(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0096026
(43) 공개일자 2023년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7017551
(22) 출원일자(국제) 2021년10월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/000710
(87) 국제공개번호 WO 2022/084741
국제공개일자 2022년04월28일
(30) 우선권주장
63/104,979 2020년10월23일 미국(US)

(71) 출원인
일동제약(주)
서울특별시 서초구 바우뫼로27길 2 (양재동, 일동제약주식회사)
(72) 발명자
이명재
경기도 화성시 삼성1로1길 20
오창목
경기도 화성시 삼성1로1길 20
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

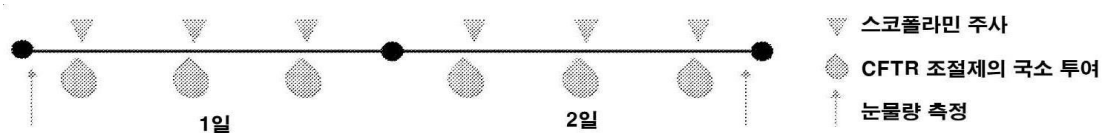
전체 청구항 수 : 총 80 항

(54) 발명의 명칭 **CFTR 조절제 화합물, 그의 조성물 및 용도**

(57) 요 약

CFTR 조절제 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 본 개시내용은 또한 PDE4 억제 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 또한 CFTR을 조절하기 위한 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법, 눈 질환 또는 장애를 치료하는 방법 및 CFTR 관련 적응증을 치료하는 방법이 제공된다. 본 개시내용은 또한 PDE4를 억제하고, 염증성 질환 또는 장애를 치료하고, 다른 PDE4 관련 적응증을 치료하기 위해 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한 상기 화합물 및 조성물의 제조 방법, 및 상기 화합물의 합성 전구체가 제공된다.

대 표 도



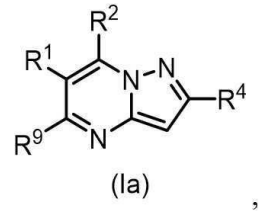
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
(72) 발명자
임다미
경기도 화성시 삼성1로1길 20
김경아
경기도 화성시 삼성1로1길 20
이설희
경기도 화성시 삼성1로1길 20
정일지
경기도 화성시 삼성1로1길 20
류재은
경기도 화성시 삼성1로1길 20
이주연
경기도 화성시 삼성1로1길 20
전예린
경기도 화성시 삼성1로1길 20
권진선
경기도 화성시 삼성1로1길 20
손태익
경기도 화성시 삼성1로1길 20
김건희
경기도 화성시 삼성1로1길 20
김정호
경기도 화성시 삼성1로1길 20
윤종민
경기도 화성시 삼성1로1길 20
이진희
경기도 화성시 삼성1로1길 20
윤홍철
경기도 화성시 삼성1로1길 20
이정우
경기도 화성시 삼성1로1길 20
박준태
경기도 화성시 삼성1로1길 20
안경미
경기도 화성시 삼성1로1길 20

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (Ia)의 화합물:



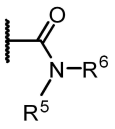
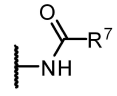
(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체, 여기서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택됨.

청구항 2

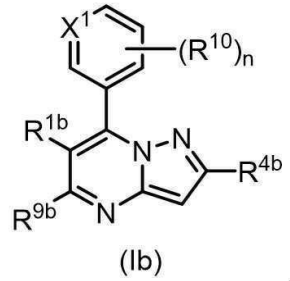
청구항 1에 있어서, R^2는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 아릴 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, R^2는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 화합물이 화학식 (Ib)인 화합물:



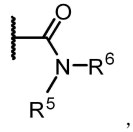
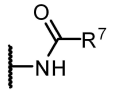
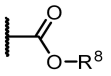
(Ib)

,

여기서:

X^1은 $CR^{10'}$ 또는 N이고;

R^{1b}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^{4b}는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^5및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

R^{9b}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되고; 및

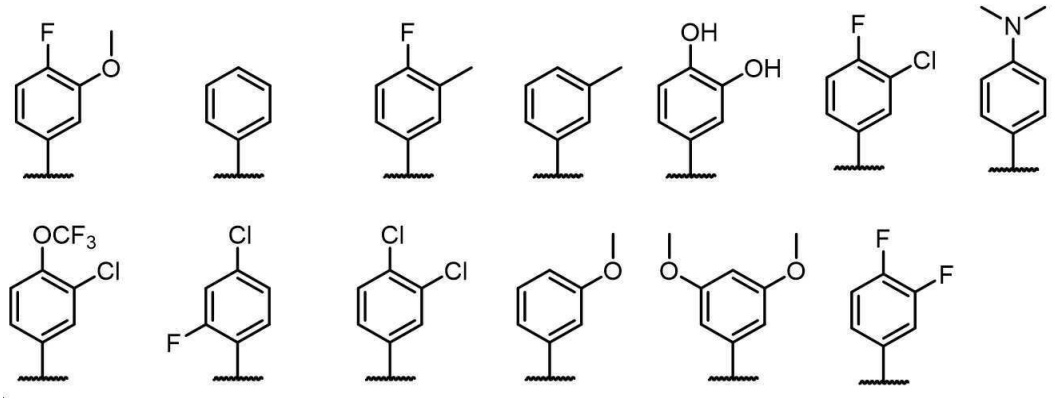
n은 0 내지 4임.

청구항 5

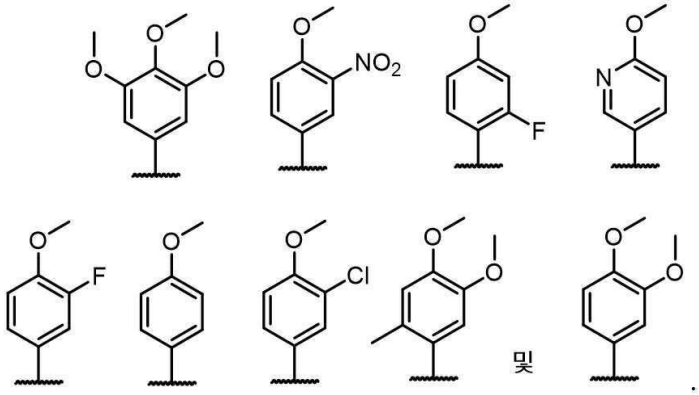
청구항 4에 있어서, 각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 독립적으로 H, OH, CH_3, CF_3, OCF_3, OCH_3, NO_2, F, 및 Cl, 및 디메틸아민으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

청구항 3-5 중 어느 하나에 있어서, R^2는 다음에서 선택되는 화합물:

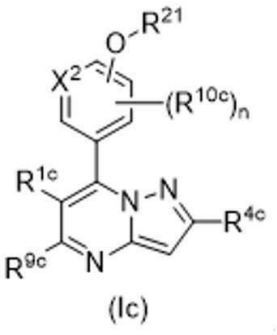


및



청구항 7

청구항 5 또는 6에 있어서, 화합물은 화학식 (Ic)인 화합물:



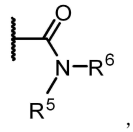
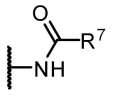
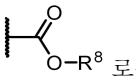
(Ic)

여기서:

X^2는 $CR^{10c'}$ 또는 N이고;

R^{21}은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되며;

R^{1c}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^{4c}는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클으로부터 독립적으로 선택거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

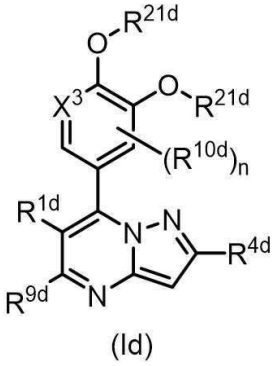
R^{9c}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

각각의 R^{10c} 및 $R^{10c'}$는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; 및

n은 0 내지 3임.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Id)인 화합물:



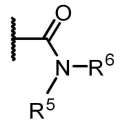
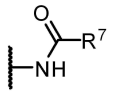
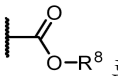
(Id)

,

여기서: X^3은 $CR^{10d'}$ 또는 N이고;

각각의 R^{21d}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되며;

R^{1d}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^{4d}는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

R^{9d}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

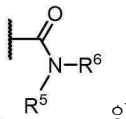
각각의 R^{10d} 및 $R^{10d'}$는 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되고; 및

n은 0 내지 2임.

청구항 9

청구항 7 또는 8에 있어서, R^{21}, 또는 R^{21d}는 메틸인 화합물.

청구항 10

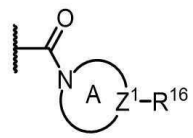
청구항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는  인 화합물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클을 제공하는 화합물.

청구항 12

청구항 10 또는 11에 있어서, R^4는 하기 구조이고



여기서:

고리 A는 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클이고;

Z^1은 CR^{14} 또는 N이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클에서 선택되고; 및

R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

R^{22a}, R^{22b}, 및 R^{22c}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되고; 및

R^{50} 및 R^{60}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{50} 및 R^{60}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하는, 화합물.

청구항 13

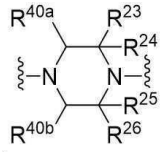
청구항 12에 있어서, A 고리가 피페리딘인 경우, R^{16}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 적어도 하나의 사이클릭 그룹을 포함하는 화합물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, A 고리는 임의로 치환된 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘인 화합물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 A 고리는 하기 구조이고:



여기서:

R^{23}-R^{26}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는

R^{23}-R^{24} 및 R^{25}-R^{26} 중 하나 또는 둘 다 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 카보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 및

R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

R^{23}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; 및

R^{24}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H인 화합물.

청구항 17

청구항 15에 있어서, R^{23}, R^{25}, 및 R^{40b} 중 2개는 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{23}, R^{25}, 및 R^{40b} 중 다른 하나는 H이고; 및

R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H인, 화합물.

청구항 18

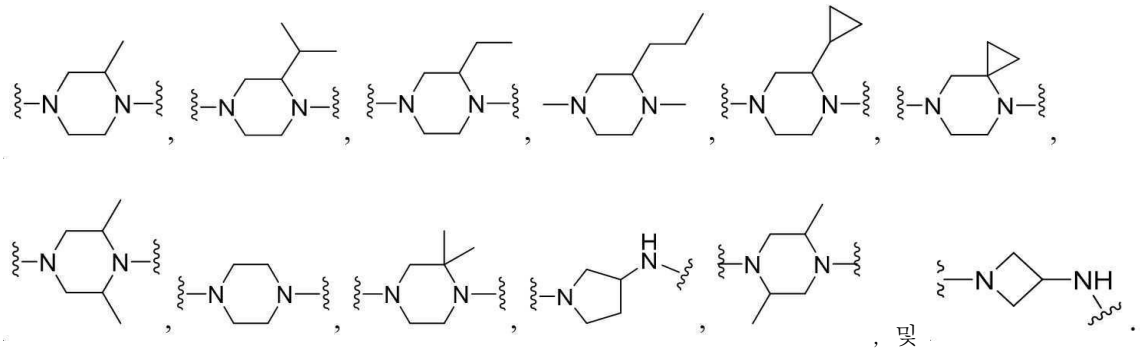
청구항 15에 있어서,

R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 카보사이클을 형성하거나 R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; 및

R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H인, 화합물.

청구항 19

청구항 14 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 A 고리는 하기로부터 선택되는 화합물:

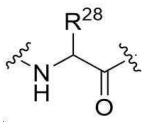


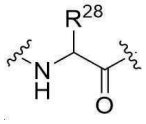
청구항 20

청구항 12-19 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은 하기 구조이고:

$-(R^{110})_nR^{210}$

여기서:

각각의 R^{110}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  , $-C(O)(R^{110a})n^1$, $-C(O)O(R^{110b})n^2$, $-S(O)(R^{110c})n^3$, $-SO_2(R^{110d})n^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^5$에서 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{110a}-R^{110e}는 각각 독립적으로 임의로 치환

된 (C_1-C_6)알킬,  이고; R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

n-n^5는 각각 독립적으로 0 내지 3이고; 및

R^{210}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 화합물.

