜 심한 결장 염증을 나타내었다. 과립구-특이성 MPO(마이엘로페옥시다제)의 활성뿐만 아니라 TNF $\alpha$  수준이 WT 결장에 비해 GPR43 KO 결장에서 감소되었다. SCFA는 시험관 내에서 단리된 호중구성 과립구 및 생체 내에서 염증을 일으킨 에어 파우치 모델 모두에서 호중구 이동을 유도하는 것으로 나타났다. GPR43 KO 단리된 호중구성 과립구는 SCFA에 대한 반응으로 이동 능력을 상실하였으며, 이는 GPR43의 핵심 작용이 호중구성 과립구임을 암시한다(문헌[(C. Sina et al., 2009, The Journal of Immunology, 183:7514-7522])].

[0004]

GPR43 KO 마우스는 고 지방식이(HFD)-유도된 비만 및 이상지질혈증으로부터 보호되었다(문헌[Bjursell et al., 2011, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 300:(11) E211-E220]). GPR43 KO 마우스는 WT 마우스에 비해 보다 높은 지방제외체질량 및 보다 낮은 체지방 질량을 나타내었다. 혈장 아디포넥틴 수준은 한배새끼 대조군에 비해 GPR43 KO 마우스에서 증가하였다. GPR43 KO 마우스의 간은 감소된 트라이글리세라이드 함량을 나타내었다. 더욱이, 인슐린 감도가, 경구 글루코스 허용성 시험에서 GPR43 KO 마우스가 보다 낮은 인슐린 수준, 그러나 정상 글루코스 수준을 나타내었으므로, GPR43 유전자 제거에 의해 개선되었다. 또한 WT 마우스에 비해 GPR43 KO 지방 조직 중 감소된 대식세포 함량은 HFD 유도된 지방 염증으로부터의 보호를 가리켰다. 최종적으로, GPR43 KO 마우스는 또한 HFD-유도된 고콜레스테롤혈증으로부터 보호되는 것으로 밝혀졌다. GPR43-결합 마우스에서

HFD 하에 관찰된 개선된 대사 프로파일은 적어도 부분적으로 에너지 지출의 증가에 의해 그럴듯하게 설명된다.

[0005] GPR43은 최근에 발암현상에 관련되었다(문헌[Hatanaka et al., 2010, *Cancer Sci.*, 101:54-59]). GPR43 발현(mRNA 및 단백질 모두)은 정상적인 소화관 조직에 비해 소화관 암조직에서 증가하였다. GPR43을 암호화하는 재조합 레트로바이러스에 의해 감염되고 아세테이트로 치료된 3T3 세포는 현저한 증식의 증가를 나타내었다. GPR43을 암호화하는 재조합 레트로바이러스에 의해 감염된 3T3 세포를 무흉선 누드 마우스에서 종양 형성에 대해 시험하였다. 종양 형성은, v-Ras를 암호화하는 재조합 레트로바이러스에 의해 감염된 3T3 세포와 유사하게(8/8 종양/주사), 그러나 빈 바이러스에 의해 감염된 3T3와 상반되게(0/8 종양/주사), 4 회의 주사에 대해 발생한 4 개의 종양에 의해 명백하였다.

### 선행기술문헌

- [0006] Prentki et al., 2008, *Endocrine Review*, 29(6), 647-676
- [0007] Sellin et al., 1999, *News. Physiol. Sci.*, 14, 58-64
- [0008] Le Pouls et al., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 28, 25481-25489
- [0009] Brown et al., 2003, *The Journal of Biological Chemistry*, 278, 13, 11312-11319
- [0010] Stoddart et al., 2008, *Pharmacological Reviews*, 60, 405-417
- [0011] Dass et al., 2007, *Neurogastroenterol. Motil.*, 19:66-74
- [0012] Karaki et al., 2006, *Cell Tissue Res.*, 324/353-360
- [0013] Maslowski et al., 2009, *Nature*, 461, 1282-1287
- [0014] Sina et al., 2009, *The Journal of Immunology*, 183:7514-7522
- [0015] Bjursel et al., 2010, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* in press
- [0016] Hatanaka et al., 2010, *Cancer Sci.*, 101: 54-59
- [0017] Bjursel et al., 2010, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, in press
- [0018] Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
- [0019] Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- [0020] T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991
- [0021] EP101004
- [0022] Lee et al., *Tetrahedron*, 1995, 4909-4922
- [0023] Turner et al. A., *J. Org. Chem.* 1983, 3401-3408
- [0024] WO2009/104155 A1
- [0025] Rao et al., *Tetrahedron Letters*, 1983 5023 - 5024
- [0026] McGinnity et al. *Drug Metabolism 및 Disposition* 2008, 32, 11, 1247

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0027] 본 발명은 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/ 또는 증식성 질병과 관련된 G-단백질-결합된 수용체인 GPR43(FFAR2)를 길항하는 신규의 화합물에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명은 또한 상기 신규의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로

써 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

### 과제의 해결 수단

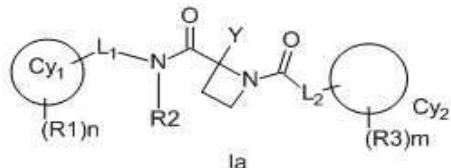
[0029] 따라서, 본 발명은 신규의 화합물, 그의 제조 방법, 및 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서 그의 용도를 제공한다.

[0030] 발명의 요약

[0031] 본 발명은 GPR43을 길항하고 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료에 잠재적으로 유용한 신규의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0032] 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 Ia를 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0033] [화학식 Ia]



[0034]

[0035] 상기 식에서,

[0036] L<sub>1</sub>은 단일 결합, 또는 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;

[0037] L<sub>2</sub>는 단일 결합, O, NR<sup>e</sup> 또는 CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고;

[0038] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

[0039] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하거나; 또는

[0040] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하고;

[0041] R<sup>e</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0042] Y는

[0043] -플루오로, OH 및 폐닐(C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는

[0044] -하나의 이중 결합을 포함하는 C<sub>1-4</sub> 알케닐

[0045] 이고;

[0046] 각각의 Cy<sub>1</sub> 및 Cy<sub>2</sub>는 독립적으로 C<sub>6-10</sub> 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0047] 각각의 R<sup>1</sup>은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;

- [0048]  $R^2$ 는
- [0049] -H,
- [0050] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0051] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬
- [0052] 이고,
- [0053]  $R^{2a}$ 는
- [0054] -할로,
- [0055] - $C_{1-6}$  알콕시,
- [0056] -OH,
- [0057] - $C(=O)R^4$ ,
- [0058] - $S(O)_2R^4$ ,
- [0059] -CN,
- [0060] - $NHC(=O)R^5$ ,
- [0061] - $NHSO_2R^5$ ,
- [0062] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는
- [0063] -5 내지 6원 헤테로아릴(할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0064] 이고;
- [0065]  $R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(할로 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  티오알콕시, 페닐(할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 및 CN 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0066]  $R^4$ 는
- [0067] -OH,
- [0068] - $C_{1-6}$  알콕시,
- [0069] - -N-결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),
- [0070] - $NR^{4a}R^{4b}$ , 또는
- [0071] - $NHSO_2R^{4c}$
- [0072] 이고;
- [0073] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-4}$  알킬(페닐(할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된

하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고;

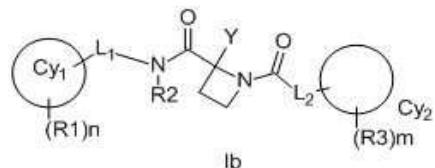
[0074]  $R^{4c}$ 는 폐닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;

[0075]  $R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 폐닐이고;

[0076] 아래첨자 n 및 m은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.

[0077] 본 발명의 추가의 태양에서, 하기 화학식 Ib를 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[화학식 Ib]



[0079]

[0080] 상기 식에서,

[0081]  $L_1$ 은 단일 결합, 또는  $CR^aR^b$ 이고;

[0082]  $L_2$ 는 단일 결합, 0,  $NR^e$  또는  $CR^cR^d$ 이고;

[0083] 각각의  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  및  $R^d$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

[0084]  $R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하거나; 또는

[0085]  $R^c$  및  $R^d$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하고;

[0086]  $R^e$ 는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0087] Y는 플루오로, OH 및 폐닐( $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0088] 각각의  $Cy_1$  및  $Cy_2$ 는 독립적으로  $C_{6-10}$  아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0089] 각각의  $R^1$ 은 할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및  $C_{1-4}$  알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;

[0090]  $R^2$ 는

[0091]  $-H$ ,

[0092] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,

[0093] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬

[0094] 이고,

[0095]  $R^{2a}$ 는

- [0096] -할로,
- [0097]  $-C_{1-6}OH$ ,
- [0098]  $-OH$ ,
- [0099]  $-C(=O)R^4$ ,
- [0100]  $-S(O)R^4$ ,
- [0101]  $-CN$ ,
- [0102]  $-NHC(=O)R^5$ ,
- [0103]  $-NHSO_2R^5$ ,
- [0104] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}OH$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는  
-5 내지 6원 헤테로아릴(할로,  $OH$ ,  $C_{1-4}OH$  알콕시 및  $C_{1-4}OH$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0105] 이고;
- [0107]  $R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}OH$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}OH$  알콕시(할로 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 페닐(할로,  $C_{1-4}OH$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}OH$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}OH$  알콕시 및  $CN$  중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0108]  $R^4$ 는
- [0109]  $-OH$ ,
- [0110]  $-C_{1-6}OH$ ,
- [0111] -  $-N$ -결합된 5 내지 7원 헤�테로사이클로알킬( $C_{1-6}OH$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),
- [0112]  $-NR^{4a}R^{4b}$ , 또는
- [0113]  $-NHSO_2R^{4c}$
- [0114] 이고;
- [0115] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_{1-4}OH$  알킬(페닐(할로,  $CN$ ,  $C_{1-6}OH$  알킬 및  $C_{1-6}OH$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고;
- [0116]  $R^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤�테로아릴, 5 내지 6원 헤�테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}OH$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}OH$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;
- [0117]  $R^5$ 는  $C_{1-4}OH$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;
- [0118] 아래첨자  $n$  및  $m$ 은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0119] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 더욱이, 본 발명에 개시된 약학 조성물 및 치료 방법에 유용한 본 발명의 화합물은 제조 및 사용 시

약학적으로 허용 가능하다. 본 발명의 상기 태양에서, 상기 약학 조성물은 본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 추가의 활성 성분들을 추가로 포함할 수 있다.

[0120] 본 발명의 또 다른 태양에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 신규의 화합물을 제공한다.

[0121] 본 발명의 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 나열된 병들 중의 병, 및 특히 이상 GPR43 활성 및/또는 이상 GPR43 발현 및/또는 GPR43의 분포와 관련될 수도 있는 바와 같은 병, 예를 들어 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병에 민감하거나 상기 병에 걸린 포유동물의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함한다.

[0122] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 나열된 병들 중의 병, 및 특히 이상 GPR43 활성 및/또는 이상 GPR43 발현 및/또는 GPR43의 분포와 관련될 수도 있는 바와 같은 병, 예를 들어 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병에 민감하거나 상기 병에 걸린 포유동물의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 본 발명에 개시된 약학 조성물들 중 하나 이상을 투여함을 포함한다.

[0123] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명에 개시된 전형적인 합성 프로토콜 및 경로로 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 방법을 제공한다.

[0124] 따라서, 본 발명의 주목적은 GPR43의 활성을 변형시킬 수 있고 따라서 원인으로서 관련될 수도 있는 임의의 병을 예방하거나 치료할 수 있는 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.

[0125] 본 발명의 추가의 목적은 GPR43의 활성 및/또는 발현 및/또는 분포와 원인으로서 관련될 수도 있는 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병과 같은 병 또는 질병 또는 이의 증상을 치료하거나 경감시키기 위해서 본 발명의 화합물을 제공하는 것이다.

[0126] 본 발명의 더욱 추가의 목적은 이상 GPR43 활성 및/또는 이상 GPR43 발현 및/또는 GPR43의 분포와 관련된 질병, 예를 들어 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 포함한, 다양한 질병 상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0127] 다른 목적 및 이점들은 이어지는 상세한 설명을 고려하여 당해 분야의 숙련가들에게 자명해질 것이다.

### 발명의 효과

[0128] 본 발명은 신규의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 정의

[0130] 하기의 용어들은 하기에 함께 제공된 의미를 갖도록 되어 있으며 본 발명의 명세 및 의도된 범위를 이해하는데 유용하다.

[0131] 화합물, 상기와 같은 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 상기와 같은 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수도 있는 본 발명을 개시하는 경우, 하기의 용어들(존재하는 경우)은 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 하기에 정의된 부분들 중 어느 하나는, 본 발명에서 개시되는 경우, 다양한 치환체들에 의해 치환될 수 있으며 각각의 정의를, 상기와 같이 대체된 부분을 하기에 나타내는 바와 같은 그들의 범위 내에 포함시키고자 함은 물론이다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된"이란 용어는 하기에 나타낸 바와 같이 정의되는 것이다. '그룹' 및 '라디칼'이란 용어들은 본 발명에 사용될 때 호환 가능한 것으로 간주될 수 있음을 또한 물론이다.

[0132] '하나의'란 관사는 본 발명에서 상기 관사의 문법적 목적에 중 하나 또는 하나보다 많음(즉 하나 이상)을 지칭 할 수 있다. 예로서 '하나의 유사체'는 하나의 유사체 또는 하나보다 많은 유사체를 의미한다.

[0133] '알킬'은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬 그룹은 1 내지 6 개의 탄소 원자 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 분지된은 하나 이상의 알킬 그룹, 예를 들어 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 쇄에 결합됨을 의미한다. 특정한 알킬 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 아

이소프로필, n-부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, n-헥실, 및 1,2-다이메틸부틸이다. 특정한 알킬 그룹은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0134] '알콕시'는 그룹 0-알킬을 지칭하며 여기에서 상기 알킬 그룹은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 특히 알콕시는  $-O-C_1-C_6$  알킬을 지칭한다. 특정 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 아이소프로포록시, n-부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2-다이메틸부톡시이다. 특정한 알콕시 그룹은 저급 알콕시, 즉 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시이다. 추가의 특정한 알콕시 그룹은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0135] '아미노'는 라디칼  $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0136] '아릴'은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1가 방향족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 특히 아릴은 명시된 고리 구성원의 수를 포함하는 모노-사이클릭 또는 폴리-사이클릭 방향족 고리 구조를 지칭한다. 특정한 아릴 그룹은 6 내지 10 개의 고리 구성원을 갖는다. 상기 아릴 그룹이 모노사이클릭 고리 시스템인 경우, 상기 그룹은 우선적으로는 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 특히 아릴 그룹은 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다.

[0137] '카바모일 또는 아미도'는 라디칼  $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.

[0138] '카복시'는 라디칼  $-C(O)OH$ 를 지칭한다.

[0139] '사이클로알킬'은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 사이클릭 비-방향족 하이드로카빌 그룹을 지칭한다. 특정한 사이클로알킬 그룹은 3 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는다. 상기와 같은 사이클로알킬 그룹은 예로서 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

[0140] '시아노'는 라디칼  $-CN$ 을 지칭한다.

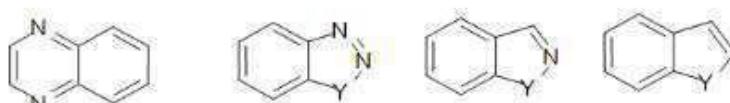
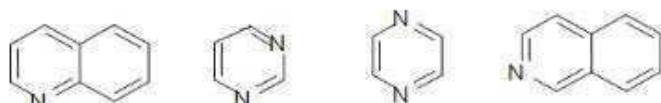
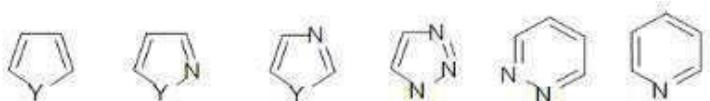
[0141] '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 요오도(I)를 지칭한다. 특정한 할로 그룹은 플루오로 또는 클로로이다.

[0142] '헤테로'는 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 그룹을 개시하는데 사용되는 경우, 상기 화합물 또는 그룹 중의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체되었음을 의미한다. 헤테로를 1 내지 5, 및 특히 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 상술한 하이드로카빌 그룹들 중 어느 하나, 예를 들어 알킬, 예를 들어 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예를 들어 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 예를 들어 헤�테로아릴 등에 적용할 수 있다.

[0143] '헤테로아릴'은 하나 이상의 헤테로원자 및 명시된 고리 구성원의 수를 포함하는 모노-사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 고리 구조를 의미한다. 특정한 헤�테로아릴 그룹은 5 내지 10 개의 고리 구성원, 또는 5 내지 6 개의 고리 구성원을 갖는다. 상기 헤�테로아릴 그룹은 예를 들어 축합된 5 및 6원 고리 또는 2 개의 축합된 6원 고리로부터, 또는 추가의 예로서 2 개의 축합된 5원 고리로부터 형성된 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 4 개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 상기 헤�테로아릴 고리는 4 개 이하의 헤�테로원자, 보다 전형적으로는 3 개 이하의 헤�테로원자, 보다 대개는 2 개 이하, 예를 들어 단일 헤�테로원자를 함유할 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 헤�테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 상기 헤�테로아릴 고리 중 질소 원자는, 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성이거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 상기 헤�테로아릴 그룹 중에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 상기 고리의 임의의 아미노 그룹 치환체를 포함하여, 5 미만일 것이다. 5원 모노사이클릭 헤�테로아릴 그룹의 예는 비제한적으로 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 퓨라잔, 옥사졸, 옥사다이아졸, 옥사트라이아졸, 아이속사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 피라졸, 트라이아졸 및 테트라졸 그룹을 포함한다. 6원 모노사이클릭 헤�테로아릴 그룹의 예는 비제한적으로 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트라이아진을 포함한다. 또 다른 5원 고리에 축합된 5원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤�테로아릴 그룹의 특정한 예는 비제한적으로 이미다조티아졸 및 이미다조이미다졸을 포함한다. 5원 고리에 축합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤�테로아릴 그룹의 특정 예는 비제한적으로 벤즈퓨란, 벤즈티오펜, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 아이소벤즈옥사졸, 벤즈아이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈아이소티아졸, 아이소벤조퓨란, 인돌, 아이소인돌, 아이소인돌론, 인돌리진, 인돌린, 아이소인돌린, 퓨린(예를 들어 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘, 트라이아졸로피리미딘, 벤조다이옥솔 및 피라졸로피리딘 그룹을 포함한다. 2 개의 축합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤�테로아릴 그룹의 특정한 예는 비제한

적으로 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 크로멘, 아이소크로멘, 크로만, 아이소크로만, 벤조다이옥산, 퀴놀리진, 벤즈옥사진, 벤조다이아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘 그룹을 포함한다. 특정한 헤테로아릴 그룹은 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조퓨란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 및 피라진으로부터 유도된 것들이다.

[0144] 전형적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:

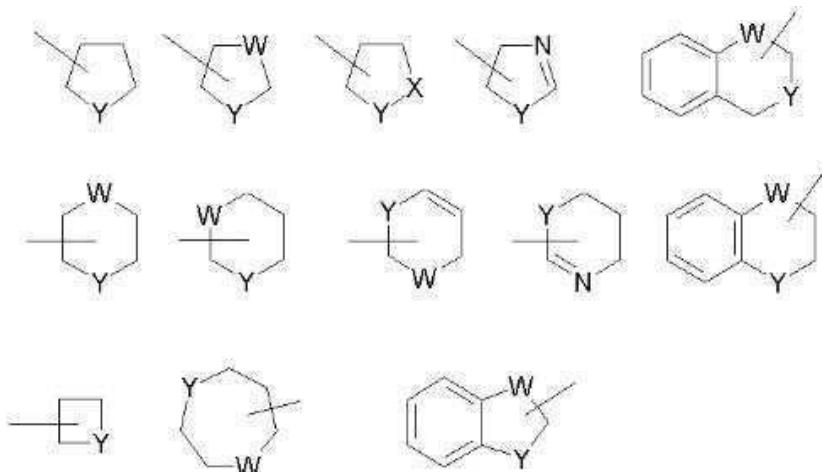


[0145]

[0146] 상기에서, 각각의 Y는  $>\text{C}=\text{O}$ , N, O 및 S 중에서 선택된다.

[0147]

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



[0148]

[0149]

상기에서, 각각의 W는  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$  및  $\text{S}$  중에서 선택되고; 각각의 Y는  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{SO}_2$  및  $\text{S}$  중에서 선택된다.

[0150]

'하이드록시'는 라디칼  $-\text{OH}$ 를 지칭한다.

[0151]

'나이트로'는 라디칼  $-\text{NO}_2$ 를 지칭한다.

[0152]

'치환된'은 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 치환체(들)로 치환된 그룹을 지칭한다.

[0153]

'티올'은 그룹  $-\text{SH}$ 를 지칭한다.

[0154]

'티오알콕시'는 그룹  $-\text{SR}^{10}$ 을 지칭하고, 여기에서  $\text{R}^{10}$ 은 명시된 탄소 원자의 수를 갖는 알킬 그룹이다. 특정한 티오알콕시 그룹은  $\text{R}^{10}$ 이  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬인 경우이다. 특정한 알콕시 그룹은 티오메톡시, 티오에톡시, n-티오프로포시, 티오아이소프로포시, n-티오부톡시, 3급-티오부톡시, 2급-티오부톡시, n-티오펜톡시, n-티오헥속시, 및 1,2-다이메틸티오부톡시이다. 특정한 티오알콕시 그룹은 저급 티오알콕시, 즉 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 티오알콕시이다. 추가의 특정한 티오알콕시 그룹은 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0155]

본 발명에 사용된 바와 같이, '하나 이상으로 치환된'이란 용어는 1 내지 4 개의 치환체를 지칭한다. 하나의 실시태양에서 상기는 1 내지 3 개의 치환체를 지칭한다. 추가의 실시태양에서 상기는 1 또는 2 개의 치환체를 지칭한다. 더욱 추가의 실시태양에서 상기는 하나의 치환체를 지칭한다.

[0156]

유기 합성 분야의 통상적인 숙련가는 안정한, 화학적으로 가능한 헤테로사이클릭 고리 중의 헤테로원자의 최대 수는, 상기 고리가 방향족이든 비방향족이든 간에, 상기 고리의 크기, 불포화도 및 상기 헤테로원자의 원자가에 의해 결정됨을 알 것이다. 일반적으로, 헤테로사이클릭 고리는 상기 헤테로방향족 고리가 화학적으로 가능하고 안정한 한 1 내지 4 개의 헤테로원자를 가질 수 있다.

[0157]

'약학적으로 허용 가능한'은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외 국가의 해당 당국에 의해 승인되거나 승인 가능함, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에의 사용에 대해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열됨을 의미한다.

[0158]

'약학적으로 허용 가능한 염'은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 목적하는 약물학적 활성을 갖는 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 상기와 같은 염은 무독성이며 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 상기와 같은 염은 (1) 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성된 산 부가염; 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 퓨마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 카포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나; 또는 유기 염기, 예를 들어 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, N-메틸글루카민 등과

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

[0159] '약학적으로 허용 가능한 비히클'은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0160] '전구약물'은, 절단 가능한 그룹을 가지며 가용매분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 되는, 본 발명 화합물의 유도체를 포함한 화합물을 지칭한다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스터 유도체 등, N-알킬모폴린 에스터 등을 포함한다.

[0161] '용매화물'은 용매와, 대개는 가용매분해 반응에 의해 회합되는 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물을 예를 들어 결정성 형태로 제조할 수 있으며 용매화 또는 수화시킬 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물을 모두 추가로 포함한다. 몇몇 예에서, 상기 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 상기 결정성 고체의 결정 격자 중에 통합된 경우 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 전형적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0162] '환자'는 인간을 포함한다. '인간', '환자' 및 '피설험자'란 용어들은 본 발명에서 호환적으로 사용된다.

[0163] '치료 유효량'은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여 시, 상기 질병에 대해 상기와 같은 치료를 수행하기에 충분한 본 발명 화합물의 양을 의미한다. '치료 유효량'은 상기 화합물, 상기 질병 및 그의 중증도, 및 치료하려는 환자의 연령, 체중 등에 따라 변할 수 있다.

[0164] '예방하는' 또는 '예방'은 질병 또는 질환을 얻거나 상기가 발병할 위험을 감소시킴, 즉 질병 유발제에 노출되거나 또는 질병 개시에 앞서 상기 질병의 소인이 있을 수 있는 환자에게서 상기 질병의 임상적인 증상을 중 하나 이상이 발생하지 않게 함을 지칭한다.

[0165] '예방학'이란 용어는 '예방'과 관련되며, 질병의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 조치 또는 시술을 지칭한다. 예방학적 조치의 비제한적인 예는 백신의 투여; 예를 들어 고정화에 기인하여 혈전증의 위험이 있는 입원 환자에 대한 저 분자량 혜파린의 투여; 및 말라리아가 풍토병이거나 또는 말라리아와 접촉할 위험성이 높은 지리학적 지역의 방문에 앞서 항-말라리아제, 예를 들어 클로로퀸의 투여를 포함할 수 있다.

[0166] 하나의 실시태양에서, 임의의 질병 또는 질환을 '치료하는' 또는 '치료'는 상기 질병 또는 질환을 개선시킴(즉 상기 질병을 억제하거나 상기 질병의 임상적 증상을 중 하나 이상의 정후, 정도 또는 중증도를 감소시킴)을 지칭한다. 또 다른 실시태양에서 '치료하는' 또는 '치료'는 환자가 알아차릴 수 없는 하나 이상의 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 더욱 또 다른 실시태양에서, '치료하는' 또는 '치료'는 상기 질병 또는 질환을 물리적으로(예를 들어 알아차릴 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어 물리적 매개변수의 안정화), 또는 이들 둘 다에 의해 완화시킴을 지칭한다. 추가의 실시태양에서, "치료하는" 또는 "치료"는 상기 질병의 진행을 늦춤에 관한 것이다.

[0167] 본 발명에 사용된 바와 같이 '염증 질환(들)'은 류마티스성 관절염, 골관절염, 아동 특발성 관절염, 건선, 통풍, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식, 비염), 염증성 장 질환(예를 들어 크론병, 궤양성 대장염), 내독소-구동된 질병 상태(예를 들어 우회술 후 합병증 또는 예를 들어 만성 심부전에 기여하는 만성 내독소 상태), 및 연골 관련된 질병, 예를 들어 관절 질병을 포함하는 질환들의 그룹을 지칭한다. 특히 상기 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식) 및 염증성 장 질병을 지칭한다.

[0168] 본 발명에 사용된 바와 같이, '감염성 질병'이란 용어는 세균 감염성 질병을 지칭하며 비제한적으로 폐혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 종을 수반하는 다른 감염을 포함한다.

[0169] 본 발명에 사용된 바와 같이 '자가면역 질병(들)'은 폐쇄성 기도 질병(COPD(만성 폐쇄성 폐 질병)과 같은 질환 포함), 천식(예를 들어 내인성 천식, 외인성 천식, 면지 천식, 소아 천식), 특히 만성 또는 고질성 천식(예를

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

[0170] 본 발명에 사용된 바와 같이, '면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병'이란 용어는 재발 및 오래가는 바이러스 및 세균 감염과 같은 증상, 및 느린 회복을 갖는 질환을 포함한다. 다른 눈에 보이지 않는 증상은 장 또는 신체 전체를 통해 기생충, 흐모 및 나쁜 세균을 죽이지 못하는 것일 수 있다.

[0171] 본 발명에 사용된 바와 같이 '심대사 질환'이란 용어는 신체 대사를 촉발하는 내부 신체 화학의 질병 또는 질환을 지칭한다. 상기 대사 질환이란 용어는 대개 신체 샘과 호르몬 간의 상호작용을 지칭하는 호르몬 질환 또는 내분비 질환은 포함하지 않으며, 비제한적으로 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 비만, 대사 증후군, 죽상동맥경화증, II형 당뇨병, 전-당뇨병, 인슐린 내성, 심장병, 발작, 고혈압, 혈관 주위 질병을 포함한다.

[0172] 본 발명에 사용된 바와 같이 '증식성 질병(들)'은 암, 골수증식성 질환(예를 들어 진성적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 골수섬유증), 백혈병, 다발성 골수종, 건선, 재협착증, 경화성 피부염 또는 섬유증과 같은 질환을 지칭한다. 특히 상기 용어는 암, 백혈병, 다발성 골수종 및 건선을 지칭한다.

[0173] 본 발명에 사용된 바와 같이 '암'이란 용어는 피부 또는 신체 기관, 예를 들어 비제한적으로 유방, 전립선, 폐, 신장, 췌장, 위 또는 장에서 세포의 악성 또는 양성 성장을 지칭한다. 암은 인접한 조직 내로 침투하고 먼 기관, 예를 들어 뼈, 간, 폐 또는 뇌로 확산하는(전이) 경향이 있다. 본 발명에 사용된 바와 같이 상기 암이란 용어는 전이성 종양 세포 유형, 예를 들어 비제한적으로 흑색종, 림프종, 백혈병, 섬유육종, 횡문근육종 및 성상세포종, 및 조직 암종의 유형, 예를 들어 비제한적으로 결장직장암, 전립선암, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 신장암, 위암, 교모세포종, 원발성 간암, 난소암, 전립선암 및 자궁 평활근육종을 모두 포함한다.

[0174] 본 발명에 사용된 바와 같이, '백혈병'이란 용어는 혈액 및 혈액 형성 기관의 신생물 질병을 지칭한다. 상기와 같은 질병은 골수 및 면역계 기능이상을 유발할 수 있으며, 이는 숙주를 감염 및 출혈에 고도로 민감하게 만든다. 특히 상기 백혈병이란 용어는 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 지칭한다.

[0175] 본 발명에 사용된 바와 같이 '퇴행성 질환'은 병든 조직 또는 기관의 기능 또는 구조가, 통상적인 신체 내구력에 기인하든지 또는 생활양식 선택, 예를 들어 운동 또는 식사 습관에 기인하든지 간에, 점차적으로 열화되는 질병을 지칭한다. 퇴행성 질환은 예를 들어 비제한적으로 근위축성 측삭 경화증(ALS), 또는 루게릭병, 알쓰하이머병, 파킨슨병, 다계통 위축증, 니만 꽉병, 죽상동맥경화증, 진행성 핵상마비, 암, 태이새크스병, 당뇨병, 심장병, 원추각막, 염증성 장 질병(IBD), 건선, 골관절염, 골다공증, 류마티스성 관절염, 헌팅تون병, 또는 만성 외상성 뇌병증을 포함한다. 특히, 본 발명에서 '퇴행성 질환'이란 용어는 당뇨병 염증성 장 질병(IBD), 골관절염, 골다공증 또는 류마티스성 관절염을 지칭한다.

[0176] '본 발명의 화합물(들)' 및 동등한 표현들은 본 발명에 개시된 바와 같은 화학식(들)의 화합물을 포함함을 의미하며, 상기 표현은 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물, 및 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함한다. 유사하게, 중간체에 대한 언급은, 상기 중간체 자체의 청구 여부에 관계 없이, 상기 중간체의 염, 용매화물(문맥상 그렇게 허용되는 경우)을 포함함을 의미한다.

[0177] 본 발명에서 범위를 언급하는 경우, 예를 들어 비제한적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬의 경우, 범위의 인용은 상기 범위의 각 구성원들을 나타내는 것으로 간주해야 한다.

[0178] 본 발명 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 모두의 활성을 갖지만, 산 민감성 형태로 종종, 포유동물 유기체에 대한 용해도, 조직 적합성 또는 지연된 방출의 이점을 제공한다(문헌[Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985]). 전구약물은 당해 분야의 숙련가에게 널리 공지된 산 유도체, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스터, 또는 모 산 화합물과 치환되거나 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아미드, 또는 산 무수물 또는 혼합된 무수물을 포함한다. 본 발명의 화합물 상에 매달린 산성 그룹으로부터 유도된 간단한 지방족 또는 방향족 에스터, 아미드 및 무수물이 특히 유용한 전구약물이다. 일부의 경우에 이중 에스터 유형의 전구약물, 예를 들어 (아실옥시)알킬 에스터 또는 ((알콕시카

보닐)옥시)알킬에스터를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 상기와 같은 전구약물은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 및 치환되거나 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 본 발명 화합물의 에스터이다.

[0179] 본 발명에 사용된 바와 같이, '동위원소 변체'란 용어는 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 상기와 같은 화합물을 지칭한다. 예를 들어 화합물의 '동위원소 변체'는 하나 이상의 비-방사성 동위원소, 예를 들어 중소수(<sup>2</sup>H 또는 D), 탄소-13(<sup>13</sup>C), 질소-15(<sup>15</sup>N) 등을 함유할 수 있다. 상기와 같은 동위원소 치환이 이루어지는 화합물에서, 하기의 원자들(존재하는 경우)은 다양할 수 있으며, 따라서 예를 들어 임의의 수소는 <sup>2</sup>H/D일 수 있거나, 임의의 탄소는 <sup>13</sup>C일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 <sup>15</sup>N일 수 있고, 상기와 같은 원자의 존재 및 위치는 당해 분야의 기술 내에서 측정될 수 있음을 알 것이다. 마찬가지로, 본 발명은, 예를 들어 생성되는 화합물을 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용할 수 있는 경우, 방사성동위원소를 갖는 동위원소 변체의 제조를 포함할 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중소수, 즉 <sup>3</sup>H 및 탄소-14, 즉 <sup>14</sup>C가 그들의 통합 용이성 및 편리한 검출 수단에 비추어 상기 목적에 특히 유용하다. 더욱이, 양전자 방출 동위원소, 예를 들어 <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O 및 <sup>13</sup>N으로 치환된 화합물을 제조할 수 있으며, 이는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 것이다.

[0180] 본 발명에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변체는, 방사성이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0181] 동일한 문자식을 갖지만 원자들의 결합 성질 또는 순서 또는 상기 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물을 '이성체'라 칭함을 또한 알아야 한다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성체를 '입체이성체'라 칭한다.

[0182] 서로 거울상이 아닌 입체이성체를 '부분입체이성체'라 칭하며 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 이성체를 '거울상 이성체'라 칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4 개의 상이한 그룹에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상 이성체가 가능하다. 거울상 이성체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 이는 칸과 프레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-서열화 법칙에 의해서 또는 문자가 편광면을 회전하는 방식에 의해 개시되고 우회전성 또는 좌회전성(즉 각각 (+) 또는 (-)-이성체)으로 표시된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 같은 비율의 거울상 이성체를 함유하는 혼합물을 '라세미 혼합물'이라 칭한다.

[0183] '토오토머'는 특정한 화합물 구조의 상호전환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 2 개의 구조는 π 전자 및 원자(대개는 H)의 이동을 통해 평형으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 토오토머이다. 토오토머화의 또 다른 예는 산 또는 염기에 의한 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐나이트로메탄의 산- 및 질소-형태이다.

[0184] 토오토머 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물 활성의 획득에 적합할 수 있다.

[0185] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 상기와 같은 화합물은 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성체로서 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다.

[0186] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에서 특정 화합물의 기술 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성체 및 이들의 라세미 또는 다른 혼합물 모두를 포함함을 의미한다. 입체이성체의 입체화학의 결정 및 분리를 위한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

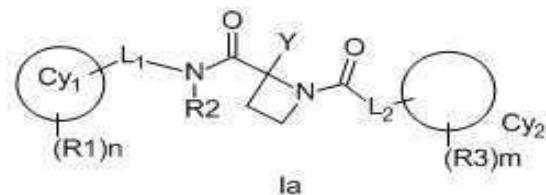
## 화합물

[0188] 본 발명은 GPR43을 길항하고 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료에 잠재적으로 유용한 신규의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 본 발명의 화합물을 투여함으로써 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병을 포함하는 질병들을 치료하는 방법을 제공한다.

[0189] 본 발명의 첫 번째 태양에서, 하기 화학식 Ia를 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0190]

화학식 Ia



[0191]

상기 식에서,

[0192]

L<sub>1</sub>은 단일 결합, 또는 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;

[0193]

L<sub>2</sub>는 단일 결합, O, NR<sup>e</sup> 또는 CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고;

[0194]

각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

[0195]

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하거나; 또는

[0196]

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하고;

[0197]

R<sup>e</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0198]

Y는

[0199]

-플루오로, OH 및 폐닐(C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는

[0200]

-하나의 이중 결합을 포함하는 C<sub>1-4</sub> 알케닐

[0201]

이고;

[0202]

각각의 Cy<sub>1</sub> 및 Cy<sub>2</sub>는 독립적으로 C<sub>6-10</sub> 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0203]

각각의 R<sup>1</sup>은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;

[0204]

R<sup>2</sup>는

[0205]

-H,

[0206]

-하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,

[0207]

-하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬

[0208]

이고,

[0209]

R<sup>2a</sup>는

[0210]

-할로,

[0211]

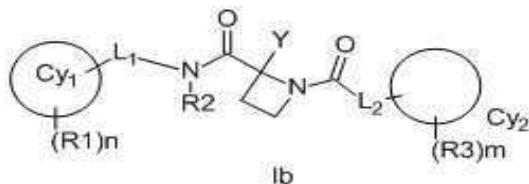
-C<sub>1-6</sub> 알콕시,

[0212]

-OH,

- [0214]  $-C(=O)R^4$ ,
- [0215]  $-S(O)_2R^4$ ,
- [0216]  $-CN$ ,
- [0217]  $-NHC(=O)R^5$ ,
- [0218]  $-NHSO_2R^5$ ,
- [0219] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는
- [0220] -5 내지 6원 헤테로아릴(할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0221] 이고;
- [0222]  $R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(할로 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  티오알콕시, 페닐(할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 및 CN 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0223]  $R^4$ 는
- [0224]  $-OH$ ,
- [0225]  $-C_{1-6}$  알콕시,
- [0226] -  $-N$ -결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),
- [0227]  $-NR^{4a}R^{4b}$ , 또는
- [0228]  $-NHSO_2R^{4c}$
- [0229] 이고;
- [0230] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-4}$  알킬(페닐(할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고;
- [0231]  $R^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;
- [0232]  $R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;
- [0233] 아래첨자 n 및 m은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0234] 본 발명의 추가의 태양에서, 하기 화학식 Ib를 갖는 본 발명의 화합물을 제공한다:

[0235] 화학식 Ib



[0236]

[0237] 상기 식에서,

[0238] L<sub>1</sub>은 단일 결합, 또는 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고;[0239] L<sub>2</sub>는 단일 결합, O, NR<sup>e</sup> 또는 CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고;[0240] 각각의 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는[0241] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하거나; 또는[0242] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>가 이들이 결합된 탄소와 함께 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬을 형성하고;[0243] R<sup>e</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;[0244] Y는 플루오로, OH 및 페닐(C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;[0245] 각각의 Cy<sub>1</sub> 및 Cy<sub>2</sub>는 독립적으로 C<sub>6-10</sub> 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;[0246] 각각의 R<sup>1</sup>은 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;[0247] R<sup>2</sup>는

[0248] -H,

[0249] -하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬,[0250] -하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬

[0251] 이고,

[0252] R<sup>2a</sup>는

[0253] -할로,

[0254] -C<sub>1-6</sub> 알콕시,

[0255] -OH,

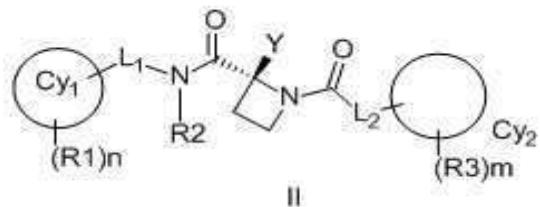
[0256] -C(=O)R<sup>4</sup>,[0257] -S(O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,

[0258] -CN,

- [0259]  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^5$ ,
- [0260]  $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ ,
- [0261] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는
- [0262] -5 내지 6원 헤테로아릴(할로, OH,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시 및  $\text{C}_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0263] 이고;
- [0264]  $\text{R}^3$ 은 할로,  $\text{C}_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $\text{C}_{1-6}$  알콕시(할로 및 페닐 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 페닐(할로,  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $\text{C}_{1-4}$  알콕시,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$  알콕시 및 CN 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0265]  $\text{R}^4$ 는
- [0266] -OH,
- [0267]  $-\text{C}_{1-6}$  알콕시,
- [0268] -N-결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $\text{C}_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),
- [0269]  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ , 또는
- [0270]  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{4c}$
- [0271] 이고;
- [0272] 각각의  $\text{R}^{4a}$  및  $\text{R}^{4b}$ 는 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-4}$  알킬(페닐(할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $\text{C}_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬이고;
- [0273]  $\text{R}^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $\text{C}_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;
- [0274]  $\text{R}^5$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;
- [0275] 아래첨자 n 및 m은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0276] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $\text{L}_2$ 가 단일 결합,  $\text{NR}^e$  또는  $\text{NR}^c\text{R}^d$ 인 화학식 Ia 또는 Ib에 따른다.
- [0277] 하나의 실시태양에서, 화학식 Ia 또는 Ib에 따른 화합물은 하기 화학식 II에 따른다:

[0278]

[화학식 II]



[0279]

[0280]

상기 식에서,

[0281]

L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Cy<sup>1</sup>, Cy<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, Y, n, 및 m은 상술한 바와 같다.

[0282]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 L<sub>1</sub>이 단일 결합인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다.

[0283]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 L<sub>1</sub>이 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고, 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 그룹이 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, 각각의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 그룹은 H, Me, Et, Pr 및 iPr 중에서 독립적으로 선택된다.

[0284]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 L<sub>1</sub>이 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고, R<sup>a</sup>가 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고 R<sup>b</sup>가 H인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, R<sup>a</sup>는 H, Me, Et 또는 Pr이고, R<sup>b</sup>는 H이다. 보다 특정한 실시태양에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 모두 H이다.

[0285]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Y가 플루오로, OH 및 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Y는 플루오로, OH 및 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다) 중에서 선택된 하나의 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

[0286]

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Y가 플루오로, OH 및 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Y는 플루오로, OH 및 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다) 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 실시태양에서, Y는 플루오로, OH 및 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다) 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된 Me, Et, Pr 또는 iPr이다. 추가의 특정한 실시태양에서, Y는 OH 또는 폐닐(하나 이상의 C<sub>1-4</sub> 알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로 또는 시아노로 임의로 치환된다)로 치환된 Me이다. 가장 특정한 실시태양에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-Ph 또는 -CH<sub>2</sub>-OH이다. 추가의 가장 특정한 실시태양에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-Ph이다.

[0287]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Y가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 가장 특정한 실시태양에서, Y는 Me, Et, Pr 또는 iPr이다. 추가의 가장 특정한 실시태양에서, Y는 Me이다.

[0288]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Cy<sub>1</sub>이 C<sub>6-10</sub> 아릴인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Cy<sub>1</sub>은 폐닐 또는 나프틸이다. 가장 특정한 실시태양에서, Cy<sub>1</sub>은 폐닐이다.

[0289]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자 n이 1 또는 2인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1 또는 2이고, 각각의 R<sup>1</sup> 그룹은 할로, 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>

알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1 또는 2이고, 각각의 R<sup>1</sup> 그룹은 F, Cl, Me, Et, iPr, t-Bu, 및 CF<sub>3</sub> 중에서 독립적으로 선택된다.

[0290] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자 n이 1인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1이고, 각각의 R<sup>1</sup> 그룹은 할로, 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1이고, R<sup>1</sup> 그룹은 F, Cl, Me, Et, iPr 및 CF<sub>3</sub> 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1이고, R<sup>1</sup> 그룹은 Cl 또는 CF<sub>3</sub>이다. 추가의 가장 특정한 실시태양에서, 아래첨자 n은 1이고, R<sup>1</sup> 그룹은 Cl이다.

[0291] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자 n이 1이고 R<sup>1</sup> 그룹이 OCF<sub>3</sub>인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다.

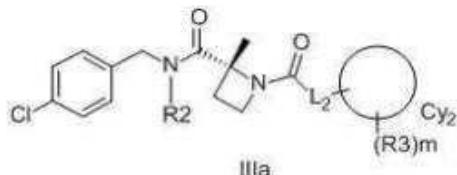
[0292] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Cy<sub>1</sub>이 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Cy<sub>1</sub>은 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 벤조티아졸릴이다.

[0293] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Cy<sub>1</sub>이 C<sub>6-10</sub> 아릴이고 아래첨자 n이 0인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Cy<sub>1</sub>은 페닐 또는 나프틸이고 아래첨자 n은 0이다.

[0294] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 Cy<sub>1</sub>이 5 내지 10원 헤테로아릴이고 아래첨자 n이 0인 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다. 특정한 실시태양에서, Cy<sub>1</sub>은 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 벤조티아졸릴이고, 아래첨자 n은 0이다.

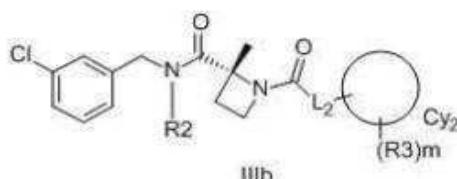
[0295] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 상기 화합물이 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb에 따른 화학식 Ia, Ib 또는 II에 따른다:

[0296] [화학식 IIIa]



[0297]

[0298] [화학식 IIIb]



[0299]

[0300] 상기 식들에서, R<sup>2</sup>, L<sub>2</sub>, Cy<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> 및 m은 상기 실시태양들 중 어느 하나에 개시된 바와 같다.

[0301] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>2</sup>가 H인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다.

[0302] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 R<sup>2</sup>가 하나 이상의 독립적으로 선택된 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 하나의 R<sup>2a</sup> 그룹으로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 특정한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 보다 특정한 실시태양에서, R<sup>2</sup>는 Me, Et, Pr,

iPr, Bu, 또는 iBu이다. 훨씬 더 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me이다.

[0303] 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나 이상의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된다.

[0304] 훨씬 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는 OH, CN, 또는  $C_{1-6}$  알콕시인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는 OH, CN 또는  $C_{1-6}$  알콕시이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나 이상의  $R^{2a}$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^{2a}$ 는 OH, CN 또는  $C_{1-6}$  알콕시이다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^{2a}$ 는 OH, CN 또는 OMe이다. 추가의 훨씬 가장 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는  $-CH_2-CN$ ,  $-(CH_2)_2-OH$ ,  $-(CH_2)_2-CN$ ,  $-(CH_2)_2-OMe$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-OH$  또는  $-(CH_2)_3-OH$ 이다.

[0305] 훨씬 추가의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $COR^4$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu이고, 이들은 각각 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환되고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이다.

[0306] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고, 여기에서  $R^4$ 는 OH 또는  $C_{1-6}$  알콕시인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고, 여기에서  $R^4$ 는 OH 또는  $C_{1-6}$  알콕시이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고, 여기에서  $R^4$ 는 OH, 또는 OMe, 또는 OEt이다. 훨씬 더 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $-C(=O)R^4$ 이고, 여기에서  $R^4$ 는 OH이다.

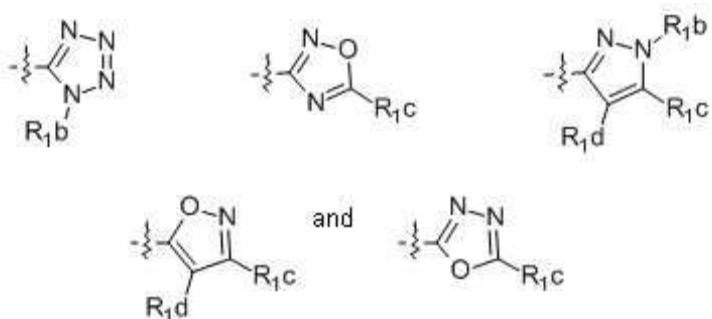
[0307] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고,  $R^4$ 는  $NR^{4a}R^{4b}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고,  $R^4$ 는  $NR^{4a}R^{4b}$ 이다. 특정한 실시태양에서, 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$  그룹은 H,  $C_{3-7}$  사이클로알킬 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 실시태양에서, 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H, 사이클로프로필, Me, Et, Pr 및 iPr 중에서 독립적으로 선택된다.

[0308] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고,  $R^4$ 는  $NHSO_2R^{4c}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $C(=O)R^4$ 이고,  $R^4$ 는  $NHSO_2R^{4c}$ 이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^{4c}$ 는 Me, 페닐, 또는  $CF_3$ 이다.

[0309] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $S(O)_2R^4$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $S(O)_2R^4$ 인 화학식 I 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^4$ 는 N-결합된 5 내지 7원 헤�테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)이다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^4$ 는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 또는 티오모폴리닐이고, 이들은 각각 하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-6}$  알킬 또는 옥소로 임의로 치환된다.

[0310] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $S(O)_2R^4$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가 하나의  $R^{2a}$  그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고, 여기에서  $R^{2a}$ 는  $S(O)_2R^4$ 인 화학식 I 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^4$ 는  $NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 여기에서 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 실시태양에서,  $R^4$ 는  $-NH_2$ ,  $NHMe$  또는  $NMe_2$ 이다.

[0311] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 5 내지 6원 헤�테로아릴(할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는 하기 중에서 선택된 하나의 그룹으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다:



[0312]

[0313] 상기에서,  $R^{1b}$ 는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R^{1c}$ 는 OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시고;  $R^{1d}$ 는 H, F 또는  $C_{1-4}$  알킬이다.

[0314]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^{1b}$ 가 H, Me 또는 Et인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.

[0315]

하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^{1c}$ 가 OH, OMe 또는 OEt인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.

- [0316] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^1$ 가 H, F, Me 또는 Et인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0317] 특정한 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-COOEt}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOMe}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NH}_2$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NHMe}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^2$ 는  $-(\text{CH}_2)\text{-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NH}_2$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NHMe}$ 이다.
- [0318] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$  또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0319] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-CONHMe}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CONHMe}$  또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CONHMe}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0320] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-CONMe}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CONMe}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CONMe}_2$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0321] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-OMe}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OMe}$  또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-OMe}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0322] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NHSO}_2\text{Me}$  또는  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHSO}_2\text{Me}$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다.
- [0323] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $Cy_2$ 가  $C_{6-10}$  아릴인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 하나 이상에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $Cy_2$ 는 페닐 또는 나프탈렌이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $Cy_2$ 는 페닐이다.
- [0324] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $Cy_2$ 가 5 내지 10원 헤테로아릴인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $Cy_2$ 는 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조퓨라닐, 벤조아이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴 또는 인돌릴이다.
- [0325] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자  $m$ 이 1 또는 2인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서, 아래첨자  $m$ 은 1 또는 2이고, 각각의  $R^3$  그룹은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(하나 이상의 할로, 또는 페닐로 임의로 치환된다), 페닐 및 CN 중에서 독립적으로 선택된다. 보다 특정한 실시태양에서, 아래첨자  $m$ 은 1 또는 2이고, 각각의  $R^3$  그룹은 F, Cl, Br, Me,  $CF_3$  및  $OMe$  중에서 독립적으로 선택된다.
- [0326] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자  $m$ 이 1인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서, 아래첨자  $m$ 은 1이고,  $R^3$  그룹은 할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다), CN,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다. 보다 특정한 실시태양에서, 아래첨자  $m$ 은 1이고,  $R^3$ 은 페닐, 4-F-페닐, 3-C1-페닐, 3-CN-페닐, 4-CN-페닐, 4-OMe-페닐, 2-Me-페닐, 2-CF<sub>3</sub>-페닐 및 3-COOMe-페닐 중에서 선택된다.
- [0327] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자  $m$ 이 0인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다.
- [0328] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가 단일 결합인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다.
- [0329] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가  $-\text{CR}^c\text{R}^d$ 이고, 여기에서 각각의  $R^c$  및  $R^d$ 가 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-\text{CR}^c\text{R}^d$ 이고, 여

기에서 각각의  $R^c$  및  $R^d$ 는 H, Me 및 Et 중에서 독립적으로 선택된다. 또 다른 특정한 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-CR^cR^d-$ 이고, 여기에서  $R^c$ 는 H이고 및  $R^d$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 선택된다. 보다 특정한 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-CR^cR^d-$ 이고, 여기에서  $R^c$ 는 H이고,  $R^d$ 는 H, Me 및 Et 중에서 선택된다. 가장 특정한 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-CH_2-$ 이다.

[0330] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가  $-CR^cR^d-$ 이고, 여기에서  $R^c$  및  $R^d$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $L_2$ 는  $-CR^cR^d-$ 이고, 여기에서  $R^c$  및  $R^d$ 는 이들이 결합된 탄소와 함께 사이클로프로필 고리를 형성한다.



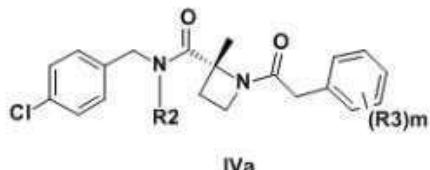
[0331] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다.

[0332] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가  $-O-$ 인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다.

[0333] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $L_2$ 가  $-NR^e-$ 이고, 여기에서  $R^e$ 는  $C_{1-4}$  알킬인 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다. 특정한 실시태양에서,  $R^e$ 는 Me, Et, Pr, iPr이다. 보다 특정한 실시태양에서,  $R^e$ 는 Me이다.