청구항 21

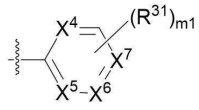
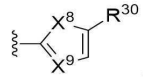
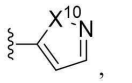
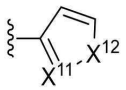
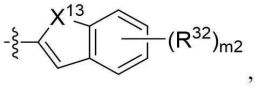
청구항 20에 있어서,

R^{110}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 -SO_2-로부터 선택되고; 및

R^{210}은 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

청구항 20 또는 21에 있어서, R^{210}은 하기로부터 선택되고:

 ,  ,  ,  , 및  ,

여기서:

X^4-X^7, X^9, 및 X^{11} 은 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고;

X^8, X^{10}, X^{12} 및 X^{13}은 각각 독립적으로 S, O 및 NR^{29}로부터 선택되고;

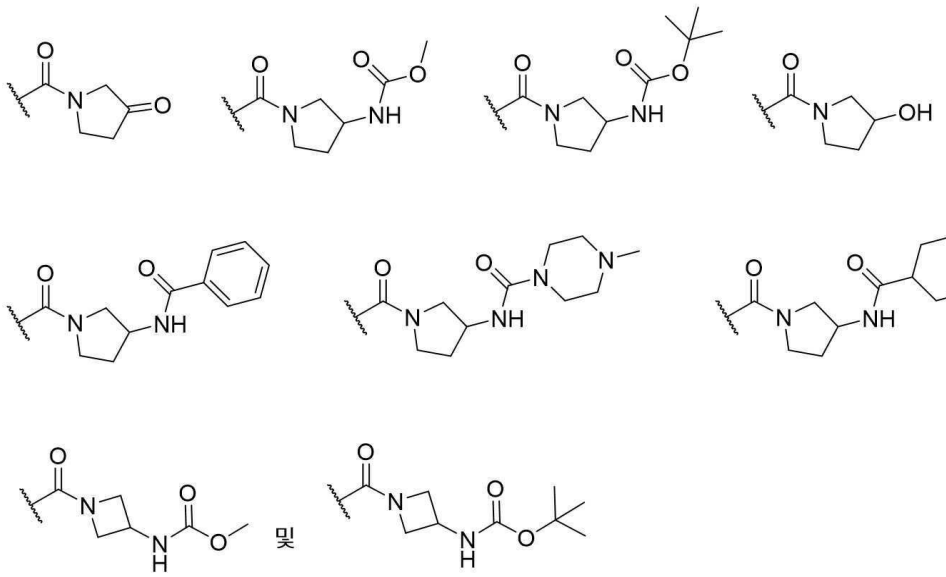
R^{29}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

R^{30}-R^{32}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

m^1-m^2는 각각 독립적으로 0~5인, 화합물.

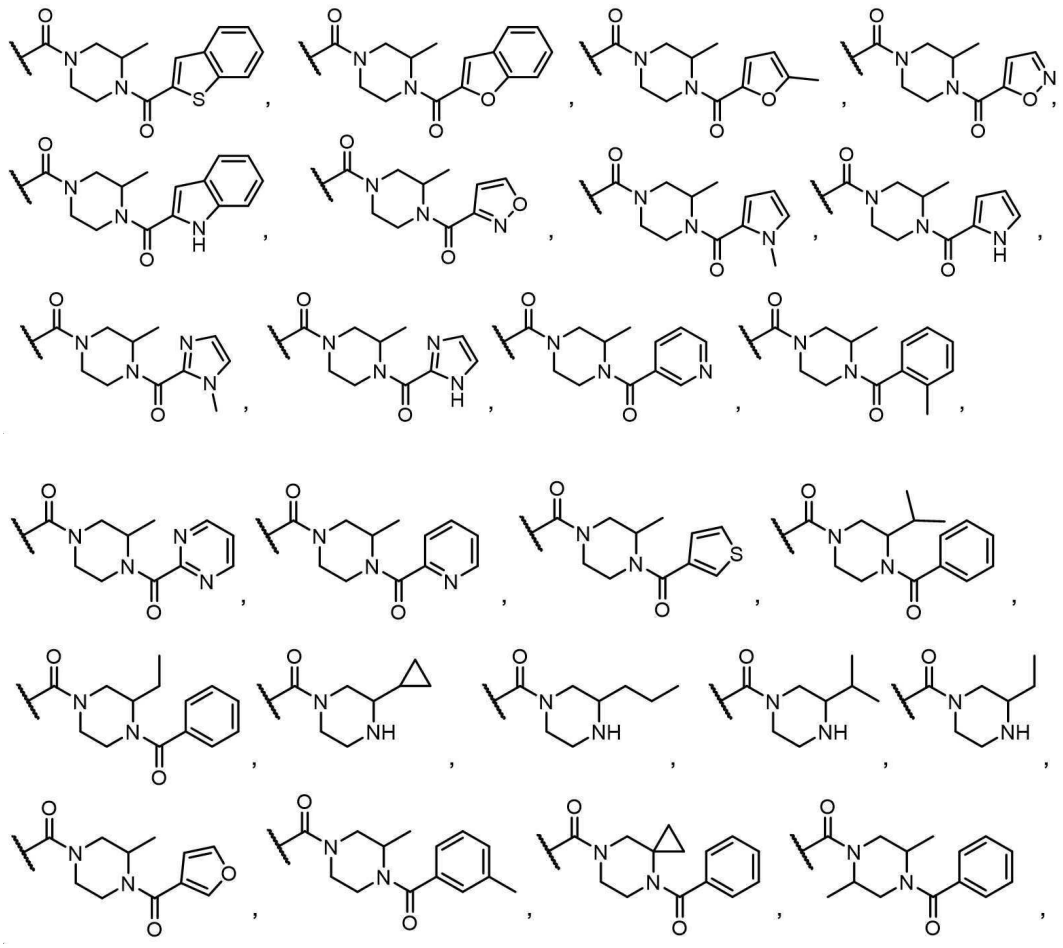
청구항 23

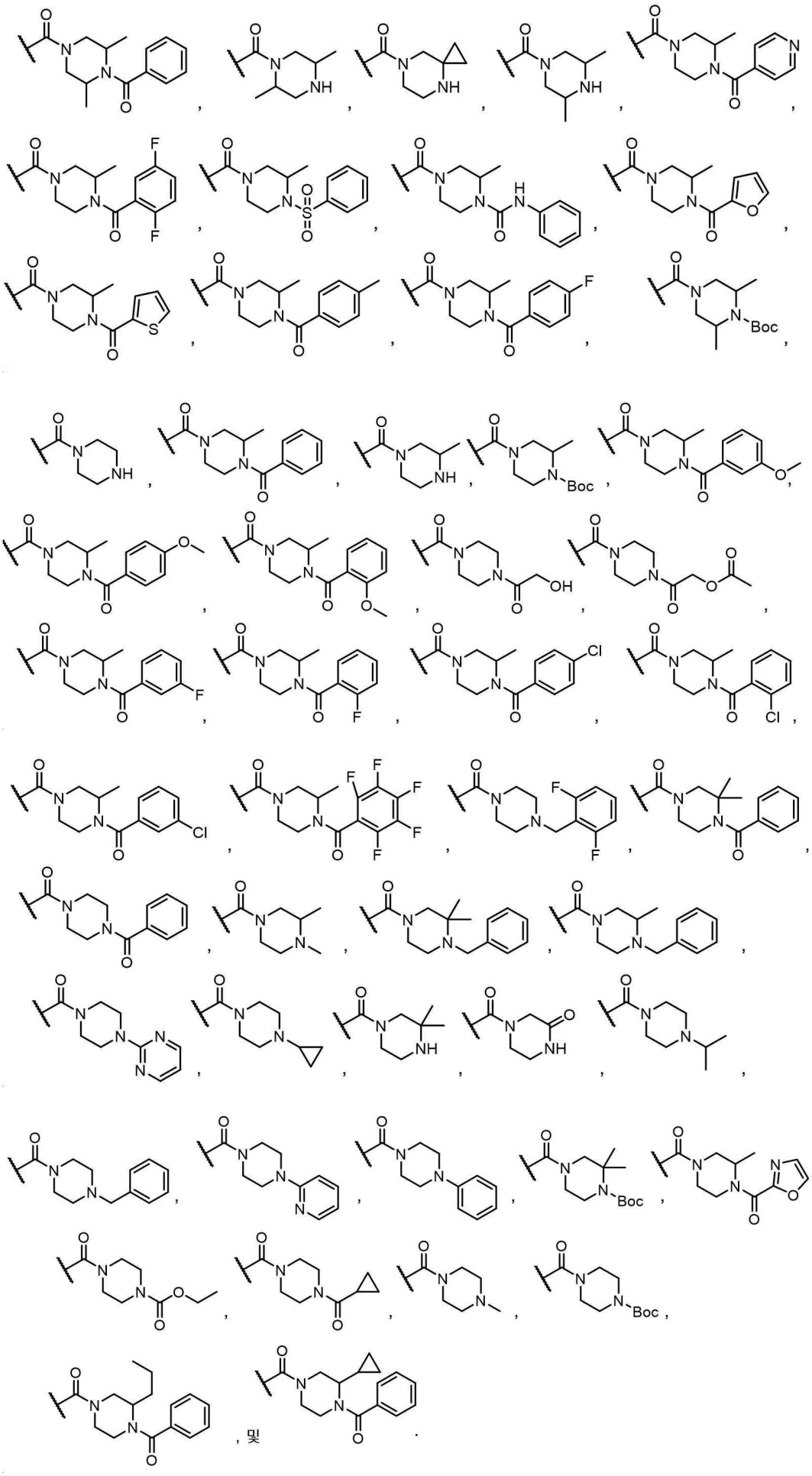
청구항 12에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는 하기로부터 선택되는 화합물:



청구항 24

청구항 12에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는 하기 구조인 화합물:

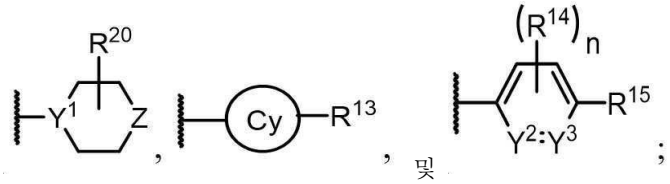




, 및 .

청구항 25

청구항 10에 있어서, R^5는 H 또는 Me이고, R^6은 하기 구조로부터 선택되며:



, , 및 ;

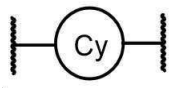
여기서: Y^1, Y^2 및 Y^3은 CR^{14} 및 N으로부터 독립적으로 선택되며;

Z는 O, S, CHR^{11} 및 NR^{12}에서 선택되며;

n은 0 내지 4이고;

R^{11}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c}, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클에서 선택되고;

R^{12}는 H, NH_2, 할로겐, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e}, $C(O)NR^5R^6$, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬로부터 선택되고;



는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클로부터 선택되고;

R^{13}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2f}, $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, $NHC(O)R^2$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, CO_2R^2, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

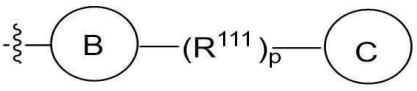
R^{15}는 H, 할로겐, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j}, $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$ CO_2R^{2m}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

R^{20}은 H, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

R^{2a}-R^{2m}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 및 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의 치환기는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되는, 화합물.

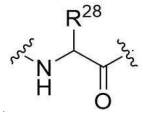
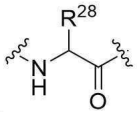
청구항 26

청구항 25에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되고:



여기서:

고리 B 및 고리 C는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

각각의 R^{111}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  , $-C(O)(R^{111a})p^1$, $-C(O)O(R^{111b})p^2$, $-S(O)(R^{111c})p^3$, $-SO_2(R^{111d})p^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$로부터 선택되고; 여기서 R^{111a}-R^{111e}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  이고;

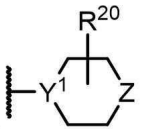
R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; 및

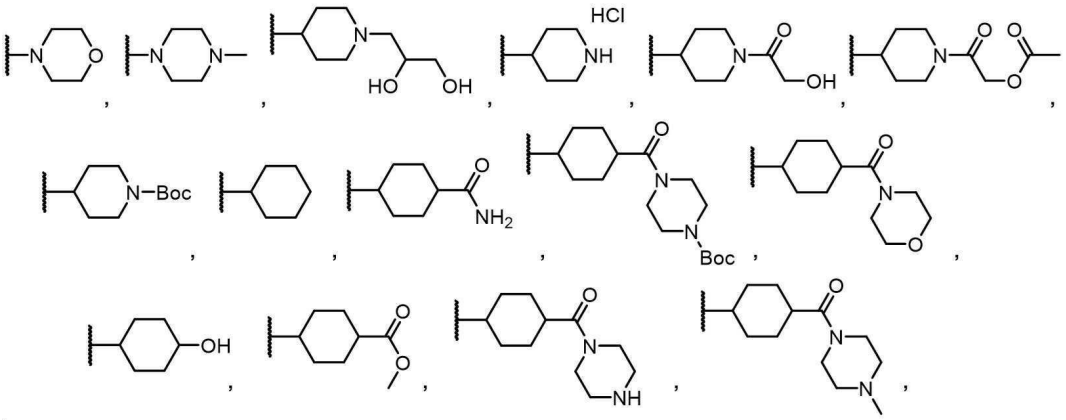
p-p^5는 각각 독립적으로 0 내지 3인, 화합물.