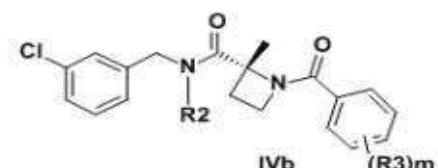
[0334] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 상기 화합물이 하기의 화학식 IVa, IVb, IVc 또는 IVd에 따른 화학식 Ia 내지 IIIb 중 어느 하나에 따른다:

[화학식 IVa]



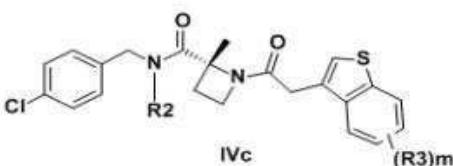
[0336]

[화학식 IVb]



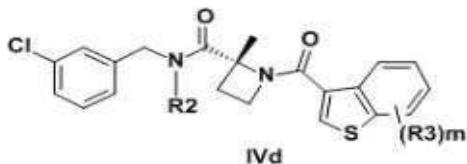
[0338]

[화학식 IVc]



[0340]

[0341] [화학식 IVd]



[0342]

[0343] 상기 식들에서,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $m$ 은 상기 실시태양들 중 어느 하나에 개시된 바와 같다.[0344] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자  $m$ 이 1이고  $R^3$ 이 Cl인 화학식 IVa 내지 IVd에 따른다.[0345] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 아래첨자  $m$ 이 0인 화학식 IVa 내지 IVd에 따른다.[0346] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은  $R^2$ 가  $-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_2-COOH$  또는  $-(CH_2)_3-COOH$ 인 화학식 I 내지 IVd 중 어느 하나에 따른다.

[0347] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기의 화합물들 중에서 선택된다:

[0348] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드,

[0349] 2-(4-클로로-벤질카바모일)-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-클로로-벤질 에스터,

[0350] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0351] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-페닐)-아미드,

[0352] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0353] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-벤질)-아미드,

[0354] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미드,

[0355] 1-[2-(3-요오도-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0356] 1-[2-(2-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0357] 1-[2-(3-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0358] 1-[2-(4-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0359] 1-[2-(3,4-다이플루오로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0360] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0361] 2-메틸-1-(2-나프탈렌-2-일-아세틸)-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0362] 1-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0363] 1-[2-(2-벤질옥시-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0364] 1-[2-(2-요오도-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0365] 1-[2-(3,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0366] 1-[2-(3,5-다이플루오로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0367] 1-(2-바이페닐-4-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0368] 1-[2-(3'-클로로-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0369] 1-[2-(3'-시아노-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

[0370] 1-[2-(4'-메톡시-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,

- [0371] 1-[2-(4'-시아노-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0372] 2-메틸-1-[2-(2'-메틸-바이페닐-4-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0373] 메틸 4'-(2-(2-((4-클로로-벤질)(메틸)카바모일)-2-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)바이페닐-3-카복실레이트,
- [0374] 1-(2-바이페닐-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0375] 2-메틸-1-[2-(2'-트라이플루오로메틸-바이페닐-3-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0376] 1-[2-(3'-클로로-바이페닐-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0377] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-브로모-벤질)-메틸-아미드,
- [0378] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-아이소프로필-벤질)-메틸-아미드,
- [0379] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-3급-부틸-벤질)-메틸-아미드,
- [0380] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2,4-다이메틸-벤질)-메틸-아미드,
- [0381] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-아이소부틸-벤질)-메틸-아미드,
- [0382] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-에틸-아미드,
- [0383] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2,4-다이클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0384] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트라이플루오로메톡시-벤질)-아미드,
- [0385] 1-[2-(3'-메톡시-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0386] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-브로모-벤질)-메틸-아미드,
- [0387] 1-[2-(2,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0388] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-3-플루오로-벤질)-메틸-아미드,
- [0389] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-메틸-벤질아미드,
- [0390] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-트라이플루오로메틸-벤질아미드,
- [0391] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미드,
- [0392] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-사이클로프로필-아미드,
- [0393] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-에틸)-아미드,
- [0394] ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산 메틸 에스터,
- [0395] ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산,
- [0396] N-(4-클로로-벤질)-N,2-다이메틸-1-(3-메틸벤조퓨란-2-카보닐)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0397] 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 3-메틸-벤질아미드,
- [0398] N-(4-클로로-벤질)-1-(1-(2,4-다이클로로페닐)사이클로프로판카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미드,
- [0399] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸카바모일메틸-아미드,
- [0400] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-다이메틸카바모일메틸-아미드,
- [0401] (S)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산 메틸 에스터,
- [0402] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메톡시-에틸)-아미드,
- [0403] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드,
- [0404] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-아세트산 에틸

에스터,

[0405] [{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(3-메틸-벤질)-아미노]-아세트산,

[0406] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-아세트산 메틸  
에스터,

[0407] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산,

[0408] 3-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산 메틸  
에스터,

[0409] 4-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산 메틸  
에스터,

[0410] 4-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산,

[0411] 3-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산,

[0412] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-아세트산,

[0413] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-에틸)-아미드,

[0414] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-시아노메틸-아미드,

[0415] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-메틸-벤질)-아미노]-아세트산,

[0416] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-하이드록시-프로필)-아미드,

[0417] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2-카바모일-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드,

[0418] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산

(4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-프로필)-아미드,

[0419] (R)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산  
메틸 에스터,

[0420] (R)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산,

[0421] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 카바모일메틸-(4-클로로-벤질)-아미드,

[0422] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드,

[0423] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-시아노-에틸)-아미드,

[0424] [[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산,

[0425] [[1-(2-벤조[d]아이속사졸-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산,

[0426] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(아이소프로필카바모일-메틸)-  
아미드,

[0427] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-사이클로프로필카바모일메틸-  
아미드,

[0428] ((4-클로로-벤질)-{(S)-1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산,

[0429] ((4-클로로-벤질)-{(R)-1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산,

[0430] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-  
아미드,

[0431] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-시아노메틸-아미드,

[0432] [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-하이드록시메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산,

[0433] 3-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸  
에

스터,

- [0434] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0435] 3-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로파온산,
- [0436] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0437] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드,
- [0438] 2-메틸-1-[2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0439] 1-[2-(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0440] 1-[2-(5-메틸-벤조[b]티오펜-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0441] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-옥소-2-트라이플루오로메탄설포닐아미노-에틸)-아미드,
- [0442] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메탄설포닐아미노-2-옥소-에틸)-아미드,
- [0443] [{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-아세트산,
- [0444] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-시아노-프로필)-아미드,
- [0445] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0446] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-시아노-프로필)-아미드,
- [0447] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(1H-테트라졸-5-일)-프로필]-아미드,
- [0448] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산  
(2-아세틸아미노-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드,
- [0449] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메탄설포닐아미노-에틸)-아미드,
- [0450] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0451] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2-벤젠설포닐아미노-2-옥소-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드,
- [0452] 1-(2-벤조[b]티오펜-4-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0453] 1-[2-(4-플루오로-나프탈렌-1-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0454] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일)-에틸]-아미드,
- [0455] 1-(2-벤조[b]티오펜-2-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0456] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드,
- [0457] [{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-아세트산,
- [0458] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일메틸)-아미드,
- [0459] 1-(벤조[b]티오펜-5-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드,
- [0460] 4-[[1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-부티르산,
- [0461] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다

이아졸-3-일메틸)-아미드,

[0462] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,

[0463] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-1H-파라졸-3-일)-에틸]-아미드,

[0464] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-1-메틸-1H-파라졸-3-일)-에틸]-아미드,

[0465] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-에톡시-1-메틸-1H-파라졸-3-일)-에틸]-아미드,

[0466] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일)-에틸]-아미드,

[0467] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-에톡시-1H-파라졸-3-일)-에틸]-아미드,

[0468] 1-(벤조퓨란-5-카보닐)-N-(4-클로로-벤질)-N,2-다이메틸아제티딘-2-카복스아미드,

[0469] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(4-모폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아미드,

[0470] 4-[{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인디졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산,

[0471] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[4-(4-메틸-파페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미드,

[0472] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-다이메틸카바모일-프로필)-아미드,

[0473] 1-(2-나프토일)-N-(4-클로로-벤질)-N,2-다이메틸아제티딘-2-카복스아미드,

[0474] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드,

[0475] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-부티르산,

[0476] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(4-모폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아미드,

[0477] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인디졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산,

[0478] 4-{{1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산,

[0479] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-하이드록시-아이속사졸-5-일메틸)-아미드,

[0480] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-1H-파라졸-3-일메틸)-아미드,

[0481] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-부티르산,

[0482] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-5-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,

[0483] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-4-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,

[0484] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-부티르산,

[0485] 1-(벤조[b]티오펜-5-카보닐)-N-(4-클로로-벤질)-2-메틸-N-(4-모폴리노-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,

[0486] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로-벤질)-2-메틸-N-(4-모폴리노-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,

[0487] 1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산  
(4-클로로-벤질)-(4-모폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아미드,

- [0488] 에틸 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부타노에이트,
- [0489] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0490] 에틸 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부타노에이트,
- [0491] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0492] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0493] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0494] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0495] 4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0496] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필]-아미드,
- [0497] 3-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터,
- [0498] 3-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터,
- [0499] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0500] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0501] 3-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산,
- [0502] 3-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산,
- [0503] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산,
- [0504] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산,
- [0505] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드,
- [0506] 4-[{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0507] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0508] 4-((3-클로로-벤질)-(1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노)-부티르산,
- [0509] 4-(벤조퓨란-6-일메틸-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산,
- [0510] 4-{[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산,
- [0511] 4-{[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산,
- [0512] 4-{[1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0513] 1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드,
- [0514] 4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터,
- [0515] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2,4-다이메톡시-벤질설파모일)-프로필]-아미드,

- [0516] 3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산,
- [0517] 3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산,
- [0518] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설파모일-프로필)-아미드,
- [0519] 3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터,
- [0520] 3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터,
- [0521] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드,
- [0522] 3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터,
- [0523] 3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로피온산,
- [0524] 4-{[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-이미다조[1,2-a]파리딘-7-일메틸-아미노}-부티르산,
- [0525] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2,4-다이메톡시-벤질설파모일)-프로필]-아미드,
- [0526] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(모톨린-4-설포닐)-에틸]-아미드,
- [0527] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)-프로필]-아미드,
- [0528] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설파모일-프로필)-아미드,
- [0529] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설파모일-프로필)-아미드,
- [0530] 4-{[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조티아졸-5-일메틸-아미노}-부티르산,
- [0531] 4-{[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조티아졸-5-일메틸-아미노}-부티르산,
- [0532] 4-(벤조티아졸-5-일메틸-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산,
- [0533] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드,
- [0534] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-(3-설파모일-프로필)-아미드,
- [0535] 3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로피온산,
- [0536] 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드,
- [0537] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드,
- [0538] 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0539] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-설파모일-에틸)-아미드,
- [0540] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메틸설파모일-에틸)-아미드,
- [0541] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(4-클로로-페닐)-아미노]-부티르산,
- [0542] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-에틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0543] 2-[(3-카복시-프로필)-(4-클로로-벤질)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3,5-다이메틸-페닐 에스터,
- [0544] 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-아미노]-부티르산,

- [0545] 4-{{(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-아미노}-부티르산,
- [0546] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-벤질-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0547] 4-{{(4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이)메틸-페닐카바모일]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노}-부티르산,
- [0548] 4-((4-클로로-벤질)-(1-[(3,5-다이)메틸-페닐]-메틸-카바모일]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노)-부티르산,
- [0549] 2-[(3-카복시)-프로필)-(4-클로로-벤질)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 2-클로로-페닐 에스터,
- [0550] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-iso프로필-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0551] 4-[[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-프로필-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산,
- [0552] 2-[(3-카복시)-프로필)-(4-클로로-벤질)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 o-톨릴 에스터; 및
- [0553] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-페닐)-(3-설파모일-프로필)-아미드.
- [0554] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하기의 화합물들 중에서 선택된다:
- [0555] (R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-메틸-N-(4-(메틸설품아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0556] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0557] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-2-메틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0558] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2-플루오로페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0559] 4-(1-((벤조[b]티오펜-3-일옥시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0560] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2-메톡시페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0561] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2,4-다이)메틸페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0562] 4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((2-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0563] 4-(1-((2-클로로-5-메톡시페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0564] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0565] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-아이소프로필-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0566] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-((3-메톡시페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0567] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-플루오로벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0568] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메틸벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0569] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메톡시벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0570] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0571] 4-(1-((2-클로로-4-메틸페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0572] 4-(1-((2-클로로-4-메톡시페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0573] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-클로로벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0574] 4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((4-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0575] 4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((4-(메틸티오)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0576] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-에틸-N-(4-(메틸설품아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,

- [0577] 2-알릴-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0578] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-벤질-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0579] (R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(3-클로로페닐)에틸)-2-메틸-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0580] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)-2-프로필아제티딘-2-카복스아미드,
- [0581] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-아이소프로필-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0582] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로페닐)-2-메틸-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0583] 4-(1-((2-브로모페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0584] 4-(1-((2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0585] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-(1H-인돌-1-카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0586] 4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2,4-다이클로로페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0587] 4-(1-((2-클로로-4-플루오로페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0588] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0589] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-플루오로벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0590] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메톡시벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0591] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(2-플루오로벤질)-N-(4-(메틸설휠아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0592] (R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0593] (S)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0594] 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로페닐)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드,
- [0595] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(2-메톡시벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0596] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로페닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0597] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(6-클로로파리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0598] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(5-클로로파리딘-2-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0599] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산,
- [0600] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로파리딘-2-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산, 및
- [0601] 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-N-(파리딘-2-일)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산.
- [0602] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 4-[[R]-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산이다.

- [0603] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산이 아니다.
- [0604] 하나의 실시태양에서 본 발명의 화합물은 동위원소 변체가 아니다.
- [0605] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.
- [0606] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0607] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 유리 염기 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다.
- [0608] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 용매화물이다.
- [0609] 하나의 태양에서 본 발명의 화합물은 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물이다.
- [0610] 몇몇 태양에서, 본 발명은 상기 화학식들에 따른 본 발명의 화합물의 전구약물 및 유도체를 제공한다. 전구약물은, 대사에 의해 절단 가능한 그룹을 가지며 가용매 분해에 의해서 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 되는 본 발명의 화합물의 유도체이다. 상기와 같은 예는 비제한적으로 콜린 에스터 유도체 등, N-알킬모폴린 에스터 등을 포함한다.
- [0611] 각각의 실시태양에 대해 명시된 그룹들을 일반적으로 상기에 별도로 나열하였지만, 본 발명의 화합물은 상기 화학식들뿐만 아니라 본 발명에 제공된 다른 화학식들에서 다수의 또는 각각의 실시태양이 각각의 변수에 대해 각각 나타낸 특정한 구성원 및 그룹 중 하나 이상으로부터 선택된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 그의 범위 내에 상기와 같은 실시태양들의 모든 조합을 포함하고자 한다.
- [0612] 조항:
- [0613] 조항 1. 하기 화학식 Ia에 따른 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:
- [0614] 화학식 Ia
- 
- [0615]
- [0616] 상기 식에서,
- [0617]  $L_1$ 은 단일 결합, 또는  $CR^aR^b$ 이고;
- [0618]  $L_2$ 는 단일 결합,  $O$ ,  $NR^e$  또는  $CR^cR^d$ 이고;
- [0619] 각각의  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  및  $R^d$ 는  $H$  및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0620]  $R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하거나; 또는
- [0621]  $R^c$  및  $R^d$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $C_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하고;
- [0622]  $R^e$ 는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0623]  $Y$ 는
- [0624] -플루오로,  $OH$  및 폐닐( $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는

- [0625] -하나의 이중 결합을 포함하는  $C_{1-4}$  알케닐
- [0626] 이고;
- [0627] 각각의  $Cy_1$  및  $Cy_2$ 는 독립적으로  $C_{6-10}$  아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;
- [0628] 각각의  $R^1$ 은 할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및  $C_{1-4}$  알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0629]  $R^2$ 는
- [0630] -H,
- [0631] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0632] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬
- [0633] 이고,
- [0634]  $R^{2a}$ 는
- [0635] -할로,
- [0636] - $C_{1-6}$  알콕시,
- [0637] -OH,
- [0638] - $C(=O)R^4$ ,
- [0639] - $S(O)_2R^4$ ,
- [0640] -CN,
- [0641] - $NHC(=O)R^5$ ,
- [0642] - $NHSO_2R^5$ ,
- [0643] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는
- [0644] -5 내지 6원 헤테로아릴(할로, OH,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0645] 이고;
- [0646]  $R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  티오알콕시, 페닐(할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 및 CN 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0647]  $R^4$ 는
- [0648] -OH,
- [0649] - $C_{1-6}$  알콕시,
- [0650] - -N-결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),

[0651]  $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ , 또는

[0652]  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{4c}$

[0653] 이고;

[0654] 각각의  $\text{R}^{4a}$  및  $\text{R}^{4b}$ 는 독립적으로  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  알킬(페닐(할로,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $\text{C}_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬이고;

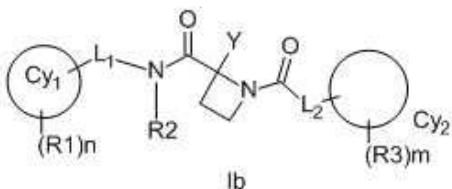
[0655]  $\text{R}^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $\text{C}_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;

[0656]  $\text{R}^5$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;

[0657] 아래첨자  $n$  및  $m$ 은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.

[0658] 조항 2. 하기 화학식 Ib에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물:

[0659] 화학식 Ib



[0660]

[0661] 상기 식에서,

[0662]  $\text{L}_1$ 은 단일 결합, 또는  $\text{CR}^a\text{R}^b$ 이고;

[0663]  $\text{L}_2$ 는 단일 결합,  $\text{O}$ ,  $\text{NR}^e$  또는  $\text{CR}^c\text{R}^d$ 이고;

[0664] 각각의  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$  및  $\text{R}^d$ 는  $\text{H}$  및  $\text{C}_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는

[0665]  $\text{R}^a$  및  $\text{R}^b$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하거나; 또는

[0666]  $\text{R}^c$  및  $\text{R}^d$ 가 이들이 결합된 탄소와 함께  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬을 형성하고;

[0667]  $\text{R}^e$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이고;

[0668]  $\text{Y}$ 는 플루오로,  $\text{OH}$  및 페닐( $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 할로 및 시아노 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬이고;

[0669] 각각의  $\text{Cy}_1$  및  $\text{Cy}_2$ 는 독립적으로  $\text{C}_{6-10}$  아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고;

[0670] 각각의  $\text{R}^1$ 은 할로,  $\text{C}_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 및  $\text{C}_{1-4}$  알콕시(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 중에서 독립적으로 선택되고;

[0671]  $\text{R}^2$ 는

- [0672]  $-H$ ,
- [0673] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,
- [0674] -하나 이상의 독립적으로 선택된  $R^{2a}$  그룹으로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬
- [0675] 이고,
- [0676]  $R^{2a}$ 는
- [0677] -할로,
- [0678]  $-C_{1-6}$  알콕시,
- [0679]  $-OH$ ,
- [0680]  $-C(=O)R^4$ ,
- [0681]  $-S(O)_2R^4$ ,
- [0682]  $-CN$ ,
- [0683]  $-NHC(=O)R^5$ ,
- [0684]  $-NHSO_2R^5$ ,
- [0685] -5 내지 7원 헤테로사이클로알킬( $C_{1-4}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다), 또는
- [0686] -5 내지 6원 헤테로아릴(할로,  $OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)
- [0687] 이고;
- [0688]  $R^3$ 은 할로,  $C_{1-6}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-6}$  알콕시(하나 이상의 할로 또는 페닐로 임의로 치환된다), 페닐(할로,  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(=O)C_{1-4}$  알콕시 및  $CN$  중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다) 중에서 선택되고;
- [0689]  $R^4$ 는
- [0690]  $-OH$ ,
- [0691]  $-C_{1-6}$  알콕시,
- [0692] -  $-N$ -결합된 5 내지 7원 헤�테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 및 옥소 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다),
- [0693]  $-NR^{4a}R^{4b}$ , 또는
- [0694]  $-NHSO_2R^{4c}$
- [0695] 이고;
- [0696] 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_{1-4}$  알킬(페닐(할로,  $CN$ ,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된다)로 임의로 치환된다), 또는  $C_{3-7}$  사이클로알킬이고;

- [0697]  $R^{4c}$ 는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, 5 내지 6원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된다) 또는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다)이고;
- [0698]  $R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬(하나 이상의 할로로 임의로 치환된다) 또는 페닐이고;
- [0699] 아래첨자 n 및 m은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0700] 조항 3. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 하기 화학식 II에 따른 화합물:
- [0701] 화학식 II
- 
- [0702]
- [0703] 상기 식에서,
- [0704]  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Cy^1$ ,  $Cy^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $Y$ ,  $n$ , 및  $m$ 은 제 1 항 또는 제 2 항에 개시한 바와 같다.
- [0705] 조항 4. 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0706]  $L_1$ 이 단일 결합인 본 발명에 따른 화합물.
- [0707] 조항 5. 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0708]  $L_1$ 이  $CR^aR^b$ 인 본 발명에 따른 화합물.
- [0709] 조항 6. 제 5 항에 있어서,
- [0710]  $R^a$ 가 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고  $R^b$ 가 H인 본 발명에 따른 화합물.
- [0711] 조항 7. 제 6 항에 있어서,
- [0712]  $R^a$  및  $R^b$ 가 모두 H인 본 발명에 따른 화합물.
- [0713] 조항 8. 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0714] Y가 Me, Et, Pr, iPr 또는  $-CH_2-Ph$ 인 본 발명에 따른 화합물.
- [0715] 조항 9. 제 8 항에 있어서,
- [0716] Y가 Me인 본 발명에 따른 화합물.
- [0717] 조항 10. 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0718]  $Cy_1$ 이 페닐인 본 발명에 따른 화합물.
- [0719] 조항 11. 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0720] n이 1 또는 2인 본 발명에 따른 화합물.
- [0721] 조항 12. 제 11 항에 있어서,
- [0722] n이 1인 본 발명에 따른 화합물.
- [0723] 조항 13. 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0724] 각각의  $R^1$  그룹이 할로, 및 하나 이상의 할로로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에

따른 화합물.

[0725] 조항 14. 제 13 항에 있어서,

[0726] 각각의 R<sup>1</sup> 그룹이 F, Cl, Me, Et, iPr 및 CF<sub>3</sub> 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물.

[0727] 조항 15. 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0728] Cy1이 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 벤조티아졸릴인 본 발명에 따른 화합물.

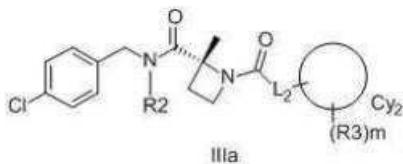
[0729] 조항 16. 제 1 항 내지 제 10 항 및 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0730] n이 0인 본 발명에 따른 화합물.

[0731] 조항 17. 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

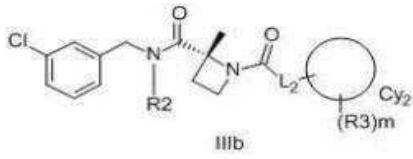
[0732] 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb에 따른 본 발명에 따른 화합물:

[0733] 화학식 IIIa



[0734]

[0735] 화학식 IIIb



[0736]

[0737] 상기 식들에서, R<sup>2</sup>, L<sub>2</sub>, Cy<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> 및 m은 제 1 항 또는 제 2 항에 개시된 바와 같다.

[0738] 조항 18. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0739] R<sup>2</sup>가 H인 본 발명에 따른 화합물.

[0740] 조항 19. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0741] R<sup>2</sup>가 C<sub>1-4</sub> 알킬인 본 발명에 따른 화합물.

[0742] 조항 20. 제 19 항에 있어서,

[0743] R<sup>2</sup>가 Me, Et, Pr, iPr, Bu, 또는 iBu인 본 발명에 따른 화합물.

[0744] 조항 21. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0745] R<sup>2</sup>가 OH, CN 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 본 발명에 따른 화합물.

[0746] 조항 22. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0747] R<sup>2</sup>가 하나 이상의 C(=O)R<sup>4</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 본 발명에 따른 화합물.

[0748] 조항 23. 제 22 항에 있어서,

[0749] R<sup>4</sup>가 OH 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시인 본 발명에 따른 화합물.

[0750] 조항 24. 제 22 항에 있어서,

[0751]  $R^4$ 가  $NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$  그룹이 H,  $C_{3-7}$  사이클로알킬 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물.

[0752] 조항 25. 제 22 항에 있어서,

[0753]  $R^4$ 가  $NHSO_2R^{4c}$ 이고,  $R^{4c}$ 가 Me, 페닐, 또는  $CF_3$ 인 본 발명에 따른 화합물.

[0754] 조항 26. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0755]  $R^2$ 가  $S(O)_2R^4$ 로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 본 발명에 따른 화합물.

[0756] 조항 27. 제 26 항에 있어서,

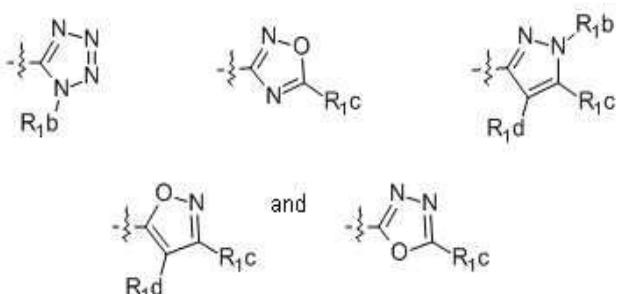
[0757]  $R^4$ 가 N-결합된 5 내지 7원 헤테로사이클로알킬(하나 이상의 독립적으로 선택된  $C_{1-6}$  알킬 또는 옥소로 임의로 치환된다)인 본 발명에 따른 화합물.

[0758] 조항 28. 제 26 항에 있어서,

[0759]  $R^4$ 가  $NR^{4a}R^{4b}$ 이고, 각각의  $R^{4a}$  및  $R^{4b}$ 는 H 및  $C_{1-4}$  알킬 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물.

[0760] 조항 29. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0761]  $R^2$ 가 하기 중 하나로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 본 발명에 따른 화합물:



[0762]

[0763] 상기에서,  $R^{1b}$ 는 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R^{1c}$ 는 OH 또는  $C_{1-4}$  알콕시고;  $R^{1d}$ 는 H, F 또는  $C_{1-4}$  알킬이다.

[0764] 조항 30. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0765]  $R^2$ 가  $NHC(=O)R^5$ ,  $NHSO_2R^5$ 로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬인 본 발명에 따른 화합물.

[0766] 조항 31. 제 30 항에 있어서,

[0767]  $R^5$ 가 Me, Et 또는  $CF_3$ 인 본 발명에 따른 화합물.

[0768] 조항 32. 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0769]  $R^2$ 가  $-(CH_2)_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3COOH$ ,  $-(CH_2)_3SO_2NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_3SO_2NHMe$ 인 본 발명에 따른 화합물.

[0770] 조항 33. 제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

[0771]  $Cy_2$ 가 페닐 또는 나프탈렌인 본 발명에 따른 화합물.

[0772] 조항 34. 제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

- [0773]  $Cy_2$ 가 5 내지 10원 헤테로아릴인 본 발명에 따른 화합물.
- [0774] 조항 35. 제 34 항에 있어서,
- [0775]  $Cy_2$ 가 티오페닐, 벤조티오페닐, 벤조퓨라닐, 벤조아이속사졸, 벤즈옥사졸릴 또는 인돌릴인 본 발명에 따른 화합물.
- [0776] 조항 36. 제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0777]  $m$ 이 1 또는 2인 본 발명에 따른 화합물.
- [0778] 조항 37. 제 35 항에 있어서,
- [0779] 각각의  $R^3$  그룹이 F, Cl, Br, Me,  $CF_3$  및 OMe 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물.
- [0780] 조항 38. 제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0781]  $m$ 이 0인 본 발명에 따른 화합물.
- [0782] 조항 39. 제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0783]  $L_2$ 가 단일 결합인 본 발명에 따른 화합물.
- [0784] 조항 40. 제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0785]  $L_2$ 가  $-CR^cR^d-\circ$ 이고, 각각의  $R^c$  및  $R^d$ 가 H, Me 및 Et 중에서 독립적으로 선택되는 본 발명에 따른 화합물.
- [0786] 조항 41. 제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0787]  $L_2$ 가  $-CR^cR^d-\circ$ 이고,  $R^c$ 가 H이고  $R^d$ 가 H 또는  $C_{1-4}$  알킬인 본 발명에 따른 화합물.
- [0788] 조항 42. 제 41 항에 있어서,
- [0789]  $L_2$ 가  $-CR^cR^d-\circ$ 이고,  $R^c$ 가 H이고,  $R^d$ 가 H, Me 또는 Et인 본 발명에 따른 화합물.
- [0790] 조항 43. 제 41 항에 있어서,
- [0791]  $L_2$ 가  $-CH_2-$ 인 본 발명에 따른 화합물.
- [0792] 조항 44. 제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0793]  $L_2$ 가  $-O-$ 인 화학식 본 발명에 따른 화합물.
- [0794] 조항 45. 제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0795]  $L_2$ 가  $-NR^e$ 인 본 발명에 따른 화합물.
- [0796] 조항 46. 제 45 항에 있어서,
- [0797]  $R^e$ 가 Me인 본 발명에 따른 화합물.
- [0798] 조항 47. 제 1 항에 있어서,
- [0799] 4-[( $R$ )-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산; 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 또는 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물인 화합물.
- [0800] 조항 48. 제 1 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.
- [0801] 조항 49. 제 48 항에 있어서,
- [0802] 추가의 치료제를 포함하는 약학 조성물.

- [0803] 조항 50. 약제의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물의 용도.
- [0804] 조항 51. 약제로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물.
- [0805] 조항 52. 예방학적으로 또는 치료학적으로 유효한 양의 제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물 또는 제 48 항 또는 제 49 항의 조성물을 투여함을 포함하는, 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료 또는 예방 방법.
- [0806] 조항 53. 제 52 항에 있어서,
- [0807] 질환 또는 질병이 염증 질환을 포함하는 방법.
- [0808] 조항 54. 제 53 항에 있어서,
- [0809] 염증 질환이 류마티스성 관절염인 방법.
- [0810] 조항 55. 제 53 항에 있어서,
- [0811] 염증 질환이 염증성 장 질병인 방법.
- [0812] 조항 56. 제 52 항에 있어서,
- [0813] 심대사 질병의 치료 또는 예방을 위한 방법.
- [0814] 조항 57. 제 52 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0815] 제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물을 추가의 치료제와 함께 투여하는 방법.
- [0816] 조항 58. 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 따른 본 발명의 화합물 또는 제 49 항 또는 제 50 항에 따른 약학 조성물.
- [0817] 조항 59. 제 58 항에 있어서,
- [0818] 류마티스성 관절염의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0819] 조항 60. 제 58 항에 있어서,
- [0820] 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0821] 조항 61. 제 58 항에 있어서,
- [0822] 심대사 질병의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0823] 조항 62. 제 58 항에 있어서,
- [0824] COPD 또는 혈관염의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0825] 조항 63. 제 58 항에 있어서,
- [0826] 통풍의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0827] 조항 64. 제 58 항에 있어서,
- [0828] 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 종을 수반하는 다른 감염의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물.
- [0829] 조항 65. 제 1 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0830] 유리 염기로서 존재하는 본 발명에 따른 화합물.
- [0831] 조항 66. 제 1 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0832] 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 본 발명에 따른 화합물.
- [0833] 조항 67. 제 1 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,

- [0834] 유리 염기 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 본 발명에 따른 화합물.
- [0835] 조항 68. 제 1 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0836] 용매화물로서 존재하는 본 발명에 따른 화합물.
- [0837] 조항 69. 제 1 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0838] 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물로서 존재하는 본 발명에 따른 화합물.
- [0839] 약학 조성물
- [0840] 본 발명의 화합물은 약제로서 사용될 때, 전형적으로는 약학 조성물의 형태로 투여된다. 상기와 같은 조성물은 제약 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있으며 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로는 의사에 의해, 관련된 상황, 예를 들어 치료하려는 질환, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물, 개인 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등에 비추어 결정될 것이다.
- [0841] 본 발명의 약학 조성물을 경구, 직장, 경피, 피하, 관절-내, 정맥 내, 근육 내 및 비 내를 포함한 다양한 경로에 의해 투여할 수 있다. 의도하는 전달 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 바람직하게는 주사성 또는 경구 조성물로서 또는 연고로서, 로션으로서 또는 모든 경피 투여의 경우 패치로서 제형화한다.
- [0842] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 혼탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, 상기 조성물을 단위 투여형으로 제공하여 정확한 투여를 용이하게 한다. "단위 투여형"이란 용어는 인간 환자 및 다른 포유동물에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 소정량의 활성 물질을, 적합한 약학 부형제, 비히를 또는 담체와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여형은 액체 조성물의 미리 충전되거나, 미리 측정된 앰풀 또는 주사기 또는 고체 조성물의 경우에 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 상기와 같은 조성물에서, 본 발명의 화합물은 대개 소량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히를 또는 담체 및 목적하는 투여형의 형성에 도움이 되는 가공 보조제이다.
- [0843] 경구 투여용으로 적합한 액체 형태는 완충제, 혼탁 및 분배제, 착색제, 풍미제 등과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 하기의 성분들 중 임의의 것 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토오스, 봉해제, 예를 들어 알긴산, 프리모젤, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화 규소; 감미제, 예를 들어 슈크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향.
- [0844] 주사성 조성물은 전형적으로는 주사성 멀균 염수 또는 포스페이트-완충된 염수 또는 당해 분야에 공지된 다른 주사성 담체를 기본으로 한다. 이전과 같이, 상기와 같은 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로는 소량 성분(종종 약 0.05 내지 10 중량%)이며, 나머지는 주사성 담체 등이다.
- [0845] 경피 조성물을 전형적으로는 상기 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 및 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제형화한다. 연고로서 제형화 시, 상기 활성 성분을 전형적으로는 파라핀성 또는 수-흔화성 연고 베이스와 배합할 것이다. 한편으로, 상기 활성 성분을 예를 들어 수중 유적형 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화할 수도 있다. 상기와 같은 경피 제형은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 일반적으로는 상기 활성 성분 또는 상기 제형의 피부 침투 안정성을 증대시키기 위해서 추가적인 성분들을 포함한다. 모든 상기와 같은 공지된 경피 제형 및 성분들은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0846] 본 발명의 화합물을 또한 경피 장치에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 경피 투여를 수용조 또는 다공성 막유형, 또는 고체 기질 잡동사니의 패치를 사용하여 수행할 수 있다.
- [0847] 경구 투여성, 주사성 또는 국소 투여성 조성물에 대한 상술한 성분들은 단지 예시적인 것이다. 다른 물질들뿐만 아니라 가공 기법 등이 본 발명에 참고로 인용된 문헌[Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 나열되어 있다.
- [0848] 본 발명의 화합물을 또한 서방성 형태로 또는 서방성 약물 전달 시스템으로부터 투여할 수 있다. 전형적인 서

방성 물질에 대한 명세를 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾을 수 있다.

[0849] 하기의 제형예들은 본 발명에 따라 제조될 수 있는 전형적인 약학 조성물들을 예시한다. 그러나, 본 발명을 하기의 약학 조성물들로 제한하지 않는다.

### 제형 1 - 정제

[0851] 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수도 있다. 상기 혼합물을 정제 프레스에서 240 내지 270 mg 정제(정제당 80 내지 90 mg의 활성 아미드 화합물)로 형성시킬 수 있다.

### 제형 2 - 캡슐

[0853] 본 발명의 화합물을 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 상기 혼합물을 250 mg 캡슐에 충전할 수 있다(캡슐당 125 mg의 활성 아미드 화합물).

### 제형 3 - 액체

[0855] 본 발명의 화합물(125 mg)을 슈크로스(1.75 g) 및 잔탄 검(4 mg)과 혼합하고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, 10 번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 이어서 앞서 제조된 미정질 셀룰로스와 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(11:89, 50 mg)의 수중 용액과 혼합할 수 있다. 나트륨 벤조에이트(10 mg), 풍미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가할 수도 있다. 이어서 충분한 물을 교반하면서 가할 수 있다. 이어서 충분한 물을 가하여 총 5 ml의 부피를 생성시킬 수 있다.

### 제형 4 - 정제

[0857] 본 발명의 화합물을 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 함께 건조 분말로서 혼합할 수 있다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가할 수 있다. 상기 혼합물을 정제 프레스에서 450 내지 900 mg 정제(150 내지 300 mg의 활성 아미드 화합물)로 형성시킨다.

### 제형 5 - 주사액

[0859] 본 발명의 화합물을 대략 5 mg/ml의 농도로 완충된 멸균 염수 주사성 수성 매질에 용해시키거나 혼탁시킬 수 있다.

### 제형 6 - 국소용

[0861] 스테아릴 알콜(250 g) 및 백색 바셀린(250 g)을 약 75 °C에서 용융시키고 이어서 수(약 370 g) 중에 용해된 본 발명의 화합물(50 g), 메틸파라벤(0.25 g), 프로필파라벤(0.15 g), 나트륨 라우릴 설페이트(10 g), 및 프로필렌 글리콜(120 g)의 혼합물을 가하고, 생성되는 혼합물을 응결시까지 교반할 수 있다.

### 치료 방법

[0863] 본 발명의 화합물을 GPR43의 이상 활성 및/또는 이상 GPR43 발현 및/또는 이상 GPR43 분포와 인과 관계로 관련되거나 상기에 기인할 수 있는 포유동물 질환의 치료를 위한 치료제로서 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 본 발명의 약학 조성물은 인간을 포함한 포유동물에서, 염증 질환, 감염성 질병, 자가면역 질병, 면역 세포 기능의 손상을 수반하는 질병, 심대사 질병 및/또는 증식성 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 치료제로서 용도를 발견한다.

[0864] 추가적인 치료 방법 태양에서, 본 발명은 염증 질환에 민감하거나 상기 질환을 앓는 포유동물의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효한 질환 치료 또는 질환 예방방의 본 발명에 개시된 약학 조성물 및 화합물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 염증 질환은 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식) 및 염증성 장 질병 중에서 선택된다.

[0865] 또 다른 태양에서 본 발명은 염증 질환의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 염증 질환은 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍, 알러지성 기도 질병(예를 들어 천식) 및 염증성 장 질병 중에서 선택된다.

[0866] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 감염성 질병, 특히 패혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 종을 수반하는 다른 감염에 민감하거나 상기 질병을 앓는 포유동물의 치료 방법을 제공한다. 또 다른 태양에서, 본 발명은 감염성

질병, 특히 폐혈증, 내독소혈증, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 위염, 장염, 전장염, 결핵, 및 예르시니아, 살모넬라, 클라미디아, 시겔라, 또는 장내 세균 종을 수반하는 다른 감염의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0867] 추가적인 치료 방법 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병에 민감하거나 상기 질병을 앓는 포유동물의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효한 질환 치료 또는 질환 예방량의 본 발명에 개시된 약학 조성물 및 화합물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 자가면역 질병은 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질병 중에서 선택된다.

[0868] 또 다른 태양에서, 본 발명은 자가면역 질병의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 자가면역 질병은 COPD, 천식, 건선, 전신 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 혈관염 및 염증성 장 질병 중에서 선택된다.

[0869] 추가의 치료 방법 태양에서, 본 발명은 대사성 질환에 민감하거나 상기 질환을 앓는 포유동물의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효한 질환 치료 또는 질환 예방량의 본 발명에 개시된 약학 조성물 및 화합물 중 하나 이상을 투여함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 대사성 질환은 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 비만, 대사 증후군, 죽상동맥경화증, II형 당뇨병, 전-당뇨병, 인슐린 내성, 심장병, 발작, 고혈압 및 혈관 주위 질병 중에서 선택된다.

[0870] 또 다른 태양에서 본 발명은 대사성 질환의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 상기 대사성 질환은 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 비만, 대사 증후군, 죽상동맥경화증, II형 당뇨병, 전-당뇨병, 인슐린 내성, 심장병, 발작, 고혈압 및 혈관 주위 질병 중에서 선택된다.

[0871] 본 발명의 추가의 태양으로서 특히 상기 언급한 질환 및 질병들의 치료 또는 예방에서 약제로서 사용하기 위해 본 발명의 화합물을 제공한다. 또한 상기 언급한 질환 및 질병들 중 하나의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도를 또한 본 발명에서 제공한다.

[0872] 본 발명 방법의 특정한 섭생은 염증 질환을 앓고 있는 환자에게, 상기 환자에게서 염증의 수준을 감소시키고, 바람직하게는 상기 염증에 기여하는 과정들을 종결시키기에 충분한 기간 동안 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함한다. 상기 방법의 특정한 실시태양은 염증 질환을 앓고 있거나 또는 상기 질환의 발병에 민감한 환자에게, 상기 환자의 염증을 각각 감소 또는 예방하고, 바람직하게는 상기 염증에 기여하는 과정을 종결시키기에 충분한 기간 동안 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함한다.

[0873] 주사 용량 수준은 약 1 내지 약 120 시간 동안 및 특히 24 내지 96 시간 동안 모두에 대해서, 약 0.1 mg/kg/h 내지 10 mg/kg/h 이상의 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 이상의 프리로딩 일시주사를 또한 적합한 정상상태 수준을 성취하기 위해서 투여할 수도 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 2 g/일을 초과하지 않을 것으로 예상된다.

[0874] 장기적인 질환, 예를 들어 퇴행성 질환의 예방 및/또는 치료를 위해서, 치료 섭생은 대개 수 개월 또는 수년에 걸쳐 이어지며, 따라서 경구 투여가 환자 편의성 및 허용성을 위해서 바람직하다. 경구 투여의 경우, 하루에 1 내지 5 회 및 특히 2 내지 4 회 및 전형적으로 3 회의 경구 용량이 전형적인 섭생이다. 이러한 투여 패턴을 사용하여, 각각의 용량은 약 0.01 내지 약 20 mg/kg의 본 발명의 화합물을 제공하며, 특정한 용량의 경우 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 및 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.

[0875] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 성취되는 것과 유사하거나 더 낮은 혈중 수준을 제공하도록 선택된다.

[0876] 질환의 발병을 방지하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물을 상기 질환이 발병할 위험이 있는 환자에게, 전형적으로는 의사의 충고 및 감독 하에서, 상술한 투여량 수준으로 투여할 것이다. 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자는 일반적으로 상기 질환의 가족력이 있는 환자 또는 상기 질환의 발병에 특히 민감한 것으로 유전자 시험 또는 선별에 의해 확인된 환자를 포함한다.

[0877] 본 발명의 화합물을 단독 활성제로서 투여하거나 또는 다른 치료제, 예를 들어 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타내고 병행 투여에 대해 안전하고 효능 있는 것으로 결정된 다른 화합물과 함께 투여할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 2 개(이상)의 작용제의 동시 투여는 각각 사용되는 경우의 현저하게 더 낮은 용량을 허용하며, 이에 의해 나타나는 부작용이 감소된다.

- [0878] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 염증 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여 하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 면역조절제, 예를 들어 아자티오프린, 코르티코스테로이드(예를 들어 프레드니솔론 또는 텍사메타손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린 A, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸, 뮤로모냅-CD3(OKT3, 예를 들어 오르쏘콜론(Orthocolone)(등록상표)), ATG, 아스파린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 및 피록시캄을 포함한다.
- [0879] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 관절염(예를 들어 류마티스성 관절염)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 진통제, 비-스테로이드성 소염 약물(NSAIDS), 스테로이드, 합성 DMARDs(예를 들어 비제한적으로 메토트렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 아우라노핀, 나트륨 아우로티오말레이트, 페니실라민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 및 사이클로스포린), 및 생물학적 DMARDs(예를 들어 비제한적으로 인플릭시맙, 에타너셉트, 아달리뮤맙, 리툭시맙 및 아바타셉트)를 포함한다.
- [0880] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 자가면역 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드, 세포성장 억제제(예를 들어 퓨린 유사체), 알킬화제(예를 들어 질소 겨자(사이클로포스파미드), 니트로소유래아, 백금 화합물 등), 대사길항물질(예를 들어 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 머캅토퓨린), 세포독성 항생제(예를 들어 닥티노마이신 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 및 미트라마이신), 항체(예를 들어 항-CD20, 항-CD25, 또는 항-CD3(OKT3) 단클론 항체, 아트감(Atgam)(등록상표) 및 티모글로불린(Thymoglobulin)(등록상표)), 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신(시로리무스), 인터페론(예를 들어 INF- $\beta$ ), TNF 결합 단백질(예를 들어 인플릭시맙(레미케이드(Remicade)(상표)), 에타너셉트(엔브렐(Enbrel)(상표)), 또는 아달리뮤맙(휴미라(Humira)(상표))), 마이코페놀레이트, 평고리모드 및 미리오신을 포함한다.
- [0881] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 감염성 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 항생제를 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 인체의 임의의 기관의 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 아미노글리코사이드, 안사마이신, 카바세펜, 카바페넴, 세팔로스포린, 글리코펩타이드, 린코스아미드, 마크로리드, 모노박탐, 나이트로퓨란, 페니실린, 폴리펩타이드, 퀴놀론, 설폰아미드, 테트라사이클린, 항결핵제뿐만 아니라 클로람페니콜, 포스포마이신, 리네졸리드, 메트로니다졸, 뮤피로신, 리파미신, 티암페니콜 및 티니다졸을 포함한다.
- [0882] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 천식 및/또는 비염 및/또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 작용제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 베타<sub>2</sub>-아드레날린 수용체 작용물질(예를 들어 살부타몰, 레발부테롤, 터뷰탈린 및 비틀테롤), 애피네프린(흡입형 또는 정제), 항콜린제(예를 들어 이프라트로피움 브로마이드), 글루코코르티코이드(경구 또는 흡입형), 오래 작용하는  $\beta_2$ -작용물질(예를 들어 살메테롤, 포모테롤, 밤부테롤, 및 서방성 경구 알부테롤), 흡입형 스테로이드와 오래 작용하는 기관지 확장제의 조합(예를 들어 플루티카손/살메테롤, 부데소니드/포모테롤), 류코트리엔 길항물질 및 합성 억제제(예를 들어 몬테류카스트, 자피르류카스트 및 질류톤), 매개체 방출 억제제(예를 들어 크로모글리케이트 및 케토티펜), IgE 반응의 생물학적 조절제(예를 들어 오말리주맙), 항히스타민제(예를 들어 세테리진, 신나리진, 펙소페나딘), 및 혈관수축제(예를 들어 옥시메타졸린, 자일로메타졸린, 나파졸린 및 트라마졸린)를 포함한다.
- [0883] 추가로, 본 발명의 화합물을 천식 및/또는 COPD에 대한 응급 요법과 함께 투여할 수도 있으며, 상기와 같은 요법은 산소 또는 헬리옥스 투여, 분무된 살부타몰 또는 터부탈린(항콜린제(예를 들어 이프라트로피움)와 임의로 병용됨), 전신 스테로이드(경구 또는 정맥 내, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 또는 하이드로코르티손), 정맥 내 살부타몰, 비-특이적 베타-작용물질, 주사제 또는 흡입제(예를 들어 애피네프린, 아이소에타린, 아이소프로테레놀, 메타프로테레놀), 항콜린제(IV 또는 분무형, 예를 들어 글리코피롤레이트, 아트로핀, 이프라트로피움), 메틸잔틴(테오필린, 아미노필린, 바미필린), 기관지확장 효과를 갖는 흡입 마취제(예를 들어 아이소플루란, 할로탄, 엔플루란), 케타민, 및 정맥 내 황산 마그네슘을 포함한다.
- [0884] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 염증성 장 질병(IBD)의 치료 및/또는 예방을 위한 또 다른 치료제와 함께 투여하며; 특정한 작용제는 비제한적으로 글루코코르티코이드(예를 들어 프레드니손, 부데소니드) 합성 질병 변형, 면역조절제(예를 들어 메토트렉세이트, 레플루노미드, 설파살라진, 메살라진, 아자티오프린, 6-머캅토퓨린 및 시클로스포린) 및 생물학적 질병 변형, 면역조절제(인플릭시맙, 아다리뮤맙, 리툭시맙 및 아바타셉트)

를 포함한다.

[0885] 동시 투여는 숙련가에게 자명한 바와 같이 2 개 이상의 치료제를 동일한 치료 섭생의 부분으로서 환자에게 전달하는 임의의 수단을 포함한다. 2 개 이상의 작용제를 단일 제형으로 동시에 투여할 수도 있지만, 이는 필수적인 것은 아니다. 상기 작용제를 상이한 제형으로 상이한 시점에서 투여할 수도 있다.

#### 일반적인 합성 과정

##### 일반적인 내용

[0888] 본 발명의 화합물을 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉 반응 온도, 시간, 반응물들의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다른 공정 조건들을 또한 사용할 수 있음을 알 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 상기와 같은 조건들은 통상적인 최적화 과정에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0889] 추가로, 당해 분야의 숙련가들에게 자명한 바와 같이, 몇몇 작용기들이 바람직하지 못한 반응을 겪지 않도록 하기 위해서 통상적인 보호 그룹이 필요할 수 있다. 특정 작용기에 적합한 보호 그룹뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건의 선택은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호 그룹 및 그의 도입 및 제거가 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition edition (2006)] 및 상기 문헌 중에 인용된 참고문헌들에 개시되어 있다.

[0890] 하기의 방법들을 본 발명에서 상기에 나열한 전형적인 바이사이클로헥테로아릴들의 제조에 관한 상세한 내용과 함께 제공한다. 본 발명의 화합물을 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 공지되거나 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질 및 시약으로부터 제조할 수 있다.

[0891] 모든 시약들은 상업적인 등급의 것들이었으며 달리 나타내지 않는 한 추가의 정제 없이 제공받은 대로 사용되었다. 상업적으로 입수할 수 있는 무수 용매를 불활성 분위기 하에서 수행된 반응들에 사용하였다. 달리 나타내지 않는 한 다른 모든 경우는 시약 등급 용매가 사용되었다. 컬럼 크로마토그래피를 실리카 표준(35 내지 70  $\mu\text{m}$ ) 상에서 수행하였다. 박층 크로마토그래피를 사전-코팅된 실리카겔 60 F-254 플레이트(두께 0.25  $\text{mm}$ )를 사용하여 수행하였다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 브룩커 어드밴스(Bruker Advance) 400 NMR 분광계(400 MHz) 또는 브룩커 어드밴스 300 NMR 분광계(300 MHz) 상에 기록되었다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼에 대한 화학 이동( $\delta$ )은 내부 기준으로서 테트라메틸실란( $\delta$  0.00) 또는 적합한 잔류 용매 피크에 대한 백만당 부( $\text{ppm}$ )로 보고된다. 다중도는 단일 선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 다중선(m) 및 브로드(br)로서 제공된다. 전기분무 MS 스펙트럼을 위터스 플랫폼(Waters platform) LC/MS 분광계 상에서 획득하였다. 분석학적 LCMS: 사용된 컬럼, 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1  $\text{mm}$  ID x 50  $\text{mm}$  L 또는 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7  $\mu\text{m}$ , 2.1  $\text{mm}$  ID x 30  $\text{mm}$  L. 상기 방법들은 모두 MeCN/H<sub>2</sub>O 구배를 사용한다. MeCN 및 H<sub>2</sub>O는 0.1% 폼산 또는 NH<sub>3</sub>(10 mM)를 함유한다. 예비 LCMS: 사용된 컬럼, 워터스 엑스브리지 프렙(XBridge Prep) C18 5  $\mu\text{m}$  ODB 30  $\text{mm}$  ID x 100  $\text{mm}$  L. 상기 방법들은 모두 MeOH/H<sub>2</sub>O 구배를 사용한다. MeOH 및 H<sub>2</sub>O는 0.1% 폼산 또는 0.1% 다이에틸아민을 함유한다. 극초단파 가열을 바이오테이지 이니시에이터(Biotage Initiator)로 수행하였다.

[0892]

하기는 실험 부분에 사용된 약어들의 목록이다:

약어	마이크로리터
ATP	아데노신 5'-트라이포스페이트
Boc	3급-부틸옥시-카보닐
Boc <sub>2</sub> O	다이-3급-부틸 다이카보네이트
br s	브로드 단일선
Cat.	촉매량
CDI	1,1'-카보닐다이이미다졸
d	이중선
	N,N'-
DCC	다이사이클로헥실카보다이이미드
DCE	1,2-다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
	N,N'-
DIPEA	다이아이소프로필에틸아민
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DME	다이메톡시에탄
DMEM	들레코의 변형된 이글 배지
DMF	N,N-다이메틸폼아미드
DMSO	다이메틸칠폭사이드
	N-(3-
EDC	다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드
EDTA 4 Na	에틸렌다이이민테트라아세트산, 카나트륨염
EGTA	에틸렌 글리콜 테트라아세트산
EtOAc	에틸 아세테이트
FBS	소 태아 혈청
FFAR2	유리 지방산 수용체 2
g	그램
GDPDH	구아노신 다이포스페이트 테하이드로개나제
GTP S	구아노신 5'-O-[감마-티오]트라이포스페이트
h	시간
HEPES	4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄실론산

HOEt	1-하이드록시벤조트라이아졸
iPr <sub>2</sub> O	다이아이소프로필 에테르
KHMDS	칼륨 헥사메틸다이실라잔
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정
LiHMDS	리튬 헥사메틸다이실라잔
m	다중선
MeCN	아세토나이트릴
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
MW	분자량
NADP	니코린아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트
NEAA	불활수 아미노산
NMR	핵자기 공명
PBST	트원 3.2 mM Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 0.5 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 1.3 mM KCl, 135 mM NaCl, 0.05% 트원 20, pH 7.4 를 갖는 포스페이트 완충된 염수
Pd/C	탄소장 10% 팔라듐
ppm	백만당 부
q	차중선
rpm	분당 회전수
RPMI medium	로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트(Roswell Park Memorial Institute) 매질
Rt	체류 시간
s	단일선 t
SM	출발 물질
spA	섬광 근접 분석
t	삼중선
TBTU	O-펜조트라이아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란

[0893]

[0894] 본 발명 화합물의 합성 제조

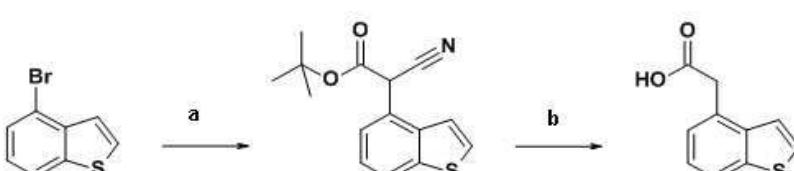
본 발명의 화합물들을 하기의 반응식에 따라 생성시킬 수 있다.