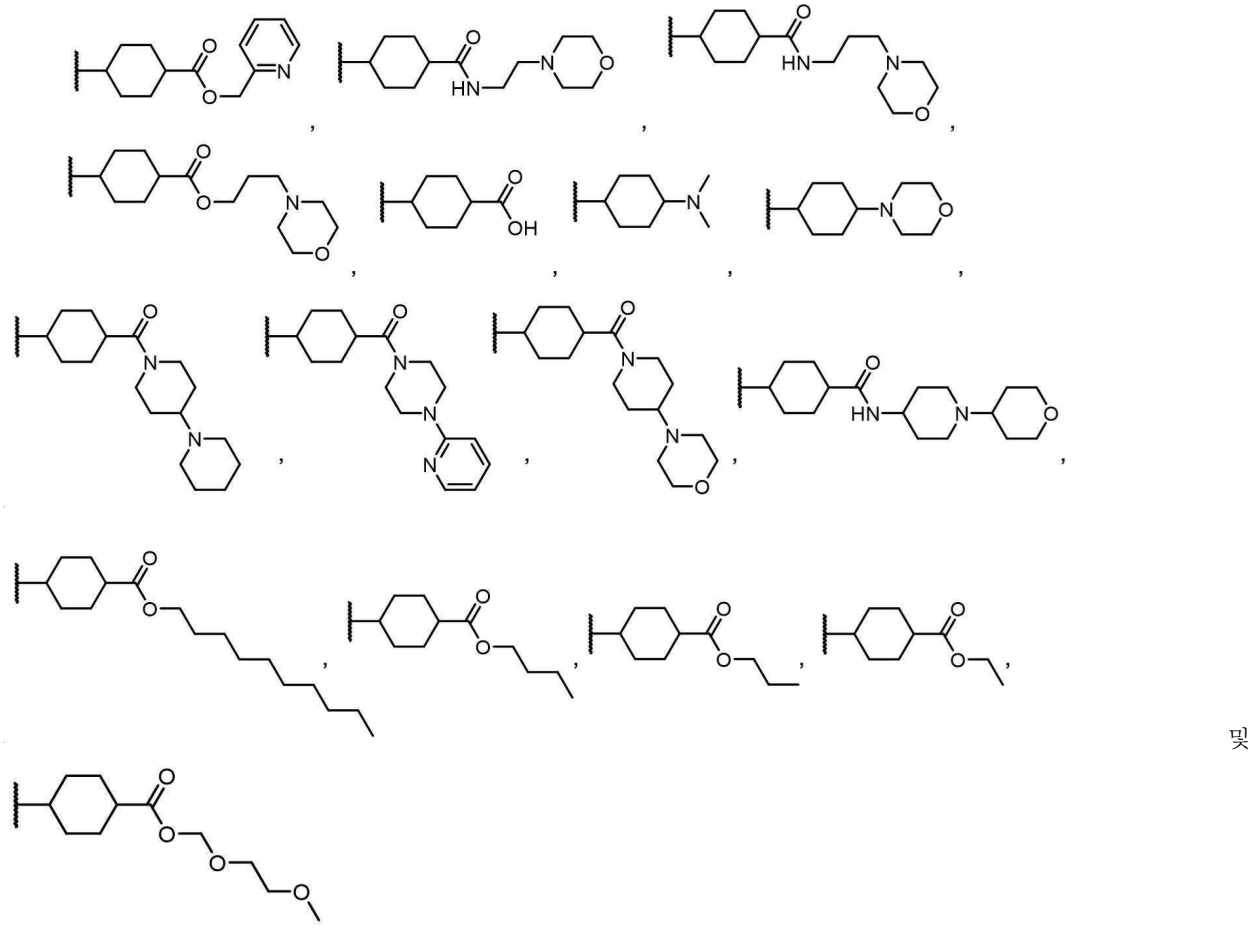
청구항 27

청구항 26에 있어서, B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 다는 임의로 치환된 피페라진인 화합물.

청구항 28

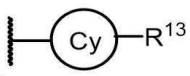
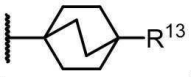
청구항 26에 있어서, R^6은  이고, 하기로부터 선택되는 화합물.





및

청구항 29

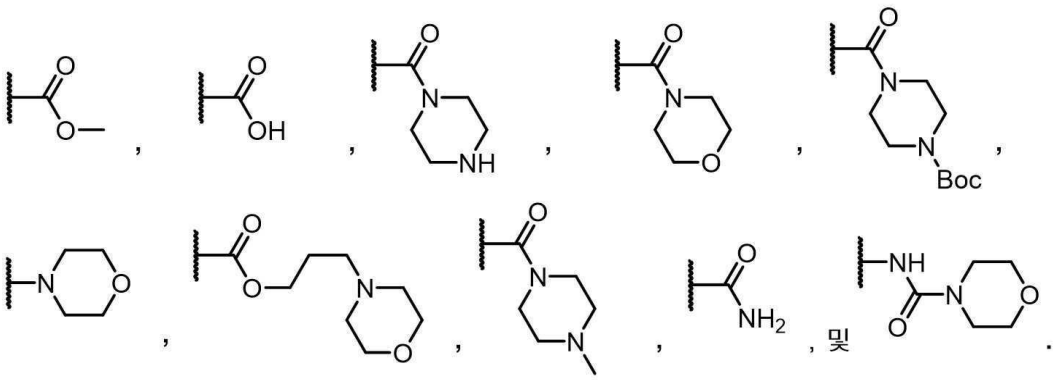
청구항 25에 있어서, R^6은  이고,  , 및  로부터 선택되는 화합물.

청구항 30

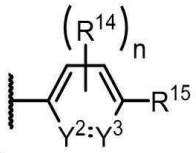
청구항 29에 있어서, R^{13}은 $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, $C(O)R^{41d}$, $C(O)NH_2$, 헤테로사이클(예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 모르폴린-3-온)이고, 여기서 R^{41a}-R^{41d}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 모르폴린-3-온), 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 31

청구항 29 또는 30에 있어서, R^{13}은 하기로부터 선택되는 화합물.



청구항 32

청구항 25에 있어서, R^{6}은  인 화합물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, Y^{2} 및 Y^{3}은 각각 CR^{14}인 화합물.

청구항 34

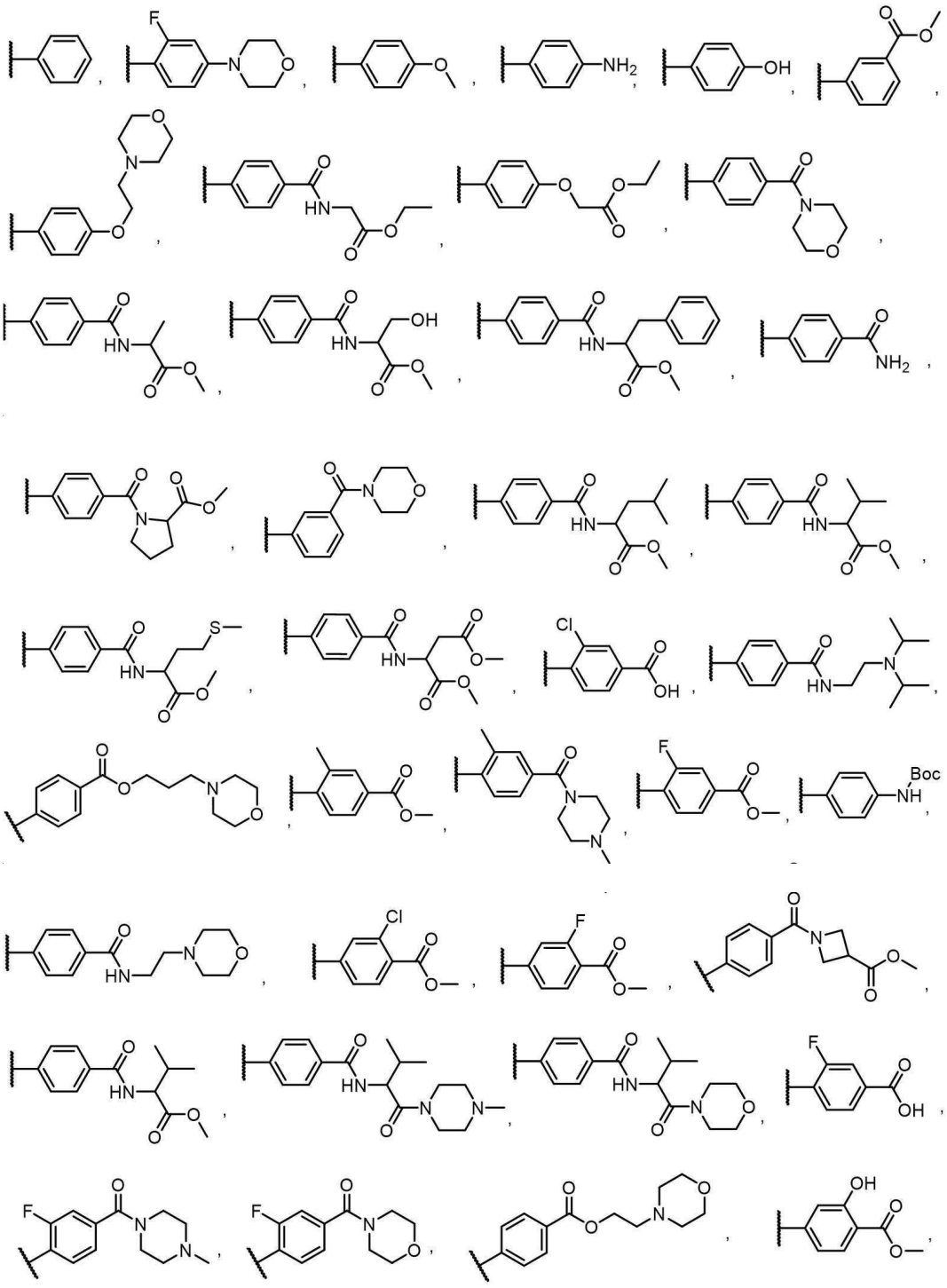
청구항 32 또는 33에 있어서,

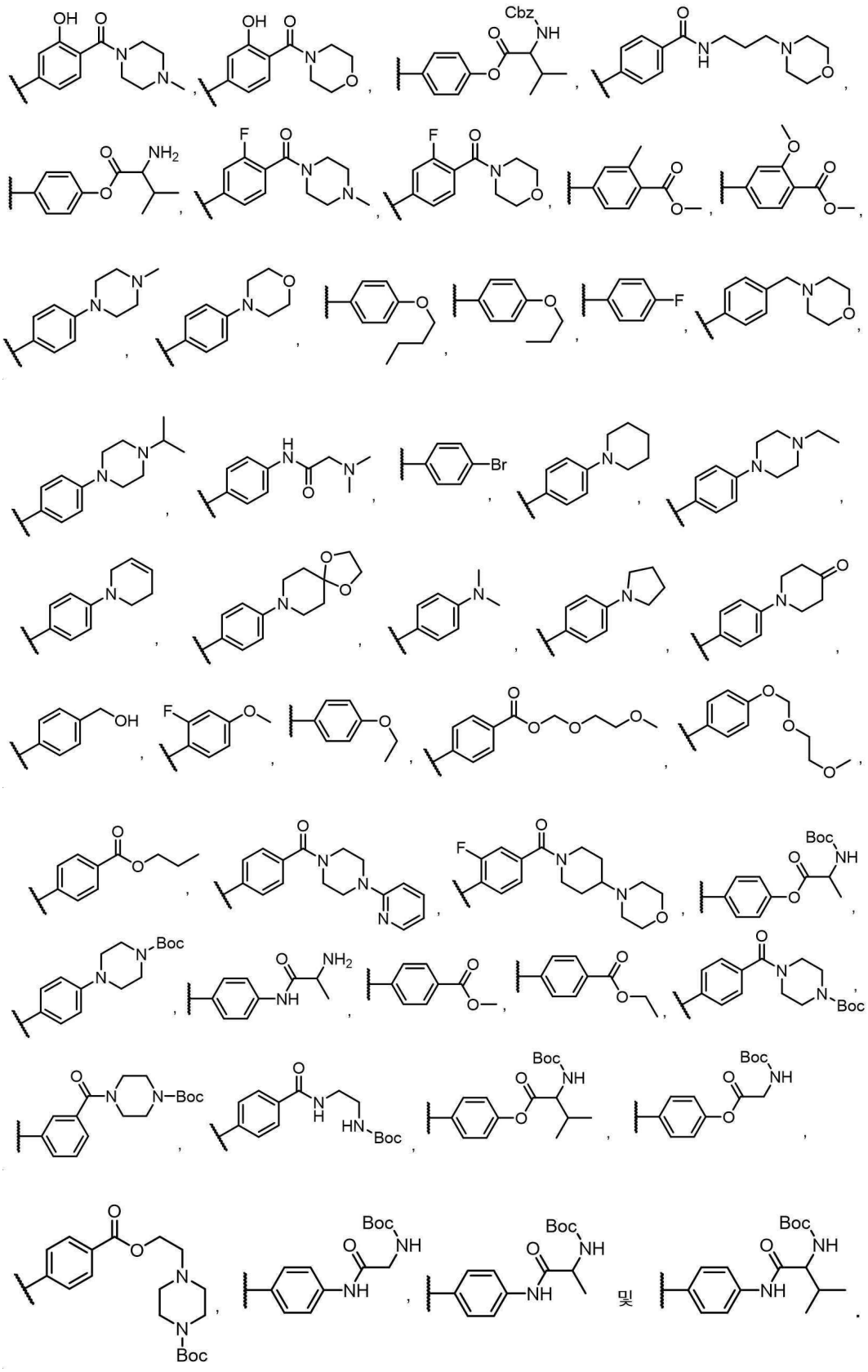
각각의 R^{14}는 독립적으로 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고; 및

R^{15}는 H, 할로겐, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} 또는 $-OR^{42e}$로부터 선택되고, 여기서 R^{42a} 내지 R^{42g}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클, 및 아미노산으로부터 선택되는 화합물.

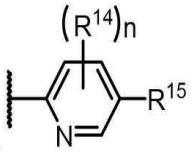
청구항 35

청구항 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.