[0896] 일반적인 합성 방법

중간체

[0898] 카복실산의 합성

중간체 1: 벤조[b]티오펜-4-일-아세트산의 예시적인 합성



[0900]

단계 a: 벤조[b]티오펜-4-일-시아노-아세트산 3급-부틸 에스터

[0902]

DME 중의 4-브로모벤조티오펜(1 당량)의 용액에 3급-부틸 시아노아세테이트(1.1 당량) 및 t-BuOH(2 당량)를 가

하였다. 상기 반응물을 40 분간 환류시켰다. 여기에 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(0.02 당량) 및 트라이페닐포스핀(0.06 당량)을 가하였다. 생성 혼합물을 아르곤 하에서 1.5 시간 동안 환류시키고 이어서 20 °C로 냉각시켰다. 수성 HCl(6N)을 pH = 1까지 적가하고 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/DCM: 9/1에서 1/1로 용출)에 의해 정제시켜 벤조[b]티오펜-4-일-시아노-아세트산 3급-부틸 에스터를 제공하였다.

[0903] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.39 (1H, t), 5.04 (1H, s), 1.42 (9H, s).

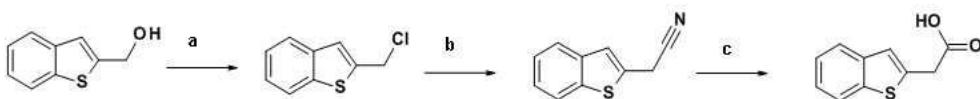
[0904] MW (calcd): 273.4; MW (obsd): 274.0 (M+1).

[0905] 단계 b: 벤조[b]티오펜-4-일-아세트산

[0906] 에틸렌 글리콜 중의 벤조[b]티오펜-4-일-시아노-아세트산 3급-부틸 에스터(1 당량)의 용액에 38 퍼센트(w/w) 수산화 칼륨 및 물의 수용액을 가하였다. 상기 반응물을 95 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 톨루엔 사이에 분배시키고, 유기층을 버렸다. 수성층을 pH = 2까지 수성 HCl(6N)로 산성화하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 생성 잔사에 Et<sub>2</sub>O/펜탄의 혼합물을 가하고 침전물을 여과에 의해 수거하여 벤조[b]티오펜-4-일-아세트산을 제공하였다.

[0907] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.82 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.26 (1H, d), 3.97 (2H, s).

[0908] 중간체 2: 벤조[b]티오펜-2-일-아세트산의 예시적인 합성



[0909]

[0910] 단계 a: 2-클로로메틸-벤조[b]티오펜

[0911] 염화 티오닐 중의 벤조[b]티오펜-2-일-메탄올(1 당량)의 용액을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켜 2-클로로메틸-벤조[b]티오펜을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0912] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.87-7.82 (1H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.43-7.37 (2H, m), 7.34 (1H, s), 4.91 (2H, s)

[0913] 단계 b: 벤조[b]티오펜-2-일-아세토나이트릴

[0914] 다이옥산/물(2/1) 중의 2-클로로메틸-벤조[b]티오펜(1 당량)의 용액에 KCN(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류시켰다. 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 95/5에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 벤조[b]티오펜-2-일-아세토나이트릴을 제공하였다.

[0915] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.86-7.76 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 4.04 (2H, s)

[0916] 단계 c: 벤조[b]티오펜-2-일-아세트산(Int 1)

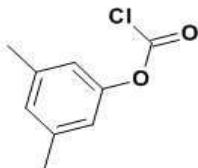
[0917] EtOH/물(1/1) 중의 벤조[b]티오펜-2-일-아세토나이트릴(1 당량)의 용액에 NaOH 펠릿(12 당량)을 가하였다. 반응물을 80 °C에서 4 시간 동안 가열하고 이어서 20 °C로 냉각시키고, 이 시점에서 농축된 HCl을 pH = 7에 도달 할 때까지 조심스럽게 가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 부분적으로 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감

암 하에서 농축시켜 벤조[b]티오펜-2-일-아세트산을 제공하였다.

[0918]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.42–7.31 (2H, m), 7.24 (1H, s), 4.00 (2H, s).

#### 클로로포메이트의 합성

[0920] 중간체 3: 3,5-다이메틸-페닐-클로로포메이트의 예시적인 합성

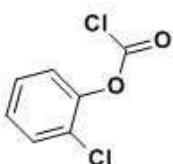


[0921]

[0922] 0 °C에서 THF 중의 트라이포스젠(0.5 당량)의 용액에 THF 중의 3,5-다이메틸-페놀(1 당량) 및 DIPEA(1 당량)의 용액을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 수성 HCl(0.1 N)과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 3,5-다이메틸-페닐-클로로포메이트를 제공하고, 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0923]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.97 (1H, s), 6.86 (2H, s), 2.36 (6H, s).

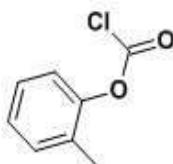
[0924] 중간체 4: 2-클로로-페닐-클로로포메이트의 예시적인 합성



[0925]

[0926] 0 °C에서 THF 중의 트라이포스젠(0.5 당량)의 용액에 THF 중의 2-클로로-페놀(1 당량) 및 DIPEA(1 당량)의 용액을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 수성 HCl(0.1 N)과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 2-클로로-페닐-클로로포메이트를 제공하고, 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0927] 중간체 5: 2-메틸-페닐-클로로포메이트의 예시적인 합성

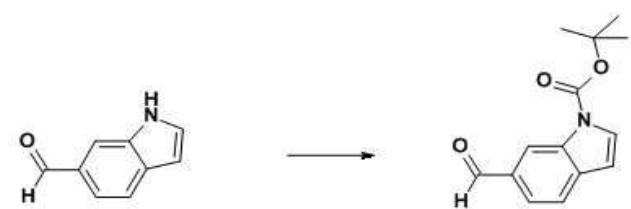


[0928]

[0929] 0 °C에서 DCM 중의 2-메틸-페놀(1 당량)의 용액에 DMAP(0.1 당량), TEA(10 당량) 및 트라이포스젠(2 당량)을 가하였다. 반응물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다음 단계에 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0930] 알데하이드의 합성

[0931] 중간체 6: 6-폼일-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터의 예시적인 합성



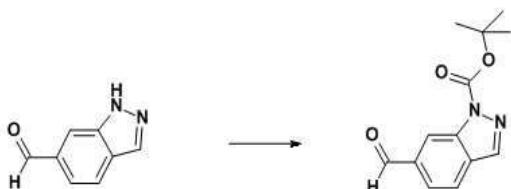
[0932]

[0933] THF 중의 tBuOK(1 당량)의 용액에 질소 하에 0 °C에서 THF 중의 1H-인돌-6-카브알데하이드(1 당량)의 용액 및 THF 중의 Boc<sub>2</sub>O(1.2 당량)의 용액을 가하였다. 상기 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 6-폼일-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제공하였다.

[0934] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO, d<sub>6</sub>): 10.08 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.80 (2H, q), 6.86 (1H, m), 1.66 (9H, s).

[0935] MW (calcd): 245.3; MW (obsd): 189.9 (M-56)

[0936] 중간체 7: 6-폼일-인다졸-1-카복실산 3급-부틸 에스터의 예시적인 합성



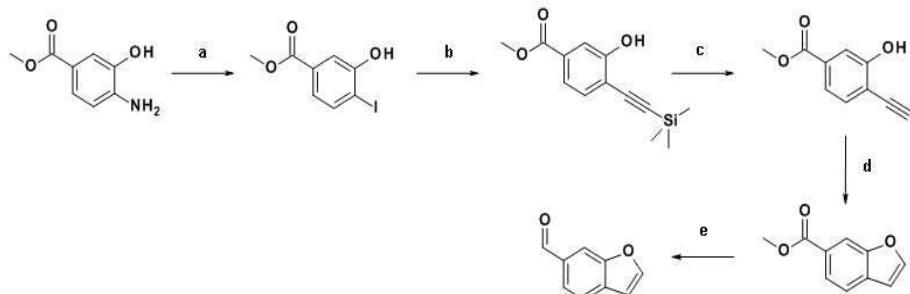
[0937]

[0938] 6-폼일-인다졸-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 또한 상술한 방법에 따라 제조하였다.

[0939] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO, d<sub>6</sub>): 10.20 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 1.68 (9H, s).

[0940] MW (calcd): 246.3; MW (obsd): 191.0 (M-56)

[0941] 중간체 8: 벤조퓨란-6-카복스알데하이드의 예시적인 합성



[0942]

[0943] 단계 a: 메틸 3-하이드록시-4-요오도벤조에이트

[0944] THF 중의 메틸 4-아미노-3-하이드록시벤조에이트(1 당량)의 용액을 수성 HCl 3N로 희석하고 0 °C로 냉각시켰다. H<sub>2</sub>O 중의 나트륨 나이트라이트(1.1 당량)를 5 분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 25 분간 교반하고 이어서 H<sub>2</sub>O 중의 칼륨 요오다이드(4 당량)의 용액을 한 번에 가하고, 15 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기층을 포화된 수성 NaCl로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM으로 용출)에 의해 정제시켜 메틸 3-하이드록시-4-요오도벤조에이트를 제공하였다.

[0945] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.67 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 3.78 (3H, s).

[0946] MW (calcd): 278.1; MW (obsd): 276.8 (M-1).

[0947] 단계 b: 메틸 3-하이드록시-4-[트라이메틸실릴]벤조에이트

[0948] 무수 THF 중의 메틸 3-하이드록시-4-요오도벤조에이트(1 당량)의 용액에 아르곤 하에서 트라이메틸실릴아세틸렌(5 당량), 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.03 당량), 구리 요오다이드(0.02 당량) 및 다이아이소프로필

아민(2.1 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 20 °C로 냉각시키고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 9/1로 용출)에 의해 정제시켜 메틸 3-하이드록시-4-[(트라이메틸실릴)에티닐]벤조에이트를 제공하였다.

[0949]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.64 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.43 (1H, d), 5.95 (1H, s), 3.95 (3H, s), 0.33 (9H, s).

[0950] MW (calcd): 248.4; MW (obsd): 249.1 (M+1).

[0951] 단계 c: 3-하이드록시-4-에티닐벤조에이트

[0952] 무수 THF 중의 메틸 3-하이드록시-4-[(트라이메틸실릴)에티닐]벤조에이트(1 당량)의 용액에 아르곤 하에서 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1.5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성  $\text{HCl}$ (1N)로 급냉시키고,  $\text{EtOAc}$ 로 추출하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 1/1로 용출)에 의해 정제시켜 3-하이드록시-4-에티닐벤조에이트를 제공하였다.

[0953]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.66 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 5.93 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.63 (9H, s).

[0954] MW (calcd): 176.2; MW (obsd): 177.1 (M+1).

[0955] 단계 d: 메틸 벤조퓨란-6-카복실레이트

[0956] 무수 툴루엔 중의 메틸 3-하이드록시-4-에티닐벤조에이트(1 당량)의 용액에 아르곤 하에서  $\text{PtCl}_2$ (0.1 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 20 °C로 가온하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 9/1로 용출)에 의해 정제시켜 메틸 벤조퓨란-6-카복실레이트를 제공하였다.

[0957]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.21 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, d), 6.85-6.80 (1H, m), 3.95 (3H, s).

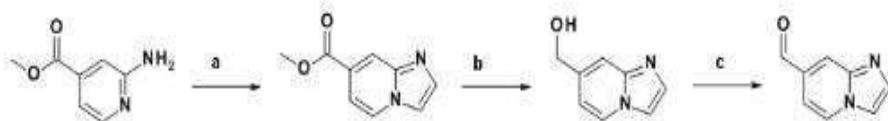
[0958] MW (calcd): 176.2; MW (obsd): 177.0 (M+1).

[0959] 단계 e: 벤조퓨란-6-카복스알데하이드

[0960] 무수 THF 중의 메틸 벤조퓨란-6-카복실레이트(1 당량)의 용액에 아르곤 하에 0 °C에서  $\text{LiAlH}_4$ (THF 중의 1M, 1.5 당량)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 물, 수성  $\text{NaOH}$ (2N) 및 물을 가하고 혼합물을 20 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 조 물질을 셀라이트 패드에 통과시키고 용매를 감압 하에서 제거하였다. DCM 중의 잔사(1 당량)의 용액에  $\text{MnO}_2$ (10 당량)를 가하였다. 어두운 혼탁액을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 용매를 감압 하에서 제거하여 벤조퓨란-6-카복스알데하이드를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0961] MW (calcd): 146.2; MW (obsd): 147.1 (M+1).

[0962] 중간체 9: 이미다조[1,2-a]페리딘-7-카복스알데하이드의 예시적인 합성



[0963]

[0964] 단계 a: 이미다조[1,2-a]페리딘-7-카복실산 메틸 에스터

[0965] 에탄올 중의 2-아미노-아이소니코틴산 메틸 에스터(1 당량) 및 클로로아세트알데하이드(수중 45% w/w)(4.5 당량)의 용액에  $\text{NaHCO}_3$ (1.7 당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 환류시키고 용매를 감압 하에서 제

거하였다. 잔사를 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기층을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 의 포화된 수용액 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 100/0에서 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산 메틸 에스터를 제공하였다.

[0966]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 3.96 (3H, s).

[0967] MW (calcd): 178.2; MW (obsd): 177.2 (M-1).

[0968] 단계 b: 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-메탄올

[0969] 무수 THF 중의 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산 메틸 에스터(1 당량)의  $-78^\circ\text{C}$  냉각 용액에 THF 중의  $\text{LiAlH}_4$ (THF 중의 1M, 2 당량)의 용액을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 가온하고 30 분간 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을  $\text{NaOH}$  2N의 냉각된 수용액에 붓고, 5 분간 교반하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-메탄올을 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

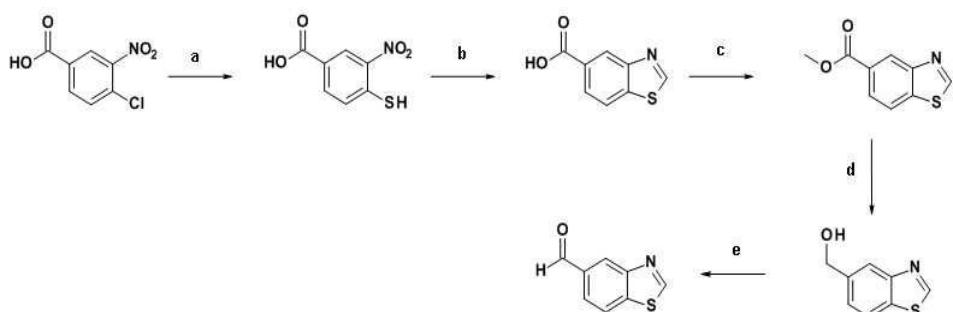
[0970]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{MeOD}$ ,  $d_4$ ): 8.41 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.60-7.52 (2H, m), 6.92 (1H, d), 4.70 (2H, d)

[0971] 단계 c: 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카브알데하이드

[0972] 클로로폼 중의 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-메탄올(1 당량)의 용액에  $\text{MnO}_2$ (10 당량)를 가하였다. 어두운 혼탁액을  $60^\circ\text{C}$ 에서 30 분간 가열하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카브알데하이드를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0973]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.03 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.38 (1H, dd).

[0974] 중간체 10: 벤조티아졸-5-카브알데하이드의 예시적인 합성



[0975]

[0976] 단계 a: 4-미capt-3-나이트로벤조산

[0977] 수성  $\text{NaOH}$ (0.15 M)(1 당량) 중의 4-클로로-3-나이트로벤조산(1 당량)의 혼탁액에  $\text{Na}_2\text{S}$ (4 당량)를 가하였다. 생성 혼합물을 24 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고 수성  $\text{HCl}$ (2N)을 pH = 3까지 가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수거하여 4-미capt-3-나이트로벤조산을 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0978] 단계 b: 벤조티아졸-5-카복실산

[0979] 품산 중의 4-미capt-3-나이트로벤조산(1 당량) 및 아연 분진(0.35 당량)의 혼합물을 6 시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 물로 회석하고, 수성  $\text{NaOH}$ (2 N)로 pH = 6.5로 조절하고 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 1/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 벤조티아졸-5-카복실산을 제공하였다.

[0980]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.51 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.03 (1H, dd).

[0981] MW (calcd): 179.2; MW (obsd): 180.0 (M+1).

[0982] 단계 c: 벤조티아졸-5-카복실산 메틸 에스터

[0983] MeOH 중의 벤조티아졸-5-카복실산(1 당량)의 혼탁액에 0 °C에서 염화 티오닐(2 당량)을 적가하였다. 반응물을 60 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 농축시켜 벤조티아졸-5-카복실산 메틸 에스터를 제공하였다.

[0984]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) (1M in THF): 9.54 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

[0985] MW (calcd): 193.2; MW (obsd): 194.1 (M+1).

[0986] 단계 d: 벤조티아졸-5-일-메탄올

[0987] 무수 THF 중의 벤조티아졸-5-카복실산 메틸 에스터(1 당량)의 -78 °C 냉각 용액에  $\text{LiAlH}_4$ (THF 중의 1M, 1.5 당량)의 용액을 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 20 °C로 가온하였다. EtOAc를 상기 반응물에 가하고, 이어서 수성 NaOH(2N) 및 최종적으로 물을 가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 30 분간 교반하고, 이어서 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 1/0에서 1/1로 용출)에 의해 정제시켜 벤조티아졸-5-일-메탄올을 제공하였다.

[0988]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.05 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.91 (2H, s).

[0989] MW (calcd): 165.2; MW (obsd): 166.2 (M+1).

[0990] 단계 e: 벤조티아졸-5-카브알데하이드

[0991] DCM 중의 벤조티아졸-5-일-메탄올(1 당량)의 용액에  $\text{MnO}_2$ (10 당량)를 가하였다. 어두운 혼탁액을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 벤조티아졸-5-카브알데하이드를 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

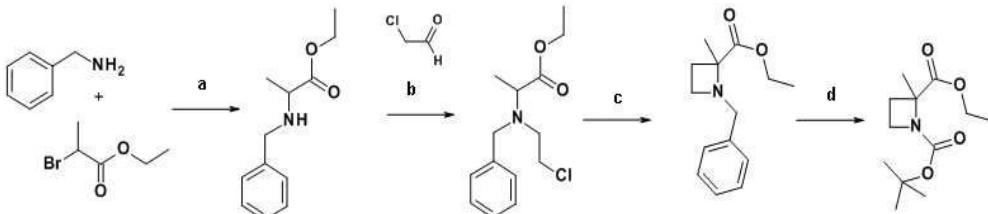
[0992]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.2 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.00 (1H, dd).

[0993] MW (calcd): 163.2; MW (obsd): 164.1 (M+1)

[0994] 일반적인 합성 방법

[0995] 방법 A: 아제티딘 형성

[0996] 중간체 11: 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터의 예시적인 합성



[0997]

[0998] 단계 a: 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터

[0999] MeCN 중의 2-브로모-프로피온산 에틸 에스터(1 당량)의 용액에 벤질아민(0.9 당량) 및 탄산 칼륨(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류시키고 이어서 20 °C로 냉각시키고 EtOAc로 희석하였다. 조 물질을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 7/3으로 용출)에 의해 정제시켜 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1000]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.37-7.29 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 4.20 (2H, q), 3.82 (1H, d), 3.69 (1H,

d), 3.38 (1H, q), 1.33 (3H, d), 1.29 (3H, t)

[1001] MW (calcd): 207.2 ; MW (obsd) : 208.1 (M+1)

[1002] 단계 b: 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로피온산 에틸 에스터

[1003] (I) 클로로아세트알데하이드 용액(용액 I)의 건조

[1004] DCM 중의 클로로아세트알데하이드(수중 45% w/w)의 용액에 질소 하에서  $MgSO_4$ (4 당량)를 가하였다. 상기 혼합물을 20 °C에서 질소 하에 15 분간 교반하였다. 고체를 여과하고, 무수 DCM으로 세척하고, 생성 여액(용액 I)을 하기의 반응에 신속하게 사용하였다.

[1005] (II) 반응:

[1006] 무수 DCM 중의 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터(1 당량)의 용액에  $MgSO_4$ (0.75 당량)를 가하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고 이어서 상기 무수 DCM 중의 클로로아세트알데하이드의 용액(용액 I) 및 아세트산(1 당량)을 가하였다. 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.5 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 물질을  $NaHCO_3$ 의 포화된 수용액으로 조심스럽게 급냉시켰다. 이어서 수성  $NaOH$ (2 N)를 가하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층들을  $NaHCO_3$ 의 포화 수용액으로 세척하고, 이어서  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/EtOAc 98/2에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로피온산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1007]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.40-7.29 (4H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 4.24-4.14 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.50 (1H, q), 3.43-3.36 (2H, m), 3.13-2.94 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.31 (3H, t)

[1008] MW (calcd): 269.8; MW (obsd): 270.1 (M+1,  $^{35}Cl$ )

[1009] 단계 c: 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터

[1010] 무수 THF 중의 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로피온산 에틸 에스터(1 당량)의 용액을 질소 하에서 -78 °C로 냉각시켰다. KHMDS(톨루엔 중의 15% w/w)(1.25 당량)를 온도가 -65 °C 이하에서 유지되도록 서서히 가하였다. 상기 반응물을 -70 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 아세트산(0.3 당량)을 가하였다. 상기 반응물을 20 °C로 가온하고 10 분간 교반하고, 이어서  $NaHCO_3$ 의 포화된 수용액으로 급냉시키고 감압 하에서 부분적으로 농축시켰다. 조 물질을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/EtOAc 1/10 이어서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1011]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.34-7.19 (5H, m), 4.24-4.16 (2H, m), 3.79 (1H, d), 3.58 (1H, d), 3.30-3.22 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.29 (3H, t)

[1012] MW (calcd): 233.3; MW (obsd): 234.1 (M+1)

[1013] 단계 d: 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터

[1014] EtOH 중의 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터(1 당량)의 용액에  $Boc_2O$ (1.2 당량) 및  $Pd/C$ (0.05 당량)를 가하였다. 상기 플라스크를 비우고 아르곤으로 역충전하였다. 이어서 상기 반응물을 비우고  $H_2$ 로 역충전하고 대기압 하에 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 EtOH 및 DCM으로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터를 제공하였다.

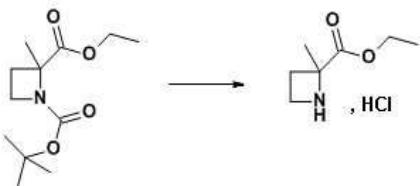
[1015]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 4.12-3.92 (2H, m), 3.86-3.71 (1H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 2.17-2.00 (1H, m), 1.99-1.83 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.11 (3H, t)

[1016] MW (calcd): 243.3; MW (obsd):  $266^+ (M+Na^+)$

[1017] 표 1에 나열된 중간체 12 및 200을 또한 동일한 방법에 따라 제조하였다.

**방법 B1: Boc 탈보호**

[1019] 중간체 13: 2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터 하이드로클로라이드의 예시적인 합성



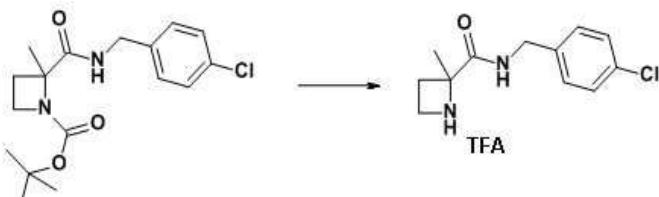
[1020]

[1021] 아르곤 하에서 다이옥산 중의 중간체 11(1 당량)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4N, 10 당량)의 용액을 가하였다. 상기 반응물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 DCM/iPr<sub>2</sub>O의 혼합물로 연마하고, 생성 고체를 여과하고 건조시켜 2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[1022] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 9.48 (1H, br s), 4.35 (2H, q), 4.16-4.00 (2H, m), 2.82-2.70 (1H, m), 2.60-2.45 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.36 (3H, t)

**방법 B2: Boc 탈보호**

[1024] 중간체 28: 2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드, 트라이플루오로아세트산의 예시적인 합성



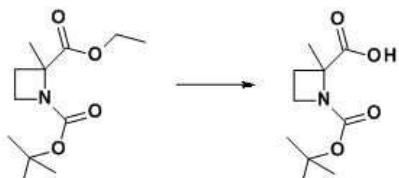
[1025]

[1026] 2-(4-클로로-벤질카바모일)-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터, 중간체 138을 TFA의 용액(DCM 중의 20%)에 용해시키고 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 목적하는 생성물을 제공하고 이를 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1027] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO-d<sub>6</sub>): 9.25 (1H, br s), 9.00 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.30 (2H, d), 4.35 (2H, d), 4.00-3.86 (1H, m), 3.70-3.59 (1H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 1.75 (3H, s)

**방법 C: 비누화**

[1029] 중간체 31: 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터의 예시적인 합성



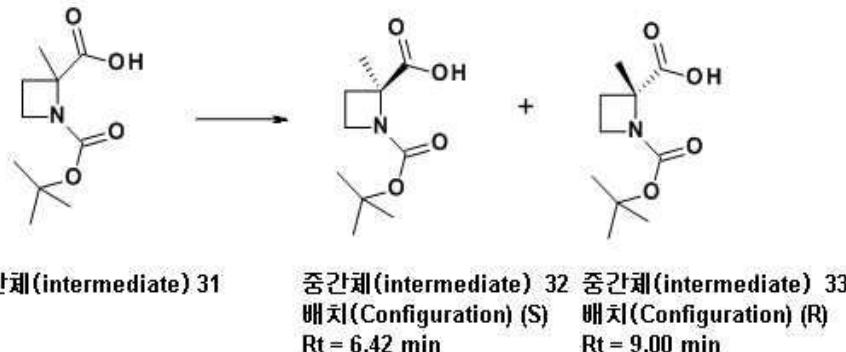
[1030]

[1031] EtOH 중의 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터, 중간체 11(1 당량)의 용액에 2N NaOH(2 당량)의 수용액을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 버리고 수성층을 pH = 3까지 수중 10% 시트르산 용액의 첨가에 의해 산성화하고 EtOAc에 의해 철저히 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터를 제공하였다.

[1032]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.93–3.81 (1H, m), 3.81–3.68 (1H, m), 2.85–2.71 (1H, m), 2.12–2.00 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.48 (9H, s)

[1033] 방법 D: 키랄 분리

[1034] 중간체 33: (R)-2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터의 예시적인 합성



[1035]

[1036] 라세미 중간체 31의 키랄 분리를 하기의 조건들을 사용하여 예비 키랄 크로마토그래피에 의해 수행하여:

[1037] · 컬럼: 키랄팩 AD-H, (20 x 250 mm), 5  $\mu\text{m}$ ,

[1038] · 이동상: 헥산:에탄올:폼산(95:5:0.05),

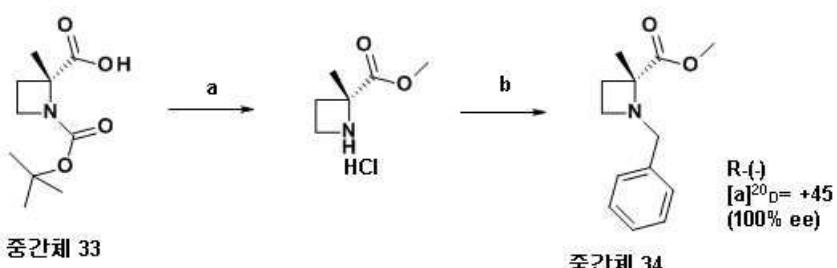
[1039] · 20 °C에서 9.5 mL/분의 유량

[1040] 거울상이성체로 순수한 형태들인 중간체 32 및 33을 제공하였다.

[1041] 중간체 33의 절대 배열의 결정:

[1042] 중간체 33의 절대 배열을 중간체 34 (R)-1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터로 전환시킴으로써 결정하였으며 이에 대한  $[\alpha]_D^{20}$  및 절대 배열은 문헌[J. Org. Chem. 2009, 6077]에 개시되어 있다.

[1043] 중간체 34 (R)-1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터의 합성



[1044]

[1045] 단계 a: (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터 하이드로클로라이드

[1046]

키랄 분리 후에 MeOH 중의 중간체 33(1 당량)(100% ee) 용액을 질소 하에 0 °C에서 냉각시켰다. 염화 티오닐(2.5 당량)을 적가하고, 상기 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 농축시켜 (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[1047]

단계 b: (R)-1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터

[1048]

THF 중의 (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터(1 당량) 용액에 TEA(2 당량) 및 벤질 브로마이드(1 당량)를 가하였다. 반응물을 50 °C에서 15 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 1/10에서 1/1로 용출)에 의해 정제시켜 (R)-1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1049]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.42–7.21 (5H, m), 3.86–3.74 (4H, m), 3.66–3.54 (1H, m), 3.34–3.07 (2H, m),

2.68-2.55 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.53 (3H, s)

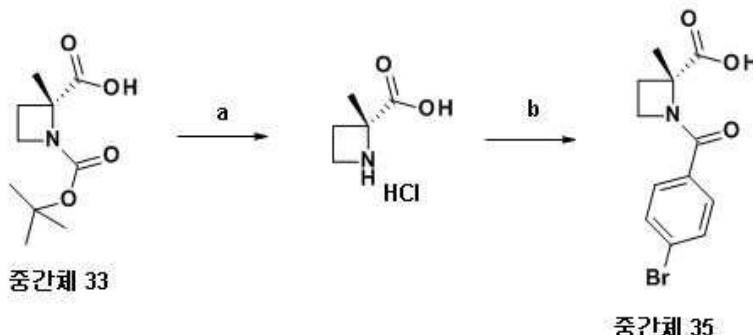
$$[a]_{D}^{20} = +45 \text{ (c=1.55, CHCl}_3)$$

(R) 거울상 이성체에 대해 보고된 값:  $[\alpha]_{D}^{25} = +36^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 91% ee), 문헌[J. Org. Chem. 2009, 6077]에 개시되었다.

중간체 34는 이성체 (R)에 상응한다. 따라서 중간체 33은 확실히 (R)-2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터이다.

중간체 33을 또한 X-선 구조를 측정하기 위해서 중간체 35 (R)-1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산으로 전환시켰다.

## 중간체 35, (R)-1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산의 합성



단계 a: (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 하이드로클로라이드

키랄 분리 후에, 중간체 33(1 당량)(100% ee)을 다이옥산 중에 용해시켰다. 다이옥산 중의 HC1(4N)의 용액을 가하고 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 DCM/iPr<sub>2</sub>O/펜탄의 혼합물 중에서 결정화시켜 (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 하이드로클로라이드를 제공하였다.

단계 b: (R)-1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산

수중 (R)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터(1 당량)의 용액에 수성 NaOH(1M)(3 당량)를 가하고 이어서 4-브로모-벤조일-클로라이드(1 당량)를 적가하였다. 반응물을 20 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산으로 중화시켰다. 용매를 감압 하에서 부분적으로 제거하고 조 물질을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (DCM/MeOH/AcOEt/AcOH/iPr2O: 95/5/98/2/300으로 용출)에 의해 정제시켜 (R)-1-(4-브로모-벤조일)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산을 제공하였다.

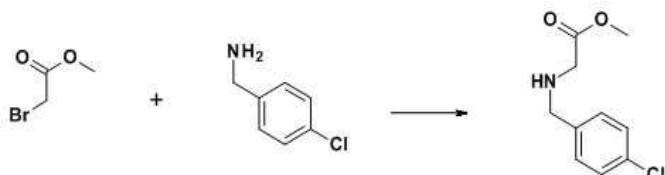
<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (2H, d), 7.59 (2H, d), 4.48–4.39 (1H, m), 4.28–4.19 (1H, m), 3.07–2.97 (1H, m), 2.34–2.24 (1H, m), 1.95 (3H, s)

중간체 35의 X-선 구조는 (R) 절대 배열을 입증하며 결과적으로 중간체 33은 이성체 (R)에 상응한다.

### 방법 E: 2차 아민의 합성

## 방법 E1

중간체 36: (4-클로로-벤질아미노)-아세트산 메틸 에스터의 예시적인 합성



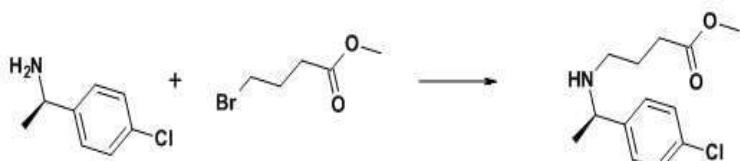
[1065]

[1066] MeCN 중의 4-클로로-벤질아민(1 당량)의 용액에 브로모-아세트산 메틸 에스터(1 당량),  $K_2CO_3$ (1.5 당량) 및 KI(0.1 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 1/0에서 8/2로 용출)에 의해 정제시켜 (4-클로로-벤질아미노)-아세트산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1067]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.35-7.28 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.44 (2H, s), 2.00 (1H, s)

#### 방법 E2

[1069] 중간체 44: 4-[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸아미노]-부티르산 메틸 에스터의 예시적인 합성



[1070]

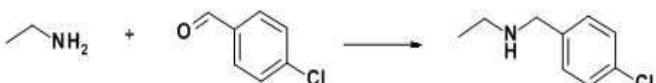
[1071] MeCN 중의  $K_2CO_3$ (1.5 당량) 및 (R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸아민(0.9 당량)의 혼탁액에 4-브로모-부티르산 메틸 에스터(1 당량) 및 KI(0.1 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 완료시까지 가열 환류시켰다. 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 99/1에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 4-[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸아미노]-부티르산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1072]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.35-7.24 (4H, m), 3.81-3.70 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.62-2.51 (1H, m), 2.47-2.31 (3H, m), 1.85-1.72 (2H, m), 1.39 (1H, br s), 1.33 (3H, d)

[1073] MW (calcd): 255.7; MW (obsd): 256.3 ( $M+1$ ,  $^{35}Cl$ )

#### 방법 E3

[1075] 중간체 50: (4-클로로-벤질)-에틸-아민의 예시적인 합성



[1076]

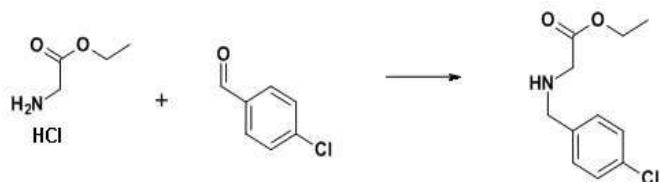
[1077] MeOH 중의 4-클로로벤즈알데하이드(1 당량)의 용액에 수중 70% 에틸아민(10 당량)을 가하였다. 반응물을 아르곤 하에 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고 이어서  $NaBH_4$ (2 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 이어서 수성  $HCl$ (2M)로 산성화하였다. 수성층을 EtOAc로 세척하였다. 유기층을 버렸다. 이어서 수성  $NaOH$ (2M)를 pH = 10까지 수성층에 가하고 조 물질을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켜 (4-클로로-벤질)-에틸-아민을 제공하였다.

[1078]  $^1H$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $CDCl_3$ ): 7.27-7.12 (4H, m), 3.69 (2H, s), 2.60 (2H, q), 1.64 (1H, br s), 1.06 (3H, t)

#### 방법 E4

[1080]

중간체 56: (4-클로로-벤질아미노)-아세트산 에틸 에스터의 예시적인 합성:



[1081]

[1082]

DCE 중의 글리신 에틸 에스터 하이드로클로라이드(1.2 당량)의 혼탁액에 TEA(2 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 10 분간 교반하고 이어서 4-클로로벤즈알데하이드(1 당량), 아세트산(4 당량) 및 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM과 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액 사이에 분배시켰다. 이어서 수성층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 (4-클로로-벤질아미노)-아세트산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1083]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.25–7.16 (4H, m), 4.12 (2H, q), 3.71 (2H, s), 3.32 (2H, s), 1.79 (1H, br s), 1.20 (3H, t)

[1084]

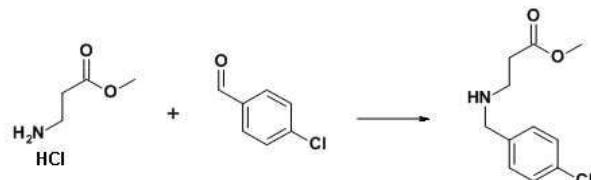
MW (calcd): 227.7; MW (obsd): 228.3 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1085]

방법 E5

[1086]

중간체 61: 3-(4-클로로-벤질아미노)-프로피온산 메틸 에스터의 예시적인 합성



[1087]

[1088]

MeOH 중의 4-클로로벤즈알데하이드(1 당량)의 용액에 NaHCO<sub>3</sub>(1.3 당량) 및 β-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드(1.2 당량)를 가하였다. 반응물을 질소 하에 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 0 °C로 냉각시켰다. 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.5 당량)를 나누어 가하였다. 이어서 반응물을 20 °C로 가온하고 8 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 EtOAc와 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/DCM/MeOH: 50/50/0, 이어서 0/100/0, 이어서 0/99/1로 용출)에 의해 정제시켜 3-(4-클로로-벤질아미노)-프로피온산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1089]

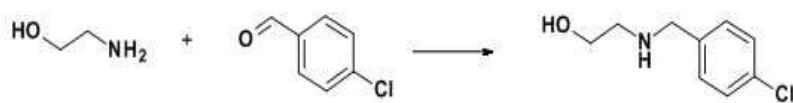
<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.34–7.23 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.87 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.90 (1H, br s).

[1090]

방법 E6

[1091]

중간체 67: 2-(4-클로로-벤질아미노)-에탄올의 예시적인 합성



[1092]

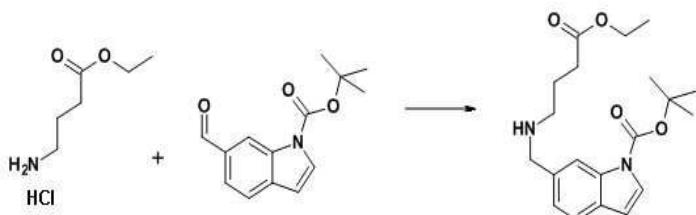
MeOH 또는 THF 중의 에탄올아민(1.2 당량)의 용액에 NaHCO<sub>3</sub>(1.5 당량) 및 4-클로로벤즈알데하이드(1 당량)를 가

하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류시키고, 이어서 0 °C로 냉각시켰다. NaBH<sub>4</sub>(1.2 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 이어서 수성층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 1/10에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-벤질아미노)-에탄올을 제공하였다.

[1094] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.37-7.26 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.70 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.19 (2H, br s)

#### 방법 E7

[1096] 중간체 71: 6-[(3-에톡시카보닐-프로필아미노)-메틸]-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터의 예시적인 합성



[1097]

[1098] MeOH 또는 EtOH 중의 4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드(1 당량)의 용액에 TEA(2.5 당량), 6-폼일-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.95 당량) 및 MgSO<sub>4</sub>(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 -15 °C로 냉각시켰다. NaBH<sub>4</sub>(2 내지 6 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 -15 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C에서 냉수의 첨가에 의해 급냉시켰다. 조 물질을 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 20 °C에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 1/10에서 99/1로 용출)에 의해 정제시켜 6-[(3-에톡시카보닐-프로필아미노)-메틸]-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스터를 제공하였다.

[1099]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.06 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.22-7.16 (1H, m), 6.68-6.64 (1H, m), 4.02 (2H, q), 3.77 (2H, s), 2.54-2.46 (2H, m), 2.37-2.30 (2H, t), 2.15 (1H, br s), 1.73-1.64 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.14 (3H, t).

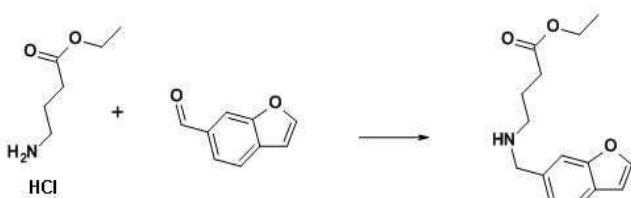
[1100]

MW (calcd): 360.5; MW (obsd): 361.1 (M+1)

#### 방법 E8

[1102]

중간체 82: 4-[(벤조퓨란-6-일메틸)-아미노]-부티르산 에틸 에스터의 예시적인 합성



[1103]

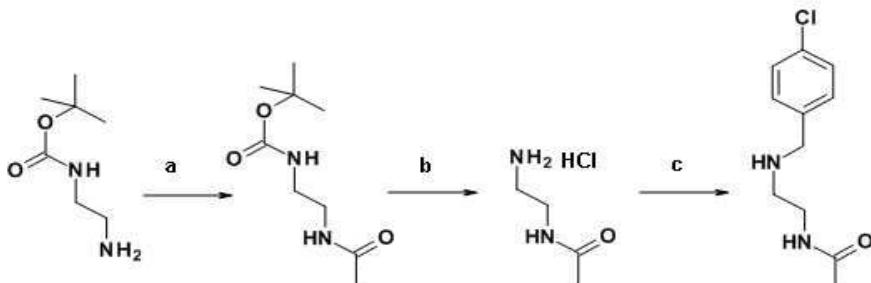
[1104] THF 중의 4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드(1 당량)의 용액에 TEA(2.5 당량)를 가하였다. 상기 혼합물을 20 °C에서 5 분 교반하고, 이어서 벤조퓨란-6-카브알데하이드(0.95 당량) 및 MgSO<sub>4</sub>(3 당량)를 가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류시키고, 이어서 20 °C로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 -15 °C에서 MeOH 중의 NaBH<sub>4</sub>(2 내지 6 당량)의 혼탁액에 가하였다. 반응물을 -15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 pH = 2까지 수성 HCl 2N의 첨가로 급냉시켰다. 수성층을 EtOAc로 2 회 세척하였다. 유기층을 버렸다. 고체 KOH를 수성층에 가하였다. 조 물질을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 20 °C에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 4-[(벤조퓨란-6-일메틸)-아미노]-부티르산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1105]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.65–7.63 (1H, m), 7.60–7.56 (1H, m), 7.54–7.51 (1H, m), 7.27–7.23 (1H, m), 6.79–6.76 (1H, m), 4.15 (2H, q), 3.95 (2H, s), 2.74 (2H, t), 2.42 (2H, t), 1.95–1.76 (3H, m), 1.27 (3H, t).

[1106] MW (calcd): 261.3; MW (obsd): 262.3 ( $\text{M}+1$ )

#### 방법 E9

[1108] 중간체 84: N-[2-(4-클로로-벤질아미노)-에틸]-아세트아미드의 예시적인 합성



[1109]

[1110] 단계 a: (2-아세틸아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터

[1111] DCM 중의 (2-아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터(1 당량)의 용액에 TEA(3 당량)를 가하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시켰다. 염화 아세틸(1 당량)을 알루미나 패드를 통해 여과하고 이어서 0 °C에서 DCM 중의 용액 중에서 반응물에 적가하였다. 반응물을 20 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM으로 회석하고, 물로 2 회 세척하고, 이어서  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화된 수용액으로 2 회 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 (2-아세틸아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터를 가하였다. 상기 화합물을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1112]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.32–6.03 (1H, m), 5.06–4.74 (1H, m), 3.35 (2H, t), 3.32–3.22 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.45 (9H, s)

[1113] 단계 b: N-(2-아미노-에틸)-아세트아미드

[1114] DCM 중의 (2-아세틸아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터(1 당량)의 용액에 0 °C에서 TFA(30 당량)를 적가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다.  $\text{Et}_2\text{O}$  중의  $\text{HCl}$  2N의 용액을 가하였다. 조 물질을 DCM으로 연마하였다. 생성되는 고체를 여과하고 건조시켜 N-(2-아미노-에틸)-아세트아미드를 제공하였다. 상기 화합물을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1115]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{MeOD-d}_4$ ): 3.44 (2H, t), 3.05 (2H, t), 1.99 (3H, s)

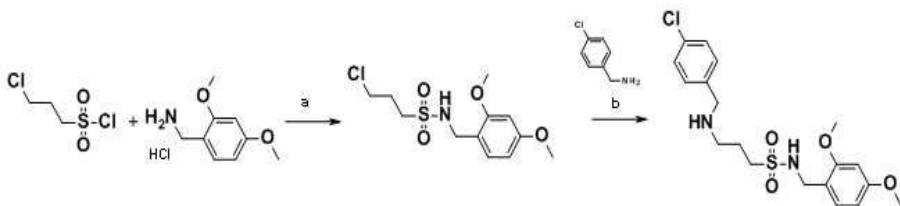
[1116] 단계 c: N-[2-(4-클로로-벤질아미노)-에틸]-아세트아미드

[1117] MeOH 중의 N-(2-아미노-에틸)-아세트아미드(1.2 당량)의 용액에  $\text{NaHCO}_3$ (1.5 당량) 및 4-클로로벤즈알데하이드(1 당량)를 가하였다. 반응물을 4 시간 동안 환류시키고, 이어서 0 °C로 냉각시켰다.  $\text{NaBH}_4$ (1.2 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 이어서 수성층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/ $\text{EtOAc}$ : 1/10에서 0/1로 용출)에 의해 정제시켜 N-[2-(4-클로로-벤질아미노)-에틸]-아세트아미드를 제공하였다.

[1118]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.33–7.23 (4H, m), 6.10–6.00 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.39–3.33 (2H, m), 2.77 (2H, t), 1.99 (3H, s)

#### 방법 E10

[1120] 중간체 86: 3-(4-클로로-벤질아미노)-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드의 예시적인 합성



[1121]

[1122] 단계 a: 3-클로로-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드

[1123] DCM 중의 2,4-다이메톡시-벤질아민 하이드로클로라이드(1 당량) 및 TEA(2 당량)의 용액에 0 °C에서 DCM 중의 3-클로로-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드(1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 20 °C에서 20 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM으로 희석하고, 물로 2 회 세척하고, 수성 HCl(0.1N)로 2 회 및 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액으로 2 회 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 100/0에서 20/80로 용출)에 의해 정제시켜 3-클로로-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드를 제공하였다.

[1124] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.16 (1H, d), 6.47-6.42 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.23 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.52 (2H, t), 3.03-2.97 (2H, m), 2.19-2.10 (2H, m).

[1125] 단계 b: 3-(4-클로로-벤질아미노)-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드

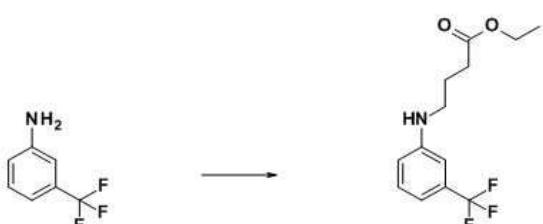
[1126] THF 중의 단계 a에서 수득한 중간체(1 당량)의 용액에 촉매량의 나트륨 요오다이드 및 4-클로로-벤질아민(5 당량)을 가하였다. 반응물을 2 시간 동안 극초단파 조사 하에 160 °C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에서 농축시키고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc/DCM/MeOH: 90/10/0/0에서 50/50/90/10로 용출)에 의해 정제시켜 3-(4-클로로-벤질아미노)-프로판-1-설폰산 2,4-다이메톡시-벤질아미드를 제공하였다.

[1127] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.26 (2H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, d), 6.46-6.38 (2H, m), 4.21(2H, s), 3.81 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.99-2.94 (2H, m), 2.58 (2H, t), 1.91-1.82 (2H, m).

[1128] MW (calcd): 412.9; MW (obsd): 413.4 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1129] 방법 E11

[1130] 중간체 244: 4-(3-트라이플루오로메틸-페닐아미노)-부티르산 에틸 에스터의 예시적인 합성

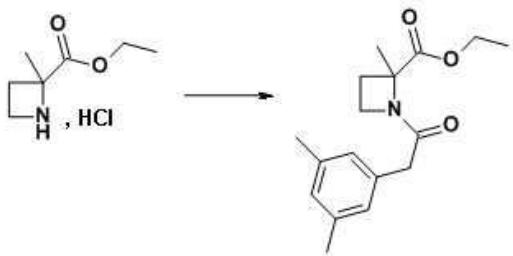


[1131]

[1132] DMF 중의 3-트라이플루오로메틸-페닐아민(1 당량) 및 에틸 4-브로모부티레이트(2 당량)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3 당량) 및 KI(cat.)를 가하였다. 상기 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 가열하고, 물 및 EtOAc를 가하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 90/10에서 70/30로 용출)에 의해 정제시켜 황색 오일로서 4-(3-트라이플루오로메틸-페닐아미노)-부티르산 에틸 에스터를 제공하였다.

## [1133] 방법 F: 아미드 형성

[1134] 중간체 94: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터의 예시적인 합성



[1135]

[1136] DCM 또는 THF 중의 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산(1 당량)의 용액에 HoBt(1.1 당량), EDC.HCl(1.5 당량)을 가하였다. 이어서, 2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터 하이드로클로라이드, 중간체 13(1 당량) 및 TEA(4 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 물, 이어서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터를 제공하였다.

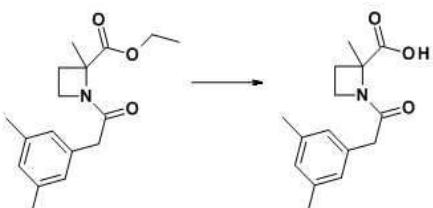
[1137] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 6.93-6.84 (3H, m), 4.29-4.09 (3H, m), 4.07-3.88 (1H, m), 3.38 (2H, s), 2.53-2.25 (7H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.80-1.66 (3H, m), 1.31-1.18 (3H, m)

[1138]

MW (calcd): 289.4; MW (obsd): 290.0 (M+1)

## 방법 G: 비누화

[1140] 중간체 119: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산의 예시적인 합성



[1141]

[1142] EtOH 또는 MeOH 중의 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터, 중간체 94(1 당량)의 용액에 수성 NaOH(2N)(2 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 버리고 수성층을 수성 HCl(2N)의 첨가에 의해 중화시키고 EtOAc로 철저히 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산을 제공하였다.

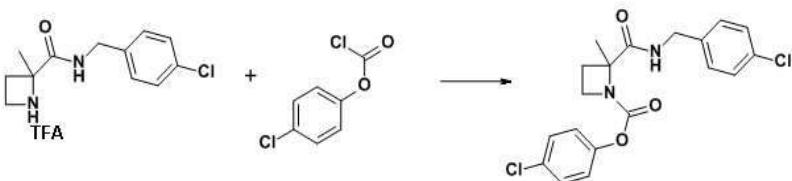
[1143] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 6.94 (1H, s), 6.85 (2H, s), 4.10-3.89 (2H, m), 3.44 (2H, s), 2.95-2.84 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.78 (3H, s)

[1144]

MW (calcd): 261.3 ; MW (obsd): 262.0 (M+1)

## 방법 H: 카바메이트 형성

[1146] 화합물 2: 2-(4-클로로-벤질카바모일)-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스터의 예시적인 합성



[1147]

[1148] THF 중의 2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드, 트라이플루오로아세트산 염, 중간체 28(1 당량)의 용액에 TEA(2 당량) 및 4-클로로페닐-클로로포메이트(2 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/Et<sub>2</sub>O: 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-벤질카바모일)-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스터를 제공하였다.

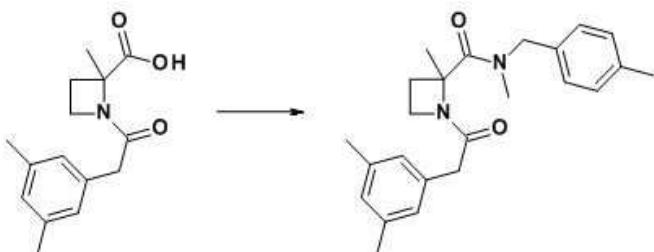
[1149] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (MeOD, d<sub>4</sub>): 7.44-7.15 (7H, m), 7.02-6.94 (1H, m), 4.37-4.33 (2H, m), 4.29-3.94 (2H, m), 2.61-2.23 (2H, m), 1.88-1.75 (3H, m).

[1150] MW (calcd): 393; MW (obsd): 393.3 (M+1, <sup>35</sup>Cl).

#### 방법 I: 아미드 형성

#### 방법 I1

[1153] 화합물 6: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-벤질)-아미드의 예시적인 합성



[1154]

[1155] DCM, THF 또는 DMF 중의 중간체 119 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(1 당량)의 용액에 HOt(1.1 당량), EDC.HCl(1.5 당량), TEA(3 당량) 및 메틸-(4-메틸-벤질)-아민(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 100/0에서 99/1로 용출)에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-벤질)-아미드를 제공하였다.

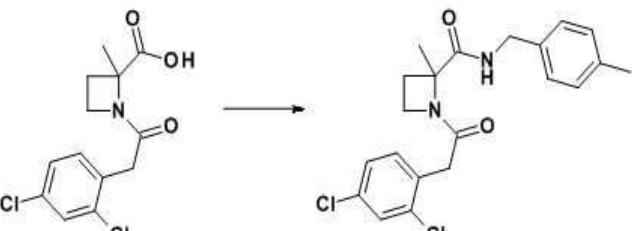
[1156] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.04 (4H, m), 6.99-6.82 (3H, m), 4.81-4.21 (2H, m), 4.08-3.82 (2H, m), 3.81-3.15 (2H, m), 2.98-2.74 (3H, m), 2.64-2.44 (1H, m), 2.42-2.15 (10H, m), 1.96-1.74 (3H, m).

[1157]

MW (calcd): 378.5 ; MW (obsd): 379.2 (M+1)

#### 방법 I2

[1159] 화합물 43: 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-메틸-벤질아미드의 예시적인 합성



[1160]

[1161] THF 또는 DMF 중의 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산, 중간체 120(1 당량)의 용

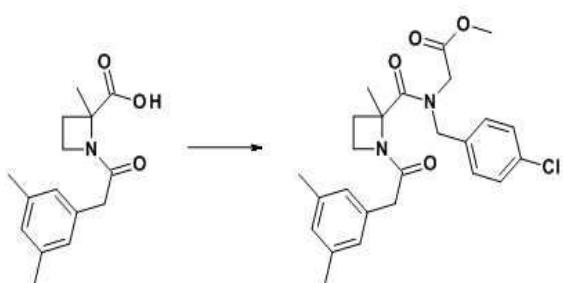
액에 TEA(4 당량) 및 TBTU(2 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 4-메틸-벤질아미드(1.5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 72 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 2 회 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-메틸-벤질아미드를 제공하였다.

[1162] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.59-8.50 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.18-7.09 (4H, m), 4.44-4.39 (2H, m), 4.18-4.00 (2H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 3.01-2.91 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.81 (3H, s).

[1163] MW (calcd): 405.3; MW (obsd): 405.1 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

#### 방법 I3

[1165] 화합물 48: ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산 메틸 에스터의 예시적인 합성



[1166]

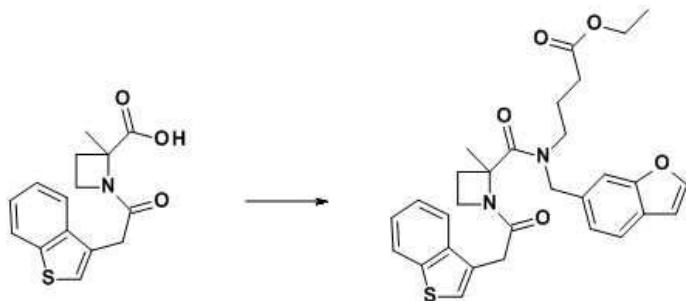
[1167] DCM 중의 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산, 중간체 119(1 당량)의 용액에 질소 하에 DMF(0.01 당량), 이어서 염화 옥살릴(2 당량)을 가하였다. 상기 용액을 20 °C에서 30 분간 교반하고, 이어서 0 °C로 냉각시켰다. 이어서 DCM 중의 (4-클로로-벤질아미노)-아세트산 메틸 에스터(1.5 당량) 및 TEA 또는 DIPEA(2 내지 7 당량)의 용액을 선행 혼합물에 가하였다. 상기 용액을 0 °C에서 1 시간, 이어서 20 °C에서 완료시까지(1 시간) 교반하였다. 반응물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액으로 급냉시키고 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 1/0에서 1/1로 용출)에 의해 정제시켜 ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1168] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.23 (2H, m), 7.21-7.09 (2H, m), 6.99-6.72 (3H, m), 5.09-4.33 (2H, m), 4.26-3.81 (3H, m), 3.79-3.60 (4H, m), 3.48-3.15 (m, 2H), 2.75-2.60 (1H, m), 2.35-2.18 (7H, m), 1.91-1.76 (3H, m).

[1169] MW (calcd): 457.0; MW (obsd): 457.2 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

#### 방법 I4

[1171] 중간체 164: 4-{[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산 에틸 에스터의 예시적인 합성



[1172]

[1173] DCM 중의 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로페닐아민(2 당량)의 용액에 질소 하에서 1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산, 중간체 121(1 당량)을 가하였다. 상기 용액을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 0 °C에서 DCM 중의 4-[(벤조퓨란-6-일메틸)-아미노]-부티르산 에틸 에스터, 중간체 82(1.2 당량)의 용액에 가하였다. 이어서 TEA(2 당량)를 가하고 혼합물을 0 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM으로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액으로 2 회 세척하고, 수성 HCl(0.5N)로 2 회 세척하고, 물로 2 회 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시키고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 25/75에서 10/90로 용출)에 의해 정제시켜 4-[(1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-벤조퓨란-6-일메틸-아미노]-부티르산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1174]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.02 (1H, s), 7.94-7.28 (7H, m), 7.18-6.96 (1H, m), 6.75 (1H, bs), 5.03-4.36 (2H, m), 4.15-4.01 (2H, m), 4.00-3.79 (2H, m), 3.78-2.96 (4H, m), 2.66-2.44 (1H, m), 2.40-2.12 (3H, m), 2.03-1.74 (5H, m), 1.28-1.16 (3H, m).

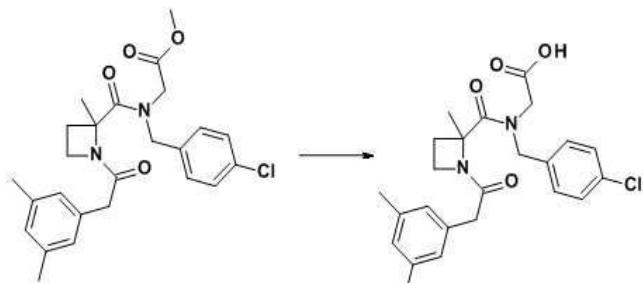
[1175]

MW (calcd): 532.7; MW (obsd): 533.4 (M+11)

#### 방법 J: 비누화

[1177]

화합물 49: ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산의 예시적인 합성



[1178]

[1179] EtOH 또는 MeOH 중의 ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산 메틸 에스터, 화합물 48(1 당량)의 용액에 수성 NaOH(2N)(2 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 버리고 수성층을 수성 HCl(2N)의 첨가에 의해 산성화하고 EtOAc로 철저히 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산을 제공하였다.

[1180]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.25 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 6.94-6.75 (3H, m), 5.16-4.60 (1H, m), 4.59-4.26 (1H, m), 4.25-3.64 (4H, m), 3.49-3.21 (2H, m), 2.70-2.59 (1H, m), 2.36-2.16 (7H, m), 1.91-1.76 (3H, m).

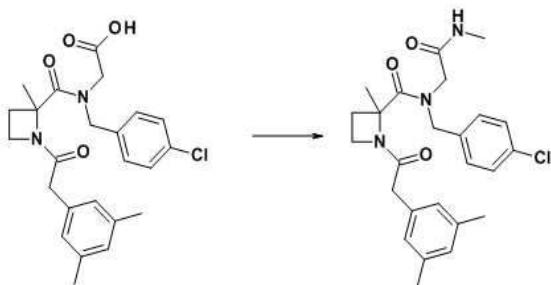
[1181]

MW (calcd): 442.9; MW (obsd): 443.2 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

#### 방법 K: 아미드 형성

[1183]

화합물 53: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-메틸카바모일메틸-아미드의 예시적인 합성



[1184]

[1185]

DMF 중의 ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산, 화합물 49(1 당량)의 용액에 메틸아민(EtOH 중의 33% w/w)(1 당량), TEA(1 당량) 및 TBTU(1 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 메틸아민(EtOH 중의 33% w/w), TEA(1 당량) 및 TBTU(1 당량)를 첨가하면서 수행하고, 이어서 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 2 회 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-메틸카바모일메틸-아미드를 제공하였다.

[1186]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (MeOD-d<sub>4</sub>): 7.50-7.21 (4H, m), 7.01-6.85 (3H, m), 4.84-4.74 (1H, m), 4.68-4.44 (1H, m), 4.24-4.00 (2H, m), 3.95-3.71 (2H, m), 3.65-3.50 (1H, m), 3.42-3.34 (3H, m), 2.85-2.74 (3H, m), 2.32 (6H, s), 2.01-1.86 (3H, m).

[1187]

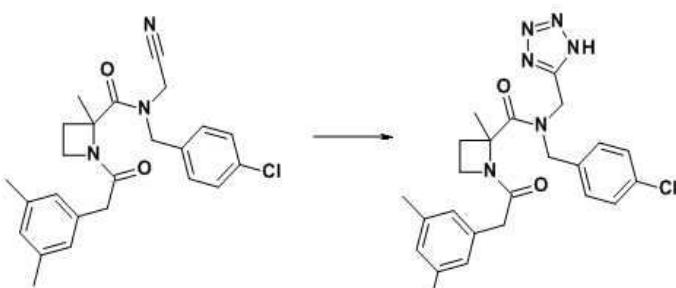
MW (calcd): 456.0; MW (obsd): 456.4 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1188]

### 방법 L

[1189]

화합물 76: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드의 예시적인 합성



[1190]

[1191]

톨루엔 중의  
1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-시아노메틸-아미드, 화합물 68(1 당량)의 용액에 Bu<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub>(10 당량)을 가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류하고 20 °C로 냉각시키고 이어서 Et<sub>2</sub>O 중의 HCl 2N을 가하였다. 15 시간의 교반 후에, 고체를 여과하고, DCM 중에 용해시키고 iPr<sub>2</sub>O로 침전시켰다. 고체를 실리카겔 상에서 크로마토그래피(DCM/MeOH: 1/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 제공하였다.

[1192]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.35 (2H, d), 7.04 (2H, d), 6.78 (3H, d), 5.08 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.21-3.91 (3H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 2.74-2.55 (1H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.15 (6H, s), 1.88 (3H, s).

[1193]

MW (calcd): 467.0; MW (obsd): 467.3 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1194]

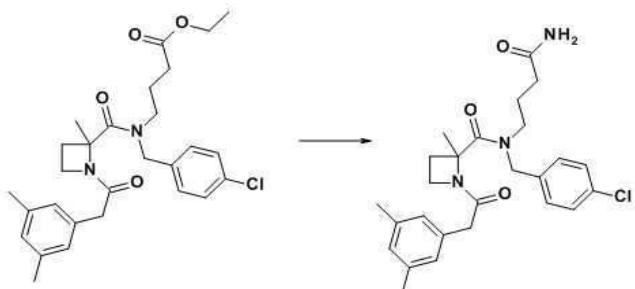
## 방법 M

[1195]

## 화합물

90:

1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드의 예시적인 합성



[1196]

[1197]

MeOH 중의 4-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산 에틸 에스터, 중간체 146(1 당량)의 용액에 NH<sub>3</sub>의 수용액(수중 20%)을 가하였다. 반응물을 60 °C에서 15 시간 동안 교반하고 이어서 20 °C로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드를 제공하였다.

[1198]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.47-7.27 (2H, m), 7.24-6.98 (2H, m), 6.97-6.56 (3H, m), 5.61-5.20 (1H, m), 4.97-4.52 (1H, m), 4.49-4.06 (1H, m), 4.04-3.52 (3H, m), 3.43-2.97 (2H, m), 2.62-2.43 (1H, m), 2.40-2.10 (7H, m), 2.09-1.73 (5H, m), 1.72-1.51 (2H, m).

[1199]

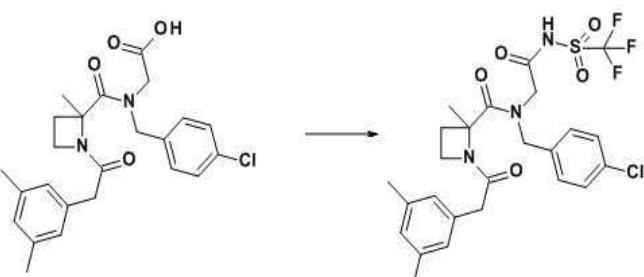
MW (calcd): 470.0; MW (obsd): 470.1 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1200]

## 방법 N

[1201]

화합물 94: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-(2-옥소-2-트라이플루오로메탄설포닐아미노-에틸)-아미드의 예시적인 합성



[1202]

[1203]

DMF 중의 화합물 49 ((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산(1 당량)의 용액에 EDC.HCl(1.3 당량), DMAP(1.3 당량) 및 트라이플루오로메탄설포나이트(1.3 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-(2-옥소-2-트라이플루오로메탄설포닐아미노-에틸)-아미드를 제공하였다.

[1204]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.32 (2H, d), 7.24-7.10 (3H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 6.87-6.85 (2H, m), 4.50-4.22 (3H, m), 4.19-4.02 (2H, m), 3.47-3.25 (3H, m), 2.59-2.47 (1H, m), 2.37-2.21 (7H, m), 1.99 (3H, s)

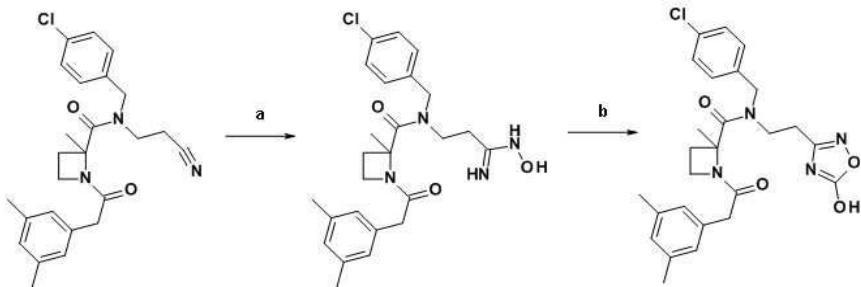
[1205]

MW (calcd): 574.0; MW (obsd): 573.7 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1206]

## 방법 O

[1207] 화합물 107: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일)-에틸]-아미드의 예시적인 합성



[1208]

[1209] 단계 a:

[1210] EtOH 중의 화합물 77(1 당량)의 용액에 수 중의 하이드록실아민 50%의 용액(2 당량)을 가하였다. 반응물을 15 시간 동안 환류시켰다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1211] MW (calcd): 471.0; MW (obsd): 471.0 ( $M+1, ^{35}\text{Cl}$ )

[1212] 단계 b:

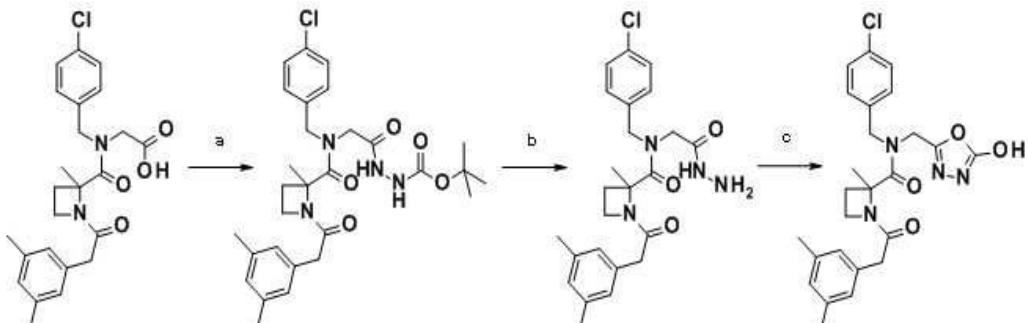
[1213] 다이옥산 중의 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(N-하이드록시카바미미도일)-에틸]-아미드(1 당량)의 용액에 질소 하에서 트라이포스젠(1.7 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 총들을 분리시키고, 유기총을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc/DCM/MeOH: 50/50/0/0에서 50/50/90/10로 용출)에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산(4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일)-에틸]-아미드를 제공하였다.

[1214]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 (2H, d), 7.21-6.98- (2H, m), 6.97-6.80 (3H, m), 4.72-4.51 (1H, m), 4.37-3.90 (4H, m), 3.36 (2H, bs), 3.07-2.86 (1H, m), 2.74-2.40 (3H, m), 2.35-2.10 (7H, m), 1.82 (3H, bs)

[1215] MW (calcd): 497.0; MW (obsd): 497.1 ( $M+1, ^{35}\text{Cl}$ )

[1216] 방법 P

[1217] 화합물 111: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일메틸)-아미드의 예시적인 합성



[1218]

[1219] 단계 a: N'-[2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세틸]-하이드라진카복실산 3급-부틸 에스터

[1220] N'-[2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세틸]-하이드라진카복실산 3급-부틸 에스터를 화합물 49 및 Boc-하이드라진을 사용하여 방법 I1을 통해 제조하였다.

[1221]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.41-7.27 (2H, m), 7.22-7.05 (2H, m), 6.97-6.80 (3H, m), 4.92-4.33 (2H, m),

4.22-3.81 (2H, m), 3.78-3.21 (3H, m), 3.01-2.83 (1H, m), 2.83-2.53 (1H, m), 2.38-2.22 (6H, m), 2.22-2.07 (1H, m), 1.96-1.79 (3H, m), 1.55-1.32 (9H, m).

[1222] MW (calcd): 557.1; MW (obsd): 557.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

[1223] 단계 b: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-하이드라지노카보닐메틸-아미드

[1224] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-하이드라지노카보닐메틸-아미드를 방법 B2를 통해 제조하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 EtOAc와 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc/DCM/MeOH: 50/50/95/5에서 0/0/98/2로 용출)에 의해 정제시켰다.

[1225]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.40-8.11 (1H, m), 7.48-7.27 (3H, m), 7.24-7.12 (1H, m), 7.10-6.95 (2H, m), 6.95-6.80 (3H, m), 4.77 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.12-3.83 (2H, m), 3.73 (1H, d), 3.53-3.25 (2H, m), 2.68-2.46 (1H, m), 2.36-2.22 (6H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 1.91-1.79 (3H, m)

[1226] MW (calcd): 457.0; MW (obsd): 457.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

[1227] 단계 c: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일메틸)-아미드

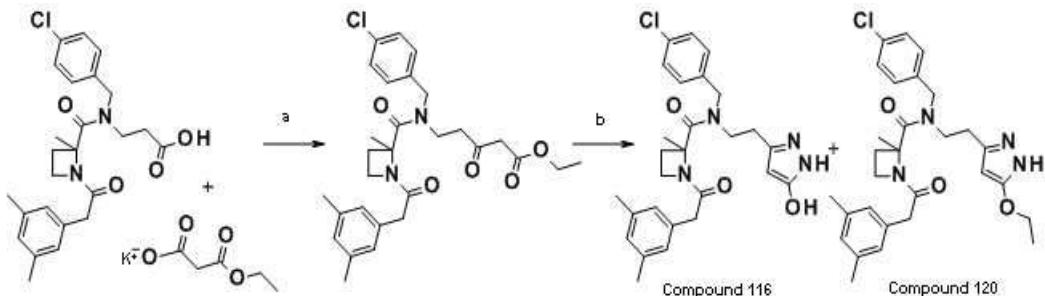
[1228] 다이옥산 중의 상기 단계 b에서 수득한 중간체(1 당량)의 용액에 질소 하에서 트라이포스젠(1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵트/EtOAc/DCM/MeOH: 50/50/0/0에서 50/50/95/5로 용출)에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일메틸)-아미드를 제공하였다.

[1229]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 9.51-9.32 (1H, m), 7.44-7.29 (2H, m), 7.23-7.11 (2H, m), 6.97-6.75 (3H, m), 4.87 (1H, d), 4.65-4.32 (2H, m), 4.21-3.69 (3H, m), 3.45-3.21 (2H, m), 2.75-2.56 (1H, m), 2.36-2.21 (7H, m), 1.89 (3H, bs)

[1230] MW (calcd): 483.0; MW (obsd): 483.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

#### 방법 Q

[1232] 화합물 116: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-1H-페라졸-3-일)-에틸]-아미드 및 화합물 120: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-에톡시-1H-페라졸-3-일)-에틸]-아미드의 예시적인 합성



[1233]

[1234] 단계 a: 5-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터

[1235] THF 중의 CDI(4 당량)의 용액에 3-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카

보닐)-아미노)-프로피온산, 화합물 65(1 당량)을 가하고, 상기 혼합물을 20 °C에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서 MgCl<sub>2</sub>(4 당량) 및 에틸 칼륨 말로네이트(5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵트/EtOAc/DCM/MeOH: 50/50/95/5, 이어서 50/50/90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 5-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1236] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.30 (2H, m), 7.25-7.05 (2H, m), 7.04-6.75 (3H, m), 5.09-4.36 (2H, m), 4.21 (2H, q), 4.07-3.85 (2H, m), 3.85-3.16 (6H, m), 3.05-2.73 (2H, m), 2.62-2.49 (1H, m), 2.37-2.18 (7H, m), 1.84 (3H, d), 1.30 (3H, t)

[1237] MW (calcd): 527.1; MW (obsd): 527.1 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1238] 단계 b: 화합물 116 및 120

[1239] EtOH 중의 상기 단계 a에서 수득한 중간체(1 당량)의 용액에 몇 방울의 농 HCl 및 하이드라진 하이드레이트(4 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 층들을 분리시키고 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵트/EtOAc/DCM/MeOH: 50/50/95/5, 이어서 50/50/90/10, 이어서 DCM/MeOH: 98/2로 용출)에 의해 정제시켜 2개의 화합물, 즉 화합물 116 및 화합물 120을 제공하였다.

[1240] 화합물 116: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-1H-페라졸-3-일메틸)-아미드.

[1241] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.07 (2H, m), 7.03-6.91 (2H, m), 6.92-6.80 (3H, m), 5.49-5.33 (1H, m), 4.72-4.56 (1H, m), 4.11-3.72 (4H, m), 3.41-3.09 (3H, m), 3.02-2.74 (2H, m), 2.47-2.35 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.83 (3H, s)

[1242] MW (calcd): 494.2; MW (obsd): 495.1 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

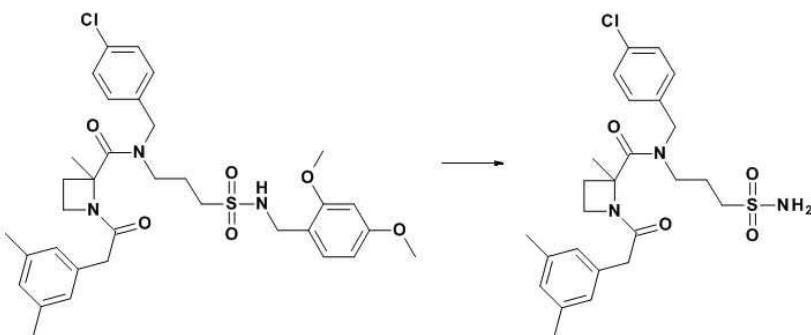
[1243] 화합물 120: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-에톡시-1H-페라졸-3-일메틸)-아미드.

[1244] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.44-7.11 (3H, m), 7.03-6.85 (4H, m), 5.60-5.40 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.28-3.75 (6H, m), 3.58-2.77 (6H, m), 2.35-2.09 (7H, m), 1.91-1.74 (3H, m), 1.41 (3H, t)

[1245] MW (calcd): 522.2 ; MW (obsd) : 523.4 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1246] 방법 R

[1247] 화합물 171: 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설피모일-프로필)-아미드의 예시적인 합성



[1248]

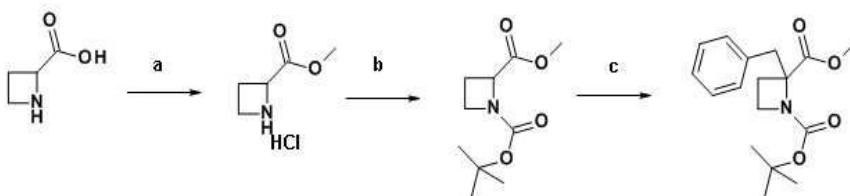
[1249] 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2,4-다이메톡시-벤질설플모일)-프로필]-아미드, 화합물 168을 TFA에 용해시키고 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 이어서 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 2 회 세척하고, 이어서 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc/DCM/MeOH: 1/0/0/0, 이어서 0/1/0/0, 이어서 50/50/95/5 이어서 50/50/90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설플모일-프로필)-아미드를 제공하였다.

[1250] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.43-7.29 (2H, m), 7.22-6.99 (2H, m), 6.96-6.79 (3H, m), 5.30-5.01 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.59-4.14 (1H, m), 4.06-3.80 (2H, m), 3.79-3.58 (1H, m), 3.34-3.01 (5H, m), 2.61-2.43 (1H, m), 2.33-2.24 (6H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 2.13-2.03 (2H, m), 1.84 (3H, bs)

[1251] MW (calcd): 506.1; MW (obsd): 506.5 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

## 방법 S

[1253] 중간체 188: 2-벤질-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터의 예시적인 합성



[1254]

[1255] 단계 a: 아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터 하이드로클로라이드

[1256] MeOH 중의 아제티딘-2-카복실산(1 당량)의 용액에 0 °C에서 염화 티오닐(2.5 당량)을 적가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에서 농축시키고 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1257] H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 5.18 (1H, br s), 4.53-4.05 (2H, m), 3.92 (3H, br s), 3.09-2.56 (2H, m), 2.39-2.05 (1H, m)

[1258] 단계 b: 아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터

[1259] MeOH 중의 아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터 하이드로클로라이드(1 당량)의 용액에 TEA(2.5 당량) 및 Boc<sub>2</sub>O(1.1 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다.

[1260] H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 4.71-4.60 (1H, m), 4.14-3.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.62-2.46 (1H, m), 2.29-2.13 (1H, m), 1.46 (9H, s)

[1261] 단계 c: 2-벤질-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터

[1262] 무수 THF 중의 아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터(1 당량)의 용액에 아르곤 하에 -78 °C에서 헥산(1.3 당량) 중의 LiHMDS의 용액을 가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 벤질 브로마이드(1.3 당량)를 가하였다. 반응물을 -78 °C에서 30 분, 이어서 0 °C에서 2 시간, 이어서 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl의 포화된 수용액으로 조심스럽게 가수분해시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 98/2에서 80/20으로 용출)에 의해 정제시켜 2-벤질-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-메틸 에스터를 제공하였다.

[1263] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.23 (5H, m), 3.85 (3H, s), 3.84-3.51 (1H, m), 3.42-3.33 (1H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 2.18-2.09 (2H, m), 1.59 (2H, s), 1.50 (9H, s)

[1264] MW (calcd): 305.4; MW (obsd): 328.3 (M+23)

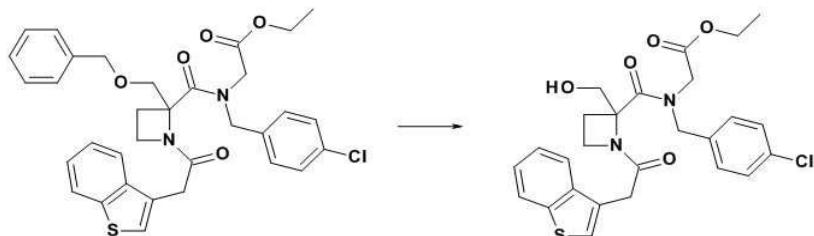
[1265] 표 1에 나열된 중간체 189를 또한 친전자체로서 클로로메톡시메틸-벤젠을 사용하여, 동일한 방법에 따라 제조하였다.

[1266] 방법 T

[1267] 중간체

191:

[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-하이드록시메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산 에틸 에스터의 예시적인 합성



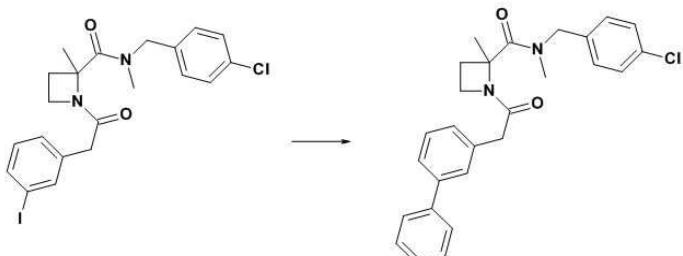
[1268]

[1269] DCM 중의 [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-벤질옥시메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산 에틸 에스터, 중간체 163(1 당량)의 용액에 0 °C에서 BBr<sub>3</sub>를 가하였다. 반응물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM으로 회석하고 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액에 부었다. 충들을 분리시키고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (DCM/MeOH: 100/0에서 95/5로 용출)에 의해 정제시켜 [[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-하이드록시메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질)-아미노]-아세트산 에틸 에스터를 제공하였다.

[1270] MW (calcd): 515.0; MW (obsd): 514.8 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1271] 방법 U

[1272] 화합물 27: 1-(2-바이페닐-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드의 예시적인 합성



[1273]

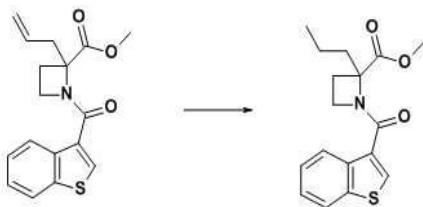
[1274] 다이옥산/H<sub>2</sub>O(9/1) 중의 페닐 보론산(1.5 당량)의 용액에 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4 당량) 및 1-[2-(3-요오도-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드, 화합물 8(1 당량)을 가하였다. 플라스크를 비우고 아르곤으로 역충전하였다. 이어서 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>를 가하고 반응물을 완료시까지 90 °C에서 가열하였다. 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 100/0에서 20/80으로 용출)에 의해 정제시켜 1-(2-바이페닐-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드를 제공하였다.

[1275] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (MeOD-d<sub>4</sub>): 7.85-7.73 (3H, m), 7.72-7.36 (10H, m), 4.80-4.60 (2H, m), 4.40-4.20 (1H, m), 4.13-3.62 (3H, m), 3.14-2.99 (3H, m), 2.84-2.49 (2H, m), 2.17-2.00 (3H, m)

[1276] MW (calcd): 447.0; MW (obsd): 447.2 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

## [1277] 방법 V

[1278] 중간체 192: 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-프로필-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터의 예시적인 합성



[1279]

[1280] MeOH 중의 2-알릴-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터 중간체 197(1 당량)의 용액에 Pd/C(0.2 당량)를 가하고, 플라스크를 비우고 H<sub>2</sub>로 역충전하였다. 반응물을 대기압 하에 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 EtOH 및 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-프로필-아제티딘-2-카복실산 메틸 에스터를 제공하였다.

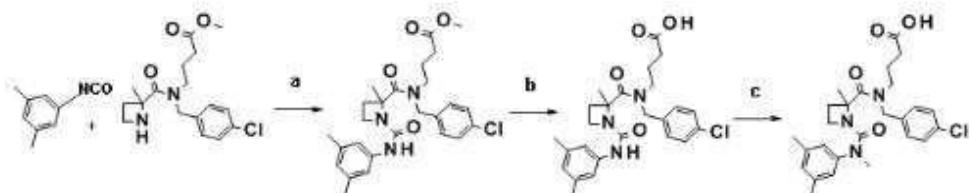
[1281] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.37-8.24 (1H, m), 7.89 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.53-7.37 (2H, m), 4.35-4.08 (2H, m), 3.87 (3H, s), 2.48-2.29 (3H, m), 2.16-1.97 (1H, m), 1.75-1.50 (2H, m), 1.15-0.98 (3H, m)

[1282]

MW (calcd): 317.4; MW (obsd): 318.0 (M+1)

## 방법 W

[1284] 화합물 201: 4-((4-클로로-벤질)-{1-[(3,5-다이메틸-페닐)-메틸-카바모일]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산의 예시적인 합성



[1285]

[1286] 단계 a: 4-((4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노)-부티르산 메틸 에스터

[1287]

THF 중의 4-[(4-클로로-벤질)-(2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드, 중간체 23(1 당량) 및 TEA(5 당량)의 용액에 질소 하에 3,5-다이메틸-페닐-아이소시아네이트(1.5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 75/25에서 40/60으로 용출)에 의해 정제시켜 4-((4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노)-부티르산 메틸 에스터를 제공하였다.

[1288]

MW (calcd): 486.0; MW (obsd): 486.4 (M+1, <sup>35</sup>Cl)

[1289]

단계 b: 화합물 200, 4-((4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노)-부티르산

[1290]

화합물 200, 4-((4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노)-부티르산을 방법 J를 통해 제조하였다.

[1291]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 9.82-9.74 (1H, m), 7.44-7.40 (1H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.13-7.11 (1H, m), 6.68 (1H, s), 4.79-4.62 (1H, m), 4.51-4.36 (1H, m), 4.19-3.97 (1H, m), 3.72-3.47 (2H, m), 3.36-3.10 (2H, m), 2.80-2.65 (1H, m), 2.48-2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s),

-2.30 (3H, s), 1.99-1.91 (2H, m), 1.82-1.71 (3H, m)

[1292] MW (calcd): 472.0; MW (obsd): 472.4 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

[1293] 단계 c: 화합물 201, 4-((4-클로로-벤질)-{1-[(3,5-다이메틸-페닐)-메틸-카바모일]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산

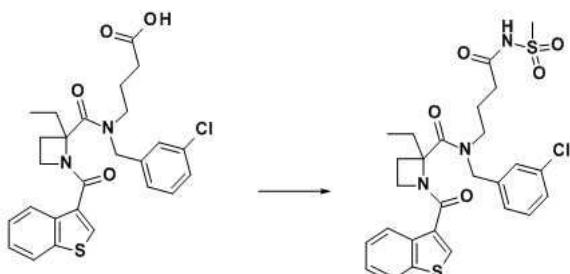
[1294] DMF 중의 4-((4-클로로-벤질)-{1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산, 화합물 200(1 당량)의 용액에 NaH(3 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 MeI(2.5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 수성 HCl(0.1N)과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 4-((4-클로로-벤질)-{1-[(3,5-다이메틸-페닐)-메틸-카바모일]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산을 제공하였다.

[1295]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) (MeOD,  $d_4$ ): 7.52-7.31 (4H, m), 7.07-6.91 (2H, m), 6.72-6.63 (1H, m), 4.87-4.61 (2H, m), 3.50-3.41 (1H, m), 3.23-3.10 (3H, m), 3.01-2.74 (2H, m), 2.44-2.23 (9H, m), 1.99-1.82 (5H, m), 1.39-1.10 (2H, m)

[1296] MW (calcd): 486.0; MW (obsd): 486.4 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

#### 방법 X

[1298] 화합물 228: 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-에틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드의 예시적인 합성



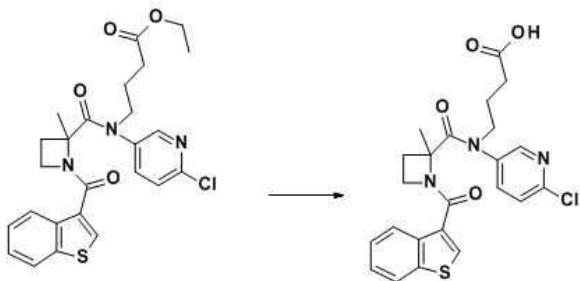
[1299]

[1300] THF 중의 화합물 195의 용액에 CDI(2 당량)를 가한다. 혼합물을 40 °C에서 2.5 시간 동안 가열하고, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(2 당량) 및 메탄설폰아미드(2 당량)를 가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 30 분 동안 교반한다. 혼합물을 수성 HCl 0.1N의 첨가에 의해 가수분해시키고 DCM 중에서 회석한다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를  $\text{Et}_2\text{O}$ 와 함께 중발시켜 백색 고체로서 1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-에틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드를 제공하였다.

[1301] MW (calcd): 576.2; MW (obsd): 576.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

#### 방법 Y

[1303] 화합물 249: 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(6-클로로페리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산의 예시적인 합성



[1304]

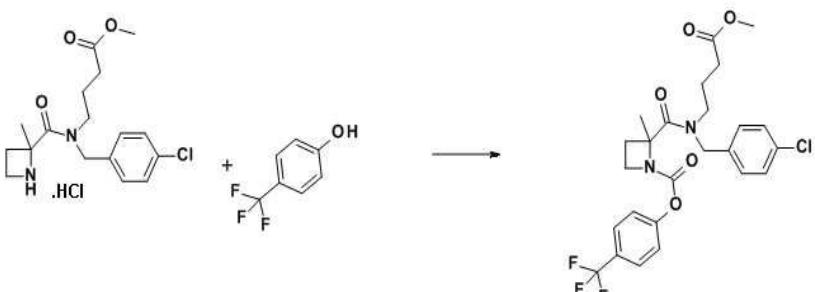
[1305] THF/수(1/1) 중의 중간체 239의 용액에 LiOH 모노하이드레이트(1 당량)를 가한다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반한다. pH를 수성 HCl 0.1N의 첨가에 의해 pH 7 내지 8로 조절하고 혼합물을 농축시킨다. 조 물질을 예비 LCMS에 의해 정제시켜 4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(6-클로로페리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스 아미도)부탄산을 제공한다.

[1306]

MW (calcd): 472.0 ; MW (obsd): 472.0 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

### 방법 Z

[1308] 중간체 251: 2-[4-(4-클로로-벤질)-(3-메톡시카보닐-프로필)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-트라이플루오로메틸-페닐 에스터의 예시적인 합성



[1309]

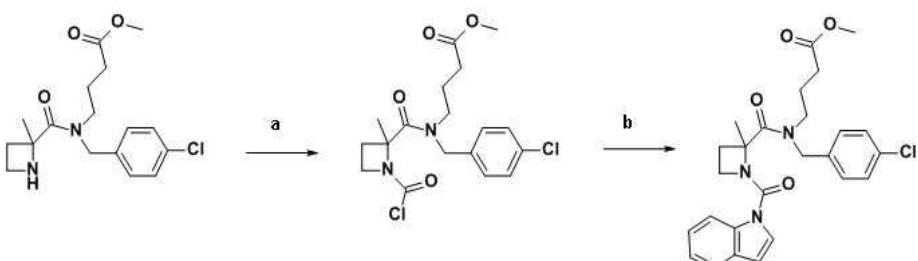
[1310] 무수 DCM 중의 트라이포스젠(0.7 당량)의 용액에 DCM 중의 4-트라이플루오로메틸 폐놀(2 당량) 및 DIPEA(2 당량)의 용액을 가한다. 20 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 중간체 23 및 DIPEA(2 당량)를 가한다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 수성 HCl(0.1N), NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액 및 염수로 세척한다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시킨다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 90/10에서 60/40으로 용출)에 의해 정제시켜 2-[4-(4-클로로-벤질)-(3-메톡시카보닐-프로필)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-트라이플루오로메틸-페닐 에스터를 제공한다.

[1311]

MW (calcd): 526.9 ; MW (obsd): 527.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

### 방법 AA

[1313] 중간체 275: 4-{(4-클로로-벤질)-[1-(인돌-1-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노}-부티르산 메틸 에스터의 예시적인 합성



[1314]

[1315] 단계 a: 4-[4-(4-클로로-벤질)-(1-클로로카보닐-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터

[1316]

DCM 중의 중간체 23 및 DIPEA(3 당량)의 용액을 0 °C에서 DCM 중의 트라이포스젠(1 당량)의 용액에 가하고 혼합

물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하고, 수성 HCl(0.1N)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 4-[(4-클로로-벤질)-(1-클로로카보닐-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터를 제공한다.

[1317] 단계 b: 4-[(4-클로로-벤질)-[1-(인돌-1-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노]-부티르산 메틸 에스터

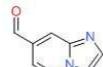
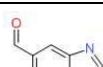
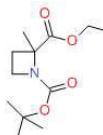
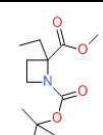
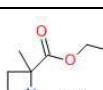
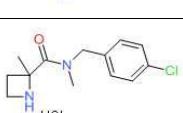
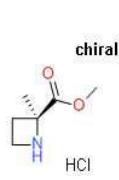
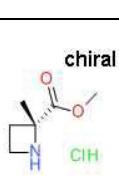
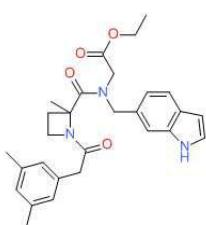
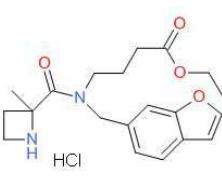
[1318] THF 중의 인돌(1 당량)의 용액에 NaH(1.5 당량, 오일 중 60%)를 가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반한다. THF 중의 4-[(4-클로로-벤질)-(1-클로로카보닐-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터의 용액을 적가하고 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 수성 HCl(0.1N), NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시킨다. 조 잔사를 다음 단계에 그대로 사용한다.

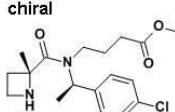
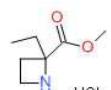
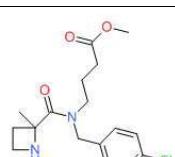
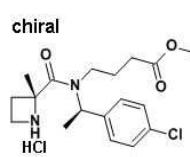
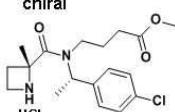
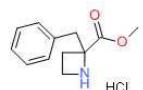
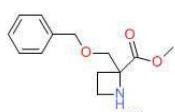
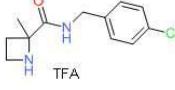
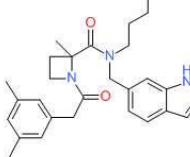
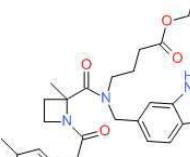
[1319] 하기 표 1에서 SM은 출발 물질, Mtd은 제조 방법, MS'd = 측정된 질량을 의미한다.

### 표 1

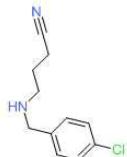
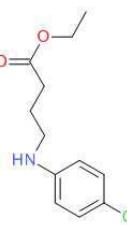
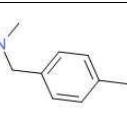
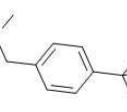
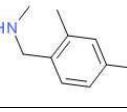
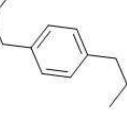
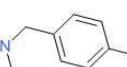
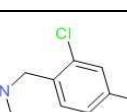
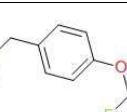
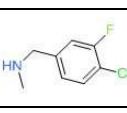
본 발명의 화합물들의 제조를 위한 중간체들의 합성

Int	구조	SM(출발 물질)	Mtd(방법)	MW	MS Mes' 'd(측정 된 질량)
1		-	산	192.2	NMR
2		-	산		NMR
3		-	클로로포 메이트	184.6	NMR
4		-	클로로포 메이트	191.0	N/A
5		-	클로로포 메이트	170.6	N/A
6		1H-인돌-6-카브알데하이드	Ald	245.3	246.1 (M+1)
7		1H-인디졸-6-카브알데하이 드	Ald	246.3	191.0 (M-55)
8		벤조퓨란-6-카복실산 메틸 에스터	Ald	146.1	147.1 (M+1)

9		-	Ald	146.1	NMR
10		-	Ald	163.2	164.1 (M+1)
11		벤질아민, 2-브로모-프로피온산 에틸 에스터, 클로로아세트알데하이드 및 Boc2O	A	243.3	266.2 (M+23)
12		벤질아민, 2-브로모-부티르산 메틸 에스터, 클로로아세트알데하이드 및 Boc2O	A	243.3	NMR
13		Int 11	B1	143.2	NMR
14		Int 139	B1	252.7	NMR
15		Int 140	B1	224.7	NMR
16		Int 142	B1	129.2	N/A
17		Int 143	B1	129.2	NMR
18		Int 147	B1	475.6	476.1 (M+1)
19		Int 165	B1	358.4	359.4 (M+1)

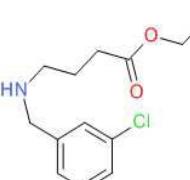
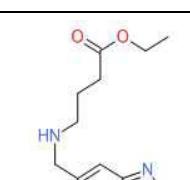
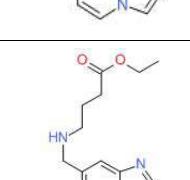
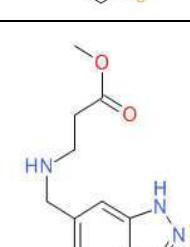
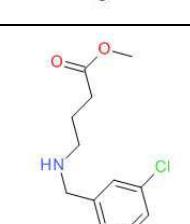
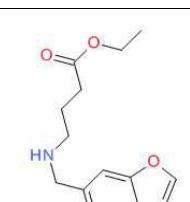
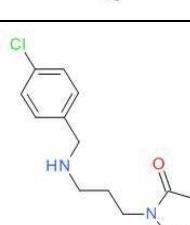
20		Int 169	B1	375.5	376.4 (M+1)
21		Int 175	B1	338.89	339.3 (M+1, 35Cl)
22		Int 12	B1	143.2	NMR
23		Int 181	B1	338.8	N/A
24		Int 182	B1	352.9	353.3 (M+1, 35Cl)
25		Int 183	B1	352.9	353.3 (M+1, 35Cl)
26		Int 188	B1	205.3	206.2 (M+1)
27		Int 189	B1	235.3	NMR
28		Int 138	B2	238.7	NMR
29		Int 149	B2	503.6	504.2 (M+1)
30		Int 151	B2	504.6	505.1 (M+1)

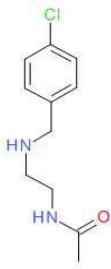
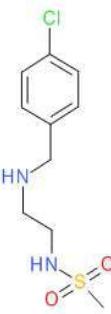
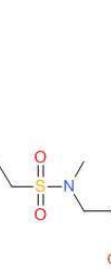
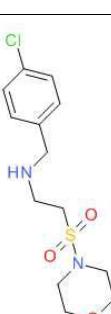
31		Int 11	C	215.2	N/A
32		Int 31	D	215.2	N/A
33		Int 31	D	215.2	N/A
34		Int 33	D	219.3	NMR
35		Int 33	D	298.1	NMR
36		4-클로로벤질아민 및 브로모-아세트산 메틸 에스터	E1	213.7	NMR
37		4-브로모-부티르산 메틸 에스터 및 4-클로로벤질아민	E1	241.7	242.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
38		브로모-아세트산 메틸 에스터 및 3-클로로벤질아민	E1	213.6	NMR
39		브로모-아세토나이트릴 및 4-클로로-벤질아민	E1	180.6	NMR
40		4-브로모-부티르산 에틸 에스터 및 4-클로로-벤질아민	E1	255.7	NMR

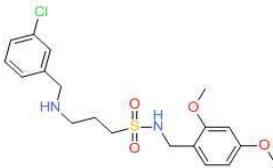
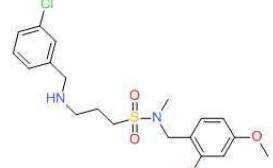
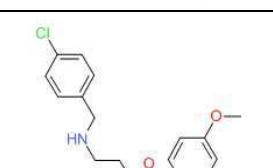
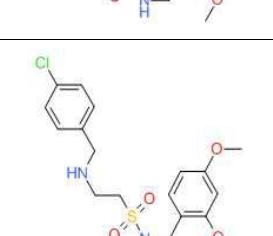
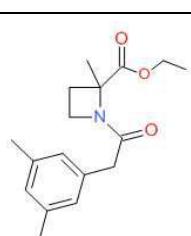
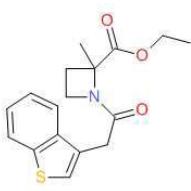
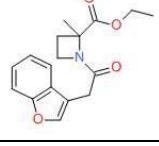
41		4-브로모-부티로나이트릴 및 4-클로로-벤질아민	E1	208.7	209.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
42		3-브로모-프로파온아미드 및 4-클로로-벤질아민	E1	212.7	213.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
43		4-브로모-부티르산 에틸 에스터 (4 당량), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3 당량) 및 4-클로로-아닐린	E2	241.7	242.3 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
44		(R)-1-(4-클로로-페닐)-에 틸아민 및 4-브로모-부티 르산 메틸 에스터	E2	255.7	256.3 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
45		(S)-1-(4-클로로-페닐)-에 틸아민 및 4-브로모-부티 르산 메틸 에스터	E2	255.7	256.3 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
46		메틸아민 및 4-아이소프로 필-벤즈알데하이드	E3		N/A
47		메틸아민 및 4-3급-부틸- 벤즈알데하이드	E3		N/A
48		메틸아민 및 2,4- 다이메틸-벤즈알데하이드	E3		N/A
49		메틸아민 및 4-아이소-부 틸-벤즈알데하이드	E3		N/A
50		에틸아민 (H <sub>2</sub> O 중 70%) 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E3		NMR
51		메틸아민 및 2,4-다이클로 로-벤즈알데하이드	E3		N/A
52		메틸아민 및 4-트라이플루 오로메톡시-벤즈알데하이 드	E3		N/A
54		메틸아민 및 4-클로로-3- 플루오로-벤즈알데하이드	E3		N/A

55		2-페록시에틸아민 및 4-클로로벤즈알데하이드	E4	199.9	NMR
56		글리신 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 4-클로로벤즈알데하이드	E4	227.7	228.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
57		3-아미노-프로피오나이트릴 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E4	194.7	195.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
58		글리신 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 1H-인디졸-6-카브알데하이드	E4	233.3	234.1 (M+1)
59		羌遮 메틸 에스터 하이드로클로라이드 및 3-클로로벤즈알데하이드	E4	227.7	NMR
60		글리신 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 3-메틸벤즈알데하이드	E4	207.3	208.5 (M+1)
61		羌遮 메틸 에스터 하이드로클로라이드 및 4-클로로벤즈알데하이드	E5	227.7	NMR
62		3-아미노프로판-1-올 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E5	199.7	N/A
63		1-아미노-프로판-2-올 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E5	199.7	200.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
64		D-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E5	227.7	NMR
65		사이클로프로필아민 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E6	181.7	N/A

66		L-알라닌 메틸 에스터 하이드로클로라이드 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E5	227.7	N/A
67		에탄올아민 및 4-클로로벤즈알데하이드	E6	185.7	NMR
68		2-아미노-아세트아미드 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E6	198.6	199.1 (M+1, 35Cl)
69		Int 6 및 글리신 에틸 에스터 하이드로클로라이드	E6	332.4	NMR
70		뮤시몰 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E6	238.7	239.0 (M+1, 35Cl)
71		Int 6 및 4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드	E7	360.5	361.1 (M+1)
72		Int 7 및 4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드	E7	361.4	362.1 (M+1)
73		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 1H-인돌-6-카브알데하이드	E7	260.3	261.3 (M+1)
74		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 1H-인다졸-6-카브알데하이드	E7	261.3	262.3 (M+1)

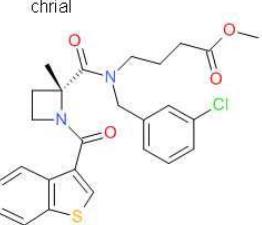
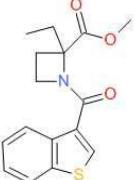
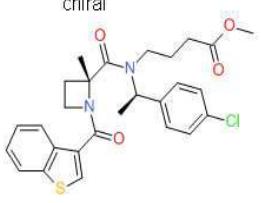
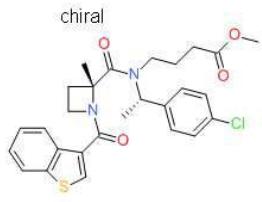
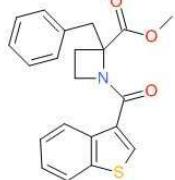
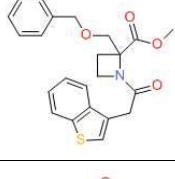
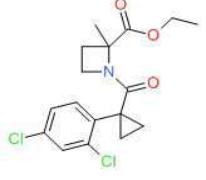
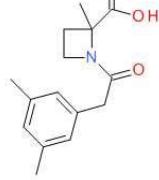
75		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 4-트라이플루오로메틸-벤즈알데하이드	E7	289.3	290.3 (M+1)
76		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 3-클로로-벤즈알데하이드	E7	255.7	256.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
77		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 int 9	E7	261.3	262.4 (M+1)
78		Int 10 및 4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드	E7	278.4	279.3 (M+1)
79		羌遮 메틸 에스터 하이드로클로라이드 및 1H-인다졸-6-카브알데하이드	E7	233.3	234.3 (M+1)
80		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 3-클로로-벤즈알데하이드	E7	241.7	242.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
82		4-아미노-부티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드 및 int 8	E8	261.3	262.3 (M+1)
83		1-(3-아미노-프로필)-파롤리딘-2-온 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E8	266.8	267.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

84		(2-아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터, 아세틸 클로라이드 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E9	226.7	NMR
85		(2-아미노-에틸)-카bam산 3급-부틸 에스터, 메탄 셀 포닐 클로라이드 및 4-클로로-벤즈알데하이드	E9	262.8	263.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
86		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, 2,4-다이메톡시-벤질아민 및 4-클로로벤질아민	E10	412.9	413.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
87		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, (2,4-다이메톡시-벤질)-메틸-아민 및 4-클로로벤질아민	E10	427.0	427.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
88		2-클로로-에탄설포닐 클로라이드, 모폴린 및 4-클로로벤질아민	E10	318.8	319.3 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
89		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, 1-메틸-피페라진 및 4-클로로벤질아민	E10	345.9	346.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )

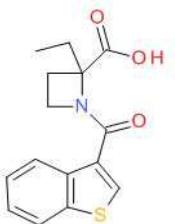
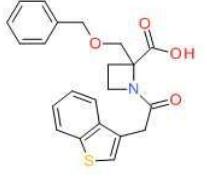
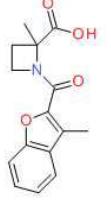
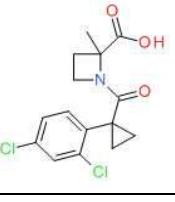
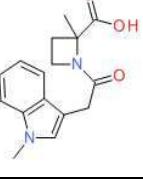
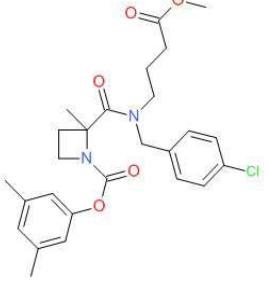
90		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, 2,4-다이메톡시-벤질아민 및 3-클로로벤질아민	E10	412.9	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
91		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, (2,4-다이메톡시-벤질)-메틸-아민 및 3-클로로벤질아민	E10	427.0	427.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
92		2-클로로-에탄설포닐 클로라이드, 2,4-다이메톡시-벤질아민 및 4-클로로벤질아민	E10	398.9	399.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
93		2-클로로-에탄설포닐 클로라이드, (2,4-다이메톡시-벤질)-메틸-아민 및 4-클로로벤질아민	E10	412.9	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
94		Int 13 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	F	289.4	290.0 (M+1)
95		Int 13 및 (2,4-다이클로로-페닐)-아세트산	F	330.2	330.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
96		Int 13 및 벤조[b]티오펜-3-yl-아세트산	F	317.4	318.0 (M+1)
97		Int 13 및 벤조퓨란-3-일-아세트산	F	301.3	302.0 (M+1)