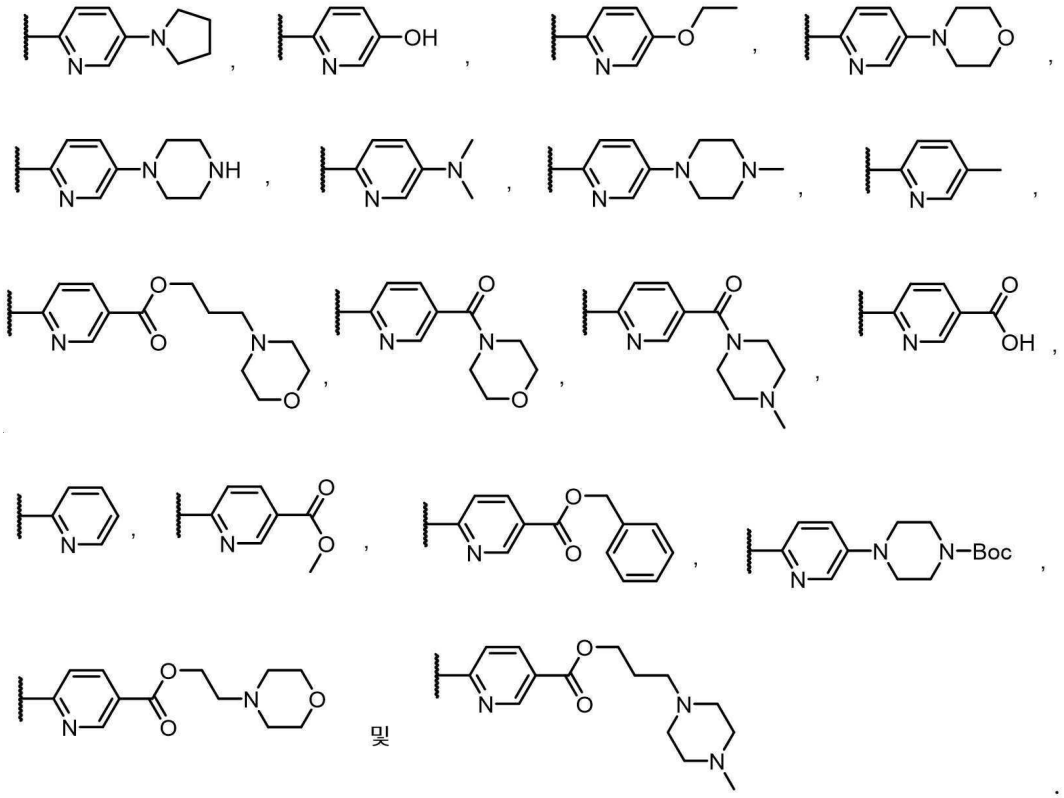


청구항 36

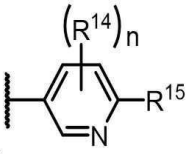
청구항 25에 있어서, R^6은  이고 n은 0 내지 3인 화합물.

청구항 37

청구항 36에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.

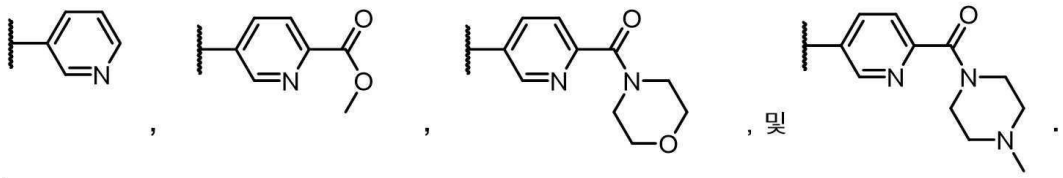


청구항 38

청구항 25에 있어서, R^6은  이고 n은 0 내지 3인 화합물.

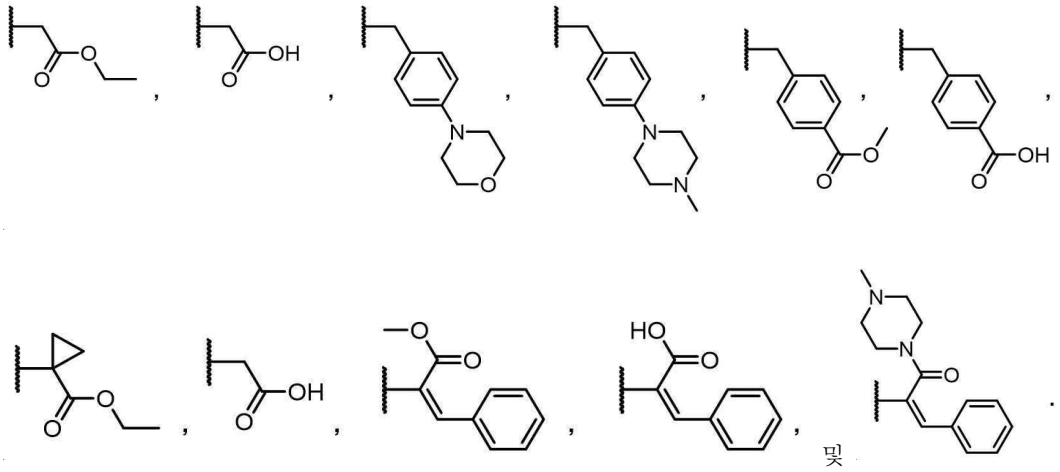
청구항 39

청구항 38에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.



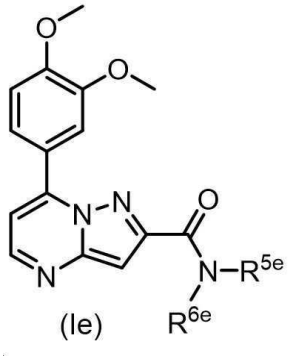
청구항 40

청구항 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, R^5는 H 또는 Me이고, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.



청구항 41

청구항 1-40 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ie)인 화합물:



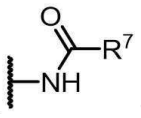
(Ie)

여기서:

R^{5e} 및 R^{6e}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{5e} 및 R^{6e}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성함.

청구항 42

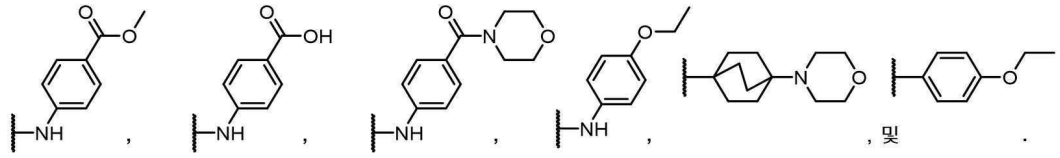
청구항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는  인 화합물.

청구항 43

청구항 42에 있어서, R^7은 임의로 치환된 N-아닐리노, 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 바이사이클릭 카보사이클로부터 선택되는 화합물.

청구항 44

청구항 42에 있어서, R^7은 하기로부터 선택되는 화합물.



청구항 45

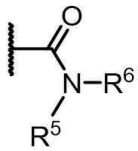
청구항 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 1의 화합물인 화합물.

청구항 46

청구항 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 2의 화합물이 아닌 화합물.

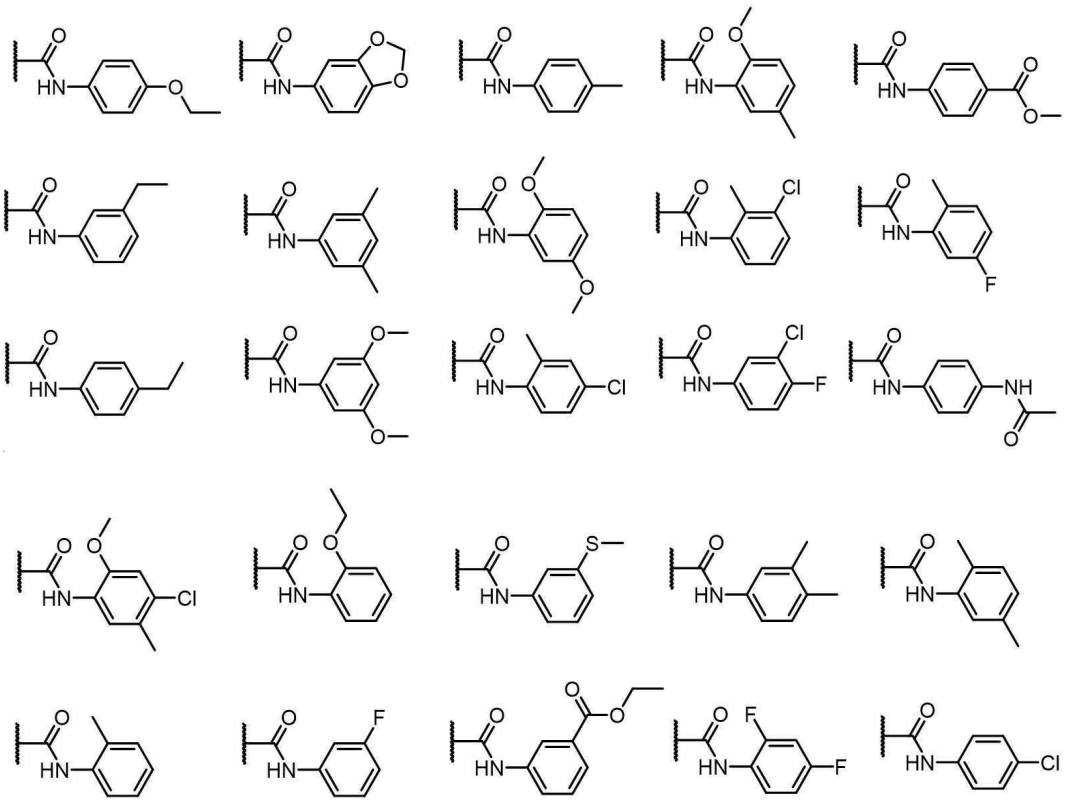
청구항 47

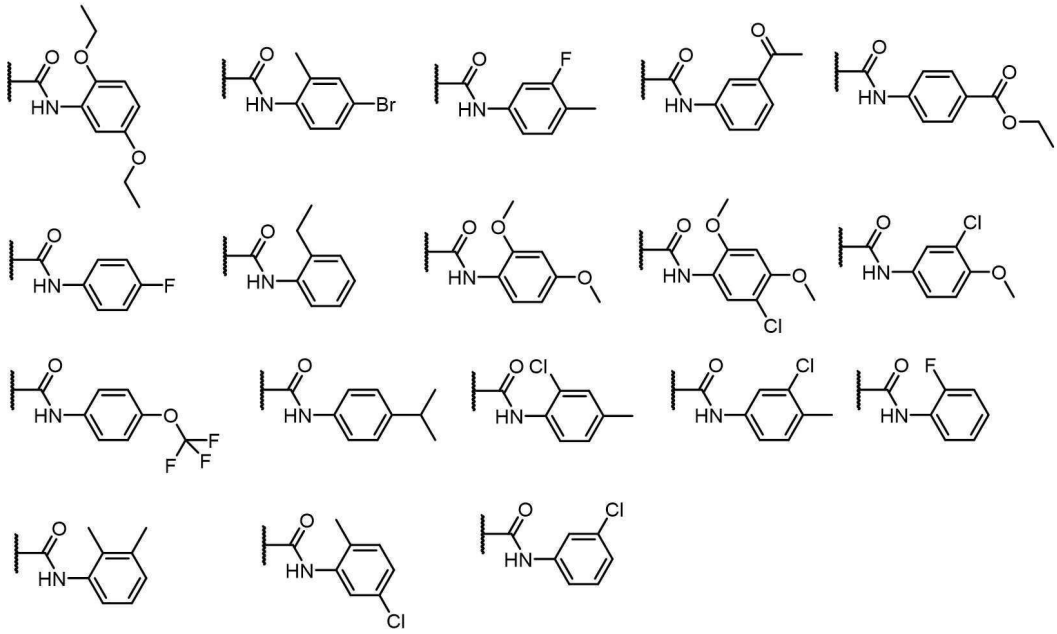
청구항 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서,



R^1 및 R^9가 H이고, R^4는 이고, R^5는 H이고, R^6은 임의로 치환된 아릴일 때; R^2는 4-플루오로-페닐, p-톨루엔, 3,5-디클로로-페닐 또는 페닐이 아니며; 또는

R^1 및 R^9가 H이고 R^4가 다음 중 하나일 때:

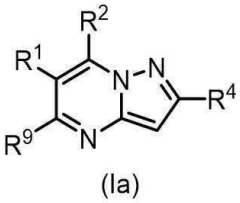




R^2는 3,4-디메톡시-페닐이 아닌, 화합물.

청구항 48

치료학적 유효량의 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체; 및

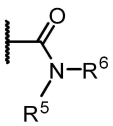
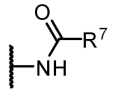
약학적으로 허용되는 첨가제를

포함하는 약학 조성물이며,

상기 화학식 (Ia)에서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알

킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택된, 약학 조성물.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 청구항 2 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인, 약학 조성물.

청구항 50

청구항 48 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 안과용 조성물이고, 생리학적으로 적합한 안과용 비히클을 포함하는 약학 조성물.

청구항 51

청구항 48 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 수용액인 약학 조성물.

청구항 52

낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 조절하는데 사용하기 위한 화합물로서, 상기 화합물은 청구항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물.

청구항 53

CFTR을 조절하기 위한 용도의 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 청구항 48 내지 51 중 어느 하나에 따른 약학 조성물.