98		Int 16 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	F	275.3	276.0 (M+1)
99		Int 17 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	F	275.3	276.1 (M+1)
100		Int 13 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	F	303.4	304.0 (M+1)
101		Int 13 및 벤조[b]티오펜-5-카복실산	F	303.4	304.2 (M+1)
102		Int 13 및 int 1	F	317.4	318.2 (M+1)
103		Int 14 및 (4-요오도-페닐)-아세트산	F	496.8	497.3 (M+1)
104		Int 13 및 벤조[d]아이속사졸-3-일-아세트산	F	302.3	303.5 (M+1)
105		Int 13 및 (1-메틸-1H-인돌-3-yl)-아세트산	F	314.4	314.9 (M+1)

106		Int 19 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	F	504.6	505.5 (M+1)
107		Int 19 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	F	518.6	519.4 (M+1)
108		Int 19 및 벤조퓨란-3-아세트산	F	516.6	517.5 (M+1)
109		Int 20 및 벤조[b]티오펜-3-아세트산	F	549.7	550.4 (M+1)
110		Int 20 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	F	535.7	536.5 (M+1)
111		Int 20 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	F	521.7	522.5 (M+1)

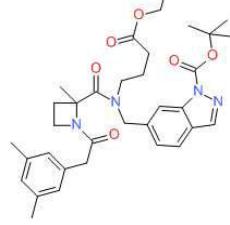
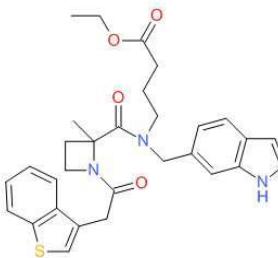
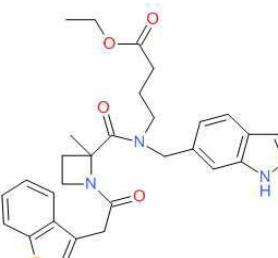
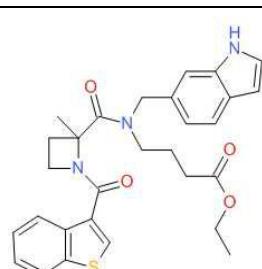
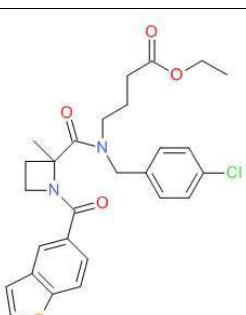
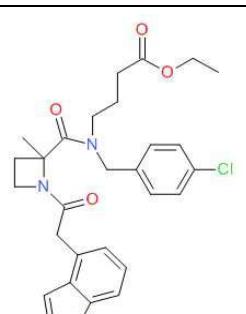
112		Int 21 및 벤조[b] 티오펜-3-카복실산	F	499.0	499.3 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
113		Int 22 및 벤조[b] 티오펜-3-카복실산	F	303.4	304.3 (M+1)
114		Int 24 및 벤조[b] 티오펜-3-카복실산	F	513.1	513.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
115		Int 25 및 벤조[b] 티오펜-3-카복실산	F	513.1	NMR
116		Int 26 및 벤조[b] 티오펜-3-카복실산	F	365.4	366.2 (M+1)
117		Int 27 및 벤조[b] 티오펜-3-아세트산	F	409.5	410.4 (M+1)
118		Int 13 및 1-(2,4-다이클로로-페닐)사이클로프로판 카복실산	F	356.2	356.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
119		Int 94	G	261.3	262.0 (M+1)

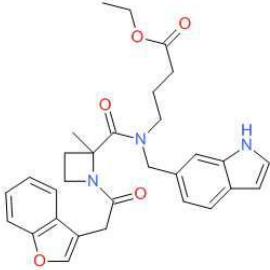
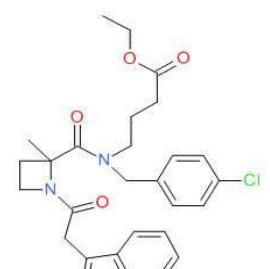
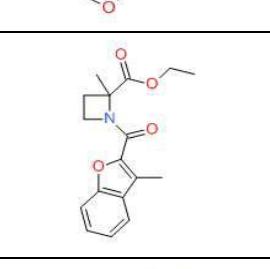
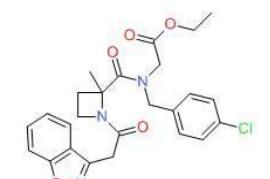
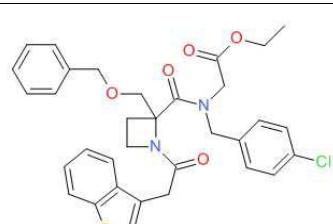
120		Int 95	G	302.2	302.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
121		Int 96	G	289.3	NMR
122		Int 97	G	273.3	274.1 (M+1)
123		Int 98	G	261.3	262.0
124		Int 99	G	261.3	N/A
125		Int 100	G	275.3	NMR
126		Int 101	G	275.3	276.2 (M+1)
127		Int 102	G	289.4	290.2 (M+1)

128		Int 113	G	289.4	290.3 (M+1)
129		Int 116	G	351.4	352.2 (M+1)
130		Int 117	G	395.5	396.2 (M+1)
131		Int 159	G	273.3	296.1 (M+23)
132		Int 118	G	328.2	327.9 (M+1, 35Cl)
133		Int 104	G	274.3	275.1 (M+1)
134		Int 105	G	286.3	287.1 (M+1)
135		Int 3 및 int 23	H	487.0	487.7 (M+1, 35Cl)

136		Int 4 및 int 23	H	507.4	507.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
137		Int 5 및 int 23	H	473.0	473.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
138		Int 31 및 4-클로로-벤질 아민	I1	338.8	NMR
139		Int 31 및 (4-클로로- 벤질)-메틸-아민	I1	352.8	NMR
140		Int 31 및 4-클로로-아닐 린	I1	324.8	N/A
141		Int 56 및 int 122	I3	483.0	483.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
142		Int 32 및 MeOH	I3	229.3	N/A

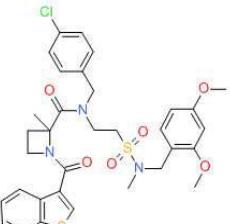
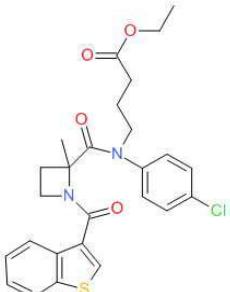
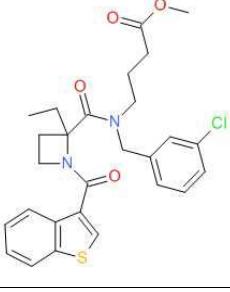
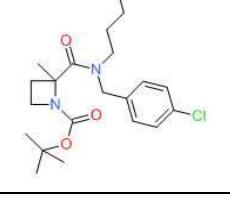
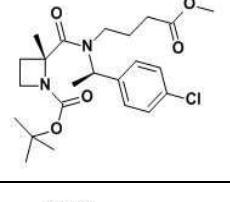
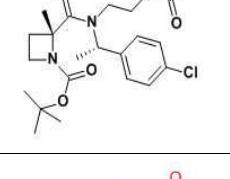
143		Int 33 및 MeOH	I3	229.3	NMR
144		Int 56 및 123	I3	471.0	470.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
145		Int 56 및 int 124	I3	471.0	470.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
146		Int 40 및 int 119	I3	499.1	498.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
147		Int 69 및 Int 119	I3	575.7	576.2 (M+1)
148		Int 58 및 Int 119	I3	476.6	477.1 (M+1)
149		Int 71 및 int 119	I3	603.8	604.2 (M+1)
150		Int 40 및 int 125	I3	513.1	513.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

151		Int 72 및 int 119	I3	604.7	605.1 (M+1)
152		Int 73 및 int 121	I3	531.7	532.4 (M+1)
153		Int 74 및 int 121	I3	532.7	533.4 (M+1)
154		Int 73 및 int 125	I3	517.6	518.4 (M+1)
155		Int 40 및 int 126	I3	513.1	513.3 (M+1, 35Cl)
156		Int 40 및 int 127	I3	527.1	527.3 (M+1, 35Cl)

157		Int 73 및 int 122	I3	515.6	516.5 (M+1)
158		Int 40 및 int 122	F	511.0	511.1 (M+1, 35Cl)
159		Int 13 및 3-메틸벤조퓨란-2-카복실산	I3	301.3	324.1 (M+23)
160		Int 60 및 int 119	I3	450.6	451.1 (M+1)
161		Int 60 및 int 121	I3	478.6	479.3 (M+1)
162		Int 133 및 int 56	I3	484.0	483.9 (M+1, 35Cl)
163		Int 56 및 int 130	I3	605.2	605.3 (M+1, 35Cl)

164		Int 82 및 int 121	I4	532.7	533.4 (M+1)
165		Int 31 및 int 82	I4	458.6	459.4 (M+1)
166		Int 87 및 int 119	I4	670.3	670.6 (M+1, 35Cl)
167		Int 77 및 int 121	I4	532.7	533.5 (M+1)
168		Int 86 및 int 125	I4	670.2	670.5 (M+1, 35Cl)
169		Int 31 및 int 78	I4	475.6	476.5 (M+1)
170		Int 87 및 int 125	I4	684.3	684.5 (M+1, 35Cl)

171		Int 90 및 int 125	I4	670.2	670.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
172		Int 79 및 int 125	I4	490.6	491.5 (M+1)
173		Int 87 및 int 121	I4	698.3	698.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
174		Int 91 및 int 125	I4	683.3	684.6 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
175		Int 33 및 int 80	I4	439.0	439.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
176		Int 76 및 int 119	I4	499.0	499.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
177		Int 92 및 int 125	I4	656.3	656.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

178		Int 93 및 int 125	I4	670.2	670.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
179		Int 43 및 int 125	I4	499.0	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
180		Int 80 및 int 128	I4	513.1	513.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
181		Int 31 및 int 37	I4	439.0	439.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
182	<b>chiral</b> 	Int 33 및 int 44	I4	453.0	453.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
183	<b>chiral</b> 	Int 33 및 int 45	I4	453.0	453.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
184		Int 80 및 int 129	I4	575.1	575.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

185		Int 80 및 int 193	I4	527.1	527.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
186		Int 80 및 int 194	I4	527.1	527.4 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
187		Int 195 및 int 125	I4	656.2	656.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
188		벤질 브로마이드	S	305.4	328.3 (M+23)
189		클로로메톡시메틸-벤젠	S	335.4	358.2 (M+23)
190		알릴 브로마이드	S	255.3	278.3 (M+23)
191		Int 163	T	515.0	514.8 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
192		Int 197	V	317.4	318.0 (M+1)

193		Int 196	G	303.4	304.3 (M+1)
194		Int 192	G	303.4	304.0 (M+1)
195		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, 2,4-다이메톡시-벤질아민 및 4-클로로아닐린	E10	398.9	399.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
196		Int 198 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	F	331.4	332.3 (M+1)
197		Int 199 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	F	315.4	316.2 (M+1)
198		Int 200	B1	171.2	N/A
199		Int 190	B1	155.2	N/A
200		벤질아민, 2-브로모-3-메틸-부티르산 에틸 에스터, 클로로아세트알데하이드 및 Boc <sub>2</sub> O	A	271.6	N/A
201		3-메톡시 벤질 브로마이드	S	335.4	NMR

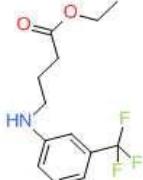
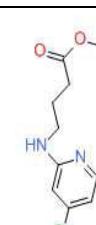
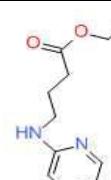
202		Int 201	B1	235.3	N/A
203		Int 202 및 3-티오펜 카복실산	I1	396.5	396.1 (M+1)
204		Int 203	J	381.5	382.1 (M+1)
205		Int 204 및 Int 80	I4	605.2	N/A
206		3-트라이플루오로메틸 벤질 브로마이드	S	373.4	NMR
207		Int 206	B1	273.3	N/A
208		Int 207 및 3-티오펜 카복실산	I1	433.5	434.1 (M+1)
209		Int 208	J	419.4	420.1 (M+1)

210		Int 209 및 Int 80	I4	643.1	N/A
211		4-클로로벤질 브로마이드	S	339.8	NMR
212		Int 211	B1	239.7	N/A
213		Int 212 및 3-티오펜 카복실산	F	399.9	400.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
214		Int 213	G	385.9	386.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
215		Int 214 및 Int 80	I4	609.6	609.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
216		4-플루오로벤질 브로마이드	S	323.4	NMR
217		Int 216	B1	223.3	N/A
218		Int 217 및 3-티오펜 카복실산	F	383.4	384.0 (M+1)

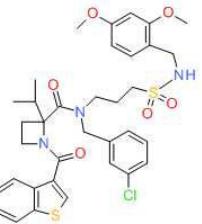
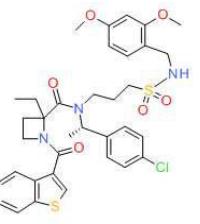
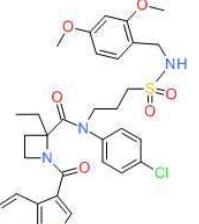
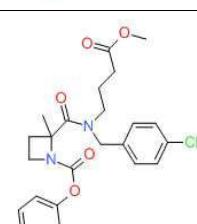
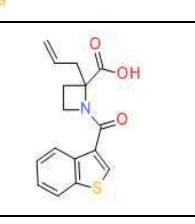
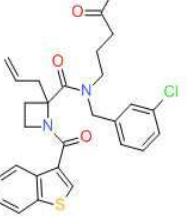
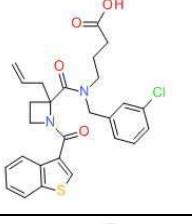
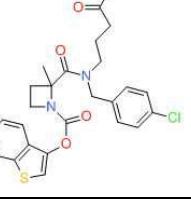
219		Int 218	G	369.4	370.0 (M+1)
220		Int 219 및 Int 80	I4	593.1	N/A
221		3-메틸벤질 브로마이드	S	319.4	NMR
222		Int 220	B1	219.3	N/A
223		Int 221 및 3-티오펜 카복실산	F	379.5	380.5 (M+1)
224		Int 223	G	365.5	366.1 (M+1)
225		Int 224 및 Int 80	I4	589.2	N/A
226		2-메톡시벤질 알콜	페이턴트 세링 코포 레이션(Pat ent Schering corp.) US5892039 (1999)	201.1	NMR

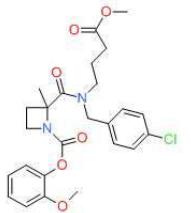
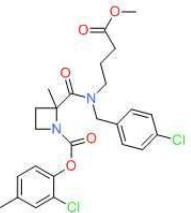
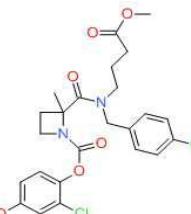
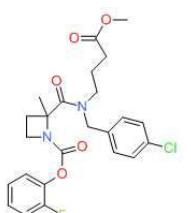
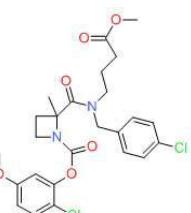
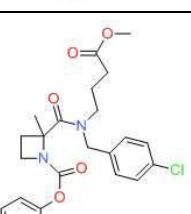
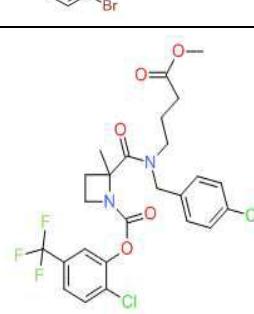
227		Int 226	S	335.4	NMR
228		Int 227	B1	239.7	N/A
229		Int 228 및 3-티오펜 카복실산	F	395.5	396.1 (M+1)
230		Int 229	G	381.5	382.1 (M+1)
231		Int 230	I4	605.2	605.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
232		2-플루오로벤질 브로마이드	S	323.4	NMR
233		Int 232	B1	223.3	N/A
234		Int 233 및 3-티오펜 카복실산	F	383.4	384.1 (M+1)
235		Int 234	G	369.4	N/A



244		3-트라이플루오로메틸아닐린 및 에틸 4-브로모부티레이트	E11	275.3	N/A
245		Int 244 및 Int 125	I4	532.6	N/A
246		4-클로로-2-아미노피리딘 및 에틸 4-브로모부티레이트	E11 (가열)	242.7	NMR
247		Int 246 및 Int 125	I4	500.0	500.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
248		4-아미노피리딘 및 에틸 4-브로모부티레이트	E11	208.3	209.4 (M+1)
249		Int 248 및 Int 125	I4	465.6	466.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
250		Int 23 및 2-클로로-4-플루오로-페놀	Z	511.4	511.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

251		Int 23 및 4-트라이플루오로메틸-페놀	Z	526.9	527.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
252		Int 23 및 3-메톡시-페놀	Z	489.0	489.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
253		Int 23 및 2-트라이플루오로메틸-페놀 (DIPEA 대신에 DMAP 및 TEA 사용)	Z (DIPEA 대신에 DMAP 및 TEA 사용)	526.9	527.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
254		Int 23 및 2,4-다이메틸-페놀 (DIPEA 대신에 DMAP 및 TEA 사용)	Z (DIPEA 대신에 DMAP 및 TEA 사용)	487.0	487.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
255		3-클로로-프로판설포닐 클로라이드, 2,4-다이메톡시-벤질아민 및 (S)-1-(4-클로로-페닐)-에틸아민	E10	427.0	NMR
256		Int 125 및 Int 255	I4	684.3	684.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
257		Int 128 및 Int 86	I4	684.3	684.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

258		Int 193 및 Int 90	I4	698.3	698.2 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
259		Int 128 및 Int 255	I4	698.3	698.2 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
260		Int 128 및 Int 195	I4	670.2	670.2 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
261		Int 23 및 4-메틸설파닐-페놀	Z	505.0	505.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
262		Int 197	G	301.4	302.0 (M+1)
263		Int 262 및 Int 80	I4	525.1	525.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
264		Int 263	J	511.0	511.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
265		Int 23 및 벤조[b]페놀-3-올	Z	515.0	515.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )

266		Int 23 및 2-메톡시-페놀	Z	489.0	489.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
267		Int 23 및 2-클로로-4-메틸-페놀	Z	507.4	507.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
268		Int 23 및 2-클로로-4-메톡시-페놀	Z	523.4	523.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
269		Int 23 및 2-플루오로-페놀	Z	476.9	477.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
270		Int 23 및 2-클로로-5-메톡시-페놀	Z	523.4	523.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
271		Int 23 및 2-브로모-페놀	Z	537.8	539.0 (M+1)
272		Int 23 및 2-클로로-5-트라이플루오로메틸-페놀	Z	561.4	561.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

273		Int 23 및 2,4-다이클로로-페놀	Z	527.8	529.0 (M+1)
274		Int 128 및 Int 90	I4	684.3	684.4 (M+1, 35Cl)
275		Int 23 및 인돌	AA	482.0	NA

## 표 2

본 발명의 중간체들의 NMR 데이터

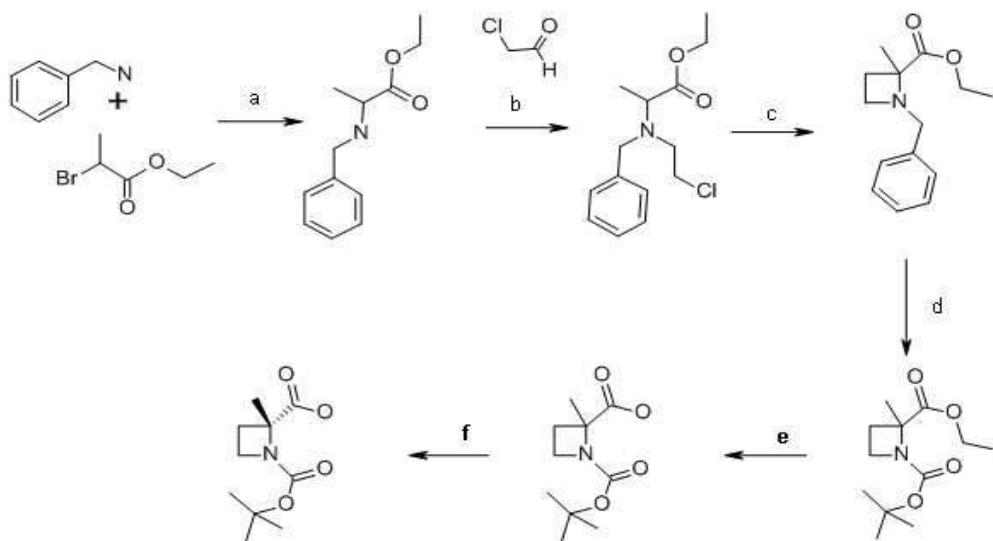
Int	NMR 데이터
1	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.82 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.26 (1H, d), 3.97 (2H, s)
2	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.42-7.31 (2H, m), 7.24 (1H, s), 4.00 (2H, s)
3	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 6.97 (1H, s), 6.86 (2H, s)
9	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 10.03 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.38 (1H, dd)
12	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 4.05-3.94 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.79-3.71 (1H, m), 2.31-2.14 (2H, m), 2.10-1.88 (2H, m), 1.52-1.37 (9H, m), 1.06 (3H, t)
13	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.48 (1H, br s), 4.35 (2H, q), 4.16-4.00 (2H, m), 2.82-2.70 (1H, m), 2.60-2.45 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.36 (3H, t)
14	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.46-7.40 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 4.78-4.58 (2H, m), 4.21-4.07 (1H, m), 3.87-3.77 (1H, m), 3.11-2.98 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.76-2.65 (1H, m), 1.97 (3H, s)
15	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.74 (2H, d), 7.40 (2H, d), 4.21-4.10 (1H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 2.03 (3H, s)
17	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.53 (1H, br s), 4.20-4.03 (2H, m), 3.94 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.63-2.50 (1H, m), 2.00 (3H, s)
22	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.60 (1H, br s), 4.18-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 2.84-2.70 (1H, m), 2.63-2.40 (2H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 1.14-0.99 (3H, m)
27	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.79 (1H, br s), 7.48-7.30 (5H, m), 4.75 (2H, s), 4.18 (1H, d), 4.15-4.04 (2H, m), 4.00 (1H, d), 3.90 (3H, s), 2.72-2.56 (2H, m)

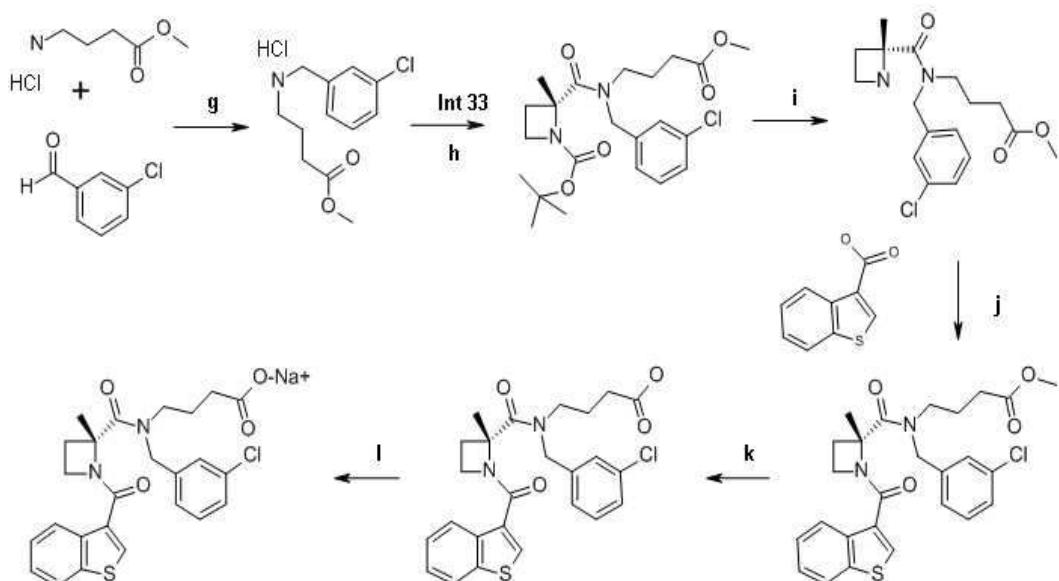
28	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (DMSO, d <sub>6</sub> ): 9.25 (1H, br s), 9.00 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.30 (2H, d), 4.35 (2H, d), 4.00-3.86 (1H, m), 3.70-3.59 (1H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.46-2.35 (1H, m), 1.75 (3H, s)
31	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 3.93-3.81 (1H, m), 3.81-3.68 (1H, m), 2.85-2.71 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.48 (9H, s)
34	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.42-7.21 (5H, m), 3.86-3.74 (4H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 3.34-3.07 (2H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.53 (3H, s)
35	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.65 (2H, d), 7.59 (2H, d), 4.48-4.39 (1H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 3.07-2.97 (1H, m), 2.34-2.24 (1H, m), 1.95 (3H, s)
36	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.35-7.28 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.44 (2H, s), 2.00 (1H, s)
38	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.40-7.35 (1H, m), 7.32-7.21 (3H, m), 3.82 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.45 (2H, s), 2.02 (1H, s)
39	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.41-7.31 (4H, m), 3.94 (2H, s), 3.59 (2H, s), 1.68 (1H, s)
40	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.37-7.26 (4H, m), 4.15 (2H, q), 3.79 (2H, s), 2.68 (2H, t), 2.40 (2H, t), 1.86 (2H, tt), 1.78 (1H, br s), 1.27 (3H, t)
50	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.27-7.12 (4H, m), 3.69 (2H, s), 2.60 (2H, q), 1.64 (1H, br s), 1.06 (3H, t)
55	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.36-7.27 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.54 (2H, t), 3.39 (3H, s), 2.84 (2H, t), 1.94 (1H, br s)
59	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.37-7.35 (1H, m), 7.29-7.21 (3H, m), 3.82 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.92 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.30 (1H, s)
61	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.34-7.23 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.87 (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.90 (1H, br s)
62	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.28-7.13 (4H, m), 3.73 (2H, t), 3.70 (2H, s), 3.04 (2H, br s), 2.81 (2H, t), 1.66 (2H, tt)
64	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.34-7.27 (4H, m), 3.82 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.67 (1H, d), 3.41 (1H, q), 2.25 (1H, br s), 1.26 (3H, d)
67	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.37-7.26 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.70 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.19 (2H, br s)
69	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.28 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.40-7.35 (1H, m), 6.68 (1H, d), 4.27-4.20 (1H, m), 4.17-4.08 (2H, m), 4.00-3.92 (1H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 1.75 (9H, s), 1.23 (3H, t)
84	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.33-7.23 (4H, m), 6.10-6.00 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.39-3.33 (2H, m), 2.77 (2H, t), 1.99 (3H, s)
115	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.31-8.21 (1H, m), 7.89 (1H, d), 7.72 (1H, br s), 7.51-7.39 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.29-7.18 (2H, m), 4.28-4.17 (1H, m), 4.09-3.94 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.59-3.44 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.44-2.04 (5H, m), 2.03-1.74 (2H, m), 1.70 (3H, d), 1.69 (3H, s)
121	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 87.92 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.50-7.40 (2H, m), 7.35 (1H, s), 4.05-3.93 (2H, m), 3.79 (2H, s), 2.96-2.76 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 1.80 (3H, s)
125	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.41 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.57-7.44 (2H, m), 4.49-4.39 (1H, m), 4.31-4.21 (1H, m), 3.10-3.00 (1H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.01 (3H, s)
138	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.33 (1H, br s), 7.37-7.20 (4H, m),
139	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.39-7.31 (2H, m), 7.26-7.15 (2H, m), 4.77-4.44 (2H, m), 3.94-3.74 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.55-2.39 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.48 (9H, s)

201	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.22 (1H, d), 6.91–6.67 (3H, m), 3.87–3.75 (7 H, m), 3.49 (0.3 H, d), 3.32 (0.7 H, d), 3.26–3.11 (1H, m), 3.04 (1 H, d), 2.18–2.05 (2 H, m), 1.47 (9 H, s)
206	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.58–7.49 (2H, m), 7.44 (2H, d), 3.91–3.75 (4H, m), 3.58 (0.4 H, d), 3.39 (0.6H, d), 3.25–3.04 (2H, m), 2.20–2.05 (2 H, m), 1.45 (9H, s)
211 (GG136-004-A0 1)	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.33 (2H, d), 7.16–7.26 (2H, m), 3.94–3.84 (3.7H, m), 3.83–3.75 (0.3H, m), 3.52 (0.3H, d), 3.33 (0.7H, d), 3.27–3.18 (0.7 H, m), 3.17–3.12 (0.3H, m), 3.08 (1 H, d), 2.18–2.06 (2 H, m), 1.52–1.47 (9H, m)
216	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.25–7.14 (2H, m), 7.02 (2H, t), 3.90–3.65 (4H, m), 3.30 (1H, d), 3.24–3.10 (1H, m), 3.10–2.96 (1 H, m), 2.16–1.95 (2 H, m), 1.52–1.39 (9H, m)
221	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.20 (1H, t), 7.11–7.00 (3H, m), 3.87–3.68 (4H, m), 3.49 (0.3H, d), 3.31 (0.7 H, d), 3.22–3.06 (1 H, m), 3.02 (1H, d), 2.34 (3H, s), 2.19–2.01 (2H, m), 1.47 (9H, s)
226 (GG136-045-A0 1)	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.36–7.26 (2H, m), 6.95–6.85 (2H, m), 4.57 (2H, s), 3.90 (3H, s)
227 (GG136-046-A0 1)	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.31–7.11 (2H, m), 6.96–6.80 (2H, m), 3.87–3.70 (7H, m), 3.60–3.45 (1H, d), 3.27–2.96 (2H, m), 2.08 (2H, t), 1.47 (9H, s)
232	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.33–7.17 (2H, m), 7.17–6.98 (2H, m), 3.94–3.69 (4H, m), 3.53–3.28 (1H, m), 3.28–3.08 (2H, m), 2.25–2.06 (2H, m), 1.46 (9H, s)
246	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.98 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 6.41 (1H, d), 4.84 (1H, br. s.), 4.17 (2H, q), 3.41–3.29 (2H, m), 2.45 (2 H, t), 1.98 (2H, quin), 1.29 (3H, t)
255	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.36–7.27 (3H, m), 7.27–7.14(3H, m), 6.50 (1H, d), 6.46 (1H, dd), 5.13 (1H, br. s.), 4.24 (2H, d), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.68 (1H, q), 3.07–2.92 (1H, m), 2.92–2.77 (1H, m), 2.52 (1H, dt), 2.34 (1H, dt), 1.78 (2H, quin), 1.30 (3H, d)

## [1322] 본 발명의 전형적인 화합물들의 합성

[1323] 화합물 191: 4-[[[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로벤질)-아미노]-부티르산





[1325]

단계 a: 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터

[1327]

MeCN 250 mL 중의 2-브로모-프로피온산 에틸 에스터(17.90 mL, 1 당량)의 용액에 벤질아민(13.45 mL, 0.9 당량) 및 탄산 칼륨(28.60 g, 1.5 당량)을 가하였다. 반응물을 2 시간 동안 환류시키고 이어서 20 °C로 냉각시켰다. 조 물질을 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 9/1에서 7/3으로 용출)에 의해 정제시켜 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터(24.74 g, 수율 = 97%)를 제공하였다.

[1328]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.37-7.29 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 4.20 (2H, q), 3.82 (1H, d), 3.69 (1H, d), 3.38 (1H, q), 1.33 (3H, d), 1.29 (3H, t)

[1329]

MW (calcd): 207.2; MW (obsd): 208.1 (M+1)

[1330]

단계 b: 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로피온산 에틸 에스터

[1331]

(I) 클로로아세트알데하이드 용액(용액 I)의 건조

[1332]

무수 DCM 75 mL 중의 클로로아세트알데하이드(수중 45% w/w, 56 mL, 3 당량)의 용액에 질소 하에서  $\text{MgSO}_4$ (55 g, 3.8 당량)를 가하였다. 상기 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 무수 DCM 110 mL로 2 회 세척하고, 생성 여액(용액 I)을 다음 반응에 신속히 사용하였다.

[1333]

(II) 반응:

[1334]

무수 DCM 114 mL 중의 2-벤질아미노-프로피온산 에틸 에스터(24.72 g, 1 당량)의 용액에 질소 하에서  $\text{MgSO}_4$ (10.80 g, 0.75 당량)를 가하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고 이어서 아세트산(6.82 mL, 1 당량) 및 상기 무수 DCM 중의 클로로아세트알데하이드의 용액(용액 I)을 가하였다. 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(38 g, 1.5 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화된 수용액 160 mL로 조심스럽게 급냉시켰다. 이어서  $\text{NaOH}$ (2N)의 수용액 75 mL을 가하였다. 수성층을 DCM 120 mL로 2 회 추출하였다. 합한 유기층들을  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화된 수용액 120 mL로 2 회 세척하고, 이어서  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 100/0에서 93/7로 용출)에 의해 정제시켜 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로피온산 에틸 에스터(27.40 g, 수율 = 85%)를 제공하였다.

[1335]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40-7.29 (4H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 4.24-4.14 (2H, m), 3.90 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.50 (1H, q), 3.43-3.36 (2H, m), 3.13-2.94 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.31 (3H, t)

[1336]

MW (calcd): 269.8; MW (obsd): 270.1 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ )

[1337] 단계 c: 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터

[1338] 무수 THF 253 mL 중의 2-[벤질-(2-클로로-에틸)-아미노]-프로파온산 에틸 에스터(27.4 g, 1 당량)의 용액을 아르곤 하에서 -78 °C로 냉각시켰다. KHMDS(톨루엔 중의 15% w/w, 170.40 g, 1.25 당량)를 온도가 -76 °C 이하에서 유지되도록 서서히 가하였다. 반응물을 -76 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 20 °C로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 아세트산(1.74 mL, 0.3 당량)을 가하고 반응물을 20 °C에서 10 분간 교반하였다. 반응물을  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화된 수용액 50 mL로 급냉시키고 감압 하에서 부분적으로 농축시켰다. 조 물질을 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/EtOAc: 100/0에서 90/10으로 용출)에 의해 정제시켜 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터(18.75 g, 수율 = 79%)를 제공하였다.

[1339]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.34-7.19 (5H, m), 4.24-4.16 (2H, m), 3.79 (1H, d), 3.58 (1H, d), 3.30-3.22 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.29 (3H, t)

[1340] MW (calcd): 233.3; MW (obsd): 234.1 ( $\text{M}+1$ )

[1341] 단계 d: 중간체 11 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터

[1342] EtOH 1500 mL 중의 1-벤질-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 에틸 에스터(69.27 g, 1 당량)의 용액에  $\text{Boc}_2\text{O}$ (74.93 g, 1.15 당량) 및 Pd/C(7.29 g, 0.02 당량)를 가하였다. 플라스크를 비우고 아르곤을 역충전하였다. 이어서 반응물을  $\text{H}_2$ 로 역충전하고 20 °C에서 24 시간 동안 대기압 하에서 교반하였다. 조 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 EtOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시키고 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/EtOAc 100/0에서 80/20으로 용출)에 의해 정제시켜 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터(57 g, 수율 = 79%)를 제공하였다.

[1343]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.12-3.92 (2H, m), 3.86-3.71 (1H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 2.17-2.00 (1H, m), 1.99-1.83 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.11 (3H, t)

[1344] MW (calcd): 243.3; MW (obsd): 266 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

[1345] 단계 e: 중간체 31 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터

[1346] EtOH 260 mL 중의 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터 2-에틸 에스터(63 g, 1 당량)의 용액에  $\text{NaOH}$  2N(2 당량)의 수용액 260 mL를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 버리고 수성층을 pH = 5까지 수중 시트르산 10%의 용액의 첨가에 의해 산성화하고 EtOAc로 철저히 추출하였다. 유기층들을 합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터(50 g, 수율 = 89%)를 제공하였다.

[1347]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.93-3.81 (1H, m), 3.81-3.68 (1H, m), 2.85-2.71 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.48 (9H, s)

[1348] 단계 f: 중간체 33 (R)-2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터

[1349] 라세미 중간체 31, 2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 1-3급-부틸 에스터의 키랄 분리를 컬럼 키랄팩 AD-H, (20 x 250 mm), 5  $\mu\text{m}$ , 이동상: 헥산:에탄올:폼산(95:5:0.05), 20 °C에서 9.5 mL/분의 유량을 사용하여 예비 키랄 크로마토그래피에 의해 수행하였다. 이성체 (R)의 체류시간: 9.00 분.

[1350] ee = 100%

[1351] 단계 g: 중간체 80 4-(3-클로로-벤질아미노)-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드

[1352] THF 360 mL 중의 4-아미노-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드(30 g, 1 당량)의 용액에 TEA(67.7 mL, 2.5 당량), 이어서 3-클로로벤즈알데하이드(19 mL, 0.9 당량) 및  $\text{MgSO}_4$ (35 g, 1.5 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 이어서 MeOH 360 mL를 가하고 반응물을 -20 °C로 냉각시켰다.

NaBH<sub>4</sub> (14.75 g, 2 당량)를 나누어 가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 감압 하에 20 °C에서 부분적으로 농축시키고, 여과하고 DCM으로 세척하였다. 여액을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 20 °C에서 농축시켰다. Et<sub>2</sub>O 1600 mL 중의 용액 중의 잔사를 Et<sub>2</sub>O 중의 HCl 2N 87 mL로 처리하였다. 고체가 형성되었으며, 이를 여과하고 Et<sub>2</sub>O로 세척하고, 이어서 펜坦으로 세척하고 건조시켜 4-(3-클로로-벤질아미노)-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드(32 g, 수율 = 65 %)를 제공하였다.

[1353] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.66-7.58 (2H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 4.16-4.09 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.00-2.90 (2H, m), 2.54-2.46 (2H, m), 2.27-2.16 (2H, m)

[1354] MW (calcd): 241.7; MW (obsd): 242.3 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1355] 단계 h: 중간체 175 (R)-2-[(3-클로로-벤질)-(3-메톡시카보닐-프로필)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터

[1356] 무수 DCM 300 mL 중의 (R)-2-메틸-아제티딘-1,2-다이카복실산 2-3급-부틸 에스터, 중간체 33(13 g, 1 당량)의 용액에 질소 하에서 DCM 50 mL 중의 1-클로로-N,N,2-트라이메틸프로페닐아민(16 mL, 2 당량)의 용액을 적가하였다. 상기 용액을 20 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 -5 °C로 냉각시켰다. DCM 200 mL 중의 4-(3-클로로-벤질아미노)-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드, 중간체 80(18.5 g, 1.1 당량) 및 TEA(25 mL, 3 당량)의 용액을 선행 혼합물에 서서히 가하였다. 반응물을 20 °C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액 500 mL에 가하였다. 조 물질을 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵坦/EtOAc: 90/10에서 50/50으로 용출)에 의해 정제시켜 (R)-2-[(3-클로로-벤질)-(3-메톡시카보닐-프로필)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터(27 g, 수율 = 정량적)를 제공하였다.

[1357] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.35-7.04 (4H, m), 5.13-4.29 (2H, m), 3.96-3.74 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.13-2.90 (4H, m), 2.65-2.40 (1H, m), 2.39-2.15 (2H, m), 2.00-1.65 (5H, m), 1.58-1.30 (9H, m)

[1358] MW (calcd): 439.0; MW (obsd): 439.4 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1359] 단계 i: 중간체 21 4-[(3-클로로-벤질)-((R)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드

[1360] 다이옥산 200 mL 중의 (R)-2-[(3-클로로-벤질)-(3-메톡시카보닐-프로필)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3급-부틸 에스터, 중간체 175(17.6 g, 1 당량)의 용액에 질소 하에서 다이옥산 중의 HCl(4N)의 용액(50 mL, 5 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 DCM에 용해시키고, Et<sub>2</sub>O에 끓고, 생성 고체를 여과하고, Et<sub>2</sub>O 및 펜坦으로 세척하고, 건조시켜 4-[(3-클로로-벤질)-((R)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드(12.5 g, 수율 = 81%)를 제공하였다.

[1361] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.82 (1H, br s), 7.41-7.26 (2H, m), 7.25-7.11 (2H, m), 4.83-4.53 (1H, m), 4.47-4.31 (1H, m), 4.31-3.95 (2H, m), 3.72-3.64 (3H, m), 3.51-3.26 (1H, m), 3.17-3.07 (1H, m), 3.02-2.86 (1H, m), 2.78-2.52 (1H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 2.16-2.01 (3H, m), 1.97-1.83 (2H, m)

[1362] MW (calcd): 338.8; MW (obsd): 339.3 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1363] 단계 j: 중간체 112 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산 메틸 에스터

[1364] DCM 210 mL 및 THF 210 mL 중의 벤조[b]티오펜-3-카복실산(7.12 g, 1.2 당량)의 혼탁액에 HOBt(5.4 g, 1.2 당량), EDC.HCl(9.6 g, 1.5 당량) 및 TEA(18.5 mL, 4 당량)을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서 DCM 105 mL 및 THF 105 mL 중의 상기 단계 i에서 수득한 4-[(3-클로로-벤질)-((R)-2-메틸-아제티

딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산 메틸 에스터 하이드로클로라이드(12.5 g, 1 당량)의 용액을 가하였다. 반응물을 20 °C에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 DCM으로 회석하였다. NaHCO<sub>3</sub>의 포화된 수용액을 가하였다. 수성층을 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/EtOAc: 90/10에서 50/50으로 용출)에 의해 정제시켜 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산 메틸 에스터(14.53 g, 수율 = 87%)를 제공하였다.

[1365] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.37-8.07 (1H, m), 7.92-7.77 (1H, m), 7.51-7.36 (2H, m), 7.34-6.67 (5H, m), 5.49-4.72 (1H, m), 4.57-4.33 (1H, m), 4.05-3.76 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.29-2.66 (2H, m), 2.50-2.19 (3H, m), 2.15-1.83 (5H, m), 1.74-1.57 (1H, m)

[1366] MW (calcd): 499.0; MW (obsd): 499.3 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1367] 단계 k: 화합물 191 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산

[1368] MeOH 750 mL 중의 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산 메틸 에스터, 중간체 112(25 g, 1 당량)의 용액에 수성 NaOH(2N)(75 mL, 3 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 시간 동안 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조 물질을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 버렸다. 수성층을 pH = 2까지 HCl(2N)의 첨가에 의해 산성화하고 EtOAc로 3 회 철저히 추출하였다. 유기층들을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산(23.7 g, 수율 = 97%)을 제공하였다.

[1369] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (DMSO, d<sub>6</sub>) at 80 °C: 8.14-8.08 (1H, m), 7.99-7.93 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.44-7.31 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 4.73-4.54 (2H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 3.26-3.15 (1H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.41-2.32 (1H, m), 2.18 (2H, t), 1.85-1.76 (5H, m)

[1370] MW (calcd): 485.0; MW (obsd): 485.4 (M+1, <sup>35</sup>C1)

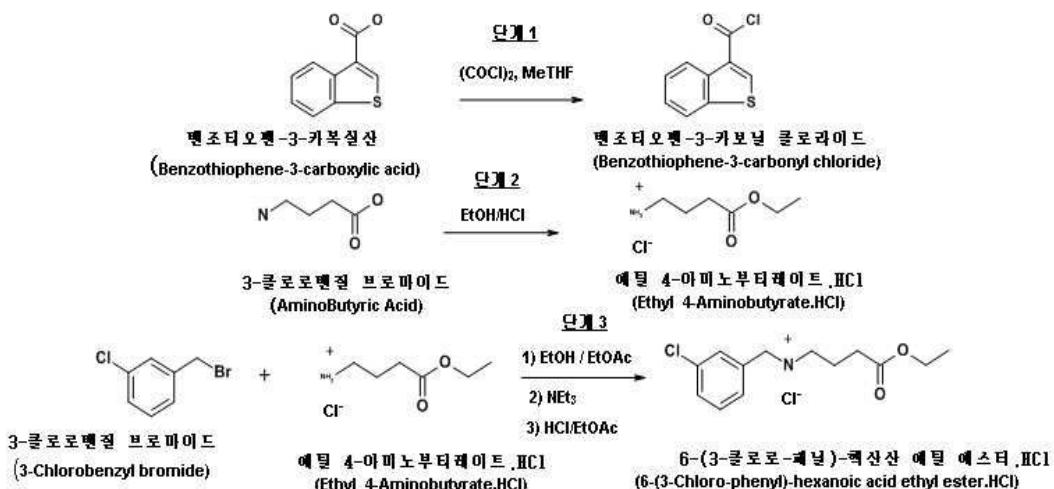
[1371] 단계 1: 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산, 나트륨 염

[1372] EtOH 1000 mL 중의 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산(51.00 g, 1 당량)의 용액에 수성 NaOH(1N)(105.15 mL, 1 당량)를 가하였다. 반응물을 20 °C에서 15 분간 질소 하에 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 물질을 DCM 200 mL에 용해시키고, Et<sub>2</sub>O 4000 mL에 적가하였다. 생성 고체를 여과하고, 펜탄으로 세척하고 건조시켜 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산, 나트륨 염(49.3 g, 수율 = 92%)을 제공하였다.

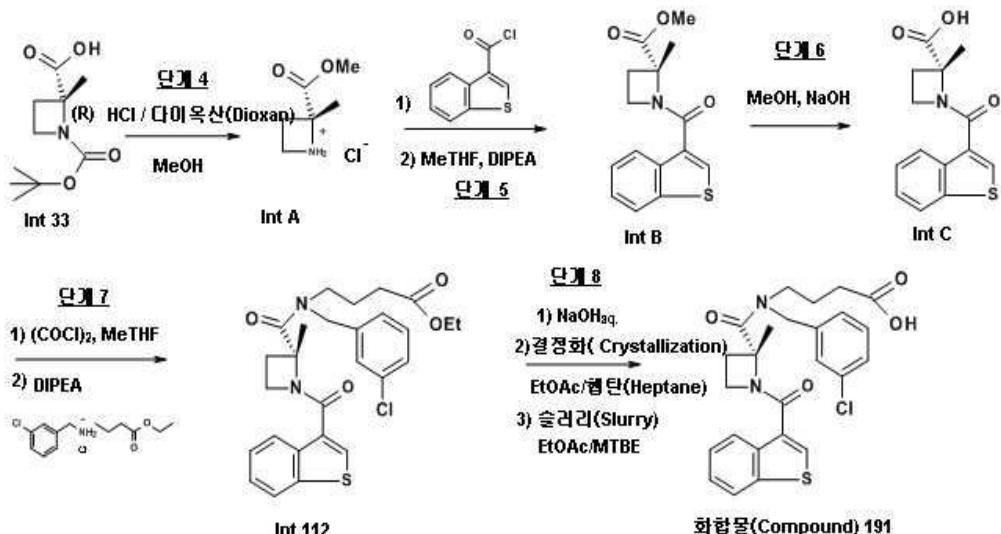
[1373] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.14-8.06 (1H, m), 7.82-7.72 (1H, m), 7.40-7.27 (3H, m), 7.23-7.08 (3H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 4.82-4.64 (1H, m), 4.33-4.22 (1H, m), 4.06-3.94 (1H, m), 3.80-3.25 (3H, m), 3.10-2.53 (2H, m), 2.21-1.47 (7H, m)

[1374] MW (calcd): 485.0; MW (obsd): 485.4 (M+1, <sup>35</sup>C1)

[1375] 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[3-클로로-벤질]-아미노]-부티르산으로의 또 다른 경로



[1376]



[1377]

단계 1: 벤조[b]티오펜-3-카보닐 클로라이드의 합성

[1379]

MeTHF(6.5 부피, 45.5 mL) 중의 벤조티오펜 카복실산(7 g)에 촉매량의 DMF(0.01 당량)를 가한다. 이어서, 염화 옥살릴(1.1 당량)을 서서히 충전하여 기체 방출을 억제한다. 20 °C에서 16 시간 교반 후에, 반응의 끓을 HPLC에 의해 조절한다. 이어서 MeTHF(6.5 부피)를 가하고 반응 혼합물을 5 부피로 농축시켜 과잉의 염화 옥살릴을 제거한다. 생성되는 벤조[b]티오펜-3-카보닐 클로라이드를 MeTHF 용액 중에서 보관한다.

단계 2: 에틸 4-아미노 부티레이트 하이드로클로라이드의 합성

[1381]

아미노부티르산(103.6 g, 5.5 당량)을 15 °C에서 에탄올(1.5 부피, 156 mL)에 용해시킨다. 에탄올 2.5 N(2.2 당량, 890 mL) 중의 염산의 용액을 30 분에 걸쳐 서서히 가한다. 16 시간 후에, 반응이 완료되며(TLC), 에탄올 중의 에틸 4-아미노부티레이트 용액을 2 잔류 부피로 농축시킨다.

단계 3: 에틸 4-(3-클로로벤질아미노) 부티레이트 하이드로클로라이드의 합성

[1383]

상기 단계 2에서 수득된 에탄올 중의 에틸 4-아미노부티레이트의 용액에 에틸 아세테이트(12 부피, 450 mL)를 가하고, 이어서 반응 혼합물을 0 내지 5 °C로 냉각시킨다. 트라이에틸아민(5.7 당량)을 충전한 다음 30 분에 걸쳐 3-클로로벤질 브로파이드(1 당량, 37.6 g)를 가한다. 반응을 5 시간 후에 마치고(HPLC 모니터링), 물(3 부피)의 첨가에 의해 급냉시킨다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 에틸 아세테이트(3 부피)에 의해 2 회 추출한다. 유기상들을 합하고 물(7 부피)에 의해 여러번 세척하여 트라이에틸아민을 제거하고, 최종적으로 염수 용액(7 부피)으로 세척한다. EtOAc 중의 HCl(1.1N)의 용액을 가하여(1.2 당량) 에틸 4-(3-클로로벤질아미노) 부티레이트 하이드로클로라이드를 침전시킨다. 5 °C에서 1 시간 교반 후에, 생성되는 백색 분말을 여과하고, 에

틸 아세테이트(2 부피)로 2 회 세정하고, 40 °C에서 감압 하에 16 시간 동안 건조시킨다.

[1384] 단계 4: Int A: (R)-메틸-2-메틸-아제티딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 염의 합성

[1385] Int 33(7 g)을 메탄올(4 부피, 28 mL)에 용해시키고 HCl/다이옥산(4N)(5 당량, 40.6 mL)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 30 °C에서 16 시간 동안 교반한다. 일반 반응이 완료되면, 용매를 메탄올에서 MeTHF-다이옥산으로 교환하여 5 부피의 MeTHF-다이옥산 중의 Int A의 혼탁액을 최종적으로 보관한다.

[1386] 단계 5: Int B: (R)-메틸 1-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-2-메틸 아제티딘-2-카복실레이트의 합성

[1387] MeTHF/다이옥산 혼탁액 중의 Int A(5.4 g)에 DIPEA(5 당량)를 가한다. 20 °C에서 1 시간 교반 후에, pH를 10에서 조절하고(pH ≥ 9 표적), 반응물을 5 °C로 냉각시킨다. 이어서, MeTHF(1.05 당량) 중의 벤조티오펜 3-카보닐 클로라이드(단계 1)의 용액을 30 분에 걸쳐 충전한다. 이어서 반응 혼합물을 20 °C 이하로 가온하고 16 시간 동안 교반한 채로 두어 반응을 완료시킨다. 물(7 부피)로 급냉시킨 후에, 7 HCl 1N(7 부피) 및 물(7 부피)로 2 회 세척하여 MeTHF 중의 Int B를 수득한다.

[1388] 단계 6: Int C: (R)-메틸 1-(벤조[b]티오펜-2-카보닐)-2-메틸 아제티딘-2-카복실산의 합성

[1389] MeTHF에서 메탄올로의 용매 교환(7 부피, 49 mL)을 상기 단계 5에서 수득한 Int B 용액 상에서 수행한다. 이어서, NaOH 2N(2.5 당량)의 수용액을 가한다. 20 °C에서 1 시간 교반 후에, 반응의 완료가 획득된다. 이어서 메탄올을 중류(0.2%, w/w)에 의해 제거하고, 다이클로로메탄(3 부피, 21 mL)을 가한 다음 수성층을 HCl(2N)의 수용액으로 산성화한다(pH = 1까지). 이어서 Int 4를 다이클로로메탄(7 부피, 49 mL)으로 추출한다. 최종적으로, 유기 용액을 1.5 부피(10 mL)로 농축시킨다.

[1390] 침전된 잔류 벤조티오펜 카복실산을 여과에 의해 분리시키고, 다이클로로메탄(0.5 부피)으로 세정한다. Int C를 2 부피의 다이클로로메탄으로 용액 중에서 수득한다.

[1391] 이어서 다이아이소프로필에테르(7 부피, 49 mL)를 가하고, 생성 혼합물을 40 °C로 2 시간 동안 가열하고 1 시간 동안 20 °C로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 유지시키고, 이어서 헵탄(5 부피, 35 mL)을 가하고, 5 °C로 냉각시킨다. 상기 온도에서 2 시간 후에, Int C를 침전시키고, 여과하고 다이아이소프로필에테르(2 부피, 14 mL)로 2 회 세정하고, 40 °C에서 감압 하에 16 시간 동안 건조시킨다.