청구항 54

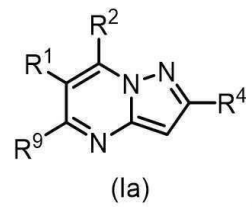
포스포디에스테라아제 4(PDE4)를 억제하는데 사용하기 위한 화합물로서, 상기 화합물은 청구항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물.

청구항 55

PDE4를 저해하기 위한 용도의 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 청구항 48 내지 51 중 어느 하나에 따른 약학 조성물.

청구항 56

CFTR을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 CFTR을 조절하기 위한 유효량의 화합물과 샘플 또는 생물학적 시스템을 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



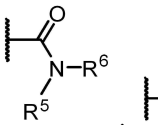
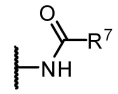
(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이고, 여기서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

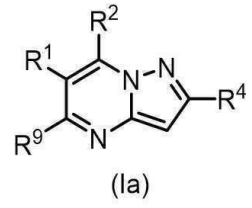
R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택되는, 방법.

청구항 57

PDE4를 억제하는 방법으로서, PDE4를 억제하기 위한 유효량의 PDE 억제 화합물과 샘플 또는 생물학적 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



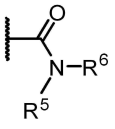
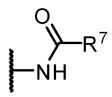
(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이고, 여기서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택되는, 방법.

청구항 58

청구항 56 또는 57에 있어서, 샘플이 시험관내인 방법.

청구항 59

청구항 56 또는 57에 있어서, 생물학적 시스템이 생체 내에 있는 방법.

청구항 60

개체의 눈에 치료학적 유효량의 청구항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 치료학적 유효량의 청구항 50에 따른 안과용 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 안구 건조증을 치료하는 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 안구 건조증을 앓고 있는 개체를 식별하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 62

청구항 60에 있어서, 안구 건조증과 관련된 근본적인 질병 또는 상태를 식별하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

청구항 60에 있어서, 상기 안구 건조증은 건성각결막염, 노화-관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창(ocular cicatrical pemphigoid), 각막손상, 감염, 라일리데이 증후군, 선천성 눈물결핍증(congenital alacrima), 영양장애 또는 결핍, 약리학적 부작용, 콘택트렌즈 과민증, 선 및 조직 파괴를 초래하는 눈의 스트레스, 자가면역질환, 면역결핍질환, 눈을 깜박일 수 없는 혼수상태 환자, 또는 스모그, 연기, 지나치게 건조한 공기, 공기 중 미립자의 환경 노출, 눈물 결핍, 눈물샘관 폐쇄, 마이봄샘 오일 결핍, 눈꺼풀 개구 장애 및 안구 표면 질환(OSD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 또는 상태로 야기된 것인 방법.

청구항 64

청구항 60에 있어서, 상기 안구 건조증은 건성각결막염, 노화 관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창, 각막 손상, 라일리데이 증후군, 또는 선천성 눈물결핍증인 방법.

청구항 65

청구항 60에 있어서, 상기 안구 건조증은 영양 장애 또는 결핍, 콘택트 렌즈 과민증, 자가 면역 장애, 면역 결핍 장애, 눈을 깜박일 수 없는 혼수 상태 환자, 또는 스모그, 연기, 지나치게 건조한 공기 또는 공기 중 미립자에 대한 환경적 노출에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 66

청구항 60 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안구 건조 증상이 투여 후 개체에서 감소되거나 완화되는 방법.

청구항 67

청구항 66에 있어서, 하나 이상의 안구 건조증 증상은 건조함, 화끈거림, 안구 가려움증, 광선 공포증, 이물감 및 모래감으로부터 선택되는 방법.

청구항 68

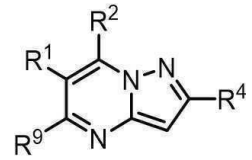
청구항 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 투여 후 눈에서 천연 눈물막의 회복을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

청구항 60 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 안과용 조성물이 눈에 국소적으로 투여되는 방법.

청구항 70

개체에게 치료학적 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



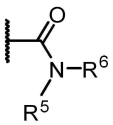
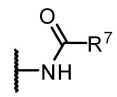
(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이고, 여기서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택되는, 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 개체가 염증성 질환을 앓는 방법.

청구항 72

청구항 70 또는 71에 있어서, 상기 염증성 질환은 만성 염증성 질환인 방법.

청구항 73

청구항 70 또는 71에 있어서, 상기 염증성 질환이 급성 염증성 질환인 방법.

청구항 74

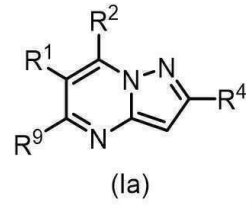
청구항 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 염증성 질환은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 염증성 기도 질환, 건선, 건선 장애, 아토피성 피부염, 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 신경 염증 및 결막염으로부터 선택되는 방법.

청구항 75

청구항 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 염증성 질환이 염증성 피부 질환인 방법.

청구항 76

개체에게 치료학적 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CFTR-관련 적응증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



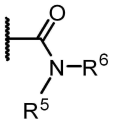
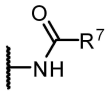
(Ia)

,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이고, 여기서:

R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

R^9는 H 및 할로겐에서 선택되는, 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, CFTR-관련 적응증은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 기관지염, 기관지확장증, 체강 질병, 변비, 담즙 울체성 간 질환, 만성 비부비동염 및 간 손상으로부터 선택되는 방법.

청구항 78

청구항 56 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체는 청구항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 것인 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인 방법.

청구항 80

청구항 78에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 10월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 63/104,979의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문이 참조에 의해 여기에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)는 *CFTR* 유전자에 의해 암호화된 막 단백질이며 세포막을 가로질러 염소 이온을 전도하는 ABC 수송체(transporter)-클래스 이온 채널 단백질을 암호화한다. CFTR 유전자의 특정 돌연변이는 염소 이온 채널 기능에 부정적인 영향을 미쳐, 폐 및 췌장과 같은 많은 기관에서 상피 유체 수송의 조절장애(dysregulation)를 일으켜 낭포성 섬유증을 유발할 수 있다. 또한, 야생형 CFTR 단백질은 직접적인 활성화 메커니즘에 의해 조절될 수 있지만, 부적절한 활성화는

콜레라와 같은 분비성 설사로 이어질 수 있다.

[0004] 야생형 CFTR의 활성제(activator)는 변비 및 안구 건조증의 전분비(prosecretory) 요법 및 간, 췌장 및 기도의 장애에 대한 임상 적응 용도로 관심 받고 있다. CFTR 억제제는 특정 분비성 설사 및 다낭성 신장 질환을 치료하는 데 관심 받고 있다.

[0005] 포스포디에스테라제 4(Phosphodiesterase 4, PDE4)는 다양한 전염증성 및 항염증성 매개체(mediator)를 제어하는 세포내 메신저인 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 가수분해를 담당하는 주요 효소이다. 증가된 세포내 cAMP 수준은 PDE4의 억제로 인해 발생할 수 있으며, 면역 세포의 모집 및 전염증성 매개체의 방출을 차단하여 상당한 항염증 효과를 나타낸다. 수지상 세포, T 세포, 대식세포 및 단핵구와 같은 조혈 세포는 PDE4에 의해 제어된다.

발명의 내용

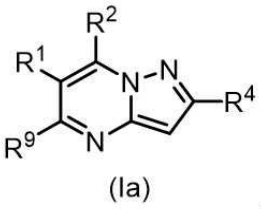
해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] **발명의 요약**

[0007] 본 발명은 CFTR 조절제 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 CFTR을 조절하기 위한 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법, 눈 질환 또는 장애를 치료하는 방법, 및 CFTR 관련 적응증을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 PDE4 억제 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 PDE4 억제제 화합물은 표적 CFTR을 활성화할 수 있는 항염증 화합물이다. 본 개시내용은 또한 PDE4를 억제하고, 염증성 질환 또는 장애를 치료하고, PDE4-관련 적응증을 치료하기 위해 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 또한 상기 화합물 및 조성물의 제조 방법, 및 상기 화합물의 합성 전구체가 제공된다.

[0008] 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



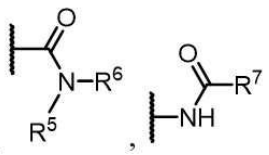
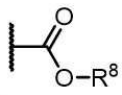
(Ia)

[0009] ,

[0010] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체를 제공하며, 여기에서:

[0011] R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0012] R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

[0013] R^4는  , , 및  로부터 선택되고;

[0014] R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된

헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0015] 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0016] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0017] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

[0018] R^9는 H 및 할로겐에서 선택된다.

[0019] 제2 측면에서, 본 개시내용은 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 첨가제(excipient)를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 안과용(ophthalmic) 조성물이다.

[0020] 제3 측면에서, 본 개시내용은 표적 CFTR을 포함하는 샘플 또는 생물학적 시스템을 유효량의 CFTR 조절 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함하는, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 조절하는 방법을 제공한다.

[0021] 제4 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 CFTR 조절 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)), 또는 본 명세서에 기재된 안과용 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)의 화합물을 포함하는 조성물)을 개체에게 투여하는, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 활성화하는 방법을 제공한다.

[0022] 제5 측면에서, 본 개시내용은 PDE4를 저해하기 위하여 표적 PDE4를 포함하는 샘플 또는 생물학적 시스템을 유효량의 PDE4 억제 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체와 접촉시키는 것을 포함하는, PDE4를 저해하는 방법을 제공한다.

[0023] 제6 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 및/또는 안과용 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)의 화합물을 포함하는 조성물)을 개체(대상체)의 눈에 투여하는 것을 포함하는 안구 건조증 또는 CFTR-관련 적응증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안구 건조증을 치료하는 방법은 안구 건조증을 앓고 있는 개체를 식별하거나, 또는 안구 건조증과 관련된 기저 질환 또는 상태를 식별하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 안구 건조증 또는 증상, 또는 CFTR 관련 적응증을 갖는 인간 개체일 수 있다.

[0024] 제7 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 PDE4 억제 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)- (Ie)의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체, 또는 이를 포함하는 약학 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 또는 PDE4-관련 적응증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체는 염증성 질환 또는 PDE4-관련 적응증을 갖는 인간 개체일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 본 발명의 앞선 사상들 및 다른 특징, 측면 및 이점은 다음의 설명 및 첨부 도면과 관련하여 더 잘 이해될 것이다.

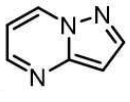
도 1은 마우스 눈물량 감소에 대한 생체내 연구의 연구 스케줄을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] **발명의 상세한 설명**

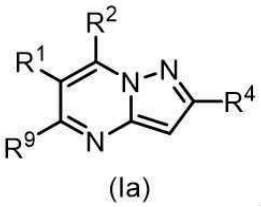
[0027] **1. CFTR 조절제 및/또는 PDE4 억제제 화합물들**

[0028] 상기 요약한 바와 같이, 본 개시내용은 CFTR을 조절하는데 사용하기 위한 화합물 및 조성물을 제공한다. 또한 PDE4를 억제하기 위한 화합물 및 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 CFTR 조절 및/또는 PDE4 억제 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 PDE4 억제제 화합물은 표적 CFTR을 활성화할 수 있는 항염증 화합물이다.

[0029] 상기 화합물은 피라졸로[1,5-a]피리미딘()의 융합된 바이사이클릭 코어 구조를 포함할 수 있다.

[0030] 본 개시내용의 화합물에서, 피라졸로[1,5-a]피리미딘 코어를 함유하는 화합물은 코어 구조의 2번 위치에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클 치환기로, 코어 구조의 5번 위치에서 할로겐으로, 코어 구조의 6번 위치에서 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시 치환체로, 및 코어 구조의 7번 위치에서 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 치환될 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 다양한 실시양태에서, 코어 구조의 하나 이상의 위치에서 임의로 치환된 치환기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 이러한 치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘 코어 구조를 갖는 화합물은 바람직한 CFTR 조절 및 PDE4 억제 활성을 가질 수 있고 다양한 적용에서 용도를 찾을 수 있다.

[0031] 따라서, 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (Ia)의 화합물:



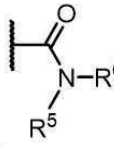
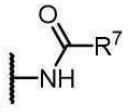
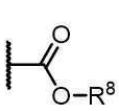
(Ia)

[0032] ,

[0033] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체를 제공하며, 여기에서:

[0034] R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0035] R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

[0036] R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

[0037] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0038] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

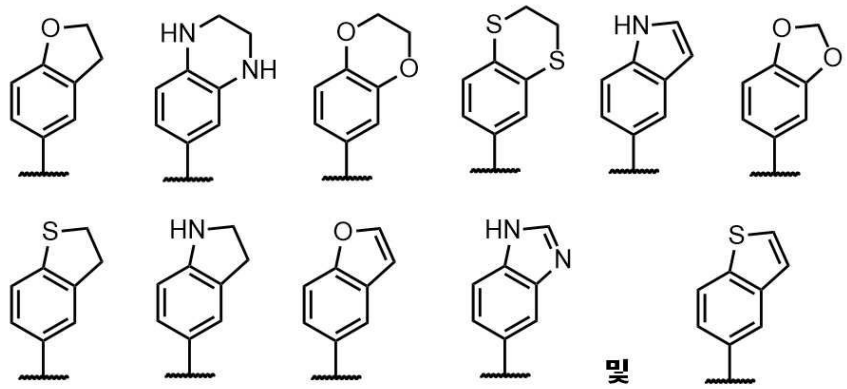
[0039] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

[0040] R^9는 H 및 할로겐에서 선택된다.

[0041] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^2는 치환된 아릴이다. 특정 경우에, R^2는 모노-치환된 아릴이다. 특정 경우에, R^2는 이치환된 아릴이다. 특정 경우에, R^2는 삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴 또는 삼치환된 아릴의 치환기들은 서로 인접해 있다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 2,3-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 3,4-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 4,5-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 5,6-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 2,4-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 2,5-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 2,6-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 3,5-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 3,6-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 이치환된 아릴은 4,6-이치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,3,4-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 3,4,5-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 4,5,6-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,3,5-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,3,6-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,4,5-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,4,6-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 2,5,6-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 3,4,6-삼치환된 아릴이다. 특정 경우에, 삼치환된 아릴은 3,5,6-삼치환된 아릴이다.

[0042] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 푸라닐(예를 들어, 2-푸라닐) 및 임의로 치환된 티오펜(예를 들어, 2-티오페닐(2-thiopheneyl))으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R^2는 임의로 치환된 벤조 융합된 헤테로사이클이다.

[0043] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^2는

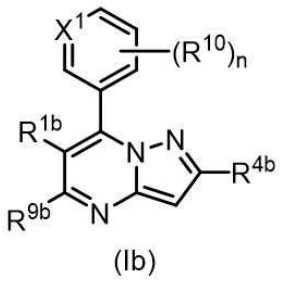


[0044] 로부터 선택되는 헤테로사이클이다.

[0045] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^2는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 페닐 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^2는 3-치환된 페닐이다. 특정 경우에, R^2는 4-치환된 페닐이다. 특정 경우에, R^2는 이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐의 치환기들은 서로 인접해 있다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 2,3-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 3,4-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 4,5-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 5,6-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 2,4-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 2,5-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 2,6-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 3,5-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 3,6-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, 이치환된 페닐은 4,6-이치환된 페닐이다. 특정 경우에, R^2는 삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,3,4-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 3,4,5-삼치환된 페닐이다. 특정

경우에, 삼치환된 페닐은 4,5,6-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,3,5-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,3,6-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,4,5-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,4,6-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 2,5,6-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 3,4,6-삼치환된 페닐이다. 특정 경우에, 삼치환된 페닐은 3,5,6-삼치환된 페닐이다.

[0046] R^2가 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)이다:



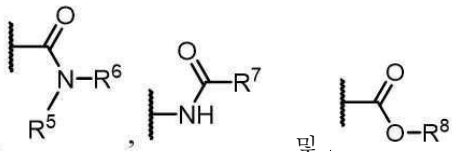
(Ib)

[0047]

[0048] 여기서:

[0049] X^1은 $CR^{10'}$ 또는 N이고;

[0050] R^{1b}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0051] R^{4b}는  로부터 선택되고;

[0052] R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0053] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0054] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

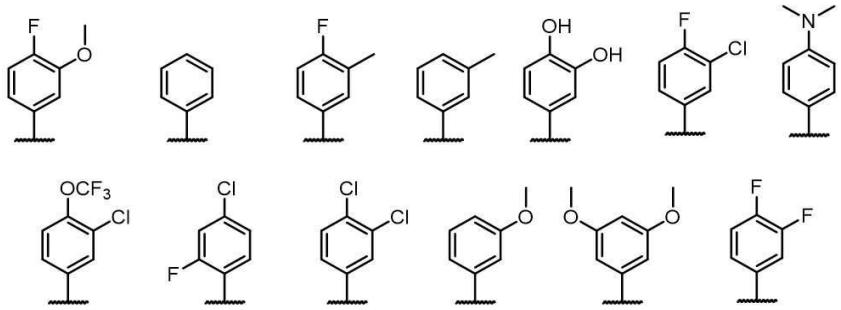
[0055] R^{9b}는 H 및 할로겐에서 선택되고;

[0056] 각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; 및

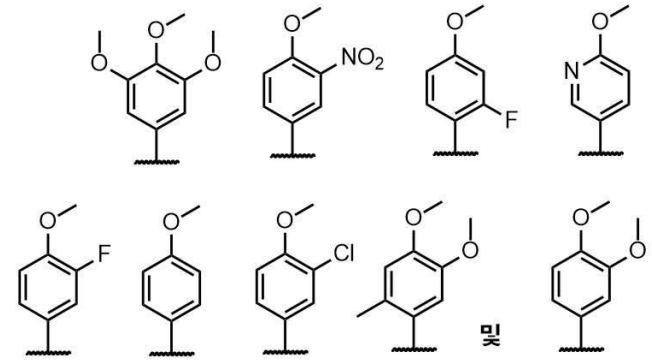
[0057] n은 0 내지 4이다.

[0058] 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 독립적으로 H, OH, CH_3, CF_3, OCF_3, OCH_3, NO_2, F, Cl 및 디메틸아민으로부터 선택된다.

[0059] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 일부 실시양태에서, R^2는 다음으로부터 선택된다.

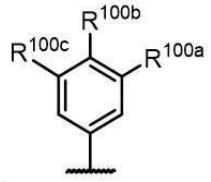


[0060]



[0061]

[0062] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^2는 하기이고:

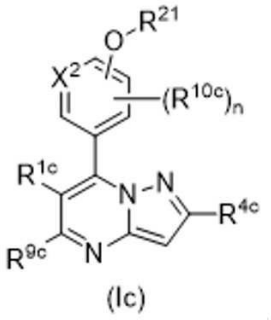


[0063]

[0064] 여기서:

[0065] 각각의 R^{100a}-R^{100c}는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; R^{100a}, R^{100b} 및 R^{100c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 특정 실시양태에서, R^{100a}-R^{100c}는 독립적으로 H, NO_2, 임의로 치환된 (C_1-C_3)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_3)알콕시로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{100a}-R^{100c}는 상이한 기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{100a}-R^{100c}는 상이하고, 독립적으로 H, 할로겐, NO_2, 메톡시 및 메틸로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{100a}-R^{100c}는 각각 동일하고 H가 아니다. 특정 경우에, R^{100a}-R^{100c}는 각각 (C_1-C_3)알콕시이다. 특정한 경우에, 각각의 R^{100a}-R^{100c}는 메톡시이다. 특정한 경우에, R^{100a}-R^{100c} 중 두 개는 (C_1-C_3)알콕시이고, R^{100a}-R^{100c} 중 다른 하나는 H이다. 특정한 경우에, R^{100a}-R^{100c} 중 두 개는 메톡시이고, R^{100a}-R^{100c} 중 다른 하나는 H이다. 특정한 경우에, R^{100a} 및 R^{100b}는 각각 (C_1-C_3)알콕시이고, R^{100c}는 H이다. 특정한 경우에, R^{100a} 및 R^{100b}는 각각 메톡시이고, R^{100c}는 H이다.

[0066] 화학식 (Ib)의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 화합물이다:



(Ic)

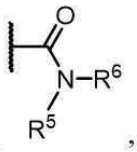
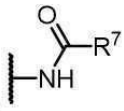
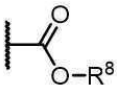
[0067]

[0068] 여기서:

[0069] X^2는 $CR^{10c'}$ 또는 N이고;

[0070] R^{21}은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0071] R^{1c}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0072] R^{4c}는  ,  , 및  로부터 선택되고;

[0073] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0074] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0075] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

[0076] R^{9c}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

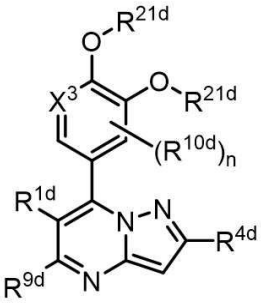
[0077] 각각의 R^{10c} 및 $R^{10c'}$는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; 및

[0078] n은 0 내지 3이다.

[0079] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R^{21}은 H, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R^{21}은 (C_1-C_6)알킬이다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, R^{21}은 메틸이다.

[0080] 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, -O-R^{21}은 파라 위치에서 페닐 고리에 연결된다. 화학식 (Ic)의 일부 실시양태에서, -O-R^{21}은 메타-위치에서 페닐 고리에 연결된다.

[0081] 화학식 (Ic)의 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id)이다:



(Id)

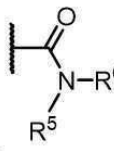
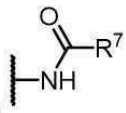
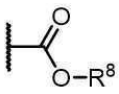
[0082]

[0083] 여기서:

[0084] X^3은 $CR^{10d'}$ 또는 N이고;

[0085] 각각의 R^{21d}는 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0086] R^{1d}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0087] R^{4d}는  ,  , 및  로부터 선택되고;

[0088] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0089] 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0090] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0091] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

[0092] R^{9d}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

[0093] 각각의 R^{10d} 및 $R^{10d'}$는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; 및

[0094] n은 0 내지 2이다.

[0095] 화학식 (Id)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 화학식 (Id)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이다. 화학식 (Id)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 메틸이다.

[0096] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 $CR^{10d'}$이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 CH이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X3은 $CR^{10d'}$이고, 여기서 $R^{10d'}$는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 $CR^{10d'}$이고, 여기서 $R^{10d'}$는 $-OCH^3$이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, $R^{10d'}$는 $-OCH^3$이고 n은 0이다.

[0097] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 N이다.

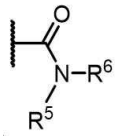
[0098] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 $CR^{10d'}$이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 $CR^{10d'}$이고, n은 0이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, X^3은 $CR^{10d'}$이고, n은 1이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, n이 1 또는 2인 경우, 각각의 R^{10d}는 독립적으로 할로겐 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택된다.

[0099] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고, X^3은 $CR^{10d'}$이고, n은 0 또는 1이고, R^{10d} 및 $R^{10d'}$는 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다.

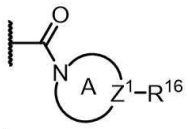
[0100] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 메틸이고, X^3은 $CR^{10d'}$이고, 여기서 $R^{10d'}$는 $-OCH_3$이고, n은 0이다.

[0101] 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고, X^3은 CH이고, n은 1이고, R^{10d}는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 또는 할로겐이다. 화학식 (Id)의 특정 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 메틸이고, X^3은 CH이고, n은 1이고, 여기서 R^{10d}는 오르토(ortho) 위치에 위치한 메틸이다.

[0102] 화학식 (Id)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{21d}는 메틸이고, n은 0이다.

[0103] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은  이다. 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클을 제공한다.

[0104] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은 하기 구조이고

[0105] 

[0106] 여기서:

[0107] 고리(ring) A는 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클이고;

[0108] Z^1은 CR^{14} 또는 N이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임

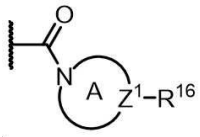
의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클에서 선택되고; 및

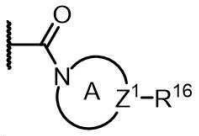
[0109] R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

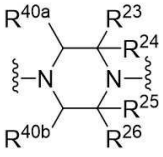
[0110] R^{22a}, R^{22b} 및 R^{22c}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

[0111] R^{50} 및 R^{60}은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

[0112] 또는 R^{50} 및 R^{60}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0113] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서 R^4-R^{4d} 중 어느 하나가  이고 A 고리가 피페리딘인 경우, R^{16}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 적어도 하나의 사이클릭 그룹을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 아릴을 포함한다. 일부 경우에, 임의로 치환된 아릴은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 헤테로아릴을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 카보사이클을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 헤테로사이클을 포함한다.

[0114] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서 R^4-R^{4d} 중 어느 하나가  일 때, A 고리는 임의로 치환된 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘이다. 일부 경우에서, A 고리는 다음과 같다:

[0115] 

[0116] 여기서:

[0117] R^{23}-R^{26}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는

[0118] R^{23}-R^{24} 및 R^{25}-R^{26} 중 하나 또는 둘 다 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 카보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 및

[0119] R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0120] 일부 실시양태에서, R^{23}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23}이 메틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 에틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 프로필이다. 특정 경우에, R^{23}이 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23}은 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로펜틸이다. 특정 경우에는 R^{23}이 사이클로헥실이다.

[0121] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 다른 하나는 H이고, R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개가 메틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개는 에틸이다. 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 프로필이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 이소프로필이다. A 고리의 일부 실시양태에서, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로부틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로펜틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로헥실이다.

[0122] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{25}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}-R^{40b}는 각각 H이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 메틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 에틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 프로필이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 이소프로필이다. A 고리의 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{25} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 사이클로부틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 사이클로펜틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 사이클로헥실이다.

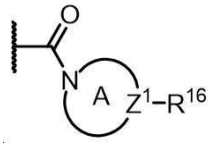
[0123] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}-R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 메틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 에틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{40b} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 둘 다 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 둘

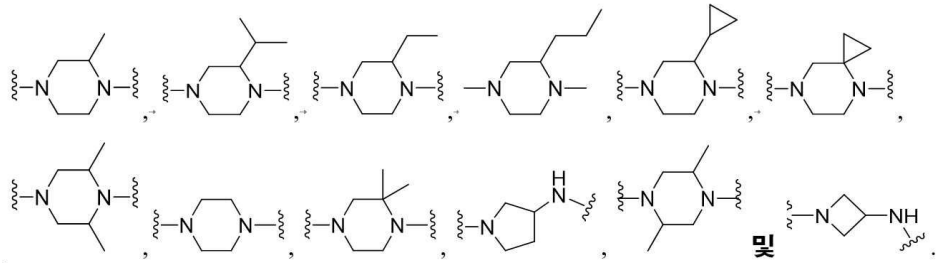
다 사이클로헥실이다.