[1392] 단계 7: Int 112: 에틸 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티레이트의 합성

[1393] Int C(31 g)를 MeTHF(25 부피, 775 mL)에 용해시키고 촉매량의 DMF(0.01 당량)를 충전한다. 생성 혼합물을 10 °C로 냉각시키고 염화 옥살릴(1.1 당량)을 서서히 가한다. 30 분 후에, DIPEA(9 당량)를 가하여 pH ≥ 9(10)에 도달하게 한다. Int 5(1.3 당량)를 30 분에 걸쳐 가한다. 20 °C에서 16 시간 교반 후에, 반응 혼합물을 물(7 부피, 217 mL)로 급냉시키고, HCl 2N(7 부피, 217 mL) 및 물(7 부피, 217 mL)로 2 회 세척한다. 생성되는 Int 112를 MeTHF(10 부피, 310 mL)에서 보관한다.

[1394] 단계 8: 화합물 191: 에틸 4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산의 합성

[1395] 상기 단계 7에서 수득한 Int 112 용액(31 g)의 MeTHF에서 에탄올(7 부피, 217 mL)로의 용매 교환을 수행한다. 이어서 NaOH 1N(2.5 당량)의 수용액을 가한다. 20 °C에서 15 시간 교반 후에, 완전한 전환이 획득된다. 이어서 반응 혼합물을 HCl 2N(10 부피)로 pH = 1로 산성화하고 다이클로로메탄(15 부피)으로 추출한다.

[1396] 다이클로로메탄에서 에틸 아세테이트(7 부피)로의 용매 교환을 수행한다. 생성되는 에틸 아세테이트 용액을 50 °C로 가열하고, 헵탄(4.5 부피)을 서서히 가한다. 10 °C까지 온도 강하를 1 시간에 걸쳐 수행하고, 헵탄(5 부피)을 가한다. 이어서 생성되는 혼탁액을 70 °C로 5 시간 동안 재가열한다. 최종적으로, 상기 혼탁액을 2 시간에 걸쳐 10 °C로 냉각시키고 여과 전에 이 온도에서 16 시간 동안 유지시킨다. 습윤 케이크를 MTBE(2 부피)에 의해 2 회 세척한다.

[1397] 상기 습윤 케이크를 반응기에 충전하고 EtOAc/MTBE(4 부피)의 혼합물 중에서 50 °C에서 5 시간 동안 슬러리화 한다. 이어서 상기 슬러리를 2 시간에 걸쳐 0 °C까지 냉각시키고 여과 전에 0 °C에서 16 시간 동안 유지시킨다.

[1398] 상기 습윤 케이크를 MTBE(2 부피)에 의해 2 회 세정하고 감압 하에 40 °C에서 16 시간 동안 건조시켜 4-[(R)-

1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산(화합물 191)을 HPLC에 의해 99.7%의 순도로 수득한다.

[1399] 본 발명에 개시된 합성 방법에 따라 제조되었거나 제조될 수 있는 본 발명의 화합물들을 하기 표 3에 나열한다. 본 발명의 상기 화합물들의 NMR 스펙트럼 데이터를 표 4에 제공한다.

[1400] 하기 표 3에서 Mt'd는 제조 방법, SM은 출발 물질, MS'd는 측정된 질량을 의미한다.

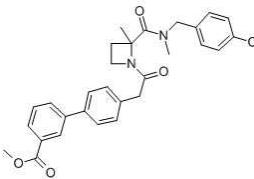
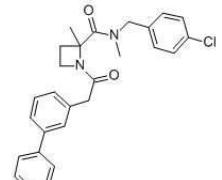
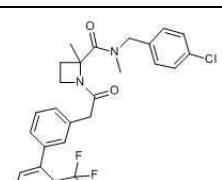
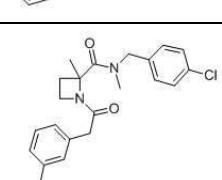
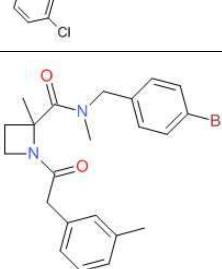
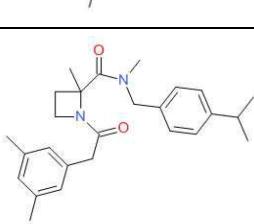
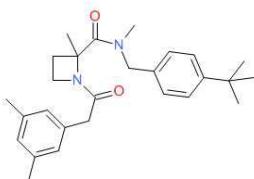
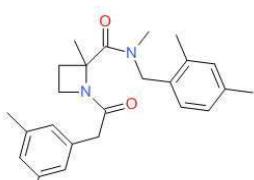
표 3

본 발명 화합물의 질량 스펙트럼 데이터

화합물 #	구조	명칭	Mt'd(제조방법)	SM(출발 물질)	정확한 질량	MS 'd(측정된 질량)
1		1-[2-(2,4다이클로로페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드	F	Int 28 및 (2,4-다이클로로페닐)-아세트산	424.1	425.3 (M+1, <sup>35</sup> C1)
2		2-(4-클로로-벤질카바모일)-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 4-클로로-페닐 에스터	H	Int 28 및 4-클로로페닐-클로로포메이트	392.1	393.3 (M+1, <sup>35</sup> C1)
3		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3,5-다이메틸-페닐)-아세트산	398.2	399.4 (M+1, <sup>35</sup> C1)
4		1-[2-(2,4-다이클로로페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-페닐)-아미드	F	Int 15 및 (2,4-다이클로로페닐)-아세트산	410.0	411.2 (M+1, <sup>35</sup> C1)
5		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 119 및 메틸-(3-클로로-벤질)-아민	398.2	399.2 (M+1, <sup>35</sup> C1)
6		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-벤질)-아미드	I1	Int 119 및 메틸-(4-메틸-벤질)-아민	378.2	379.4 (M+1)

7		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미드	I1	Int 119 및 메틸-(4-메틸-벤질)-아민	432.2	433.4 (M+1)
8		1-[2-(3-아세틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3-요오도-페닐)-아세트산	496.0	497.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
9		1-[2-(2-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (2-클로로-페닐)-아세트산	404.1	405.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
10		1-[2-(3-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3-클로로-페닐)-아세트산	404.1	405.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
11		1-[2-(4-클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (4-클로로-페닐)-아세트산	404.1	405.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
12		1-[2-(3,4-다이플루오로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3,4-다이플루오로-페닐)-아세트산	406.1	407.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
13		1-(2-벤조[b]티오펜-3-yl-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 벤조[b]티오펜-3-yl-아세트산	426.1	427.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
14		2-메틸-1-(2-나프탈렌-2-yl-아세틸)-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 나프탈렌-2-yl-아세트산	420.2	421.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
15		1-[2-(4'-플루오로-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (4'-플루오로-바이페닐-4-일)-아세트산	464.2	465.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

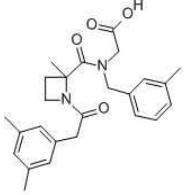
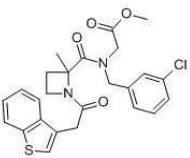
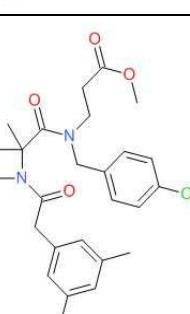
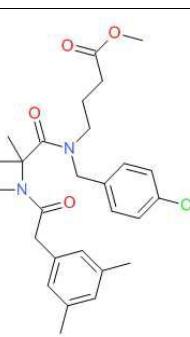
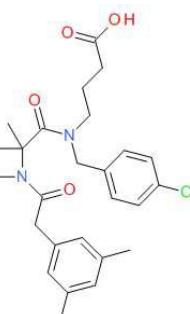
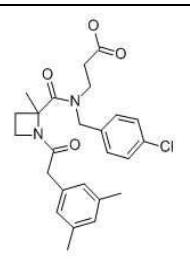
16		1-[2-(2-벤질옥시-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (2-벤질옥시-페닐)-아세트산	476.2	477.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
17		1-[2-(2-요오도-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (2-요오도-페닐)-아세트산	496.0	497.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
18		1-[2-(3,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3,4-다이클로로-페닐)-아세트산	438.1	439.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
19		1-[2-(3,5-다이플루오로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (3,5-다이플루오로-페닐)-아세트산	406.1	407.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
20		1-(2-바이페닐-4-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 페닐 보론산	446.2	447.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
21		1-[2-(3'-클로로-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 3-클로로-페닐 보론산	480.1	481.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
22		1-[2-(3'-시아노-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 3-시아노-페닐 보론산	471.2	472.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
23		1-[2-(4'-메톡시-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 4-메톡시-페닐 보론산	476.2	477.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
24		1-[2-(4'-시아노-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 4-시아노-페닐 보론산	471.2	472.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
25		2-메틸-1-[2-(2-메틸-바이페닐-4-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 2-메틸-페닐 보론산	460.2	461.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

26		메틸 4'-(2-(2-((4-클로로-벤질)(메틸)카바모일)-2-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)바이페닐-3-카복실레이트	U	Int 103 및 3 - 메톡시카보닐-페닐 보론산	504.2	505.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
27		1-(2-바이페닐-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Cpd 8 및 페닐 보론산	446.2	447.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
28		2-메틸-1-[2-(2'-트라이플루오로메틸-바이페닐-3-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Cpd 8 및 2-트라이플루오로메틸-페닐 보론산	514.2	515.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
29		1-[2-(3'-클로로-바이페닐-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Cpd 8 및 3-클로로-페닐 보론산	480.1	481 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
30		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-브로모-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 119 및 메틸-(4-브로모-벤질)-아민	442.1	443.3 (M+1, <sup>79</sup> Br)
31		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-아이소프로필-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 46 및 int 119	406.3	407.5 (M+1)
32		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-3-급-부틸-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 47 및 int 119	420.3	421.5 (M+1)
33		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2,4-다이메틸-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 48 및 int 119	392.2	393.5 (M+1)

34		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-아이소부틸-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 49 및 int 119	420.3	421.4 (M+1)
35		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-에틸-아미드	I1	Int 50 및 int 119	412.2	413.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
36		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2,4-다이클로로-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 51 및 int 119	432.1	433.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
37		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트리아플루오로메톡시-벤질)-아미드	I1	Int 52 및 int 119	448.2	449.4 (M+1)
38		1-[2-(3'-메톡시-바이페닐-4-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	U	Int 103 및 3-메톡시-페닐 보론산	477.0	477.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
39		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-브로모-4-클로로-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 119 및 메틸-(3-브로모-벤질)-아민	442.1	443.3 (M+1, <sup>79</sup> Br)
41		1-[2-(2,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (2,5-다이메틸-페닐)-아세트산	398.2	399.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
42		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-3-플루오로-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 54 및 int 119	416.2	417.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
43		1-[2-(2,4-다이클로로-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-메틸-벤질아미드	I2	Int 120 및 4-메틸-벤질아민	404.1	405.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

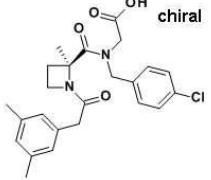
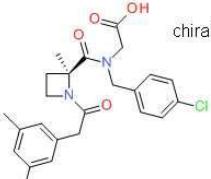
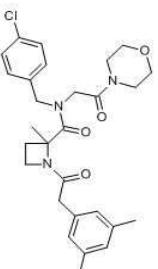
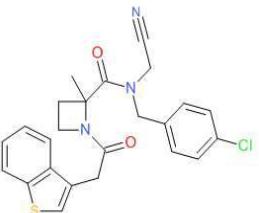
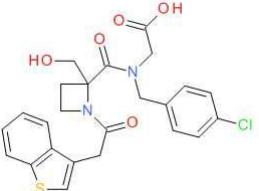
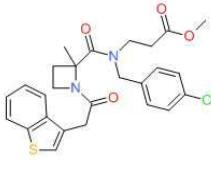
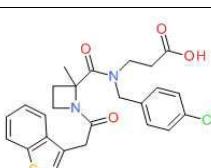
44		1-[2-(2,4-다이클로로페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-트라이플루오로메틸-벤질아미드	I1	Int 120 및 4-트라이플루오로메틸-벤질아민	458.1	459.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
45		1-[2-(2,4-다이클로로페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 메틸-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미드	I1	Int 120 및 메틸-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아민	472.1	473.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
46		1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-사이클로프로필-아미드	I3	Int 65 및 int 119	424.2	425.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
47		1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-에틸)-아미드	I3	Int 67 및 int 119	428.2	429.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
48		((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산 메틸 에스터	I3	Int 36 및 int 119	456.2	457.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
49		((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산	J	Cpd 48	442.2	443.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
50		N-(4-클로로벤질)-N,2-다이메틸-1-(3-메틸벤조퓨란-2-카보닐)아제티딘-2-카복스아미드	I3	Int 131 및 메틸-(4-클로로-벤질)-아민	410.1	411.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
51		1-[2-(2,4-다이클로로페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 3-메틸-벤질아미드	I1	Int 120 및 3-메틸-벤질아민	404.1	405.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

52		N-(4-클로로벤질)-1-(1-(2,4-다이클로로페닐)사이클로프로판카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미드	I1	Int 132 및 4-클로로-벤질 아민	450.1	450.8 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
53		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸카바모일메틸-아미드	K	Cpd 49 및 메틸아민	455.2	456.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
54		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-다이메틸카바모일메틸-아미드	K	Cpd 49 및 다이메틸아민	469.2	470.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
55		(S)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로파온산 메틸 에스터	I3	Int 66 및 int 119	470.2	471.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
56		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메톡시-에틸)-아미드	I3, 15h	Int 55 및 int 119	442.2	443.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
57		1-(2-벤조[b]티오펜-3-yl-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 4-클로로-벤질아미드	I3, 15h	Int 121 및 4-클로로-벤질 아민	412.1	413.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
58		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-yl-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질-아미노]-아세트산 에틸 에스터	I3, 15h	Int 56 및 int 121	498.1	499.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

59		[[1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-메틸-벤질)-아미노]-아세트산	J	Int 160	422.2	423.3 (M+1)
60		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-yl)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-아세트산 메틸 에스터	I3	Int 38 및 int 121	484.1	485.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
61		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-yl)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-아세트산	J	Cpd 58	470.1	471.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
62		3-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산 메틸 에스터	I3, 15h	Int 61 및 int 119	#N/A	471.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
63		4-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산 메틸 에스터	I3, 15h	Int 37 및 int 119	484.2	485.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
64		4-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산	J	Cpd 63	470.2	471.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
65		3-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산	J	Cpd 62	456.2	457.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

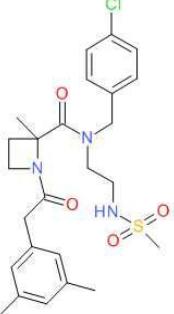
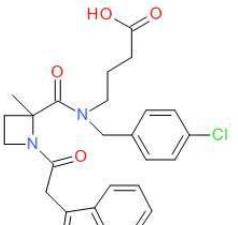
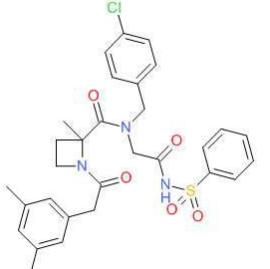
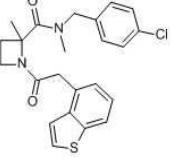
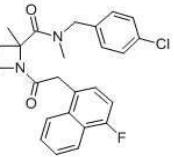
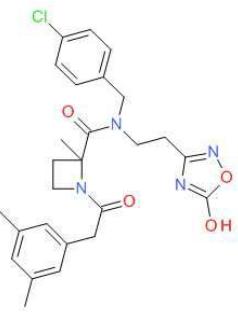
66		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-클로로-벤질]-아미노]-아세트산	J	Cpd 60	470.1	471.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
67		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-에틸)-아미드	I3, 15h	Int 67 및 int 121	456.1	457.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
68		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-시아노메틸-아미드	I3	Int 39 및 int 119	423.2	424.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
69		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-메틸-벤질]-아미노]-아세트산	J	Int 161	450.2	451.2 (M+1)
70		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-하이드록시-프로필)-아미드	I3, 15h	Int 62 및 int 121	470.1	471.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
71		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2-카바모일-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드	I3	Int 42 및 int 119	455.2	456.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
72		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-하이드록시-프로필)-아미드	I3, 15h	Int 63 및 int 119	442.2	465.3 (M+23, <sup>35</sup> Cl)
73		(R)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산 메틸 에스터	I3, 15h	Int 64 및 int 119	470.2	471.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

74		(R)-2-((4-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-프로피온산	J	Cpd 73	456.2	457.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
75		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 카바모일메틸-(4-클로로-벤질)-아미드	I3, 2.5h	Int 68 및 int 119	441.2	442.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
76		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(1H-테트라졸-5-일 메틸)-아미드	L	Cpd 68	466.2	467.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
77		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-시아노-에틸)-아미드	I3	Int 57 및 int 119	437.2	438.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
78		[[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-아세트산	J	Int 141	454.1	454.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
79		[[1-(2-벤조[d]아이속사졸-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-아세트산	J	Int 162	455.1	455.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
80		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(아이소프로필 카바모일-메틸)-아미드	K	Cpd 49 및 아이소프로필아민	483.2	484.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
81		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-사이클로프로필 카바모일 메틸-아미드	K	Cpd 49 및 사이클로프로필아민	481.2	482.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

81a		((4-클로로-벤질)-{(S)-1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산	J	Int 144	442.2	443.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
82		((4-클로로-벤질)-{(R)-1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-아세트산	J	Int 145	442.2	442.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
83		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아미드	K	Cpd 49 및 모 폴린	511.2	512.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
84		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-시아노메틸-아미드	I3, 15h	Int 39 및 int 121	451.1	451.9 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
85		[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-하이드록시메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-아세트산	J	Int 191	486.1	486.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
86		3-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-프로피온산 메틸 에스터	I3	Int 61 및 int 121	498.1	498.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
87		4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I3, 15h	Int 40 및 int 121	526.2	526.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
88		3-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-클로로-벤질]-아미노]-프로피온산	J	Cpd 86	484.1	484.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

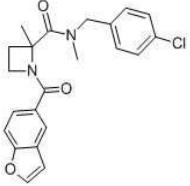
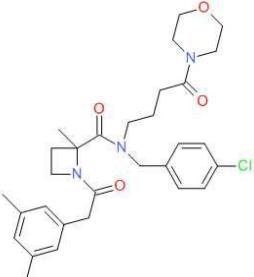
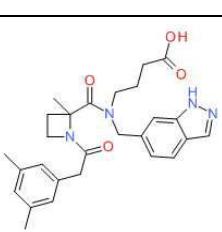
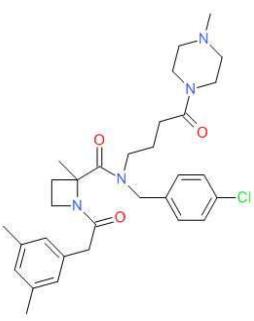
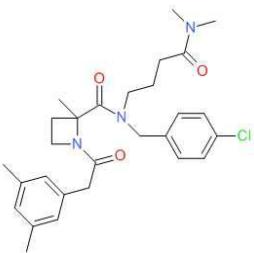
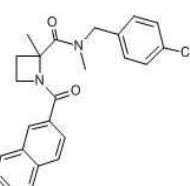
89		4-[[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 87	498.1	498.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
90		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드	M	Int 146	469.2	470.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
91		2-메틸-1-[2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-아세틸]-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	I1	Int 134 및 메틸-(4-클로로-벤질)-아민	423.2	424.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
92		1-[2-(5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (5-클로로-벤조[b]티오펜-3-일)-아세트산	460.1	NMR
93		1-[2-(5-메틸-벤조[b]티오펜-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (5-메틸-벤조[b]티오펜-3-일)-아세트산	440.1	NMR
94		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-옥소-2-트리아이플루오로메탄설포닐아미노-2-옥소-에틸)-아미드	N	Cpd 49 및 Trifluoroethyl sulfone amide	573.1	573.7 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
95		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메탄설포닐아미노-2-옥소-에틸)-아미드	N	Cpd 49 및 메탄설포나미드	519.2	520.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

96		[{1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인돌-6-일메틸)-아미노]-아세트산	J	Int 18	447.2	448.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
97		1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-시아노-프로필)-아미드	I3	Int 41 및 int 119	451.2	452.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
98		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 벤조[b]티오펜-3-카복실산	412.1	413.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
99		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-시아노-프로필)-아미드	I3	Int 41 및 int 121	479.1	480.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
100		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(1H-테트라졸-5-일)-프로필]-아미드	L	Cpd 99	522.2	523.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
101		1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2-아세틸아미노-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드	I4	Int 84 및 int 119	469.2	470.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

102		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메탄설포닐 아미노-에틸)-아미드	I4	Int 85 및 int 119	505.2	506.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
103		4-[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-벤질)-아미노-부티르산	J	Int 158	482.2	483.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
104		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (2-벤젠설포닐아미노-2-옥소-에틸)-(4-클로로-벤질)-아미드	N	Cpd 49 및 페닐설휘아미드	581.2	582.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
105		1-(2-벤조[b]티오펜-4-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 1 및 int 14	426.1	427.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
106		1-[2-(4-플루오로-나프탈렌-1-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 (4-플루오로-나프탈렌-1-일)-아세트산	438.2	439.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
107		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일)-에틸]-아미드	O	Cpd 77	496.2	497.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

108		1-(2-(4-클로로-벤질)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 2 및 int 14	426.1	427.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
109		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드	L	Cpd 77	480.2	481.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
110		[{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실}-1H-인다졸-6-일메틸]-아미노]-아세트산	J	Int 148	448.2	449.1 (M+1)
111		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일메틸)-아미드	P	Cpd 49	482.2	483.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
112		1-(4-클로로-벤질)-2-(4-(4-클로로-벤질)-1-메틸-1H-인돌-6-일)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-메틸-아미드	F	Int 14 및 벤조[b]티오펜-5-카복실산	412.1	413.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
113		4-[{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실}-1H-인돌-6-일메틸]-아미노]-부티르산	J	Int 29	475.2	477.2 (M+1)

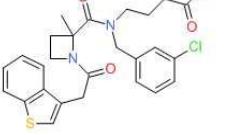
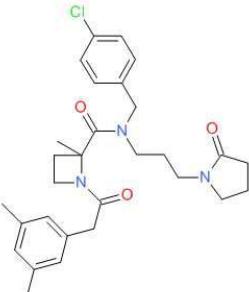
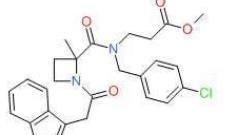
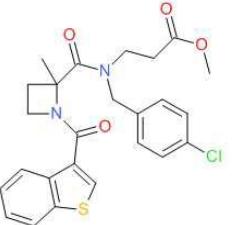
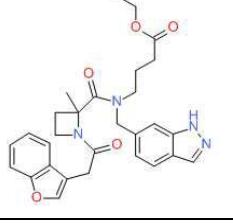
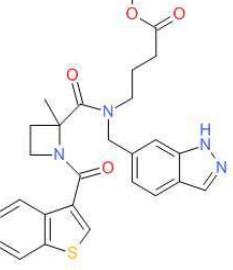
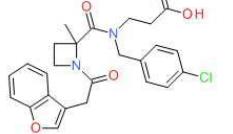
114		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-[1,2,4]옥사다이아졸-3-일메틸)-아미드	0	Cpd 68	482.2	483.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
115		4-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(4-클로로-벤질)-아미노-부티르산	J	Int 150	484.1	485.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
116		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)-에틸]-아미드	Q	하이드라진과 Cpd 65	494.2	495.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
117		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-에틸]-아미드	Q	메틸하이드라진과 Cpd 65	508.2	509.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
118		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-에톡시-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-에틸]-아미드	Q	메틸하이드라진과 Cpd 65	536.3	537.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
119		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-하이드록시-[1,3,4]옥사다이아졸-2-일)-에틸]-아미드	P	Cpd 65	496.2	497.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
120		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(5-에톡시-1H-피라졸-3-일)-에틸]-아미드	Q	하이드라진과 Cpd 65	522.2	523.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

121		1-(벤조퓨란-5-카보닐)-N-(4-클로로벤질)-N,2-다이메틸 아제티딘-2-카복스아미드	F	Int 14 및 벤조퓨란-5-카복실산	396.1	397.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
122		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(4-모폴린-4-일-4-옥소-부틸)-아미드	I1	Cpd 64 및 모폴린	539.3	540.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
123		4-[{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산	J	Int 30	476.2	477.1 (M+1)
124		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[4-(4-메틸-페페라진-1-일)-4-옥소-부틸]-아미드	I1	Cpd 64 및 1-메틸-페페라진	552.3	553.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
125		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-다이메틸카바모일-프로필)-아미드	I1	Cpd 64 및 9 당량의 다이메틸-아민 (THF 중의 1N)	497.2	498.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
126		1-(2-나프토일)-N-(4-클로로벤질)-N,2-다이메틸아제티딘-2-카복스아미드	F	Int 14 및 나프탈렌-2-카복실산	406.1	407.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)



133		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(5-하이드록시-1H-파라졸-3-일메틸)-아미드	Q	하이드라진파 Cpd 49	480.2	481.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
134		4-[[1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-2-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 154	489.2	490.3 (M+1)
135		4-[[1-(벤조[b]티오페-5-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-2-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 155	484.1	485.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
136		4-[[1-(2-벤조[b]티오페-4-일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-2-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 156	498.1	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
137		4-[[1-(2-벤조퓨란-3-일)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-2-(4-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 157	487.2	488.4 (M+1)
138		1-(벤조[b]티오페-5-카보닐)-N-(4-클로로-벤질)-2-메틸-N-(4-모폴리노-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	I4	Cpd 135 및 모 폴린	553.2	554.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

139		1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸-N-(4-모폴리노-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	I4	Cpd 115 및 모풀린	553.2	554.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
140		1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(4-모풀린-4-일-4-옥소-부틸)-아미드	I4	Cpd 103 및 모풀린	551.2	552.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
141		에틸 4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-N-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부타노에이트	I4	Int 75 및 int 125	546.2	547.4 (M+1)
142		4-[[1-(2-벤조[b]티오페인-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 75 및 int 121	560.2	561.4 (M+1)
143		에틸 4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부타노에이트	I4	Int 76 및 int 125	512.2	513.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
144		4-[[1-(2-벤조[b]티오페인-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 142	532.2	533.3 (M+1)
145		4-[[1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 141	518.1	519.3 (M+1)
146		4-[[1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 143	484.1	485.3 (M+1)

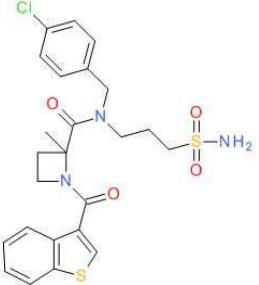
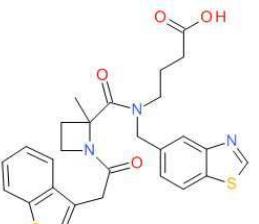
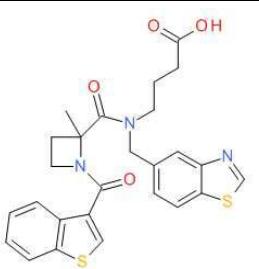
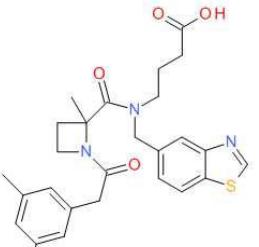
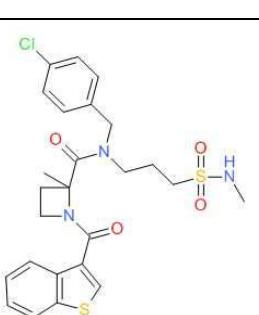
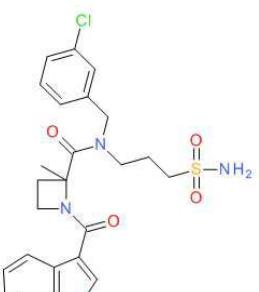
147		4-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 76 및 int 121	526.2	527.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
148		4-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 147	498.1	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
149		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2-옥소-파롤리딘-1-일)-프로필]-아미드	I4	Int 83 및 int 119	509.2	510.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
150		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-벤질)-아미노]-프로파온산 메틸 에스터	I4	Int 61 및 int 122	482.2	483.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
151		3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-벤질)-아미노]-프로파온산 메틸 에스터	I4	Int 61 및 int 125	484.1	485.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
152		4-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-1H-인다졸-6-일메틸-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 74 및 int 122	516.2	517.4 (M+1)
153		4-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-1H-인다졸-6-일메틸-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 74 및 int 125	518.2	519.4 (M+1)
154		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-벤질)-아미노]-프로파온산	J	Cpd 150	468.1	469.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

155		3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(4-클로로-벤질)-아미노]-프로파온산	J	Cpd 151	470.1	471.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
156		4-[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산	J	Cpd 152	488.2	489.4 (M+1)
157		4-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-부티르산	J	Cpd 153	490.2	491.4 (M+1)
158		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드	M	Int 150	483.1	484.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
159		4-[1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산	J	Cpd 165	504.2	505.5 (M+1)
160		4-[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(4-(2-(3,5-다이메틸페닐)-2-메틸-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐)-아미노]-부티르산	J	Cpd 167	516.2	517.4 (M+1)
161		4-((3-클로로-벤질)-{1-[2-(3,5-다이메틸페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산	J	Int 176	470.2	

162		4-(벤조퓨란-6-일메틸-{1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐]-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산	J	Int 106	476.2	477.5 (M+1)
163		4-{[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산	J	Int 107	490.2	491.4 (M+1)
164		4-{[1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조퓨란-6-일메틸-아미노}-부티르산	J	Int 108	488.2	489.4 (M+1)
165		4-[{1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 75 및 int 119	532.3	533.5 (M+1)
166		1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-카바모일-프로필)-(4-클로로-벤질)-아미드	M	Int 158	481.2	482.4 (M+1, 35Cl)
167		4-[{1-(2-벤조퓨란-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-(4-트라이플루오로메틸-벤질)-아미노]-부티르산 에틸 에스터	I4	Int 75 및 int 122	544.2	545.5 (M+1)
168		1-[2-(3,5-다이)메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2,4-다이)메톡시-벤질설피모일]-프로필]-아미드	I4	Int 86 및 int 119	655.2	565.6 (M+1, 35Cl)

169		3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산	J	Cpd 172	470.1	471.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
170		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산	J	Cpd 173	484.1	485.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
171		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설플파모일-프로필)-아미드	R	Cpd 168	505.2	506.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
172		3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터	I4	Int 59 및 int 125	484.1	485.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
173		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(3-클로로-벤질)-아미노]-프로피온산 메틸 에스터	I4	Int 59 및 int 121	498.1	499.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
174		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설플파모일-프로필)-아미드	R	Int 166	519.2	520.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

175		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로파온산 메틸 에스터	I4	Int 79 및 int 121	504.2	505.5 (M+1)
176		3-[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로파온산	J	Cpd 175	490.2	491.4 (M+1)
177		4-{1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-1H-미다조[1,2-a]파리딘-7-일메틸-아미노]-부티르산	J	Int 167	504.2	505.5 (M+1)
178		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(2,4-다이메톡시)-벤질설플로모일]-프로필]-아미드	I4	Int 86 및 int 121	683.2	684.6 (M+1, 35Cl)
179		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[2-(모폴린-4-설포닐)-에틸]-아미드	I4	Int 88 및 int 119	561.2	562.6 (M+1, 35Cl)
180		1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-[3-(4-메틸-파페라진-1-설포닐)-프로필]-아미드	I4	Int 89 및 int 119	588.3	589.6 (M+1, 35Cl)
181		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-sulfamo일-프로필)-아미드	R	Cpd 178	533.1	534.4 (M+1, 35Cl)

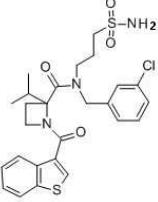
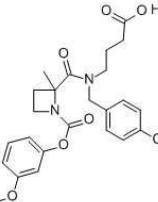
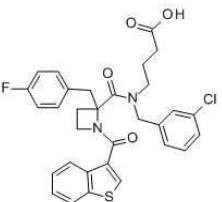
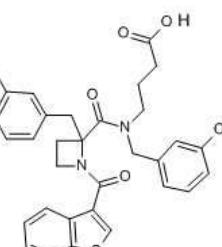
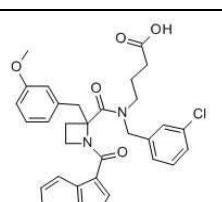
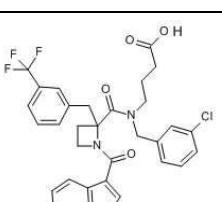
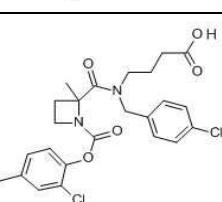
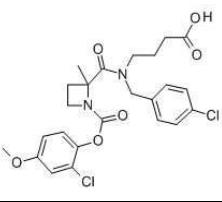
182		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-설피모일-프로필)-아미드	R	Int 168	519.1	520.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
183		4-{[1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조티아졸-5-일메틸-아미노}-부티르산	J	Int 109	521.1	522.4 (M+1)
184		4-{[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-벤조티아졸-5-일메틸-아미노}-부티르산	J	Int 110	507.1	508.4 (M+1)
185		4-(벤조티아졸-5-일메틸-{1-[2-(3,5-다이메틸-페닐)-아세틸]-2-메틸-아제티딘-2-카보닐}-아미노)-부티르산	J	Int 111	493.2	494.4 (M+1)
186		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설피모일-프로필)-아미드	R	Int 170	533.1	534.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
187		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-(3-설피모일-프로필)-아미드	R	Int 171	519.1	520.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

188		3-[1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-1H-인다졸-6-일메틸)-아미노]-프로파온산	J	Int 172	476.2	477.4 (M+1)
189		1-(2-벤조[b]티오펜-3-일-아세틸)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드	R	Int 173	547.1	548.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
190		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (3-클로로-벤질)-(3-메틸설파모일-프로필)-아미드	R	Int 174	533.1	534.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
191		4-[(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-3-클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 112	484.1	485.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
192		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-설파모일-에틸)-아미드	R	Int 177	505.1	506.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
193		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카복실산 (4-클로로-벤질)-(2-메틸설파모일-에틸)-아미드	R	Int 178	519.1	520.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

194		4-[(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-4-(클로로-페닐)-아미노]-부티르산	J	Int 179	470.1	471.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
195		4-[(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-에틸-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 180	498.1	499.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
196		2-[(3-카복시-프로필)-(4-클로로-벤질)-카바모일]-2-메틸-아제티딘-1-카복실산 3,5-다이메틸-페닐 에스터	J	Int 135	472.2	473.5 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
197		4-[(R)-1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-아미노]-부티르산	J	Int 114	498.1	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
198		4-[(R)-1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-[(S)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-아미노]-부티르산	J	Int 115	498.1	499.3 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
199		4-[(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-벤질-아제티딘-2-카보닐]-3-(클로로-벤질)-아미노]-부티르산	J	Int 184	560.2	561.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
200		4-[(4-클로로-벤질)-[1-(3,5-다이메틸-페닐카바모일)-2-메틸-아제티딘-2-카보닐]-아미노]-부티르산	W	Int 23	472.0	472.4 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

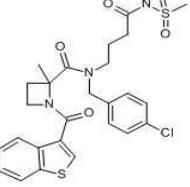
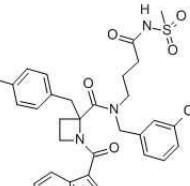
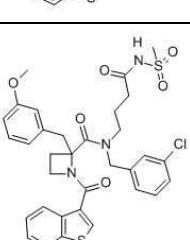
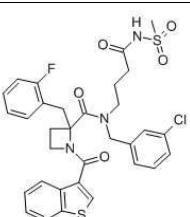
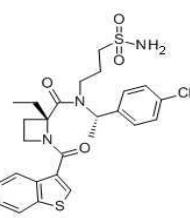
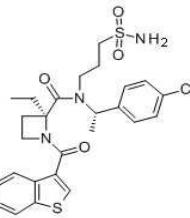
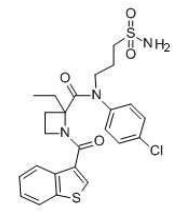
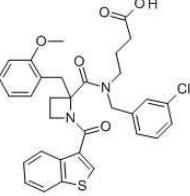


209		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로페닐)에틸)-2-메틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 256	533.1	534.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
210		4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2-(플루오로페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 269	462.1	463.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
211		4-(1-((벤조[b]티오펜-3-일옥시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 265	500.1	501.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
212		4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2-(페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 266	474.2	475.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
213		4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2,4-다이메틸페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 254	472.2	473.2 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
214		4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((2-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 253	512.1	513.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
215		4-(1-((2-클로로-5-메톡시페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 270	508.1	509.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
216		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로벤질)-2-에틸-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 257	533.1	534.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

217		1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-아이소프로필-N-(3-설파모일프로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 258	547.1	548.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
218		4-(N-(4-클로로벤질)-1-((3-메톡시페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 252	474.2	475.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
219		4-(1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-플루오로벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 220	578.1	579.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
220		4-(1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메틸벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 225	574.2	575.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
221		4-(1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메톡시벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 205	590.2	591.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
222		4-(1-(벤조[b]티오페-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 210	628.1	629.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
223		4-(1-((2-클로로-4-메틸페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 267	492.1	493.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
224		4-(1-((2-클로로-4-메톡시페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 268	508.1	509.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

225		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-클로로벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 215	594.1	595.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
226		4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((4-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 251	512.1	513.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
227		4-(N-(4-클로로벤질)-2-메틸-1-((4-(메틸티오)페녹시)카보닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 261	490.1	491.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
228		1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-에틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 195	575.1	576.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
229		2-알릴-1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Int 264	587.1	588.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
230		1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-벤질-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 199	637.1	638.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
231		(R)-1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-((S)-1-(3-클로로페닐)에틸)-2-메틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 198	575.1	576.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

232		1-(벤조[b]티오페ن-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)-2-프로필아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 204	589.1	590.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
233		1-(벤조[b]티오페ن-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-아이소프로필-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 203	589.1	590.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
234		1-(벤조[b]티오페ن-3-카보닐)-N-(4-클로로페닐)-2-메틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 194	547.1	548.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
235		4-(1-((2-브로모페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 271	522.1	523.0 (M+1)
236		4-(1-((2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 272	546.1	547.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
237		4-(N-(4-클로로벤질)-1-(1H-인돌-1-카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 275	467.2	468.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
238		4-(N-(4-클로로벤질)-1-((2,4-다이클로로페녹시)카보닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 273	512.1	513.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
239		4-(1-((2-클로로-4-플루오로페녹시)카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J (MeOH 대신에 다이옥산)	Int 250	496.1	497.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)

240		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로벤질)-2-메틸-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 115	561.1	562.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
241		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(4-(4-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드)	X	Cpd 219	655.1	656.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
242		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(3-메톡시벤질)-N-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드	X	Cpd 221	667.2	668.2 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
243		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(2-(4-(4-(메틸설폰아미도)-4-옥소부틸)아제티딘-2-카복스아미드)	X	Int 236	655.1	656.2 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
244		(R)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-2-에틸-N-(3-설플로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 259	547.1	548.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
245		(S)-1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-((S)-1-(4-클로로페닐)에틸)-2-에틸-N-(3-설플로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 259	547.1	548.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
246		1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(4-클로로페닐)-2-에틸-N-(3-설플로필)아제티딘-2-카복스아미드	R	Int 260	519.1	520.0 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )
247		4-(1-(벤조[b]티오펜-3-카보닐)-N-(3-클로로벤질)-2-(2-메톡시벤질)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 231	590.2	591.1 (M+1, $^{35}\text{Cl}$ )

248		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(3-클로로페닐)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	J	Int 243	470.1	471.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
249		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(6-클로로피리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	Y	Int 239	471.1	472.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
250		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(5-클로로피리딘-2-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	Y	Int 241	471.1	472.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
251		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	Y	Int 245	504.1	505.1 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
252		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-N-(4-클로로피리딘-2-일)-2-메틸아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	Y	Int 247	471.1	472.0 (M+1, <sup>35</sup> Cl)
253		4-(1-(벤조[b]티오페인-3-카보닐)-2-메틸-N-(피리딘-2-일)아제티딘-2-카복스아미도)부탄산	Y	Int 249	437.1	438.1 (M+1)

## 표 4

## 본 발명 화합물의 NMR 데이터

[1402]

Cpd	NMR 데이터 (δ)
1	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.66 (1H, br s), 7.44 (1H, s), 7.30-7.15 (6H, m), 4.41 (2H, d), 4.20-4.02 (2H, m), 3.59-3.48 (2H, m), 3.01-2.90 (1H, m), 2.19-2.10 (1H, m), 1.81 (3H, s)
2	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.44-7.15 (7H, m), 7.02-6.94 (1H, m), 4.37-4.33 (2H, m), 4.29-3.94 (2H, m), 2.61-2.23 (2H, m), 1.88-1.75 (3H, m)
3	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.49-7.25 (4H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 4.75-4.49 (2H, m), 4.22-4.05 (1H, m), 3.95-3.81 (1H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 3.00-2.88 (3H, m), 2.70-2.36 (2H, m), 2.35-2.30 (6H, m), 2.00-1.87 (3H, m)
4	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 10.57 (1H, br s), 7.54 (2H, d), 7.47 (1H, s), 7.35-7.25 (4H, m), 4.25-4.05 (2H, m), 3.59 (2H, dd), 3.09-2.98 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 1.87 (3H, s)

5	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.38-7.07 (4H, m), 7.05-6.81 (3H, m), 4.68-4.52 (1H, m), 4.10-3.85 (2H, m), 3.86-3.47 (1H, m), 3.04-2.96 (2H, m), 2.96-2.84 (4H, m), 2.64-2.50 (1H, m), 2.31 (6H, s), 1.98-1.72 (3H, m)
6	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.23-7.04 (4H, m), 6.99-6.82 (3H, m), 4.81-4.21 (2H, m), 4.08-3.82 (2H, m), 3.81-3.15 (2H, m), 2.98-2.74 (3H, m), 2.64-2.44 (1H, m), 2.42-2.15 (10H, m), 1.96-1.74 (3H, m)
7	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.70-7.58 (2H, m), 7.45-7.32 (2H, m), 6.98 (1H, s), 6.95-6.81 (2H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.09-3.85 (2H, m), 3.84-3.47 (1H, m), 3.02-2.87 (4H, m), 2.63-2.50 (1H, m), 2.38-2.26 (8H, m), 1.98-1.86 (3H)
8	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.85-7.60 (2H, m), 7.52-7.25 (5H, m), 7.18-7.06 (1H, m), 4.74-4.50 (2H, m), 4.26-4.07 (1H, m), 3.97-3.80 (2H, m), 3.62-3.45 (1H, m), 2.94 (3H, d), 2.72-2.38 (2H, m), 1.95 (3H, d)
9	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.53-7.37 (4H, m), 7.37-7.25 (4H, m), 4.72-4.54 (2H, m), 4.34-4.11 (1H, m), 4.06-3.83 (2H, m), 3.79-3.55 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.73-2.43 (2H, m), 1.97 (3H, d)
10	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.52-7.23 (8H, m), 4.74-4.51 (2H, m), 4.26-4.08 (1H, m), 3.98-3.48 (3H, m), 2.95 (3H, d), 2.72-2.40 (2H, m), 1.97 (3H, d)
11	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.51-7.25 (8H, m), 4.74-4.53 (2H, m), 4.26-4.07 (1H, m), 3.96-3.46 (3H, m), 2.95 (3H, d), 2.72-2.40 (2H, m), 1.96 (3H, d)
12	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.51-7.08 (7H, m), 4.75-4.53 (2H, m), 4.28-4.08 (1H, m), 3.98-3.47 (3H, m), 2.96 (3H, d), 2.73-2.42 (2H, m), 1.97 (3H, d)
13	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.05-7.85 (2H, m), 7.63-7.22 (7H, m), 4.73-4.53 (2H, m), 4.27-3.84 (3H, m), 3.84-3.69 (1H, m), 2.93 (3H, d), 2.75-2.39 (2H, m), 1.95 (3H, d)
14	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.94-7.79 (4H, m), 7.60-7.23 (7H, m), 4.76-4.49 (2H, m), 4.30-3.65 (4H, m), 2.94 (3H, d), 2.75-2.37 (2H, m), 1.98 (3H, d)
15	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.71-7.64 (2H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.50-7.27 (6H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 4.73-4.53 (2H, m), 4.29-4.09 (1H, m), 3.99-3.52 (3H, m), 2.96 (3H, d), 2.74-2.39 (2H, m), 1.98 (3H, d)
16	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.58-7.18 (11H, m), 7.10-6.91 (2H, m), 5.11 (2H, d), 4.68-4.47 (2H, m), 4.10-3.38 (4H, m), 2.88 (3H, d), 2.63-2.04 (2H, m), 1.69 (3H, d)
17	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.90 (2H, d), 7.52-7.26 (6H, m), 7.08-6.98 (1H, m), 4.78-4.55 (2H, m), 4.39-4.03 (1H, m), 3.99-3.80 (1H, m), 3.76-3.60 (1H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.73-2.42 (2H, m), 1.97 (3H, s)
18	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.65-7.22 (7H, m), 4.74-4.51 (2H, m), 4.29-4.08 (1H, m), 4.00-3.47 (3H, m), 2.95 (3H, d), 2.73-2.42 (2H, m), 1.96 (3H, d)
19	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.58-7.32 (4H, m), 7.17-7.01 (2H, m), 6.99-6.88 (1H, m), 4.82-4.57 (2H, m), 4.35-4.15 (1H, m), 4.10-3.57 (3H, m), 3.02 (3H, d), 2.80-2.48 (2H, m), 2.03 (3H, d)
20	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.88-7.68 (4H, m), 7.68-7.36 (9H, m), 4.89-4.61 (2H, m), 4.42-4.19 (1H, m), 4.13-3.63 (3H, m), 3.06 (3H, d), 2.87-2.49 (2H, m), 2.08 (3H, d)
21	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.87-7.66 (4H, m), 7.66-7.35 (8H, m), 4.86-4.62 (2H, m), 4.40-4.19 (1H, m), 4.11-3.62 (3H, m), 3.06 (3H, d), 2.84-2.49 (2H, m), 2.08 (3H, d)
22	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.16-8.03 (2H, m), 7.88-7.66 (4H, m), 7.66-7.32 (6H, m), 4.84-4.60 (2H, m), 4.40-4.19 (1H, m), 4.10-3.61 (3H, m), 3.03 (3H, d), 2.83-2.47 (2H, m), 2.06 (3H, d)
23	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.76-7.63 (4H, m), 7.59-7.36 (6H, m), 7.15 (2H, d), 4.86-4.63 (2H, m), 4.37-4.19 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.08-3.60 (3H, m), 3.06 (3H, d), 2.83-2.48 (2H, m), 2.08 (3H, d)
24	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.06-7.85 (4H, m), 7.85-7.73 (2H, m), 7.73-7.34 (6H, m), 4.88-4.60 (2H, m), 4.41-4.20 (1H, m), 4.13-3.61 (3H, m), 3.05 (3H, d), 2.83-2.48 (2H, m), 2.07 (3H, d)

25	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.63-7.28 (12H, m), 4.87-4.64 (2H, m), 4.42-4.22 (1H, m), 4.11-3.63 (3H, m), 3.07 (3H, d), 2.85-2.50 (2H, m), 2.40 (3H, d), 2.09 (3H, d)
26	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.38 (1H, s), 8.16-8.09 (1H, m), 7.98 (1H, d), 7.77-7.65 (3H, m), 7.63-7.33 (6H, m), 4.84-4.60 (2H, m), 4.36-4.18 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.06-3.59 (3H, m), 3.03 (3H, d), 2.81-2.47 (2H, m), 2.05 (3H, d)
27	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.85-7.73 (3H, m), 7.72-7.36 (10H, m), 4.80-4.60 (2H, m), 4.40-4.20 (1H, m), 4.13-3.62 (3H, m), 3.14-2.99 (3H, m), 2.84-2.49 (2H, m), 2.17-2.00 (3H, m)
28	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.92 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.61-7.31 (9H, m), 4.86-4.60 (2H, m), 4.35-4.16 (1H, m), 4.09-3.62 (3H, m), 3.05 (3H, d), 2.81-2.47 (2H, m), 2.05 (3H, d)
29	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.87-7.61 (4H, m), 7.61-7.35 (8H, m), 4.85-4.58 (2H, m), 4.39-4.16 (1H, m), 4.14-3.62 (3H, m), 3.05 (3H, d), 2.82-2.48 (2H, m), 2.08 (3H, d)
30	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.59-7.45 (2H, m), 7.24-7.05 (2H, m), 7.04-6.80 (3H, m), 4.85-4.34 (2H, m), 4.10-3.86 (2H, m), 3.85-3.18 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.62-2.47 (1H, m), 2.39-2.19 (7H, s), 1.90 (3H, s)
31	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.49-7.11 (4H, m), 7.11-6.85 (3H, m), 4.85-4.27 (2H, m), 4.15-3.22 (4H, m), 3.12-2.80 (4H, m), 2.66-2.50 (1H, m), 2.48-2.21 (7H, m), 1.92 (3H, s), 1.28 (6H, d)
32	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.48-7.35 (2H, m), 7.26-7.10 (2H, m), 7.06-6.86 (3H, m), 4.85-4.27 (2H, m), 4.15-3.22 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.66-2.52 (1H, m), 2.38-2.24 (7H, m), 1.91 (3H, d), 1.35 (9H, s)
33	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.13-6.74 (6H, m), 5.05-4.18 (2H, m), 4.15-3.76 (3H, m), 3.61-3.38 (1H, m), 3.08-2.75 (3H, m), 2.67-2.52 (1H, m), 2.43-2.17 (13H, m), 2.00-1.77 (3H, m)
34	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.25-7.06 (4H, m), 7.06-6.84 (3H, m), 4.82-4.28 (2H, m), 4.11-3.38 (4H, m), 3.00-2.79 (3H, m), 2.65-2.45 (3H, m), 2.39-2.23 (7H, m), 1.99-1.82 (4H, m), 0.93 (6H, d)
35	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46-7.28 (2H, m), 7.28-7.06 (2H, m), 7.06-6.70 (3H, m), 5.04-4.23 (2H, m), 4.13-3.00 (6H, m), 2.70-2.44 (1H, m), 2.41-2.21 (7H, m), 2.01-1.79 (3H, m), 1.32-1.08 (3H, m)
36	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.62-7.51 (1H, m), 7.46-7.25 (2H, m), 7.02-6.88 (3H, m), 4.90-4.60 (2H, m), 4.27-3.41 (4H, m), 2.99 (3H, d), 2.79-2.36 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.04-1.80 (3H, m)
37	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.51-7.28 (4H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 4.80-4.55 (2H, m), 4.24-3.83 (2H, m), 3.83-3.43 (2H, m), 2.98 (3H, d), 2.72-2.36 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.96 (3H, d)
38	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.69-7.57 (2H, m), 7.52-7.16 (9H, m), 7.01-6.93 (1H, m), 4.75-4.51 (2H, m), 4.28-3.50 (4H, m), 3.90 (3H, s), 2.95 (3H, d), 2.73-2.37 (2H, m), 1.97 (3H, d)
39	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.52-7.33 (2H, m), 7.30-7.09 (2H, m), 7.04-6.79 (3H, m), 4.80-4.23 (2H, m), 4.07-3.16 (4H, m), 2.86 (3H, s), 2.60-2.45 (1H, m), 2.37-2.21 (7H, m), 1.87 (3H, d)
41	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.40 (2H, d), 7.37-7.27 (2H, m), 7.08 (2H, d), 7.00 (1H, dd), 4.72-4.53 (2H, m), 4.21-3.82 (2H, m), 3.67-3.43 (2H, m), 2.95 (3H, d), 2.72-2.37 (2H, m), 2.31 (6H, d), 1.95 (3H, d)
42	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.59-7.45 (1H, m), 7.29-7.08 (2H, m), 7.02-6.88 (3H), 4.76-4.51 (2H, m), 4.25-3.82 (2H, m), 3.80-3.40 (2H, m), 2.96 (3H, d), 2.71-2.35 (2H, m), 2.32 (6H, m), 1.94 (3H, d)
43	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.59-8.50 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.18-7.09 (4H, m), 4.44-4.39 (2H, m), 4.18-4.00 (2H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 3.01-2.91 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.19-2.10 (1H, m), 1.81 (3H, s)
44	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.77 (1H, br s), 7.58 (2H, d), 7.43 (1H, s), 7.37 (2H, d), 7.25 (2H, d), 4.50 (2H, d), 4.21-4.06 (2H, m), 3.55 (2H, d), 3.02-2.93 (1H, m), 2.20-2.12 (1H, m), 1.82 (3H, s)

45	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.70-7.58 (2H, m), 7.49-7.33 (4H, m), 7.24 (1H, d), 4.89-4.44 (2H, m), 4.22-4.06 (1H, m), 4.04-3.73 (2H, m), 3.70-3.46 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.68-2.32 (2H, m), 1.95 (3H, s)
46	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.40-7.30 (2H, m), 7.24-7.14 (2H, m), 6.98-6.87 (3H, m), 4.74-4.42 (2H, m), 4.10-3.86 (2H, m), 3.79-3.30 (2H, m), 2.79-2.48 (2H, m), 2.37-2.20 (7H, m), 1.98 (3H, s), 0.93-0.58 (4H, m)
47	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.28-7.03 (2H, m), 7.02-6.78 (3H, m), 5.04-4.24 (2H, m), 4.07-3.58 (5H, m), 3.54-3.06 (3H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.38-2.23 (7H, m), 1.90 (3H, s)
48	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.42-7.23 (2H, m), 7.21-7.09 (2H, m), 6.99-6.72 (3H, m), 5.09-4.33 (2H, m), 4.26-3.81 (3H, m), 3.79-3.60 (4H, m), 3.48-3.15 (m, 2H), 2.75-2.60 (1H, m), 2.35-2.18 (7H, m), 1.91-1.76 (3H, m)
49	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.41-7.25 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 6.94-6.75 (3H, m), 5.16-4.60 (1H, m), 4.59-4.26 (1H, m), 4.25-3.64 (4H, m), 3.49-3.21 (2H, m), 2.70-2.59 (1H, m), 2.36-2.16 (7H, m), 1.91-1.76 (3H, m)
50	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.64 (1H, d), 7.50-7.38 (2H, m), 7.38-7.05 (5H, m), 4.90-4.00 (4H, m), 3.22-3.05 (1H, m), 2.98 (2H, s), 2.75-2.59 (4H, m), 2.47-2.29 (1H, m), 2.15-1.93 (3H, m)
51	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.56 (1H, br s), 7.42 (1H, s), 7.24-7.18 (3H, m), 7.10-7.04 (3H, m), 4.42 (2H, d), 4.18-4.02 (2H, m), 3.54 (2H, d), 3.01-2.92 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.19-2.11 (1H, m), 1.82 (3H, s)
52	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.66 (1H, br s), 7.44 (1H, s), 7.35-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.27-7.22 (3H, m), 4.51-4.35 (2H, m), 3.42-3.32 (1H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.77-1.70 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m), 1.22-1.14 (1H, m), 1.04-0.96 (1H, m)
53	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD-d <sub>4</sub> ): 7.50-7.21 (4H, m), 7.01-6.85 (3H, m), 4.84-4.74 (1H, m), 4.68-4.44 (1H, m), 4.24-4.00 (2H, m), 3.95-3.71 (2H, m), 3.65-3.50 (1H, m), 3.42-3.34 (3H, m), 2.85-2.74 (3H, m), 2.32 (6H, s), 2.01-1.86 (3H, m)
54	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.50-7.28 (4H, m), 7.00-6.85 (3H, m), 4.82-4.52 (2H, m), 4.43-4.08 (2H, m), 4.05-3.79 (2H, m), 3.78-3.52 (1H, m), 3.47-3.40 (1H, m), 3.07-2.96 (6H, m), 2.88-2.40 (2H, m), 2.35-2.29 (6H, m), 2.00-1.84 (3H, m)
55	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.60-7.24 (4H, m), 7.01-6.75 (3H, m), 4.90-4.50 (2H, m), 4.18-3.40 (7H, m), 3.35-3.15 (1H, m), 2.76-2.37 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.04-1.80 (3H, m), 1.58-1.31 (3H, m)
56	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.28 (2H, m), 7.27-7.06 (2H, m), 7.04-6.76 (3H, m), 4.99-4.47 (2H, m), 4.16-3.09 (11H, m), 2.73-2.50 (1H, m), 2.38-2.21 (7H, m), 1.98-1.82 (3H, m)
57	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.74 (1H, br s), 7.91 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.45-7.35 (2H, m), 7.27-7.21 (3H, m), 7.15 (2H, d), 4.39 (2H, ddd), 4.10-3.94 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.96-2.86 (1H, m), 2.15-2.06 (1H, m), 1.81 (3H, s)
58	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.71 (2H, m), 7.46-7.27 (5H, m), 7.25-7.10 (2H, m), 5.04-3.53 (10H, m), 2.79-2.62 (1H, m), 2.42-2.22 (1H, m), 1.91 (3H, d), 1.38-1.22 (3H, m)
59	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.39-7.25 (1H, m), 7.25-7.06 (3H, m), 7.00-6.86 (3H, m), 4.87-4.51 (2H, m), 4.41-3.67 (5H, m), 3.62-3.41 (1H, m), 2.85-2.43 (2H, m), 2.45-2.37 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.00-1.86 (3H, m)
60	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.69 (2H, m), 7.47-7.27 (5H, m), 7.27-7.07 (2H, m), 5.11-4.28 (3H, m), 4.12-3.89 (3H, m), 3.89-3.49 (5H, m), 2.78-2.65 (1H, m), 2.42-2.26 (1H, m), 1.98-1.75 (3H, m)
61	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.91-7.69 (2H, m), 7.48-7.29 (5H, m), 7.17 (2H, d), 4.71-4.33 (3H, m), 4.22-3.92 (3H, m), 3.86-3.61 (2H, m), 2.79-2.17 (2H, m), 2.01-1.69 (3H, m)
62	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.62-7.31 (2H, m), 7.26-7.06 (2H, m), 7.04-6.72 (3H, m), 4.99-4.35 (2H, m), 4.17-3.73 (3H, m), 3.72-3.61 (3H, m), 3.59-2.96 (3H, m), 2.73-2.47 (3H, m), 2.44-2.20 (7H, m), 1.95-1.77 (3H, m)

63	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.70-7.30 (2H, m), 7.27-7.04 (2H, m), 7.03-6.72 (3H, m), 5.00-4.28 (2H, m), 4.19-3.83 (2H, m), 3.83-3.33 (5H, m), 3.32-2.95 (2H, m), 2.79-2.16 (10H, m), 2.09-1.78 (5H, m)
64	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.30 (2H, m), 7.27-7.03 (2H, m), 7.03-6.74 (3H, m), 4.98-4.27 (2H, m), 4.11-2.95 (8H, m), 2.64-2.50 (1H, m), 2.44-2.22 (7H, m), 2.00-1.78 (5H, m)
65	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46-7.31 (2H, m), 7.25-7.06 (2H, m), 7.01-6.75 (3H, m), 4.91-4.36 (2H, m), 4.01-3.18 (6H, m), 2.77-2.49 (3H, m), 2.37-2.22 (7H, m), 1.93-1.77 (3H, m)
66	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.92-7.70 (2H, m), 7.46-7.19 (6H, m), 7.12 (1H, s), 4.80-3.54 (8H, m), 2.78-2.59 (1H, m), 2.42-2.24 (1H, m), 1.98-1.70 (3H, m)
67	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.73 (2H, m), 7.47-7.26 (5H, m), 7.26-6.98 (2H, m), 4.85-4.23 (2H, m), 4.17-3.51 (6H, m), 3.59-3.05 (2H, m), 2.80-2.52 (1H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 1.87 (3H, d), 1.96 (1H, br s)
68	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.49-7.33 (2H, m), 7.27-7.15 (2H, m), 7.02-6.80 (3H, m), 5.03-4.42 (3H, m), 4.18-3.87 (3H, m), 3.83-3.32 (2H, m), 2.80-2.67 (1H, m), 2.44-2.25 (7H, m), 1.92 (3H, d)
69	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.92-7.72 (2H, m), 7.49-7.22 (4H, m), 7.21-7.09 (1H, m), 7.03 (2H, s), 4.73-4.32 (2H, m), 4.32-4.12 (1H, m), 4.12-3.84 (3H, m), 3.84-3.58 (2H, m), 2.81-2.60 (1H, m), 2.43-2.24 (4H, m), 2.02-1.69 (3H, m)
70	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.96-7.87 (2H, m), 7.48-7.26 (5H, m), 7.26-7.00 (2H, m), 4.94-3.77 (5H, m), 3.71-3.43 (4H, m), 3.36-3.01 (1H, m), 2.66-2.27 (2H, m), 2.01-1.66 (5H, m)
71	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.27-7.04 (2H, m), 7.00-6.74 (3H, m), 4.86-4.35 (2H, m), 4.09-3.85 (2H, m), 3.84-3.66 (1H, m), 3.59-3.23 (3H, m), 2.72-2.49 (3H, m), 2.50-2.17 (9H, m), 1.86 (3H, s)
72	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.44-7.31 (2H, m), 7.28-7.04 (2H, m), 7.02-6.76 (3H, m), 5.04-4.27 (2H, m), 4.14-3.70 (4H, m), 3.62-3.10 (3H, m), 2.93-2.81 (1H, m), 2.69-2.53 (1H, m), 2.34-2.26 (7H, m), 1.92-1.84 (3H, m), 1.23-1.08 (3H, m)
73	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.47-7.31 (2H, m), 7.26-7.06 (2H, m), 7.04-6.72 (3H, m), 5.01-4.35 (2H, m), 4.05-3.60 (6H, m), 3.59-3.10 (3H, m), 2.77-2.48 (3H, m), 2.42-2.18 (7H, m), 1.98-1.80 (3H, m)
74	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.26-7.06 (2H, m), 7.01-6.75 (3H, m), 4.90-4.75 (1H, m), 4.56-4.36 (1H, m), 4.04-3.85 (2H, m), 3.85-3.37 (3H, m), 3.36-3.17 (1H, m), 2.78-2.48 (3H, m), 2.38-2.19 (7H, m), 1.95-1.78 (3H, m)
75	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46-7.31 (2H, m), 7.26-6.93 (3H, m), 6.89 (2H, s), 4.94-4.44 (2H, m), 4.32-3.86 (3H, m), 3.86-3.28 (3H, m), 2.73-2.52 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.25-2.12 (1H, m), 1.87 (3H, s)
76	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.35 (2H, d), 7.04 (2H, d), 6.78 (3H, d), 5.08 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.21-3.91 (3H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 2.74-2.55 (1H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.15 (6H, s), 1.88 (3H, s)
77	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.47-7.32 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 7.02-6.78 (3H, m), 4.95-4.47 (2H, m), 4.09-3.88 (2H, m), 3.87-3.40 (2H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 2.89-2.55 (1H, m), 2.41-2.25 (7H, m), 1.94-1.82 (5H, m)
78	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.83-7.62 (2H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.44-7.24 (5H, m), 4.84-4.49 (2H, m), 4.31-4.01 (2H, m), 4.00-3.84 (2H, m), 3.77-3.46 (2H, m), 2.85-2.38 (2H, m), 2.07-1.87 (3H, m)
79	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.12-7.87 (1H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.45-7.34 (3H, m), 7.34-7.27 (1H, m), 4.84-4.46 (2H, m), 4.41-4.30 (1H, m), 4.30-3.87 (5H, m), 2.89-2.49 (2H, m), 2.11-1.88 (3H, m)
80	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.30 (2H, m), 7.25-6.84 (5H, m), 4.85 (1H, d), 4.68-4.18 (2H, m), 4.18-4.03 (2H, m), 4.03-3.67 (2H, m), 3.42-3.24 (2H, m), 2.73-2.49 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.25-2.10 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.18 (6H, d)
81	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.47-7.30 (2H, m), 7.27-6.82 (5H, m), 4.86-4.37 (2H, m), 4.21-3.85 (3H, m), 3.83-3.27 (3H, m), 2.84-2.69 (1H, m), 2.62-2.46 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 2.33 (6H, s), 1.85 (3H, s), 0.78 (2H, d), 0.70-0.47 (2H, m)

81a	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46-7.31 (2H, m), 7.19 (2H, d), 6.99-6.80 (3H, m), 4.82-4.37 (2H, m), 4.25-3.88 (3H, m), 3.87-3.26 (3H, m), 2.79-2.61 (1H, m), 2.42-2.21 (7H, m), 1.96-1.78 (3H, m)
82	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46-7.32 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 6.97-6.81 (3H, m), 4.91-4.30 (2H, m), 4.10-3.71 (4H, m), 3.52-3.27 (2H, m), 2.76-2.64 (1H, m), 2.37-2.23 (7H, m), 1.94-1.83 (3H, m)
83	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.20 (2H, d), 7.03-6.82 (3H, m), 5.36-4.72 (1H, m), 4.64-3.84 (5H, m), 3.77-3.48 (7H, m), 3.45-3.28 (3H, m), 2.88-2.74 (1H, m), 2.40-2.23 (7H, m), 1.97-1.82 (3H, m)
84	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.94-7.73 (2H, m), 7.48-7.32 (5H, m), 7.26-7.11 (2H, m), 4.94-4.41 (3H, m), 4.30-3.87 (3H, m), 3.85-3.64 (2H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 2.45-2.33 (1H, m), 1.92 (3H, d)
85	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.99-7.59 (2H, m), 7.53-7.31 (5H, m), 7.28-7.11 (2H, m), 4.72-4.35 (2H, m), 4.35-3.76 (6H, m), 3.76-3.56 (2H, m), 2.58-2.35 (2H, m)
86	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.71 (2H, m), 7.46-7.30 (5H, m), 7.22-7.04 (2H, m), 4.82-4.34 (2H, m), 4.15-3.81 (3H, m), 3.75-3.30 (6H, m), 2.71-2.50 (3H, m), 2.35-2.23 (1H, m), 1.96-1.76 (3H, m)
87	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.70 (2H, m), 7.46-7.29 (5H, m), 7.27-7.00 (2H, m), 4.85-4.23 (2H, m), 4.12 (2H, q), 4.09-3.80 (3H, m), 3.79-2.96 (3H, m), 2.63-2.47 (1H, m), 2.42-2.13 (3H, m), 2.03-1.75 (5H, m), 1.25 (3H, t)
88	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.25-7.80 (2H, m), 7.80-7.00 (7H, m), 6.40-5.60 (1H, m), 5.09-4.32 (2H, m), 4.30-3.31 (5H, m), 3.05-2.41 (3H, m), 2.39-2.11 (1H, m), 2.11-1.50 (3H, m)
89	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.89-7.63 (2H, m), 7.48-7.03 (7H, m), 4.67-3.86 (3H, m), 3.86-3.25 (3H, m), 3.20-2.92 (2H, m), 2.57-2.23 (2H, m), 2.12-1.93 (2H, m), 1.90-1.65 (5H, m)
90	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.47-7.27 (2H, m), 7.24-6.98 (2H, m), 6.97-6.56 (3H, m), 5.61-5.20 (1H, m), 4.97-4.52 (1H, m), 4.49-4.06 (1H, m), 4.04-3.52 (3H, m), 3.43-2.97 (2H, m), 2.62-2.43 (1H, m), 2.40-2.10 (7H, m), 2.09-1.73 (5H, m), 1.72-1.51 (2H, m)
91	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.71-7.54 (1H, m), 7.40-7.09 (8H, m), 4.83-4.28 (2H, m), 4.12-3.84 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.67-3.50 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.61-2.22 (2H, m), 1.90 (3H, d)
92	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.97-7.73 (2H, m), 7.66-7.47 (1H, m), 7.44-7.12 (5H, m), 4.77-4.37 (2H, m), 4.18-3.54 (4H, m), 2.89 (3H, d), 2.67-2.28 (2H, m), 1.92 (3H, d)
93	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.81-7.56 (2H, m), 7.51-7.12 (6H, m), 4.80-4.32 (2H, m), 4.10-3.55 (4H, m), 2.88 (3H, d), 2.68-2.22 (5H, m), 1.90 (3H, d)
94	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.32 (2H, d), 7.24-7.10 (3H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 6.87-6.85 (2H, m), 4.50-4.22 (3H, m), 4.19-4.02 (2H, m), 3.47-3.25 (3H, m), 2.59-2.47 (1H, m), 2.37-2.21 (7H, m), 1.99 (3H, s)
95	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.35 (2H, d), 7.16 (2H, d), 6.96-6.87 (3H, m), 4.60-4.36 (2H, m), 4.19-3.95 (3H, m), 3.78-3.57 (1H, m), 3.46-3.32 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.64-2.52 (1H, m), 2.36-2.26 (7H, m), 1.99 (3H, s)
96	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.50-7.35 (2H, m), 7.22-7.08 (2H, m), 6.85-6.67 (4H, m), 6.37-6.28 (1H, m), 4.71-4.41 (2H, m), 4.03-3.54 (4H, m), 3.50-3.27 (2H, m), 2.79-2.23 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.91-1.71 (3H, m)
97	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.49-7.31 (2H, m), 7.26-7.03 (2H, m), 7.02-6.74 (3H, m), 5.01-4.25 (2H, m), 4.21-3.64 (3H, m), 3.63-3.05 (3H, m), 2.71-2.56 (1H, m), 2.50-2.13 (9H, m), 2.01-2.69 (5H, m)
98	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.23 (1H, br s), 7.87 (1H, d), 7.50-7.38 (2H, m), 7.34 (2H, d), 7.32-7.09 (3H, m), 5.39-3.95 (4H, m), 3.01 (3H, s), 2.87-2.58 (1H, m), 2.48-2.35 (1H, m), 2.21-1.58 (3H, m)
99	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95-7.74 (2H, m), 7.47-7.27 (5H, m), 7.22-6.95 (2H, m), 4.76 (1H, d), 4.53-3.80 (4H, m), 3.74-3.01 (3H, m), 2.68-2.52 (1H, m), 2.46-2.21 (3H, m), 2.00-1.80 (5H, m)

100	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.95–7.74 (2H, m), 7.47–4.31 (5H, m), 7.21–6.94 (2H, m), 4.73–4.58 (1H, m), 4.32–3.99 (3H, m), 3.69 (2H, s), 3.48–3.10 (2H, m), 2.99–2.79 (2H, m), 2.61–2.22 (2H, m), 2.04–1.79 (5H, m)
101	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45–7.31 (2H, m), 7.28–7.01 (2H, m), 7.01–6.81 (3H, m), 4.90–4.18 (2H, m), 4.13–3.70 (3H, m), 3.69–3.03 (5H, m), 2.62–2.46 (1H, m), 2.37–2.17 (7H, m), 2.03–1.72 (7H, m)
102	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45–7.31 (2H, m), 7.27–7.11 (1H, m), 7.10–6.85 (4H, m), 5.25–4.70 (1H, m), 4.64–4.21 (2H, m), 4.16–3.63 (3H, m), 3.50–3.21 (4H, m), 3.03–2.89 (4H, m), 2.77–2.49 (1H, m), 2.33 (6H, s), 1.86 (3H, s)
103	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.78–7.62 (2H, m), 7.48 (1H, t), 7.43–7.01 (6H, m), 4.84–4.50 (1H, m), 4.49–4.24 (1H, m), 4.08–3.87 (2H, m), 3.79–2.97 (4H, m), 2.64–2.16 (4H, m), 1.98–1.80 (5H, m)
104	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.06 (2H, d), 7.68–7.39 (3H, m), 7.36–7.17 (2H, m), 7.15–7.75 (5H, m), 4.72–7.16 (2H, m), 4.12–3.23 (5H, m), 2.71–2.51 (1H, m), 2.38–2.09 (7H, m), 1.94–1.66 (4H, m)
105	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.85–7.77 (1H, m), 7.70–7.45 (2H, m), 7.41–7.28 (4H, m), 7.28–7.06 (2H, m), 4.75–3.69 (6H, m), 2.86 (3H, d), 2.67–2.20 (2H, m), 1.91 (3H, d)
106	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.27–7.96 (2H, m), 7.66–7.52 (2H, m), 7.47–7.28 (3H, m), 7.28–7.05 (3H, m), 4.75–3.76 (6H, m), 2.87 (3H, d), 2.69–2.25 (2H, m), 1.92 (3H, d)
107	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.35 (2H, d), 7.21–6.98– (2H, m), 6.97–6.80 (3H, m), 4.72–4.51 (1H, m), 4.37–3.90 (4H, m), 3.36 (2H, bs), 3.07–2.86 (1H, m), 2.74–2.40 (3H, m), 2.35–2.10 (7H, m), 1.82 (3H, br s)
108	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.80 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.44–7.09 (7H, m), 4.77–3.56 (6H, m), 2.89 (3H, s), 2.65–2.26 (2H, m), 1.93 (3H, d)
109	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.33 (2H, d), 7.18–6.83 (5H, m), 4.53–4.35 (1H, m), 4.03–3.74 (3H, m), 3.50–3.37 (4H, m), 3.33–3.20 (2H, m), 2.51–2.38 (1H, m), 2.35–2.28 (6H, m), 2.18–2.06 (1H, m), 1.80–1.66 (3H, m)
110	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.11–7.95 (1H, m), 7.80–7.43 (2H, m), 7.12–6.67 (4H, m), 4.94–4.54 (2H, m), 4.24–3.69 (4H, m), 3.56–3.13 (2H, m), 2.82–2.68 (1H, m), 2.39–2.14 (7H, m), 2.00–1.83 (3H, m)
111	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.51–9.32 (1H, m), 7.44–7.29 (2H, m), 7.23–7.11 (2H, m), 6.97–6.75 (3H, m), 4.87 (1H, d), 4.65–4.32 (2H, m), 4.21–3.69 (3H, m), 3.45–3.21 (2H, m), 2.75–2.56 (1H, m), 2.36–2.21 (7H, m), 1.89 (3H, br s)
112	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.26–7.76 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.40–7.02 (6H, m), 4.86–3.61 (4H, m), 3.06 (3H, s), 2.91–2.57 (1H, m), 2.47–2.33 (1H, m), 2.05 (3H, s)
113	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.67–7.53 (1H, m), 7.43–7.24 (2H, m), 7.05–6.83 (4H, m), 6.49 (1H, br s), 5.03–4.55 (2H, m), 4.24–4.00 (1H, m), 3.95–3.05 (6H, m), 2.80–4.47 (1H, m), 2.44–2.21 (8H, m), 2.03–1.86 (5H, m)
114	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.40 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.91–6.78 (3H, m), 4.82–4.53 (2H, m), 4.37–3.70 (4H, m), 3.35 (2H, s), 2.68–2.55 (1H, m), 2.37–2.17 (7H, m), 1.90 (3H, s)
115	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.33–8.03 (1H, m), 7.90–7.81 (1H, m), 7.49–7.37 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.27–7.07 (2H, m), 6.83 (1H, br s), 5.33–4.73 (1H, m), 4.55–4.34 (1H, m), 4.30–3.72 (3H, m), 3.25–3.01 (1H, m), 2.89–2.67 (1H, m), 2.54–2.23 (3H, m), 2.18–1.83 (5H, m)
116	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.40–7.07 (2H, m), 7.03–6.91 (2H, m), 6.92–6.80 (3H, m), 5.49–5.33 (1H, m), 4.72–4.56 (1H, m), 4.11–3.72 (4H, m), 3.41–3.09 (3H, m), 3.02–2.74 (2H, m), 2.47–2.35 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.17–2.05 (1H, m), 1.83 (3H, s)
117	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.46–7.26 (2H, m), 7.24–7.04 (2H, m), 7.00–6.72 (3H, m), 5.02–4.89 (1H, m), 4.57–4.29 (1H, m), 4.01–3.81 (2H, m), 3.80–3.33 (3H, m), 3.33–3.08 (5H, m), 2.97–2.48 (3H, m), 2.35–2.25 (7H, m), 1.95–1.77 (3H, m)
118	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.42–7.28 (2H, m), 7.28–7.03 (2H, m), 7.01–6.74 (3H, m), 5.34 (1H, d), 4.89–4.23 (2H, m), 4.12–3.66 (5H, m), 3.59 (3H, d), 3.53–3.11 (3H, m), 2.89–2.72 (2H, m), 2.64–2.42 (1H, m), 2.34–2.20 (7H, m), 1.96–1.73 (3H, m), 1.42 (3H, t)

119	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.91 (1H, d), 7.45–7.32 (2H, m), 7.21–7.08 (2H, m), 6.98–6.75 (3H, m), 4.87–4.27 (2H, m), 4.06–3.73 (3H, m), 3.56–3.18 (3H, m), 2.87–2.77 (2H, m), 2.66–2.55 (1H, m), 2.35–2.46 (7H, m), 1.93–1.80 (3H, m)
120	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.44–7.11 (3H, m), 7.03–6.85 (4H, m), 5.60–5.40 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.28–3.75 (6H, m), 3.58–2.77 (6H, m), 2.35–2.09 (7H, m), 1.91–1.74 (3H, m), 1.41 (3H, t)
121	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.06–7.40 (3H, m), 7.38–7.30 (2H, m), 7.28–6.93 (3H, m), 6.80 (1H, s), 5.52–3.58 (4H, m), 3.07 (3H, s), 2.92–2.30 (2H, m), 2.04 (3H, s)
122	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.52–7.20 (4H, m), 7.02–6.83 (3H), 4.86–4.49 (2H, m), 4.22–3.73 (2H, m), 3.73–3.43 (10H, m), 3.35–3.12 (2H, m), 2.69–2.27 (10H, m), 2.06–1.81 (5H, m)
123	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.14–7.96 (1H, m), 7.84–7.39 (2H, m), 7.22–6.67 (4H, m), 5.11–4.49 (2H, m), 4.21–3.79 (2H, m), 3.79–3.27 (3H, m), 3.27–3.05 (2H, m), 2.74–2.46 (1H, m), 2.44–2.14 (8H, m), 2.04–1.79 (5H, m)
124	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.52–7.19 (4H, m), 7.03–6.83 (3H), 4.85–4.49 (2H, m), 4.23–3.69 (2H, m), 3.69–3.12 (7H, m), 2.69–2.26 (18H, m), 2.05–1.80 (5H, m)
125	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.44–7.04 (4H, m), 7.02–6.74 (3H, m), 4.92–4.32 (2H, m), 4.16–3.73 (2H, m), 3.73–3.04 (4H, m), 3.03–2.88 (6H, m), 2.62–2.45 (1H, m), 2.44–2.20 (9H, m), 2.04–1.76 (5H, m)
126	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.31–7.65 (4H, m), 7.63–7.50 (2H, m), 7.44–7.08 (5H, m), 5.56–3.63 (4H, m), 3.07 (3H, s), 2.93–2.34 (2H, m), 2.08 (3H, s)
127	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.93–7.75 (2H, m), 7.47–7.27 (5H, m), 7.27–6.97 (2H, m), 6.29 (1H, d), 5.48 (1H, d), 4.80–4.16 (2H, m), 4.16–3.79 (3H, m), 3.79–3.50 (2H, m), 3.28–3.04 (1H, m), 2.66–2.45 (1H, m), 2.42–2.12 (3H, m), 2.12–1.74 (5H, m)
128	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.07–7.77 (2H, m), 7.67–7.22 (6H, m), 7.08–6.87 (1H, m), 6.49 (1H, s), 5.02–4.53 (2H, m), 4.27–3.43 (5H, m), 3.33–3.10 (1H, m), 2.85–2.23 (4H, m), 2.03–1.85 (5H, m)
129	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.96–7.72 (2H, m), 7.52–7.31 (5H, m), 7.27–6.99 (2H, m), 4.87–4.22 (2H, m), 4.19–3.81 (3H, m), 3.80–3.01 (12H, m), 2.66–2.18 (3H, m), 2.03–1.75 (5H, m)
130	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.14–7.75 (4H, m), 7.65–7.34 (4H, m), 7.23–7.00 (1H, m), 5.03–4.59 (2H, m), 4.30–3.41 (5H, m), 3.31–3.11 (1H, m), 2.81–2.15 (4H, m), 2.04–1.84 (5H, m)
131	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.07–7.35 (8H, m), 7.32–7.08 (1H, m), 6.95–6.84 (1H, m), 4.90–4.54 (1H, m), 4.27–3.59 (5H, m), 3.48–3.10 (2H, m), 2.81–2.22 (4H, m), 2.03–1.85 (5H, m)
132	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.49–7.32 (2H, m), 7.24–7.09 (2H, m), 7.01–6.78 (3H, m), 5.92 (1H, br s), 5.05–4.23 (3H, m), 4.22–3.86 (3H, m), 3.86–3.21 (2H, m), 2.74–2.50 (1H, m), 2.40–2.24 (7H, m), 1.91 (3H, s)
133	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.43–7.29 (2H, m), 7.19–7.02 (2H, m), 6.97–6.90 (1H, m), 6.89–6.77 (3H, m), 5.57–5.35 (1H, m), 4.67 (2H, d), 4.49–4.13 (1H, m), 4.08–3.68 (3H, m), 3.52–3.14 (2H, m), 2.58–2.45 (1H, m), 2.34–2.14 (7H, m), 1.85 (3H, br s)
134	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.17–7.88 (2H, m), 7.66–7.23 (6H, m), 7.12–6.89 (1H, m), 6.50 (1H, s), 5.11–4.60 (2H, m), 4.39–3.70 (3H, m), 3.33–3.18 (1H, m), 2.86–2.27 (4H, m), 2.22–1.82 (5H, m)
135	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.26–7.59 (3H, m), 7.59–7.19 (6H, m), 5.20–4.55 (2H, m), 4.48–4.16 (1H, m), 3.99–3.71 (1H, m), 3.62–3.09 (2H, m), 2.87–2.65 (1H, m), 2.59–2.27 (3H, m), 2.06–1.92 (5H, m)
136	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.91–7.81 (1H, m), 7.78–7.50 (2H, m), 7.50–7.15 (6H, m), 4.81–3.72 (6H, m), 3.62–3.07 (2H, m), 2.74–2.19 (4H, m), 2.05–1.79 (5H, m)
137	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.85–7.54 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.44–7.21 (4H, m), 7.07–6.87 (1H, m), 6.49 (1H, br s), 5.04–4.55 (2H, m), 4.32–3.87 (2H, m), 3.80–3.41 (3H, m), 3.34–3.11 (1H, m), 2.84–2.19 (4H, m), 2.07–1.85 (5H, m)
138	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.17–6.97 (9H, m), 5.44–4.29 (2H, m), 4.08–2.72 (13H, m), 2.51–2.29 (2H, m), 2.18–1.91 (6H, m)

139	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.41-7.68 (2H, m), 7.53-6.72 (7H, m), 5.10 (1H, d), 4.46 (1H, d), 4.36-3.78 (3H, m), 3.77-3.34 (7H, m), 3.31-2.66 (3H, m), 2.51-1.85 (8H, m)
140	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.53 (2H, m), 7.53-7.45 (1H, m), 7.44-7.02 (6H, m), 4.90-3.84 (4H, m), 3.75-3.20 (11H, m), 3.18-3.01 (1H, m), 2.66-2.20 (4H, m), 2.04-1.79 (5H, m)
141	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.26-7.62 (2H, m), 7.50 (2H, d), 7.41-7.14 (4H, m), 6.50 (1H, br s), 5.47-4.31 (2H, m), 4.14-3.57 (4H, m), 3.21-2.55 (2H, m), 2.44-2.08 (3H, m), 2.07-1.43 (6H, m), 1.25-1.02 (3H, m)
142	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.30-7.95 (1H, m), 7.86-7.64 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.40-7.12 (4H, m), 6.43 (1H, br s), 5.49-4.30 (2H, m), 4.22-3.41 (5H, m), 3.20-2.52 (2H, m), 2.40-2.08 (3H, m), 2.05-1.65 (5H, m), 1.50 (2H, s), 1.24-1.02 (3H, m)
143	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.36-7.78 (2H, m), 7.50-7.35 (2H, m), 7.33-6.63 (5H, m), 5.48-4.75 (1H, m), 4.58-4.34 (1H, m), 4.31-3.72 (5H, m), 3.28-2.64 (2H, m), 2.49-2.19 (3H, m), 2.19-1.81 (4H, m), 1.65 (1H, s), 1.34-1.17 (3H, m)
144	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.97-7.55 (4H, m), 7.52-7.14 (5H, m), 4.95-4.28 (2H, m), 4.12-2.99 (6H, m), 2.64-2.48 (1H, m), 2.45-2.16 (3H, m), 2.02-1.73 (5H, m)
145	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.35-8.06 (1H, m), 7.95-7.75 (1H, m), 7.62 (2H, d), 7.49-7.30 (4H, m), 6.58 (1H, br s), 5.46 (1H, br s), 4.65-4.43 (1H, m), 4.12-3.69 (3H, m), 3.30-2.67 (2H, m), 2.55-2.25 (3H, m), 2.16-1.89 (5H, m)
146	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.34-8.08 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.50-7.36 (2H, m), 7.34-7.16 (3H, m), 7.08 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 5.34 (1H, br s), 4.60-4.34 (1H, m), 4.30-3.77 (3H, m), 3.31-2.69 (2H, m), 2.53-2.25 (3H, m), 2.17-1.87 (5H, m)
147	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.97-7.67 (2H, m), 7.56-7.33 (3H, m), 7.33-6.98 (4H, m), 4.91-4.27 (2H, m), 4.13 (2H, q), 4.06-3.83 (3H, m), 3.81-2.97 (3H, m), 2.64-2.49 (1H, m), 2.43-2.23 (3H, m), 2.04-1.61 (5H, m), 1.26 (3H, t)
148	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.94-7.68 (2H, m), 7.45-7.32 (3H, m), 7.32-6.96 (4H, m), 4.87-4.23 (2H, m), 4.19-3.82 (3H, m), 3.80-3.43 (2H, m), 3.37-3.01 (1H, m), 2.63-2.48 (1H, m), 2.45-2.17 (3H, m), 2.00-1.74 (5H, m)
149	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.43-7.31 (2H, m), 7.24-7.05 (2H, m), 7.02-6.94 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 4.94-4.28 (2H, m), 4.00-3.72 (2H, m), 3.62-2.94 (8H, m), 2.66-2.43 (1H, m), 2.42-2.20 (9H, m), 2.07-1.96 (2H, m), 1.93-1.68 (5H, m)
150	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.80-7.46 (3H, m), 7.45-7.04 (6H, m), 4.88-4.34 (2H, m), 4.25-3.75 (3H, m), 3.74-3.26 (6H, m), 2.75-2.25 (4H, m), 1.98-1.81 (3H, m)
151	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.40-8.07 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.49-7.37 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.27-6.75 (3H, m), 5.36-4.66 (1H, m), 4.62-4.42 (1H, m), 4.33-3.29 (7H, m), 2.85-2.33 (4H, m), 2.10-1.90 (3H, m)
152	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.16-8.03 (1H, m), 7.84-7.41 (4H, m), 7.40-6.89 (4H, m), 5.11-4.47 (2H, m), 4.19-3.88 (4H, m), 3.75-3.05 (4H, m), 2.69-2.52 (1H, m), 2.43-2.13 (3H, m), 2.11-1.82 (5H, m), 1.32-1.17 (3H, m)
153	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.39-8.03 (2H, m), 7.94-7.66 (2H, m), 7.62-7.31 (3H, m), 7.19-6.93 (1H, m), 6.60 (1H, br s), 5.48-4.91 (1H, m), 4.73-4.51 (1H, m), 4.43-3.56 (5H, m), 3.34-3.04 (1H, m), 2.89-2.71 (1H, m), 2.50-2.20 (3H, m), 2.20-1.77 (5H, m), 1.32-1.13 (3H, m)
154	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.79-7.52 (2H, m), 7.48 (1H, dd), 7.44-7.23 (4H, m), 7.23-7.04 (2H, m), 4.81-4.34 (2H, m), 4.20-3.30 (6H, m), 2.76-2.48 (3H, m), 2.42-2.23 (1H, m), 1.96-1.78 (3H, d)
155	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.38-8.06 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.50-7.37 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.25-7.08 (2H, m), 6.99 (1H, br s), 5.28-4.68 (1H, m), 4.57-4.42 (1H, m), 4.09-3.79 (2H, m), 3.47-3.31 (1H, m), 3.10-2.56 (4H, m), 2.47-2.32 (1H, m), 2.14-1.89 (3H, m)
156	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.10-7.96 (1H, m), 7.80-7.34 (5H, m), 7.29-6.89 (3H, m), 5.06-4.44 (2H, m), 4.13-3.85 (2H, m), 3.80-2.96 (4H, m), 2.75-2.16 (4H, m), 2.05-1.79 (5H, m)
157	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.34-8.01 (2H, m), 7.90-7.62 (2H, m), 7.58-7.31 (3H, m), 7.18-6.74 (2H, m), 5.23-4.84 (1H, m), 4.70-4.48 (1H, m), 4.33-3.69 (3H, m), 3.27-3.10 (1H, m), 2.89-2.61 (1H, m), 2.53-2.23 (3H, m), 2.15-1.78 (5H, m)

158	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.34-8.09 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.50-7.37 (2H, m), 7.34 (2H, d), 7.27-7.09 (2H, m), 7.01-6.48 (1H, m), 5.44 (1H, br s), 5.21 (1H, br s), 4.43 (1H, d), 4.34-3.71 (3H, m), 3.30-3.09 (1H, m), 2.86-2.68 (1H, m), 2.48-2.24 (2H, m), 2.18-1.87 (5H, m)
159	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.74-7.55 (2H, m), 7.45-7.22 (2H, m), 7.02-6.70 (3H, m), 5.11-4.34 (2H, m), 4.19-3.66 (3H, m), 3.63-2.95 (3H, m), 2.65-2.48 (1H, m), 2.48-2.17 (9H, m), 2.01-1.75 (5H, m)
160	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.77-7.52 (4H, m), 7.48 (1H, dd), 7.43-7.19 (4H, m), 4.97-4.35 (2H, m), 4.04-3.87 (2H, m), 3.80-3.01 (4H, m), 2.66-2.49 (1H, m), 2.46-2.16 (3H, m), 2.02-1.79 (5H, m)
161	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.40-7.01 (4H, m), 7.01-6.85 (2H, m), 6.80 (1H, s), 5.02-4.23 (2H, m), 4.16-3.67 (3H, m), 3.61-2.99 (3H, m), 2.64-2.49 (1H, m), 2.45-2.18 (9H, m), 2.00-1.77 (5H, m)
162	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.85-7.76 (1H, m), 7.74-7.59 (1H, m), 7.57-7.36 (1H, m), 7.30-7.10 (1H, m), 7.03-6.83 (4H, m), 4.91-4.60 (2H, m), 4.16-4.01 (1H, m), 3.95-3.40 (3H, m), 3.40-3.11 (2H, m), 2.69-2.50 (1H, m), 2.47-2.20 (9H, m), 2.04-1.85 (5H, m)
163	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.33-8.04 (1H, m), 8.02-7.90 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.72-7.62 (1H, m), 7.61-7.40 (4H, m), 7.35-7.14 (1H, m), 6.89 (1H, m), 5.12-4.69 (2H, m), 4.39-3.95 (2H, m), 3.82-3.18 (2H, m), 2.85-2.46 (2H, m), 2.45-2.28 (2H, m), 2.23-1.86 (5H, m)
164	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (DMSO, d <sub>6</sub> ): 7.98 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.72-7.57 (2H, m), 7.56-7.46 (2H, m), 7.33-7.15 (3H, m), 6.95 (1H, d), 4.82-4.51 (2H, m), 3.90-3.49 (4H, m), 3.20-3.01 (2H, m), 2.48-2.27 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 1.96-1.64 (5H, m)
165	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.74-7.56 (2H, m), 7.44-7.23 (2H, m), 7.03-6.69 (3H, m), 5.17-4.37 (2H, m), 4.12 (2H, q), 3.99-2.96 (6H, m), 2.68-2.48 (1H, m), 2.39-2.12 (9H, m), 2.02-1.76 (5H, m), 1.25 (3H, t)
166	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.76-7.57 (2H, m), 7.54-7.46 (1H, m), 7.44-7.00 (6H, m), 6.71-6.01 (1H, m), 5.58-5.26 (1H, m), 4.86-3.86 (4H, m), 3.73-3.08 (4H, m), 2.69-2.52 (1H, m), 2.43-2.17 (3H, m), 2.01-1.81 (5H, m)
167	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.81-7.57 (4H, m), 7.49 (1H, d), 7.44-7.20 (4H, m), 5.01-4.37 (2H, m), 4.12 (2H, q), 4.08-3.87 (2H, m), 3.80-2.83 (4H, m), 2.67-2.52 (1H, m), 2.46-2.15 (3H, m), 2.03-1.80 (5H, m), 1.25 (3H, t)
168	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.22-7.00 (3H, m), 7.00-6.72 (3H, m), 6.53-6.41 (2H, m), 5.00-4.48 (2H, m), 4.47-4.16 (3H, m), 4.01-3.38 (10H, m), 3.31-2.91 (2H, m), 2.91-2.63 (2H, m), 2.61-2.45 (1H, m), 2.38-2.19 (7H, m), 2.01-1.76 (5H, m)
169	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.11-7.99 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.39-7.24 (2H, m), 7.21-6.78 (5H, m), 5.13 (1H, br s), 4.39 (1H, br s), 4.00-3.23 (4H, m), 2.77-2.54 (3H, m), 2.38-2.22 (1H, m), 2.05-1.81 (3H, br s)
170	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.85-7.57 (2H, m), 7.38-7.15 (5H, m), 7.14-6.89 (2H, m), 4.71-3.24 (8H, m), 2.66-2.34 (3H, m), 2.29-2.08 (1H, m), 1.74 (3H, d)
171	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.43-7.29 (2H, m), 7.22-6.99 (2H, m), 6.96-6.79 (3H, m), 5.30-5.01 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.59-4.14 (1H, m), 4.06-3.80 (2H, m), 3.79-3.58 (1H, m), 3.34-3.01 (5H, m), 2.61-2.43 (1H, m), 2.33-2.24 (6H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 2.13-2.03 (2H, m), 1.84 (3H, br s)
172	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.40-8.11 (1H, m), 7.85 (1H, d), 7.51-7.36 (2H, m), 7.33-6.77 (5H, m), 5.34 (1H, br s), 4.62-4.41 (1H, m), 4.35-3.78 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.62-3.30 (1H, m), 2.91-2.62 (3H, m), 2.48-2.35 (1H, m), 2.19-1.90 (3H, m)
173	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.97-7.69 (2H, m), 7.47-7.27 (5H, m), 7.26-7.01 (2H, m), 4.90-4.35 (2H, m), 4.14-3.80 (3H, m), 3.77-3.29 (6H, m), 2.75-2.52 (3H, m), 2.35-2.25 (1H, m), 1.85 (3H, d)
174	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.48-7.31 (2H, m), 7.27-7.02 (2H, m), 7.02-6.76 (3H, m), 4.97-4.23 (3H, m), 4.09-3.85 (2H, m), 3.85-2.88 (6H, m), 2.88-2.65 (3H, m), 2.65-2.49 (1H, m), 2.42-2.18 (7H, m), 2.14-1.80 (5H, m)
175	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.11 (1H, d), 7.98-7.63 (3H, m), 7.47-4.31 (4H, m), 7.13-6.93 (1H, m), 4.93-4.55 (2H, m), 4.18-3.70 (4H, m), 3.67 (3H, d), 3.63-3.40 (2H, m), 2.74-2.55 (3H, m), 2.37-2.24 (1H, m), 2.05-1.80 (3H, m)

176	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.09 (1H, d), 8.06-7.75 (3H, m), 7.63-7.35 (4H, m), 7.23-7.02 (1H, m), 4.92-3.87 (4H, m), 3.86-3.44 (4H, m), 2.84-2.62 (3H, m), 2.61-2.40 (1H, m), 2.07-1.87 (3H, m)
177	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.42-8.17 (1H, m), 7.88-7.59 (3H, m), 7.58-7.45 (1H, m), 7.45-7.15 (4H, m), 6.93-6.57 (1H, m), 4.73-4.43 (1H, m), 4.17-3.89 (2H, m), 3.86-3.52 (3H, m), 3.46-3.23 (2H, m), 2.64-2.26 (2H, m), 2.26-2.07 (2H, m), 1.91-1.68 (5H, m)
178	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.92-7.67 (2H, m), 7.44-7.31 (4H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 7.18-6.90 (3H, m), 6.51-6.34 (2H, m), 4.97-4.80 (1H, m), 4.75-4.30 (1H, m), 4.26-4.14 (2H, m), 4.02-3.84 (2H, m), 3.85-3.71 (7H, m), 3.63-3.30 (2H, m), 3.25-2.90 (1H, m), 2.88-2.62 (2H, m), 2.56-2.37 (2H, m), 2.55-2.35 (1H, m), 2.36-2.13 (1H, m), 1.97-1.78 (4H, m)
179	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.45-7.31 (2H, m), 7.22-6.80 (5H, m), 4.85-4.51 (2H, m), 4.03-3.81 (3H, m), 3.81-3.73 (5H, m), 3.52-3.10 (8H, m), 2.74-2.59 (1H, m), 2.34-2.19 (7H, m), 1.87 (3H, s)
180	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.42-7.28 (2H, m), 7.21-7.04 (2H, m), 6.96 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 6.81 (1H, br s), 4.98-4.45 (2H, m), 4.06-3.75 (3H, m), 3.80-3.64 (5H, m), 3.61-3.39 (1H, m), 3.40-3.07 (8H, m), 2.74-2.53 (1H, m), 2.33-2.15 (7H, m), 1.82 (3H, br s), 1.62-1.57 (4H, m)
181	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.90-7.71 (2H, m), 7.46-7.26 (5H, m), 7.19-6.89 (2H, m), 5.20-4.88 (2H, m), 4.70-4.34 (1H, m), 4.08-3.85 (2H, m), 3.80-3.44 (3H, m), 3.29-2.88 (3H, m), 2.59-2.37 (1H, m), 2.36-2.13 (1H, m), 2.09-1.98 (1H, m), 1.86 (3H, br s)
182	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.18-8.06 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.45-7.35 (2H, m), 7.33-7.29 (2H, m), 7.19-7.03 (3H, m), 5.16-4.99 (2H, m), 4.47-4.34 (1H, m), 4.08-3.80 (3H, m), 3.23-3.09 (2H, m), 2.79-2.65 (1H, m), 2.43-2.27 (1H, m), 2.23-2.08 (2H, m), 1.99 (3H, br s)
183	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.08 (1H, br s), 8.11-7.57 (4H, m), 7.50-7.27 (4H, m), 5.30 (2H, s), 5.03-4.40 (2H, m), 4.14-3.96 (1H, m), 3.78-3.42 (3H, m), 3.41-3.02 (2H, m), 2.74-2.45 (1H, m), 2.42-2.16 (3H, m), 1.92 (3H, br s)
184	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.01 (1H, br s), 8.11-7.95 (2H, m), 7.92-7.69 (2H, m), 7.45-7.25 (2H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 7.10-6.46 (1H, m), 5.39-5.21 (1H, m), 4.69-4.35 (3H, m), 4.10-3.92 (1H, m), 3.90-3.72 (1H, m), 3.27-3.06 (1H, m), 2.90-2.70 (1H, m), 2.44-2.18 (3H, m), 2.11-1.84 (3H, m)
185	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.05 (1H, br s), 8.08-7.83 (2H, m), 7.45-7.27 (1H, m), 6.93 (1H, br s), 6.82 (1H, br s), 6.73 (1H, br s), 5.11-4.89 (1H, m), 4.84-4.37 (2H, m), 4.00-3.64 (3H, m), 3.62-3.33 (1H, m), 3.31-3.01 (2H, m), 2.71-2.43 (2H, m), 2.40-2.13 (9H, m), 1.99-1.80 (3H, m)
186	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.27-8.05 (1H, m), 7.89-7.76 (1H, m), 7.47-7.35 (2H, m), 7.34-7.27 (2H, m), 7.21-6.90 (3H, m), 5.31-4.90 (1H, m), 4.60-4.32 (1H, m), 4.05-3.75 (3H, m), 3.26-2.95 (2H, m), 2.89-2.66 (3H, m), 2.47-2.28 (1H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 2.05-1.90 (3H, m), 1.77 (3H, br s)
187	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.19-8.08 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.46-7.32 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 7.11-6.99 (1H, m), 5.24-5.02 (2H, m), 4.45-4.29 (1H, m), 4.08-3.96 (1H, m), 3.96-3.78 (2H, m), 3.25-3.02 (2H, m), 2.81-2.63 (1H, m), 2.44-2.26 (1H, m), 2.22-2.08 (2H, m), 2.05-1.90 (3H, m)
188	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.30-7.87 (2H, m), 7.81-7.67 (1H, m), 7.66-7.51 (1H, m), 7.49-7.38 (1H, m), 7.37-7.23 (3H, m), 7.06-6.80 (1H, m), 5.87-5.32 (2H, m), 5.16-4.91 (1H, m), 4.68-4.40 (1H, m), 4.12-3.92 (1H, m), 3.97-3.67 (1H, m), 3.61-3.37 (1H, m), 2.87-2.48 (2H, m), 2.41-2.15 (1H, m), 2.14-1.87 (3H, m)
189	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.91-7.70 (2H, m), 7.44-7.27 (6H, m), 7.21-6.92 (2H, m), 4.77-4.62 (1H, m), 4.59-4.15 (1H, m), 4.03-3.83 (2H, m), 3.83-3.48 (3H, m), 3.34-3.06 (1H, m), 3.06-2.84 (1H, m), 2.79-2.63 (1H, m), 2.58-2.40 (1H, m), 2.32-2.15 (1H, m), 2.06-1.92 (3H, m), 1.93-1.77 (3H, m)
190	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.22-8.07 (1H, m), 7.89-7.74 (2H, m), 7.49-7.31 (3H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 7.13-6.82 (2H, m), 5.38-5.14 (1H, m), 4.62-4.31 (3H, m), 4.06-3.77 (4H, m), 3.27-3.09 (1H, m), 2.83-2.72 (1H, m), 2.47-2.31 (2H, m), 2.19-2.06 (3H, m), 2.06-1.90 (3H, m)

191	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (DMSO, d <sub>6</sub> ) at 80° C: 8.14–8.08 (1H, m), 7.99–7.93 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.44–7.31 (3H, m), 7.30–7.25 (2H, m), 7.22–7.16 (1H, m), 4.73–4.54 (2H, m), 4.11–3.98 (2H, m), 3.44–3.34 (1H, m), 3.26–3.15 (1H, m), 2.58–2.51 (1H, m), 2.41–2.32 (1H, m), 2.18 (2H, t), 1.85–1.76 (5H, m)
192	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.20 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.48–7.28 (5H, m), 7.20–7.07 (2H, m), 5.61–5.40 (1H, m), 4.96–4.78 (1H, m), 4.53–4.40 (1H, m), 4.38–4.20 (1H, m), 4.03–3.83 (1H, m), 3.47–3.12 (3H, m), 2.92–2.69 (1H, m), 2.42–2.23 (1H, m), 2.07–1.89 (3H, m)
193	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.20 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.47–7.29 (5H, m), 7.19–7.09 (2H, m), 5.31–5.11 (1H, m), 5.09–4.88 (1H, m), 4.61–4.41 (1H, m), 4.27–3.80 (3H, m), 3.48–3.35 (1H, m), 3.35–3.17 (2H, m), 2.42–2.24 (1H, m), 2.14–1.88 (3H, m), 1.68–1.47 (3H, m)
194	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.48–7.26 (6H, m), 7.10–6.95 (1H, m), 4.03–3.86 (1H, m), 3.86–3.59 (3H, m), 2.65–2.51 (1H, m), 2.46 (2H, t), 2.18–2.02 (1H, m), 1.99–1.84 (2H, m), 1.84–1.67 (3H, m)
195	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.13–8.03 (1H, m), 7.85–7.75 (1H, m), 7.46–7.31 (6H, m), 7.27–7.13 (4H, m), 7.10–6.98 (1H, m), 6.77–6.66 (1H, m), 5.56–5.31 (1H, m), 4.43–4.21 (1H, m), 4.09–3.80 (2H, m), 3.76–3.56 (1H, m), 3.08–2.90 (1H, m), 2.77–2.58 (2H, m), 2.59–2.10 (5H, m), 2.03–1.84 (2H, m), 1.15–1.01 (3H, m)
196	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.41–7.30 (2H, m), 7.23–7.09 (2H, m), 6.84–6.72 (2H, m), 6.59–6.43 (1H, m), 5.10–4.73 (1H, m), 4.55–4.36 (1H, m), 4.10–3.81 (3H, m), 3.72–3.58 (1H, m), 3.20–3.04 (1H, m), 2.72–2.62 (1H, m), 2.44–2.30 (4H, m), 2.30–2.25 (6H, m), 1.90–1.80 (3H, m)
197	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.07–7.99 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.52–7.14 (7H, m), 4.24–3.83 (2H, m), 3.64–3.44 (1H, m), 2.99–2.82 (1H, m), 2.82–2.68 (1H, m), 2.54–2.20 (3H, m), 2.15–1.78 (5H, m), 1.73 (3H, d)
198	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.27–8.16 (1H, m), 7.85 (1H, d), 7.75–7.61 (1H, m), 7.48–7.35 (2H, m), 7.36–7.29 (2H, m), 7.25–7.15 (2H, m), 5.53–5.31 (1H, m), 4.29–4.09 (1H, m), 4.09–3.90 (1H, m), 3.62–3.44 (1H, m), 2.90–2.61 (2H, m), 2.48–2.21 (3H, m), 2.17–1.99 (2H, m), 1.96–1.73 (3H, m), 1.67 (3H, d)
199	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (DMSO, d <sub>6</sub> ): 8.31–8.16 (1H, m), 8.08–7.90 (2H, m), 7.85–7.68 (1H, m), 7.52–7.20 (10H, m), 4.80–4.56 (2H, m), 4.09–3.83 (2H, m), 3.44–3.22 (1H, m), 3.22–3.06 (1H, m), 3.04–2.87 (2H, m), 2.45–2.33 (2H, m), 2.23 (2H, t), 1.91–1.71 (2H, m)
200	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 9.82–9.74 (1H, m), 7.44–7.40 (1H, m), 7.39–7.34 (1H, m), 7.26–7.21 (1H, m), 7.20–7.15 (2H, m), 7.13–7.11 (1H, m), 6.68 (1H, s), 4.79–4.62 (1H, m), 4.51–4.36 (1H, m), 4.19–3.97 (1H, m), 3.72–3.47 (2H, m), 3.36–3.10 (2H, m), 2.80–2.65 (1H, m), 2.48–2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.99–1.91 (2H, m), 1.82–1.71 (3H, m)
201	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.49–7.26 (4H, m), 7.03–6.85 (2H, m), 6.70–6.58 (1H, br s), 4.84–4.54 (2H, m), 3.50–3.35 (1H, m), 3.36–3.20 (1H, m), 3.20–3.05 (3H, m), 2.94–2.65 (1H, m), 2.43–2.18 (9H, m), 2.16–1.96 (1H, m), 1.96–1.78 (5H, m)
202	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.54–7.14 (8H, m), 4.76–4.45 (2H, m), 4.30–3.98 (1H, m), 3.97–3.78 (1H, m), 3.58–3.09 (1H, m), 2.75–2.43 (2H, m), 2.36–2.22 (2H, m), 2.07–1.75 (5H, m)
203	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.10–7.97 (1H, m), 7.86–7.73 (1H, m), 7.48–7.31 (2H, m), 7.24–7.11 (3H, m), 7.09–6.95 (1H, m), 6.73–6.61 (1H, m), 4.42 (1H, d), 4.18–3.89 (2H, m), 3.68–3.52 (1H, m), 3.05–2.75 (3H, m), 2.62–2.22 (4H, m), 2.09–1.84 (2H, m), 1.34–1.23 (3H, m), 1.06–0.95 (3H, m)
204	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.13–7.97 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.48–7.31 (2H, m), 7.28–7.14 (3H, m), 7.10–6.95 (1H, m), 6.78–6.62 (1H, m), 5.60–5.37 (1H, m), 4.46–4.27 (1H, m), 4.09–3.83 (2H, m), 3.75–3.53 (1H, m), 3.10–2.88 (1H, m), 2.83–2.64 (1H, m), 2.61–2.28 (4H, m), 2.25–2.07 (1H, m), 2.02–1.84 (2H, m), 1.60–1.35 (2H, m), 1.12–0.89 (3H, m)
205	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.50–6.98 (8H, m), 4.77–4.49 (2H, m), 4.24–3.94 (2H, m), 3.94–3.80 (1H, m), 3.57–3.38 (1H, m), 3.33–3.06 (2H, m), 2.71–2.42 (2H, m), 2.35–2.07 (5H, m), 1.95–1.77 (3H, m)
206	<sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.52–7.31 (4H, m), 7.07–6.91 (2H, m), 6.72–6.63 (1H, m), 4.87–4.61 (2H, m), 3.50–3.41 (1H, m), 3.23–3.10 (3H, m), 3.01–2.74 (2H, m), 2.44–2.23 (9H, m), 1.99–1.82 (5H, m), 1.39–1.10 (2H, m)