[0124] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 메틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 에틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로헥실이다.

[0125] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 카보사이클을 형성하고; R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 (C_1-C_6)사이클로알킬을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로프로필을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로부틸을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로펜틸을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로헥실을 형성한다.

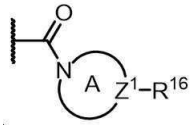
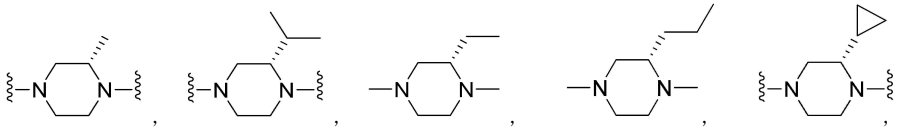
[0126] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서 R^4-R^{4d} 중 임의의 것이 다음과 같을 때:

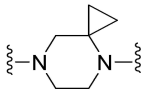
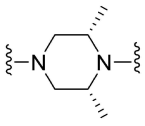
[0127]  , A 고리는 하기에서 선택된다.

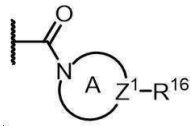
[0128] 

[0129] 일부 실시양태에서, R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고, 여기서 R^{22a}, R^{22b}, R^{22c}, R^{50}, 및 R^{60}은 상기 정의된 바와 같다.

[0130] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서 R^4-R^{4d} 중 임의의 것이 다음과 같을 때:

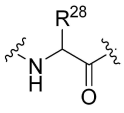
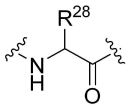
[0131]  , A 고리는  ,


, 및 
에서 선택되고, 여기서 R^{16}은 상기 정의된 바와 같다.

[0132] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서 R^{4}-R^{4d} 중 임의의 것이 
이고, 여기서 R^{16}은 다음과 같으며:

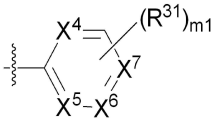
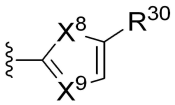
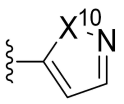
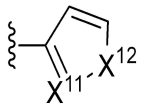
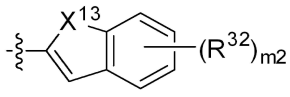
[0133] $-(R^{110})_nR^{210}$

[0134] 여기서:

[0135] 각각의 R^{110}은 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 
, $-C(O)(R^{110a})n^{1}$, $-C(O)O(R^{110b})n^{2}$, $-S(O)(R^{110c})n^{3}$, $-SO_2(R^{110d})n^{4}$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^{5}$에서 선택되고; 여기서 R^{110a}-R^{110e}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 
이고; R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; $n-n^{5}$는 각각 독립적으로 0 내지 3이고; 및

[0136] R^{210}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0137] 일부 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고; R^{210}은 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)O-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)NH-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -S(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 $-SO_2$-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)O-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)NH-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -S(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^{110}은 $-SO_2$-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0138] 일부 구체예에서, R^{210}은 
, 
, 
, 
, 및 
으로부터 선택되고, 여기서:

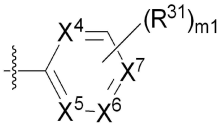
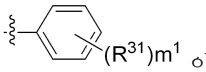
[0139] X^{4}-X^{7}, X^{9}, 및 X^{11}은 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고;

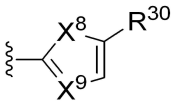
[0140] X^{8}, X^{10}, X^{12} 및 X^{13}은 각각 독립적으로 S, O 및 NR^{29}로부터 선택되고;

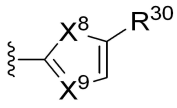
[0141] R^{29}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

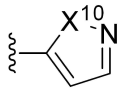
[0142] R^{30}-R^{32}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

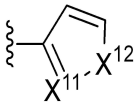
[0143] m^1-m^2는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

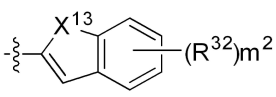
[0144] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^4-X^7은 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O, 및 N으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^{210}은  이다.

[0145] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^9는 CH, CR^{31}, S, O, 및 N으로부터 선택되고; X^8은 S, O 및 NR^{29}에서 선택된다. 일부 경우에서, R^{29}는 메틸이다. R^{210}의 일부 실시양태에서, X^9는 CH, CR^{31}, S, O, 및 N이고; X^8은 S, O 및 NR^{29}에서 선택된다. 일부 경우에, X^9는 CH이고 X^8은 S이다. 일부 경우에, R^{30}은 H이다. 일부 경우에, R^{30}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, X^9는 CH이고, X^8은 S이고, R^{30}은 H이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 NR^{29}이고, R^{30}은 H이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 NH이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 O이고, R^{30}은 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고 X^8은 O이고 R^{30}은 메틸이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^9가 N이고, X^8이 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^8은 NR^{29}이다. 특정 경우에, R^{29}는 H이다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다. 특정 경우에, X^8은 O이다. 특정 경우에, X^8은 S이다.

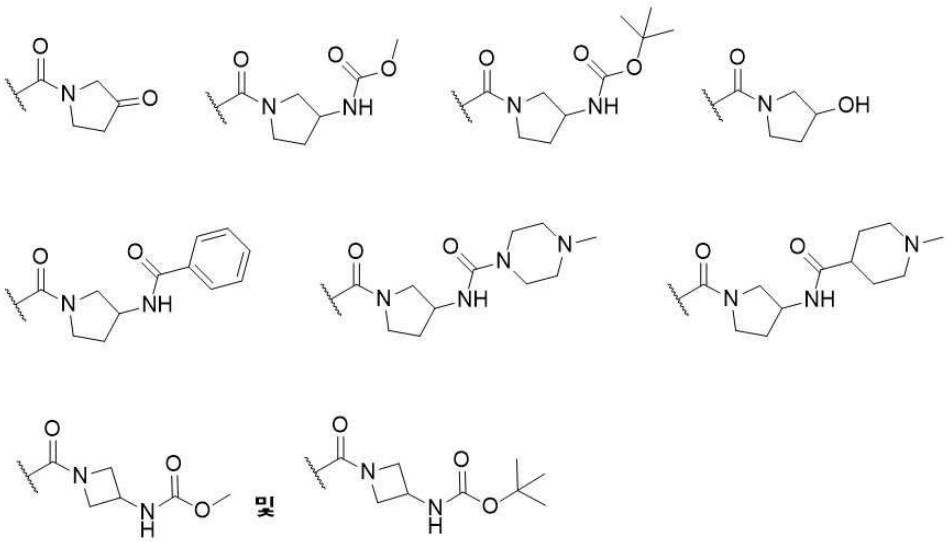
[0147] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^{10}이 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{10}은 O이다. 특정 경우에, X^{10}은 S이다. 특정 경우에, X^{10}은 NR^{29}이며 여기서 R^{29}는 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{29}는 H이다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다.

[0148] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^{11}은 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고, X^{12}는 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{11}은 N이다. 특정 경우에, X^{12}는 O 또는 S이다. 특정 경우에, X^{11}은 N이고 X^{12}는 O이다. 특정 경우에, X^{11}은 N이고 X^{12}는 S이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기에서 X^{13}이 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{13}은 NR^{29}이다. 특정 경우에, R^{29}는 H이다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다. 특정 경우에, X^{13}은 S이다. 특정

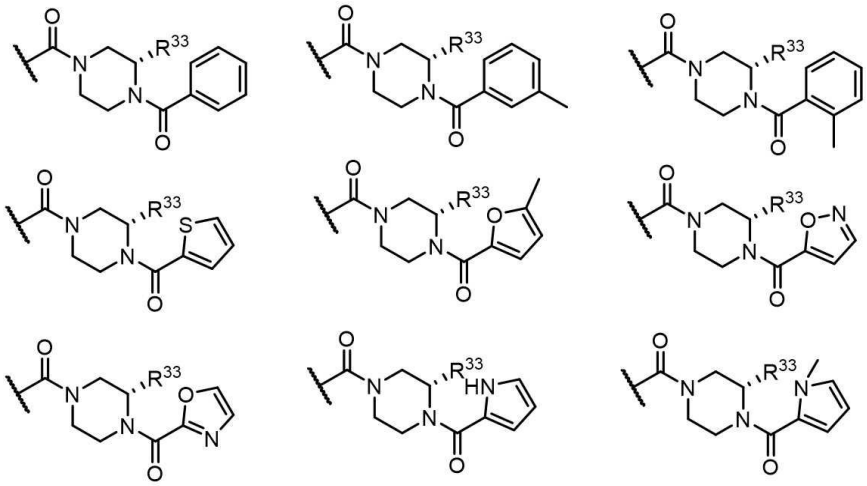
경우에, X^{13}은 O이다.

[0150] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은 하기로부터 선택된다:

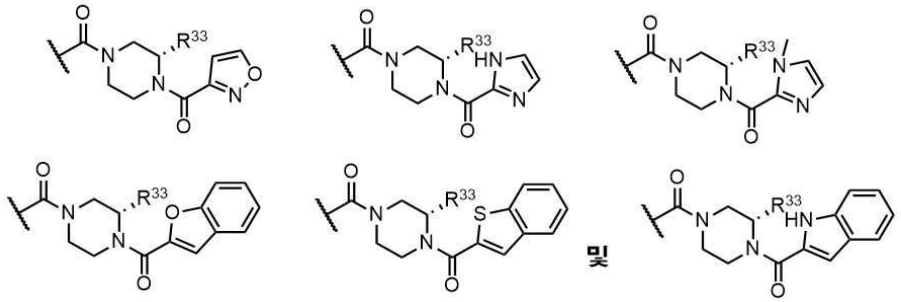


[0151] 및 .

[0152] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은 하기로부터 선택되고:



[0153] .



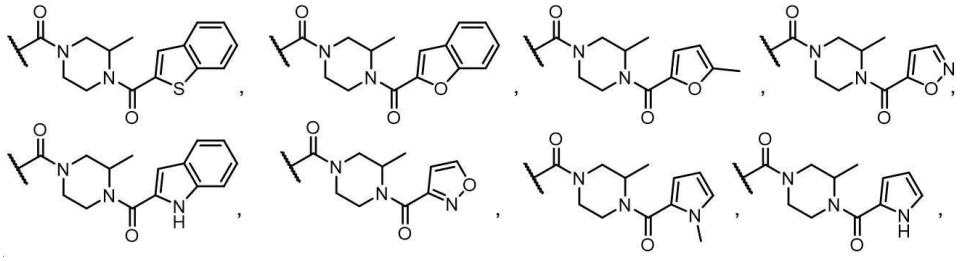
[0154] 및 ,

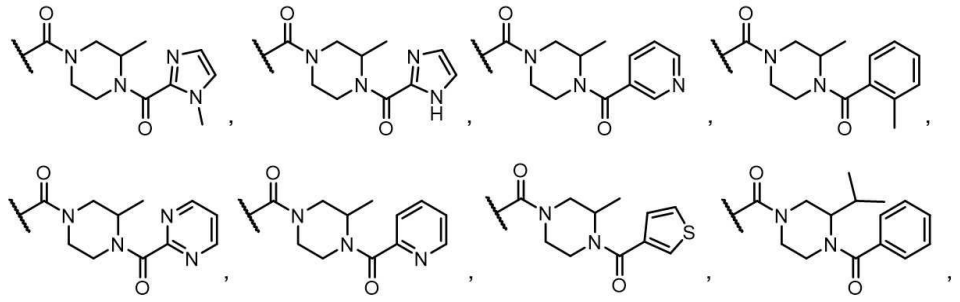
[0155] 여기에서

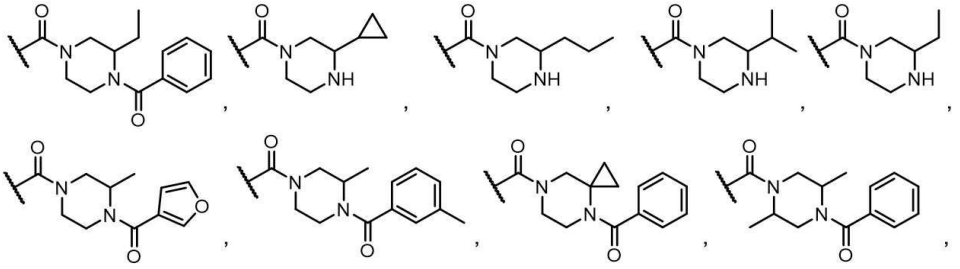
[0156] 각각의 R^{33}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 메틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 에틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 프로필이다. 특정 경우에, 각

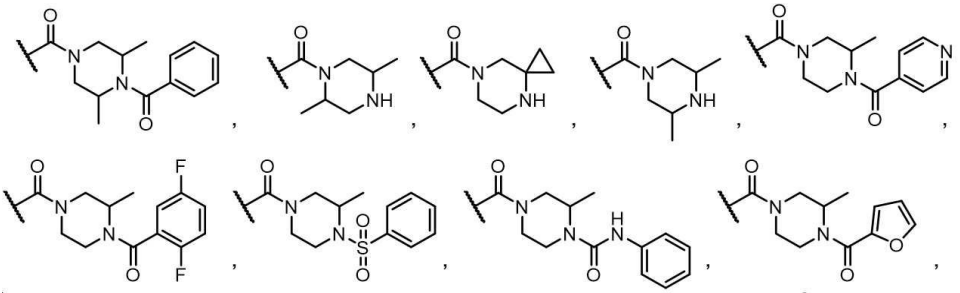
R^{33}이 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{33}은 (C_1-C_6)사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 특정 경우에는 각 R^{33}이 사이클로프로필이다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 사이클로부틸이다. 특정 경우에는 각 R^{33}이 사이클로펜틸이다. 특정 경우에는 각 R^{33}이 사이클로헥실이다.