207	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.17 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.50-7.34 (2H, m), 7.33-7.22 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 7.13-7.01 (1H, m), 5.19-4.87 (1H, m), 4.43-4.28 (1H, m), 4.22-4.04 (1H, m), 4.03-3.87 (1H, m), 3.86-3.61 (1H, m), 3.30-3.07 (4H, m), 2.84-2.64 (1H, m), 2.42-2.22 (3H, m), 2.13-1.77 (5H, m)
208	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.16-7.93 (1H, m), 7.80-7.64 (1H, m), 7.37-7.21 (2H, m), 7.20-6.89 (4H, m), 6.87-6.69 (1H, m), 6.12-5.67 (2H, m), 4.38-4.18 (1H, m), 3.94-3.74 (2H, m), 3.68-3.50 (1H, m), 3.11-2.35 (6H, m), 2.14-1.91 (4H, m), 1.02-0.90 (3H, br s)
209	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.26-8.05 (1H, m), 7.85 (1H, t), 7.70 (1H, br s), 7.47-7.37 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25-7.11 (2H, m), 5.68-5.00 (2H, m), 4.28-3.85 (2H, m), 3.82-3.53 (1H, m), 3.20-2.64 (4H, m), 2.42-2.29 (1H, m), 2.27-1.91 (3H, m), 1.66 (3H, d), 1.61 (3H, br s)
211	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 7.87-7.80 (1H, m), 7.59-7.56 (1H, m), 7.47-7.22 (7H, m), 4.78-4.54 (1H, m), 4.34-4.08 (1H, m), 3.93 (1H, br s), 3.88-3.60 (1H, m), 3.28-3.12 (1H, m), 2.74-2.51 (2H, m), 2.38-2.24 (2H, m), 2.11-1.82 (6H, m)
216	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.25-8.02 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.46-7.34 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.92 (1H, br s), 5.27-4.61 (3H, m), 4.36 (1H, d), 4.09-3.60 (3H, m), 3.27-2.92 (3H, m), 2.79-2.43 (3H, m), 2.28-1.99 (3H, m), 1.09 (3H, br s)
217	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.16-7.98 (1H, m), 7.90-7.77 (1H, m), 7.49-7.31 (2H, m), 7.30-7.11 (4H, m), 7.10-6.70 (1H, m), 5.75 (1H, d), 5.04-4.83 (2H, m), 4.42 (1H, d), 4.29-3.92 (2H, m), 3.76-3.58 (1H, m), 3.24-2.73 (5H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 2.27-1.97 (2H, m), 1.30-1.24 (4H, m), 1.05-0.95 (2H, m)
218	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.39-7.08 (5H, m), 6.84-6.46 (3H, m), 5.00-4.70 (1H, m), 4.58-4.30 (1H, m), 4.18-3.85 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.70-3.46 (1H, m), 3.23-3.01 (1H, m), 2.79-2.21 (4H, m), 2.02-1.75 (5H, m)
219	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.35-8.20 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.42-7.30 (3H, m), 7.29-7.04 (4H, m), 6.96 (3H, t), 5.34-4.73 (1H, m), 4.68-4.34 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.00-3.48 (2H, m), 3.34-2.98 (3H, m), 2.60-2.20 (4H, m), 2.07-1.84 (2H, m)
221	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.37-8.21 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.33-6.90 (8H, m), 6.79 (1H, d), 5.29-4.73 (1H, m), 4.70-4.35 (1H, m), 4.33-4.11 (1H, m), 3.99-3.69 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.38-3.00 (3H, m), 2.58-2.21 (4H, m), 2.07-1.88 (2H, m)
227	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 7.41-7.04 (7H, m), 6.89 (1H, br s), 4.93-4.30 (2H, m), 4.17-3.82 (2H, m), 3.71-2.99 (2H, m), 2.73-2.26 (7H, m), 2.00-1.75 (5H, m)
228	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.12 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.46-7.35 (2H, m), 7.29-7.23 (2H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 7.09-7.00 (1H, m), 6.97-6.89 (1H, m), 5.31 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.05-3.88 (2H, m), 3.82-3.70 (1H, m), 3.35-3.22 (3H, m), 3.18-3.03 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.58-2.46 (1H, m), 2.45-2.27 (2H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 2.05-1.81 (3H, m), 1.18-1.02 (3H, m)
229	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.15 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.48-7.35 (2H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.96-6.89 (1H, m), 6.02-5.88 (1H, m), 5.44-5.30 (2H, m), 5.27 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.13-4.01 (1H, m), 3.99-3.87 (1H, m), 3.83-3.72 (1H, m), 3.55-3.45 (1H, m), 3.37-3.27 (3H, br s), 3.11-3.02 (1H, m), 2.87-2.77 (1H, m), 2.68-2.50 (2H, m), 2.47-2.29 (2H, m), 2.02-1.87 (2H, m), 1.57-1.53 (1H, m)
230	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.46-7.34 (3H, m), 7.34-7.16 (7H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 5.17 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.16 (1H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.86-3.73 (1H, m), 3.39-3.18 (4H, m), 3.19-3.04 (2H, m), 2.55-2.37 (4H, m), 1.99-1.86 (2H, m)
231	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.20 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.78 (1H, br s), 7.46-7.36 (2H, m), 7.34 (2H, d), 7.18 (2H, d), 5.08 (1H, br s), 4.26-4.17 (1H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.79-3.67 (1H, m), 3.21 (3H, br s), 2.82-2.72 (1H, m), 2.62-2.53 (1H, m), 2.45-2.22 (3H, m), 2.22-2.06 (3H, m), 2.06-1.82 (2H, m), 1.79-1.60 (4H, m)
232	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.09 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.47-7.34 (2H, m), 7.31-7.21 (2H, m), 7.17 (1H, br s), 7.10-7.00 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 5.42 (1H, d), 4.32 (1H, d), 4.03-3.89 (2H, m), 3.80-3.68 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.18-3.05 (1H, m), 2.76-2.47 (3H, m), 2.46-2.27 (2H, m), 2.21-2.06 (1H, m), 2.05-1.87 (2H, m), 1.61-1.42 (2H, m), 1.05 (3H, t)

233	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.06 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.65-7.47 (2H, m), 7.46-7.11 (3H, m), 7.03 (1H, br s), 6.72 (1H, br s), 5.74 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.26-3.91 (2H, m), 3.70-3.58 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.09-2.96 (1H, m), 2.95-2.73 (2H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 2.47-2.28 (2H, m), 2.07-1.89 (2H, m), 1.29 (4H, d), 1.05 (2H, br s)
234	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.40 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.30-7.20 (5H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 4.07-3.99 (1H, m), 3.77-3.71 (1H, m), 3.46-3.31 (4H, m), 2.66-2.45 (3H, m), 2.09-1.94 (2H, m), 1.88-1.74 (5H, m)
237	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (MeOD, d <sub>4</sub> ): 8.00-7.87 (1H, m), 7.54 (2H, br s), 7.40-6.97 (6H, m), 6.66-6.45 (1H, m), 4.72-4.49 (1H, m), 4.45-4.23 (1H, m), 4.19-3.95 (1H, m), 3.73-3.52 (1H, m), 3.45-3.05 (2H, m), 2.86-2.66 (1H, m), 2.53-2.40 (1H, m), 2.37-2.20 (2H, m), 2.11-1.79 (5H, m)
240	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.15 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.39-7.25 (5H, m), 7.21 (1H, br s), 7.16-7.06 (1H, m), 6.96 (2H, t), 5.09 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.16 (1H, d), 4.07-3.77 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.27-3.02 (3H, m), 2.57-2.32 (4H, m), 2.03-1.82 (2H, m)
241	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.46-7.36 (2H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.27-7.07 (3H, m), 5.02 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.15-4.05 (1H, m), 4.02-3.80 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.20-3.02 (1H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 2.52-2.26 (3H, m), 2.08-1.89 (5H, m)
242	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.56-7.14 (7H, m), 7.10 (1H, br s), 7.02-6.83 (2H, m), 6.79 (1H, d), 5.17-4.70 (1H, m), 4.56-4.34 (1H, m), 4.30-4.11 (1H, m), 4.00-3.73 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.34-3.02 (6H, m), 2.56-2.18 (4H, m), 2.05-1.76 (2H, m)
243	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.57 (1H, br s), 7.54-7.44 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.36-7.20 (4H, m), 7.19-7.11 (1H, m), 7.05 (2H, t), 4.84 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.13 (1H, d), 3.96 (1H, q), 3.74-3.65 (1H, m), 3.42 (1H, d), 3.31-3.13 (5H, m), 2.60-2.23 (4H, m), 2.06-1.90 (1H, m), 1.84-1.74 (1H, m)
245	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.19 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.67 (1H, br s), 7.45 (1H, t), 7.40 (1H, t), 7.35 (2H, d), 7.25-7.15 (2H, m), 5.57-5.01 (3H, m), 4.26-4.13 (1H, m), 3.91-3.78 (1H, m), 3.69-3.55 (1H, m), 3.18-2.91 (3H, m), 2.84-2.56 (2H, m), 2.50-2.39 (1H, m), 2.26-2.12 (1H, m), 2.09-1.91 (2H, m), 1.69-1.58 (6H, m)
246	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.29 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.39 (1H, t), 7.35-7.27 (4H, m), 7.00 (1H, s), 5.23 (2H, s), 3.93-3.84 (1H, m), 3.82-3.69 (2H, m), 3.56-3.49 (1H, m), 3.34-3.19 (2H, m), 2.61-2.42 (2H, m), 2.24-2.09 (3H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 0.92 (3H, t)
248	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.32 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.46-7.31 (3H, m), 7.30-7.20 (3H, m), 7.07 (1H, br s), 3.97 (1H, q), 3.76 (2H, t), 3.64 (1H, q), 2.67-2.57 (1H, m), 2.45 (2H, t), 2.16-2.09 (1H, m), 1.96-1.63 (5H, m)
250	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.43 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, br s), 4.02-3.90 (2H, m), 3.81 (1H, q), 3.73-3.63 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.40 (2H, t), 2.13-2.05 (1H, m), 1.94-1.82 (2H, m), 1.76 (3H, br s)
251	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.28 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.34-7.24 (4H, m), 7.02 (1H, br s), 3.93 (1H, q), 3.81-3.61 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 2.42 (2H, t), 2.13-2.02 (1H, m), 1.96-1.66 (5H, m)
252	<sup>1</sup> H NMR δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> ): 8.37 (1H, d), 8.33 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.32 (1H, s), 7.23-7.13 (2H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.00 (1H, q), 2.47 (2H, t), 2.15-2.06 (1H, m), 1.98-1.84 (2H, m), 1.77 (3H, br s)

## [1403] 생물학적 실시예

## [1404] 실시예 1 - 시험관 내 분석

## [1405] 실시예 1.1 세포 기재 분석: 프로베네시드 부재 하의 칼슘 동원 분석

하기의 분석을 GPR43 활성화의 측정을 위해 사용할 수 있다. 상기 분석은 GPR43의 활성화에 의해 유발된 세포 내 칼슘 방출을 측정한다. 1일째에, GPR43을 안정하게 발현하는 세포를 순한 트립신처리(트립신, EDTA 4Na와 0.25%, PBS로 5배 희석)에 의해 탈착시키고 1000 rpm에서 5 분간 원심분리하고 6.000 세포/25  $\mu$ l 배지(10%

FBS, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  퓨로마이신 및 1% Pen/Strep.이 보충된 DMEM)에 재현탁시켰다. 상기 세포를 폴리-D-리신 코팅된 384 웰 플레이트(바닥이 투명한 검은색, 25  $\mu\text{l}/\text{웰}$ )에 분배하고 37 °C 10% CO<sub>2</sub>에서 밤새 배양하였다. 2일째에, 25  $\mu\text{l}$ 의 형광 Ca<sup>2+</sup> 지시약(칼슘 4 분석; 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices))을 상기 세포의 상단에 가하고 37 °C에서 2 시간 동안 배양하였다. 후속으로, 증가하는 농도(10  $\mu\text{l}/\text{웰}$ )의 화합물을 상기 플레이트에 가하고 37 °C에서 15 분간 배양하였다. 최종적으로 상기 세포를 EC<sub>80</sub> 농도(GPR43의 활성의 80%를 제공하는 농도)로 나트륨 아세테이트로 촉발시키고 Ca-플러스를 형광 플레이트 판독기(FlexStation3) 상에 상기 촉발제 주입과 동시에 측정하였으며, 이는 상기 화합물의 길항 활성을 측정한다. 상기 화합물의 작용 활성을 측정하기 위해서, 화합물을 상기 웰에 가하고 상기 Ca-플러스를 상기 화합물의 주입과 동시에 측정하였다.

### 표 5

프로베니시드 부재 하의 GPR43 분석 선택된 본 발명 화합물의 IC<sub>50</sub>(nM)

Cpd #	GPR43	Cpd #	GPR43
1	***	53	***
2	*	54	**
3	*	55	*
4	*	56	*
5	*	57	*
6	**	58	***
7	***	59	*
8	**	60	*
9	*	61	****
10	*	62	**
11	*	63	***
12	*	64	***
13	***	65	*
14	**	66	***
15	*	67	****
16	*	68	***
17	*	69	*
18	*	70	***
20	*	71	*
21	*	72	**
22	*	74	*
23	*	75	***
24	*	77	*
25	*	78	***
26	*	79	*
27	*	80	*
28	*	81a	na
29	*	82	***
30	*	83	*
31	**	84	***
32	*	85	*
33	**	86	***
34	*	87	**
35	***	88	***
36	*	89	****
37	**	90	****
38	na	91	*
42	*	92	*
43	*	93	*
44	*	94	*
45	*	95	**

46	*	96	***
47	***	97	***
48	**	98	***
49	***	100	****
50	*	101	***
51	*	102	**
52	*		

na: 활성 아님  
 \* > 1001 nM  
 \*\* 501-1000 nM  
 \*\*\* 101-500 nM

## [1408] 실시예 1.2

## [1409] 세포 기재 분석: 프로베네시드 존재 하의 칼슘 동원 분석

[1410] 하기의 분석을 GPR43 활성화의 측정을 위해 사용할 수 있다. 상기 분석은 GPR43의 활성화에 의해 유발된 세포 내 칼슘 방출을 측정한다. 1일째에, GPR43을 안정하게 발현하는 세포를 순한 트립신처리(트립신, EDTA 4Na와 0.25%, PBS로 5배 희석)에 의해 탈착시키고 1000 rpm에서 5 분간 원심분리하고 6.000 세포/25  $\mu\text{l}$  배지(10% FBS, 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  퓨로마이신 및 1% Pen/Strep.이 보충된 DMEM)에 재현탁시켰다. 상기 세포를 폴리-D-리신 코팅된 384 웰 플레이트(바닥이 투명한 검은색, 25  $\mu\text{l}/\text{웰}$ )에 분배하고 37 °C 10% CO<sub>2</sub>에서 밤새 배양하였다.

[1411] 2일째에, 2.5 mM 프로베네시드가 보충된 25  $\mu\text{l}$ 의 형광 Ca<sup>2+</sup> 지시약(칼슘 4 분석; 몰레큘라 디바이시즈)을 상기 세포의 상단에 가하고 37 °C에서 2 시간 동안 배양하였다. 후속으로, 증가하는 농도(10  $\mu\text{l}/\text{웰}$ )의 화합물을 상기 플레이트에 가하고 37 °C에서 15 분간 배양하였다.

[1412] 최종적으로 상기 세포를 EC<sub>80</sub> 농도(GPR43의 활성의 80%를 제공하는 농도)로 나트륨 아세테이트로 촉발시키고 Ca<sup>2+</sup>-플러스를 형광 플레이트 판독기(FlexStation3) 상에 상기 촉발제 주입과 동시에 측정하였으며, 이는 상기 화합물의 길항 활성을 측정한다. 상기 화합물의 작용 활성을 측정하기 위해서, 화합물을 상기 웰에 가하고 상기 Ca<sup>2+</sup>-플러스를 상기 화합물의 주입과 동시에 측정하였다.

[1413] 하기 표 6에서 na는 활성 아님, \* > 1001 nM, \*\* 501-1000 nM, \*\*\* 101-500 nM, \*\*\*\* 0.01-100 nM를 의미한다.

표 6

[1414] 프로베네시드 존재 하의 GPR43 분석 - 선택된 본 발명 화합물의 IC<sub>50</sub>(nM)

Cpd #	GPR43								
2	*	60	**	118	*	170	***	224	*
4	na	61	****	119	*	171	***	225	**
5	na	63	***	120	*	172	***	226	*
6	*	66	**	121	*	173	***	227	**
7	***	67	*	122	***	174	***	228	****
9	na	68	***	123	***	175	****	229	****
10	na	69	**	124	**	176	***	230	***
11	na	71	**	125	*	177	*	231	****
12	na	72	***	126	*	178	*	232	***
15	na	73	**	127	*	179	*	233	***
16	na	74	*	128	****	180	**	234	****
17	na	75	***	129	****	181	****	235	*
18	na	76	*	130	****	182	****	236	*
19	*	77	***	131	****	183	****	237	*
20	na	78	***	132	****	184	***	238	*
21	na	79	*	133	****	185	**	239	*
22	*	80	*	134	****	186	***	240	***
23	na	81	***	135	**	187	****	241	**

24	na	82	***	136	***	188	**	242	**
25	na	83	*	137	****	189	****	243	**
26	na	84	***	138	*	190	****	244	*
27	*	85	***	139	*	191	****	245	***
28	na	86	****	140	*	192	****	246	***
29	na	87	**	141	*	193	***	247	*
30	na	88	***	142	*	194	****	248	***
31	*	89	****	143	*	195	****	249	*
32	*	90	***	144	****	196	****	250	**
33	*	91	*	145	***	197	**	251	***
34	na	94	*	146	****	198	****	252	**
35	***	95	*	147	**	199	***	253	*
36	*	96	***	148	**	200	*		
37	*	97	**	149	*	201	*		
38	na	98	***	150	***	202	*		
39	*	99	***	151	***	203	****		
41	*	100	****	152	***	204	****		
42	na	101	***	153	***	205	*		
43	*	102	***	154	*	206	****		
44	*	103	***	155	****	207	****		
45	*	104	**	156	***	208	****		
46	*	105	*	157	***	209	***		
48	**	106	*	158	***	210	*		
49	***	107	*	159	**	211	****		
50	*	108	*	160	***	213	*		
51	*	109	***	161	*	215	*		
52	na	110	***	162	**	216	***		
53	***	111	**	163	***	217	***		
54	*	112	**	164	***	218	***		
55	*	113	****	165	**	219	***		
56	*	114	**	166	***	220	**		
57	*	115	****	167	*	221	***		
58	***	116	*	168	*	222	*		
59	*	117	*	169	****	223	*		

### 실시예 1.3 결합 분석: GTPγS 분석

[1416] [35S]GTPγS 결합 분석은, Gα 서브유닛에 대한 비-가수분해성 유사체 [35S]GTPγS의 결합을 측정함으로써 GPCR의 작용물질 점유에 따른 G 단백질 활성화의 수준을 측정한다.

[1417] 상기 분석을 하기의 시약들이 첨가된 96 웰 플레이트에서 수행하였다. 먼저 50  $\mu$ l의 화합물을 분석 플레이트에 가한 다음 20  $\mu$ l의 나트륨 아세테이트를 EC80 농도(GPR43의 활성의 80%를 제공하는 농도)로 첨가하였다. 최종 단계에서, 멤브레인-GTPγS-SpA 비드로 이루어진 혼합물 30  $\mu$ l를 가하였다(혼합물은 GPR43을 과발현하는 안정한 세포주로부터 유래한 멤브레인(멤브레인을 4 °C에서 15 분간 3  $\mu$ M GDP와 함께 미리 배양하였다) 10  $\mu$ g/웰, 0.1 nM [35S]GTPγS(퍼킨 엘머, NEG030) 및 0.5 mg/웰 PVT-WGA SpA 비드(퍼킨 엘머, RPNQ0001)로 이루어진다). 모든 성분들을 20 mM Hepes pH 7.4; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 250 mM NaCl 및 37.5  $\mu$ g/ml 사포닌을 함유하는 분석 완충액으로 회석하였다. 반응물을 실온에서 240 분 동안 배양한 다음 2000 rpm에서 15 분 동안 원심분리시켰다. 플레이트를 원심분리 직후 탑카운트(Topcount)에서 판독하였다(판독 시간, 1 분/웰).

### 표 7

GTPγS 분석 선택된 본 발명 화합물의 IC<sub>50</sub>(nM)

Cpd #	GTPγS IC <sub>50</sub>
67	**
115	**
128	**

134	*
144	***
146	**
155	*
169	*
182	**
187	**
191	***
194	*
195	**
198	**
* > 501 nM	
** 101-500 nM	
*** 51-100 nM	

[1419] 실시예 2. 세포 분석

[1420] 실시예 2.1 호중구 이동 분석

[1421] G 단백질-결합된 수용체 43(GPR43)은 장 염증 중에 호중구 보충 과정에 필수적인 플레이어로서 개시되었다. GPR43의 2 개의 천연 리간드, 나트륨 아세테이트 및 나트륨 프로페오네이트가 호중구의 화학적유인물질로서 작용하며 따라서 호중구 이동을 유도하는 것으로 나타났다(문헌[Brown, A. J., S. M. Goldsworthy, et al. (2003). "The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids" J. Biol. Chem. 278(13): 11312-11319]).

[1422] 따라서 GPR43에 대한 작용물질 또는 길항물질의 효과를 호중구 이동 시험에서 분석할 수 있다. 상기 호중구 이동 분석에서, 인간 지원자의 연막으로부터 단리한 호중구를 30 분간 화합물로 처리한다. 후속으로, 상기 호중구를 코닝 HTS 트랜스웰 96 투과성 지지체 시스템(상기 시스템 중 하부 웰은 나트륨 아세테이트 용액으로 충전된다)의 상부 웰로 옮긴다. 1 시간 배양 후에, 상기 나트륨 아세테이트를 향한 상기 호중구의 이동을, ATPlite 발광 ATP 검출 분석 시스템(파킨 엘머, 카탈로그 번호: 436110)을 사용하여 상기 하부 웰의 ATP-함량을 측정함으로써 정량화할 수 있다.

[1423] 1.1.1 호중구 이동 분석 프로토콜

[1424] ACD 완충제는 140 mM 시트르산, 200 mM 나트륨 시트레이트 및 220 mM 텍스트로스로 이루어진다. 6% 텍스트란/0.9% NaCl 용액은 250 mL H<sub>2</sub>O 중에 용해된 15 g 텍스트란 T2000 및 2.25 g NaCl로 이루어진다.

[1425] 각각의 실험에 대해 새로 제조된 주화성 완충제는 10 mM HEPES가 보충된 RPMI 1640 배지로 이루어진다.

[1426] 인간 연막으로부터 호중구의 단리

[1427] 인간 연막을 동 부피의 냉동 DPBS로 희석한다. 20 mL의 상기 희석된 연막을 4 mL의 ACD 완충제와 서서히 혼합한다. 이어서, 12 mL의 상기 6% 텍스트란/0.9% NaCl 용액을 상기 혼합물에 가하고 상기 샘플을 20 회까지 서서히 뒤집는다. 전체 분량을 새로운 용기로 옮기고 2 개 상의 완전한 분리가 일어나도록 1 시간 동안 실온에서 배양한다. 이어서 황색을 띤 상등액을 깨끗한 원심분리기 퓨브로 옮기고 1300 rpm 및 4 °C에서 12 분간 원심분리시킨다. 원심분리 후에, 상등액을 버리고 나머지 세포 펠릿을 적혈구 용해가 일어나도록 12 mL의 냉동 H<sub>2</sub>O에 신속하게 재현탁한다. 20 초 후에, 4 mL의 냉동 0.6 M KCl을 가한다. 샘플들을 조심스럽게 혼합하고 1300 rpm, 4 °C에서 6 분간 원심분리시킨다. 상등액을 버리고 적혈구 용해 과정을 한번 더 반복한다. 후속으로, 상기 세포 펠릿을 4 mL의 DPBS에 재현탁하고 15 mL 원심분리기 퓨브 중의 5 mL의 림포프렙(Lymphoprep)(니코메드파마(Nycomed Pharma), 카탈로그 번호: 1114545) 위에 층상화한다. 1300 rpm, 4 °C에서 12 분간 원심분리 후에, 상등액을 버리고 호중구를 함유하는 세포 펠릿을 25 mL 주화성 완충제에 재현탁한다.

[1428] 이동 분석

[1429] 8.9 x 10<sup>6</sup> 세포/밀리리터의 세포 혼탁액을 제조한다. 주화성 완충제 중의 20 μL의 화합물 용액을 180 μL의 세포 혼탁액에 가한다. 상기 혼합물을 37 °C에서 30 분간 배양하고 15 분 후에 상기 세포를 중간 재현탁한다. 이어서, 70 μL의 세포 혼탁액을 0.5 μm 기공 크기 폴리카보네이트 멤브레인(코닝, 카탈로그 번호: 3387)을 갖는

코닝 HTS 트랜스웰 96 투파성 지지체 시스템의 상부 구획으로 옮긴다. 이어서 상기 트랜스웰 시스템의 수용 웰을 화합물 및 주화제(나트륨 아세테이트)를 함유하는 200  $\mu\text{l}$  주화성 완충제로 충전한다. 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 배양 후에, 상기 트랜스웰 시스템의 상부 플레이트를 제거하고 상기 수용 플레이트 중의 세포 혼탁액을 96-웰 V-바닥 플레이트로 옮긴다. 50  $\mu\text{l}$ 의 DPBS를 상기 수용 플레이트에 가하여 나머지 세포가 견조되는 것을 막는다. 상기 V-바닥 플레이트를 1500 rpm에서 6 분간 원심분리시킨다. 상동액을 제거하고 세포를 50  $\mu\text{l}$  DPBS에 재현탁한다. 이어서 상기 세포를 다시 상기 트랜스웰 시스템의 수용 플레이트로 옮긴다. 이 후에, 100  $\mu\text{l}$  ATPlite 용액(퍼킨 엘머, 카탈로그 번호: 436110)을 상기 세포에 가한다. 상기 플레이트를 진탕하면서 암실에서 10 분간 배양한다. 이어서 170  $\mu\text{l}$ 의 세포 용해물을 백색 96-웰 플레이트로 옮기고 발광을 측정한다. 검출된 발광 신호를 이동된 세포의 수와 1차적으로 관련되는 것으로서 간주한다.

### 표 8

#### 인간 호중구 이동 억제

Cpd #	EC <sub>50</sub> (nM)
61	****
89	****
90	****
96	****
103	**
110	***
113	****
115	****
122	***
123	****
128	****
130	***
131	***
132	***
134	****
137	****
144	****
146	****
155	****
157	****
169	***
191	****
* > 1001 nM	
** 501-1000 nM	
*** 101-500 nM	
**** 0.01-100 nM	

[1431] 실시예 3: ADME, PK 및 안전성 모델

[1432] 실시예 3.1 수 용해도

[1433] DMSO 중의 10 mM 모액으로부터 출발하여, DMSO 중의 상기 화합물의 일련의 희석액을 제조한다. 상기 일련의 희석액을 96 NUNC 맥시솝(Maxisorb) 플레이트 F-바닥으로 옮기고 실온에서 0.1 M 포스페이트 완충제 pH 7.4 또는 0.1M 시트레이트 완충제 pH 3.0를 가한다.

[1434] 최종 농도 범위는 5 개의 동등한 희석 단계로 18.75 내지 300  $\mu\text{M}$ 이다. 최종 DMSO 농도는 3%를 초과하지 않는다.

[1435] 200  $\mu\text{M}$  파이렌을 각 96 웰 플레이트의 구석 지점에 가하여 이는 현미경 상의 Z-축 보정을 위한 기준점으로서 작용한다.

[1436] 상기 분석 플레이트를 밀봉하고 230 rpm에서 진탕하면서 37 °C에서 1 시간 동안 배양한다. 이어서 상기 플레이

트를 백색광 현미경 하에서 스캐닝하여 농도당 침전물의 개별적인 사진을 제공한다. 상기 침전물을 분석하고 맞춤형 소프트웨어 도구에 의해 숫자로 전환시킨다. 상기 화합물이 완전히 용해된 것으로 보이는 첫 번째 농도가 보고되지만, 첫 농도는 상기 농도와 보다 높은 하나의 희석 단계 사이의 어딘가에 있다.

[1437] 용해도 값을  $\mu\text{M}$  및  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 보고한다.

#### 실시예 3.2 열역학적 용해도

[1439] 2  $\text{mg}/\text{mL}$ 의 화합물의 2 개의 개별적인 용액을 실온에서 2  $\text{mL}$  유리 바이알 중에서 0.1 M 포스페이트 완충제 pH 7.4 또는 0.1 M 시트레이트 완충제 pH 3.0 중에서 제조한다.

[1440] 자기 교반기의 첨가 후에, 샘플들을 실온에서 24 시간 동안 교반한다.

[1441] 24 시간 후에, 상기 바이알을 1400 rpm에서 10 분 원심분리시킨다. 이어서 상기 샘플의 상등액을 멀티스크린R 용해도 플레이트(밀리포어(Millipore), MSSLBPC50)로 옮기고 깨끗한 그레이너(Greiner) 폴리프로필렌 V-바닥 96 웰 플레이트 내로 진공 다기관의 도움으로 여과한다(10 내지 12" Hg). 샘플당, 2 회의 희석(인자 10 및 100)을 DMSO 중에서 수행한다. 획득된 피크 면적이 표준 곡선 내에 없는 경우 다른 희석을 수행할 수 있다.

[1442] 건조 물질로부터 제조된 10 mM DMSO 모액을 사용하여 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  실행 모액을 제조한다. 상기 화합물에 대한 표준 곡선을 상기 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  실행 모액으로부터 출발하여 DMSO 중에서 제조한다. 8 개 농도 및 2 개의 품질 조절 샘플(QC)을 2  $\text{mL}$  튜브에서 제조한다. 처음 3 개 농도(50, 35 및 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 및 처음 QC 샘플(20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )을 상기 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  실행 모액으로 출발하여 제조한다. 4 번째 농도(5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )를 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  용액으로 제조하고 5 번째 농도(1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )를 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 으로 제조한다. 최종 3 개 농도(0.2, 0.1 및 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )를 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  용액으로 제조한다. 두 번째 QC 샘플(0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )을 상기 첫 번째 QC 샘플로 수행한다.

[1443] 상기 일련의 희석, 품질 조절 및 샘플 희석의 모든 단계 중에서, 일정 부피를 96-웰 딥웰 플레이트로 옮긴다. 상기 샘플들을 LC-MS/MS 시스템(API2000, 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)로부터) 상에 주입한다.

[1444] 상기 샘플을 0.5  $\text{mL}$ /분의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중 0.1% 품산이고 용매 B는 메탄올 중 0.1% 품산이다. 상기 샘플을 펄스윗(Pursuit) 5 C18 2.0  $\text{mm}$  컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다.

[1445] 열역학적 용해도 샘플을 QuanLynx 소프트웨어의 도움으로 분석하였다. 표준 곡선의 경우 선형 또는 2차 곡선을 상기 분석에 사용할 수 있다. 15% 초과의 편차를 갖는 표준 곡선의 샘플은 제외시키고; 상기 곡선의 최저 농도는 20% 이하로 변할 수 있다. 상기 샘플의 피크 면적을 상기 표준 곡선에 대해 플롯팅하여 상기 화합물의 용해도를 획득한다.

[1446] 용해도 값을  $\mu\text{M}$  또는  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 보고한다.

#### 실시예 3.3 마이크로솜 안정성

[1448] DMSO 중의 화합물의 10 mM 모액을 105 mM 포스페이트 완충제 pH 7.0 중에서 1,668 배 희석한다. 상기 화합물 희석액 중 50  $\mu\text{L}$ 를 2 개의 96 분석 플레이트에 옮기고(즉, 시점 0 분에 대한 하나(T0 플레이트) 및 시점 30 분에 대한 하나(T30 플레이트) 37 °C에서 예온시킨다.

[1449] 0 시간 기준 샘플(T0 플레이트)에서, 100  $\mu\text{L}$  MeOH(1:1)를 상기 웰에 가한다. 이어서 각각의 분석 플레이트(T0 및 T30 분)에서, 50  $\mu\text{L}$ 의 마이크로솜 혼합물을 가한다.

[1450] 최종 반응 농도는 3  $\mu\text{M}$  화합물, 0.5  $\text{mg}/\text{mL}$  마이크로솜, 0.4 U/ $\text{mL}$  GDPDH, 3.3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3.3 mM 글루코스-6-포스페이트 및 1.3 mM NaDP<sup>+</sup>이다.

[1451] 상기 T30 플레이트를 37 °C, 300 rpm에서 배양하고 배양 30 분 후에 반응을 MeOH(1:1)로 정지시킨다. 상기 샘플들을 혼합하고, 원심분리시키고 상등액을 LC-MS/MS(어플라이드 바이오시스템스로부터 API2000) 상에서 분석을 위해 수확한다.

[1452] 상기 샘플을 0.5  $\text{mL}$ /분의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중 0.1% 품산이고 용매 B는 메탄올 중 0.1% 품산이다. 상기 샘플을 펄스윗 5 C18 2.0  $\text{mm}$  컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다. 0 시간째에 모 화합물로부터

터의 피크 면적을 100% 남은 것으로 간주한다. 30 분 배양 후 남은 백분율을 0 시간으로부터 계산한다. 완충제 중의 최종 시험 농도의 화합물의 용해도를 현미경에 의해 조사하고 결과를 또한 보고한다.

#### [1453] 실시예 3.4 간세포 안정성

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

#### [1455] 실시예 3.5 혈장 단백질 결합(평형 투석)

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

삽입물을 갖는 피어스 레드 디바이스(Pierce Red Device) 플레이트(써모사이언티픽(ThermoScientific))를 제조하고 완충제 챔버 중의  $450 \mu\text{l}$ 의 PBS 및 혈장 챔버 중의  $300 \mu\text{l}$ 의 상기 첨가된 혈장을 충전한다. 상기 플레이트를  $100 \text{ rpm}$ 에서 진탕시키면서  $37^\circ\text{C}$ 에서 4 시간 동안 배양한다. 배양 후에,  $120 \mu\text{l}$ 의 상기 두 챔버를 모두 96-웰 환저, PP 딥웰 플레이트(Nunc) 중의  $480 \mu\text{l}$ 의 메탄올로 끓이고 알루미늄 호일 뚜껑으로 밀봉한다. 상기 샘플들을 혼합하고  $1400 \text{ rcf}$ ,  $4^\circ\text{C}$ 에서 30 분간 바로 원심분리시키고 상등액을 LC-MS/MS(어플라이드 바이오시스템스로부터 API2000) 상에서 분석을 위해 96 v 바닥 PP 플레이트(그레이너, 651201)로 끓긴다.

[1458] 상기 샘플을  $0.5 \text{ mL}/\text{분}$ 의 유량으로 LC-MS/MS 상에서 분석한다. 용매 A는 수중  $0.1\%$  품산이고 용매 B는 메탄올 중  $0.1\%$  품산이다. 상기 샘플을 펠스윗 5 C18 2.0  $\text{mm}$  컬럼(배리안) 상에서 양이온 분무 하에 실행시킨다. 용매 구배는 1.4 분의 총 실행 시간을 가지며 10% B에서부터 100% B까지의 범위이다.

[1459] 상기 완충제 챔버 및 혈장 챔버 중의 화합물로부터의 피크 면적을 100% 화합물인 것으로 간주한다. 혈장에 결합된 백분율은 이를 결과로부터 유도되며 이를 혈장에 결합된 백분율로서 보고한다.

[1460] PBS 중의 최종 시험 농도의 상기 화합물의 용해도를, 침전의 관찰 여부를 나타내는 현미경에 의해 조사한다.

#### [1461] 실시예 3.6 Caco2 투과성

[1462] 양방향 Caco-2 분석을 하기에 개시하는 바와 같이 수행한다. Caco-2 세포를 유리피언 콜렉션 오브 셀 컬쳐(ECACC, cat 86010202)로부터 수득하고 이를 24-웰 트랜스웰 플레이트(코닝, 세포 생육 면적:  $0.33 \text{ cm}^2$ , 맴브레인 기공 크기:  $0.4 \mu\text{M}$ , 맴브레인 직경:  $6.5 \text{ mm}$ )에서 21 일 세포 배양 후에 사용한다.

[1463]  $2 \times 10^5$  세포/웰을 DMEM + GlutaMAX(상표)-I + 1% NEAA + 10% FBS(FetalClone II) + 1% Pen/Strep으로 이루어진 도말 배지에 시팅한다. 상기 배지를 매 2 내지 3일마다 교환한다.

[1464] 시험 및 비교 화합물(프로프라놀ول 및 로다민 123 또는 빈블라스틴, 모두 시그마로부터 구입하였다)을  $25 \text{ mM}$  HEPES( $\text{pH } 7.4$ )를 함유하는 행크의 균형 염 용액 중에서 제조하고 이를 0.25%의 최종 DMSO 농도로,  $10 \mu\text{M}$ 의 농도에서 상기 트랜스웰 플레이트 조립체의 정점( $125 \mu\text{l}$ ) 또는 측지( $600 \mu\text{l}$ ) 챔버에 가한다.

[1465]  $50 \mu\text{M}$  루시퍼 엘로우(시그마)를 모든 웰 중의 공여 완충제에 가하여 루시퍼 엘로우 침투를 모니터함으로써 세포 층의 통합성을 평가한다. 루시퍼 엘로우(LY)는 친지성 장벽을 자유롭게 투과할 수 없으므로, 높은 정도의 LY 운반은 상기 세포층의 불량한 통합성을 가리킨다.

[1466]  $150 \text{ rpm}$ 에서 케도 진탕기에서 진탕시키면서  $37^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 배양 후에,  $70 \mu\text{l}$ 의 분액을 상기 정점(A) 및 기부(B) 챔버로부터 취하여 96 웰 플레이트 중에 분석 내부 표준( $0.5 \mu\text{M}$  카바마제핀)을 함유하는  $100 \mu\text{l}$ 의 50:50 아세토나이트릴:수 용액에 가한다.

[1467] 루시퍼 엘로우를 측지 및 정점쪽으로부터의 액체  $150 \mu\text{l}$ 를 함유하는 깨끗한 96 웰 플레이트 중의 스펙트라맥스

제미니(Spectramax Gemini) XS(Ex 426 nm 및 Em 538 nm)로 측정한다.

[1468] 상기 샘플들 중의 화합물의 농도를 고성능 액체-크로마토그래피/질량 분광학(LC-MS/MS)에 의해 측정한다.

[1469] 결보기 투과성( $P_{app}$ ) 값을 하기의 관계식으로부터 계산한다:

$$P_{app} = [\text{화합물}]_{\text{수용체 최종}} \times V_{\text{수용체}} / ([\text{화합물}]_{\text{공여체 초기}} \times V_{\text{공여체}}) / T_{inc} \times V_{\text{공여체}} / \text{표면적} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

[1471]  $V$  = 챔버 부피

[1472]  $T_{inc}$  = 배양 시간.

[1473] 표면적 = 0.33 cm<sup>2</sup>

[1474] 상기 정점 세포 표면으로부터 활성 유출의 지표로서 유출비를  $P_{app,B} > A / P_{app,A} > B$ 의 비를 사용하여 계산한다.

[1475] 하기의 분석 허용 기준을 사용한다:

$$\text{프로프라놀롤: } P_{app}(A > B) \geq 20 ( \times 10^{-6} \text{ cm/s} )$$

[1477] 로다민 123 또는 빈블라스틴:  $P_{app}(A > B) \geq 5 ( \times 10^{-6} \text{ cm/s} )$ , 유출비  $\geq 5$ .

[1478] 루시퍼 엘로우 투과성:  $\leq 100 \text{ nm/s}$

### 실시예 3.7 QT 연장에 대한 책임

[1480] QT 연장에 대한 가능성을 hERG 매뉴얼 패치 클램프 분석에서 평가한다.

#### 3.7.1 통상적인 전-세포 패치-클램프

[1482] 전-세포 패치-클램프 기록을 펠스 v8.77 소프트웨어(HEKA)에 의해 조절되는 EPC10 증폭기를 사용하여 수행한다. 일련의 내성은 전형적으로 10 MΩ 미만이며 60% 초과까지 보상되고, 기록은 누출 공제되지 않는다. 전극은 GC150TF 피펫 유리(Harvard)로부터 제작된다.

[1483] 외부욕 용액은 135 mM NaCl, 5 mM KC1, 1.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM 글루코스, 10 mM HEPES, pH 7.4를 함유한다.

[1484] 내부 패치 피펫 용액은 100 mM K글루코네이트, 20 mM KC1, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM Na<sub>2</sub>ATP, 2 mM 글루타치온, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7.2를 함유한다.

[1485] 약물을 바이올로직(Biologic) MEV-9/EVH-9 신속 관류 시스템을 사용하여 관류시킨다.

[1486] 모든 기록을 hERG 채널을 안정하게 발현하는 HEK293 세포 상에서 수행한다. 세포를 2 개의 백금 막대(Goodfellow)를 사용하여 기록 챔버에 고정된 12 mm 둥근 커버슬립(저면 글래스(German glass), 벨코) 상에서 배양한다. hERG 전류는 활성화 펠스를 사용하여 1000 ms 동안 +40 mV 까지 유발시킨 다음 2000 ms 동안 꼬리 전류 펠스로 -50 mV 까지 유발시키고, 유지 전위는 -80 mV이다. 펠스를 매 20 초마다 적용시키고 모든 실험을 실온에서 수행한다.

#### 3.7.2 데이터 분석

[1488] IC<sub>50</sub> 값을 시험된 각 화합물에 대해 계산한다. 전혈 분석에서 매뉴얼 hERG 패치 클램프 중의 IC<sub>50</sub>과 결합되지 않은 IC<sub>50</sub> 간의 배수 차이를 계산한다.

[1489] 농도 반응 곡선에 대해서, 피크 테일 전류 진폭을 -50 mV까지의 전압 단계 동안 측정한다. 농도-반응 데이터의 곡선-맞춤을 하기 식을 사용하여 수행한다:

$$y = a + [(b-a) / (1 + 10^{((\log c - x)d)} )]$$

[1491] 상기에서, a는 최소 반응이고, b는 최대 반응이고, d는 힐 기울기이며, 상기 식을 사용하여 IC<sub>50</sub>(이 때 y는 50이 고 c는 IC<sub>50</sub> 값이다) 및 IC<sub>20</sub>(이 때 y는 20이고 c는 IC<sub>20</sub> 값이다)을 모두 계산할 수 있다. 그래프패드(등록상표) 프리즘(등록상표)(그래프패드(등록상표) 소프트웨어 인코포레이티드) 소프트웨어를 모든 곡선 맞춤에 사용한다.

100 배 이상의 차이는 QT 연장에 대한 낮은 가능성을 가리킨다.

[1492] **실시예 3.8 약동학 연구**

[1493] 3.8.1 래트에서 단일 용량 약동학 연구

화합물들을 정맥 내 경로의 경우 PEG200/생리식염수 혼합물 중에서 및 경구 경로의 경우 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90 v/v) 중에서 제형화한다. 시험 화합물을 수컷 스프래그-다우리 래트에게 5 내지 10 mg/kg으로 단일 식도 위관영양으로서 경구 투여하고 1 mg/kg으로 미정맥을 통해 일시주사로서 정맥 내 투여한다. 각각의 그룹은 3 마리의 래트로 이루어진다. 혈액 샘플을 캐뉼라를 삽입한 래트를 사용하여 경정맥을 통해서 또는 응고방지제로서 리튬 헤파린을 사용하여 후안와 공동에서 하기 범위의 시점에서 채혈한다: 0.05 내지 8 시간(정맥 내 경로), 및 0.25 내지 6 또는 24 시간(경구 경로). 전혈 샘플을 10 분간 5000 rpm에서 원심분리하고 생성되는 혈장 샘플을 분석시까지 -20 °C에서 보관한다.

[1495] 3.8.2 래트에서 수회 용량 약동학 연구

화합물들을 경구 경로의 경우 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90 v/v) 중에서 제형화한다. 시험 화합물을 수컷 스프래그-다우리 래트에게 14일 동안 30 또는 300 mg/kg으로 매일 식도 위관영양으로서 경구 투여한다. 각각의 그룹은 3 마리의 래트로 이루어진다. 혈액 샘플을 응고방지제로서 리튬 헤파린을 사용하여 미정맥을 통해 1, 7 및 14일째에 하기 범위의 시점에서 채혈한다: 0.25, 1, 4, 8 및 24 시간. 전혈 샘플을 10 분간 5000 rpm에서 원심분리하고 생성되는 혈장 샘플을 분석시까지 -20 °C에서 보관한다.

[1497] 3.8.3 혈장 중 화합물 수준의 정량분석

각 시험 화합물의 혈장 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 측정하며, 여기에서 질량 분광계는 양 또는 음의 전기분무 방식으로 작동한다.

[1499] 3.8.4 약동학적 매개변수들의 측정

약동학적 매개변수들을 윈놀린(Winnonlin)(등록상표)(파사이트(Pharsight)(등록상표), 미국 소재)을 사용하여 계산한다.

[1501] **실시예 3.9 7-일 래트 독성 연구**

시험 화합물을 사용하는 7-일 경구 독성 연구를, 100, 300 및 1000 mg/kg/일의 1일 용량으로, 위관영양에 의해, 10 ml/kg/일의 일정한 투여량-부피로, 스프래그-다우리 수컷 래트에서 수행하여 그의 독성 가능성 및 독성동태학을 평가한다.

[1503] 상기 시험 화합물을 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90, v/v) 중에서 제형화한다. 각각의 그룹은 독성동태학을 위해서 6 마리의 주 수컷 래트뿐만 아니라 3 마리의 위성 동물을 포함한다. 단지 PEG400/0.5% 메틸셀룰로스(10/90, v/v) 중에서, 동일한 회수, 투여량 부피로, 동일한 투여 경로에 의해 네 번째 그룹을 제공하며, 이는 비히클 대조군으로서 작용한다.

[1504] 본 연구의 목표는 부작용이 확인되지 않는 최저 용량을 측정하는 것이다(관찰 가능한 부작용 수준 없음 - NOAEL).

[1505] **실시예 3.10 CD11b 전혈 분석**

[1506] G 단백질-결합된 수용체 43(GPR43) 발현은 다형핵 백혈구(PMN) 및 정제된 호중구에서 입증되었다(문헌[Le Pouls et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489]; [Brown et al., 2003, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319]; [Stoddart et al., 2008, Pharmacological Reviews, 60, 405-417]).

[1507] 따라서 GPR43에 대한 작용물질 또는 길항물질의 효과를 호중구의 표면에서 CD11b 발현 수준에 의해 측정된 호중구 활성화에 대해 분석한다.

[1508] 인간 혈액을 인간 지원자(동의를 구하였음)로부터 산-시트레이트-텍스트로스(ACD) 진공튜브(vacutube) 중에서 정맥첨자에 의해 채혈하고, 잘 혼합하고 가능한 한 바로, 늦어도 채혈 후 90 분 이내에, 처리한다.

[1509] 혈액을 RPMI1640 중에서 1/1 희석한다. 희석된 혈액을 DMSO 용액 중의 화합물, 또는 DMSO(최대 0.3%의 DMSO), 및 20 µg/ml의 사이토칼라신 B, TNF알파 2 ng/ml로 동시에 처리한다. 혈액을 37 °C에서 15 분간 진탕 없이 배

양한다. 이어서 GPR43 작용물질(나트륨 아세테이트)을 혈액에 가한다. 혈액을 서서히 혼합하고 진탕 없이 37 °C에서 30 분간 배양한다.

[1510] CD45, CD66b 및 CD11b 마커의 호중구 표면 발현을 유식 세포측정에 의해 측정한다. 항체의 불특정 결합을 2  $\mu$ g /샘플의 통상적인 마우스 IgG(인비트로젠, 카탈로그 번호 10400C)의 첨가 및 암실에서 +4 °C에서 10 분간의 배양에 의해 차단시켰다. 이어서 2  $\mu$ l의 CD45 V450 항체(ref. 560367, BD 바이오사이언스(Biosciences)), 2.5  $\mu$ l의 CD11b APC 마우스 항-인간 CD11b/Mac-1 항체(활성화 에피토프; ref 17-0113-42, e바이오사이언스) 및 10  $\mu$ l의 CD66b FITC 항체(ref. 555724, BD 바이오사이언스)를 동시에 혈액에 가하고 샘플들을 암실에서 +4 °C에서 30 분간 배양하였다. 적혈구를 용해시키고 샘플을 RBC 용해 완충제(BD FACS(상표) 용해 용액 10X, 카탈로그 번호 349202의 1x 용액, BD 파미겐(Pharmigen))의 첨가에 의해 고정시키고 암실에서 실온에서 10 분간 배양한다. 세포를 +4 °C에서 10 분간 550 g에서 원심분리하고, PBS로 1 회 세척한다(+4 °C에서 5 분간 550 g). 상기 세포를 저온 300  $\mu$ l 세척/염색 완충제(PBS + 2% FBS) 중에 재현탁하고, 폴리스타이렌 5 ml 튜브로 옮기고, FACScan/CytekDev XDP8 및 플로우조 콜렉터(FlowJo Collector)의 플로우조 V7.6 소프트웨어로 분석할 때까지 빛을 차단하여 얼음 상에 두었다. 호중구를 거르고 FSC 및 SSC 매개변수를 사용하여 형태학적 특징 및 CD45high+CD66bhigh+CD11b(AE)+세포로서 면역표현형에 따라 선택한다. CD11b 활성화 에피토프의 세포 발현을 MFI 단위(평균 형광 강도)의 측정에 의해 측정한다.

[1511] 본 명세서에 인용된, 비제한적으로 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 공보들은, 각각의 개별적인 공보가 마치 완전히 개시된 것처럼 본 발명에 참고로 인용됨을 구체적이고 개별적으로 가리키는 바와 같이 본 발명에 참고로 인용된다.

[1512] 상기 명세로부터, 본 발명의 조성물 및 방법에 있어서 다양한 변화 및 변형들이 당해 분야의 숙련가들에게 떠오를 것이다. 첨부된 청구의 범위의 범위 내에 있는 모든 상기와 같은 변형들을 본 발명에 포함하고자 한다.

[1513] 다양한 화합물들의 차별적인 세포 침투 능력과 같은 인자들이 시험관 내 생화학에서 화합물의 활성과 세포 분석 간의 불일치에 기여할 수도 있음을 물론이다.

[1514] 본 출원에 제공되고 나타낸 바와 같은 본 발명 화합물들의 화학 명칭들 중 적어도 일부는 상업적으로 입수할 수 있는 화학물질 명명 소프트웨어 프로그램의 사용에 의해 자동화된 토대로 발생될 수 있으며 독립적으로 입증되지는 않았다. 이러한 기능을 수행하는 전형적인 프로그램은 오픈 아이 소프트웨어 인코포레이티드(Open Eye Software, Inc.)에 의해 판매되는 렉시켐(Lexichem) 명명 도구 및 MDL, Inc.에 의해 판매되는 오토놈(Autonom) 소프트웨어 도구를 포함한다. 상기 나타낸 화학물질 명칭 및 도시된 구조가 상이한 경우에, 상기 도시된 구조는 억제될 것이다.

[1515] 본 발명에 나타낸 화학적 구조는 켐드로우(ChemDraw)(등록상표) 또는 ISIS(등록상표)/DRAW를 사용하여 제조되었다. 본 발명의 구조에서 탄소, 산소 또는 질소 원자 상에 존재하는 임의의 개방 원자는 수소 원자의 존재를 가리킨다. 키랄 중심이 상기 구조 중에 존재하고 특이적인 입체 화학을 상기 키랄 중심에 대해 나타내지 않은 경우, 상기 키랄 구조와 관련된 2 개의 거울상이성체가 모두 상기 구조에 의해 포함된다.