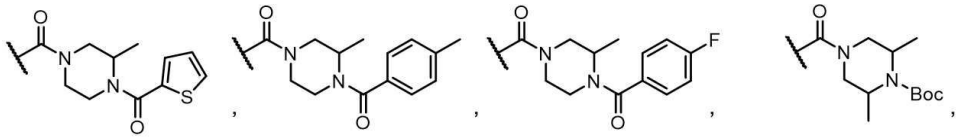
[0157] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은 하기로부터 선택된다:

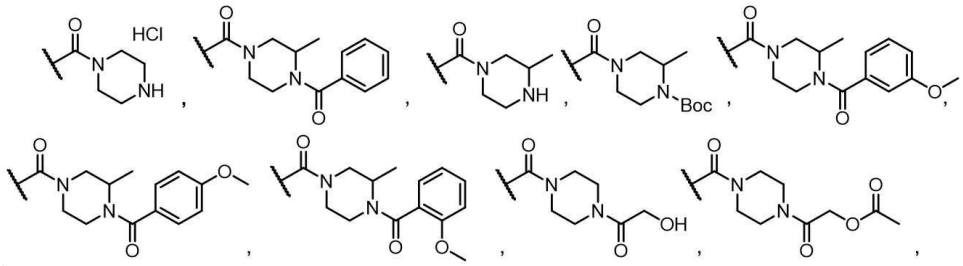
[0158] 

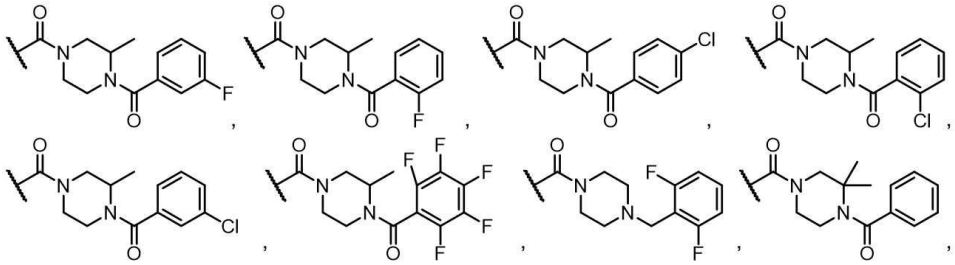
[0159] 

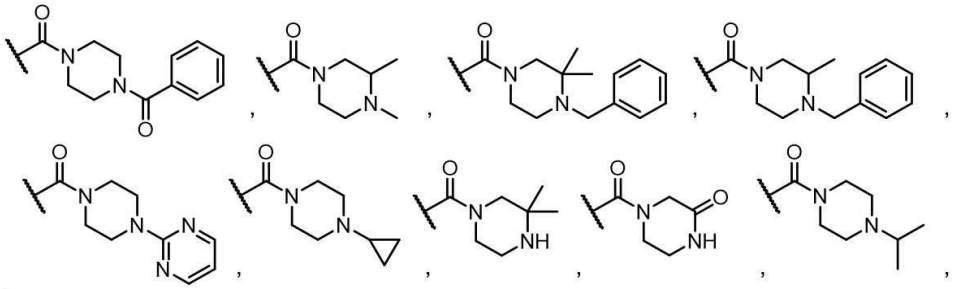
[0160] 

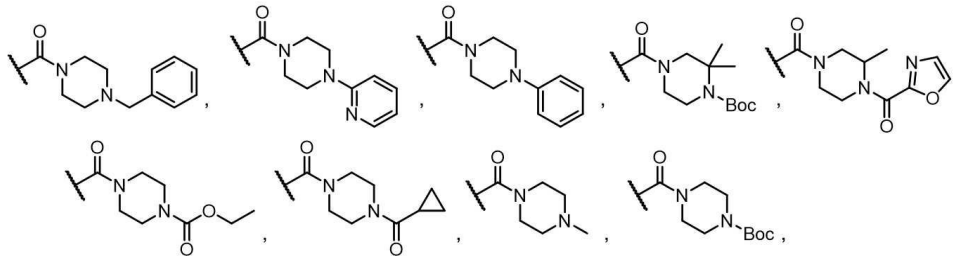
[0161] 

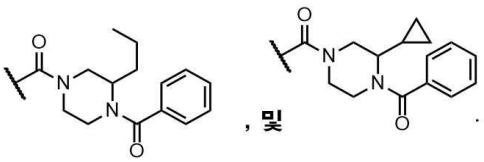
[0162] 

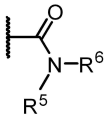
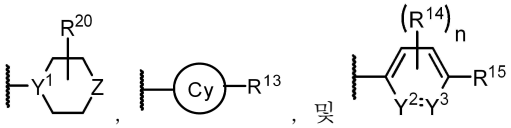
[0163] 

[0164] 

[0165] 

[0166] 

[0167] 

[0168] 화학식 (Ia)-(Id)의 일부 실시양태에서, R^4-R^{4d} 중 임의의 것은  이고, R^5는 H 또는 Me이고, R^6은  로부터 선택되고; 여기서:

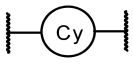
[0169] Y^1, Y^2 및 Y^3은 독립적으로 CR^{14} 및 N으로부터 선택되며;

[0170] Z는 O, S, CHR^{11} 및 NR^{12}에서 선택되며;

[0171] n은 0 내지 4이고;

[0172] R^{11}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c}, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0173] R^{12}는 H, NH_2, 할로겐, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e}, $C(O)NR^5R^6$, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬로부터 선택되고;

[0174] 

는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클로부터 선택되고;

[0175] R^{13}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2f}, $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

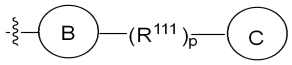
[0176] R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0177] R^{15}는 H, 할로겐, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j}, $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$, CO_2R^{2m}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0178] R^{20}은 H, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

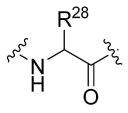
[0179] $R^{2a}-R^{2m}$은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환기는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택된다.

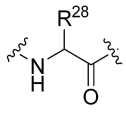
[0180] 몇몇 실시양태에서, R^6는 하기 구조이며:

[0181] 

[0182] 여기에서,

[0183] 고리 B 및 고리 C는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0184] 각각의 R^{111}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 

, $-C(O)(R^{111a})p^1$, $-C(O)O(R^{111b})p^2$, $-S(O)(R^{111c})p^3$, $-SO_2(R^{111d})p^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$로부터 선택되고, 여기서 $R^{111a}-R^{111e}$는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 

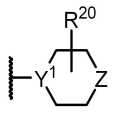
이고;

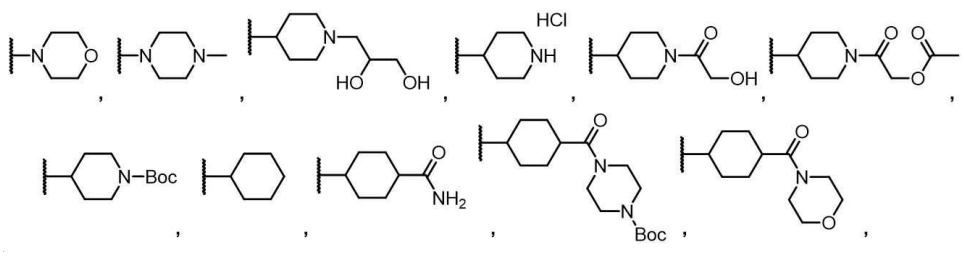
[0185] $R^{27}-R^{28}$은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; 및

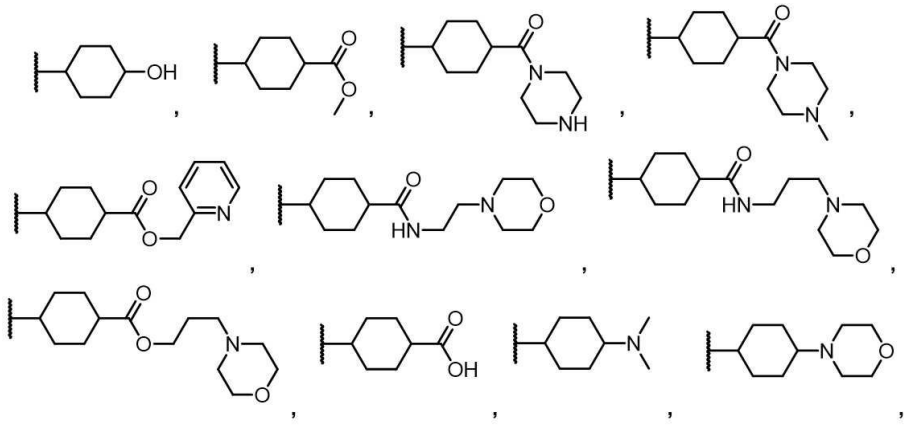
[0186] p-p^5는 각각 독립적으로 0 내지 3이다.

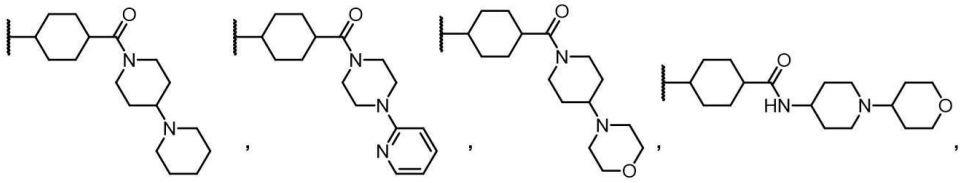
[0187] R^6의 일부 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 -SO_2-로부터 선택되고; B 고리 및 C 고리는 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -SO_2-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -SO_2-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^{111}은 -SO_2-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. 특정 경우에, R^{111}은 -SO_2-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다.

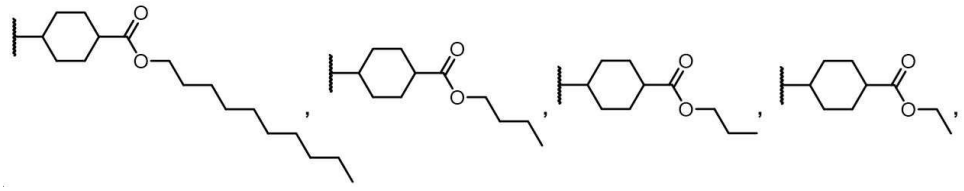
[0188] 특정 실시양태에서, B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 피페라진이다. 특정 경우에, B 고리는 임의로 치환된 피페라진이고 C 고리는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 경우에, C 고리는 임의로 치환된 피페라진이고 B 고리는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 경우에, B 고리와 C 고리가 모두 피페라진이다.

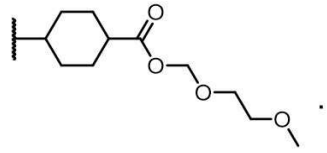
[0189] 일정 실시양태에서, R^6는  이고, 다음으로부터 선택된다:

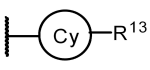
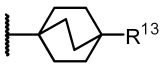
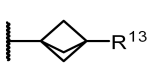
[0190] 

[0191] 

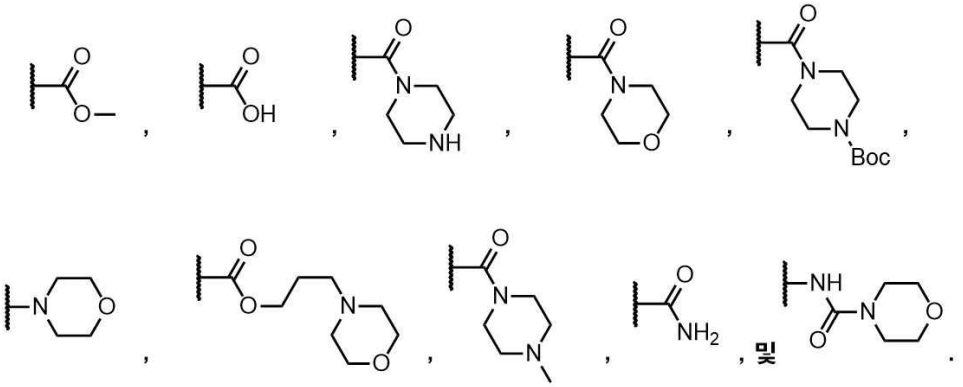
[0192] 

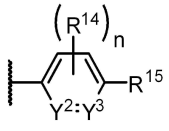
[0193] 

[0194]  및

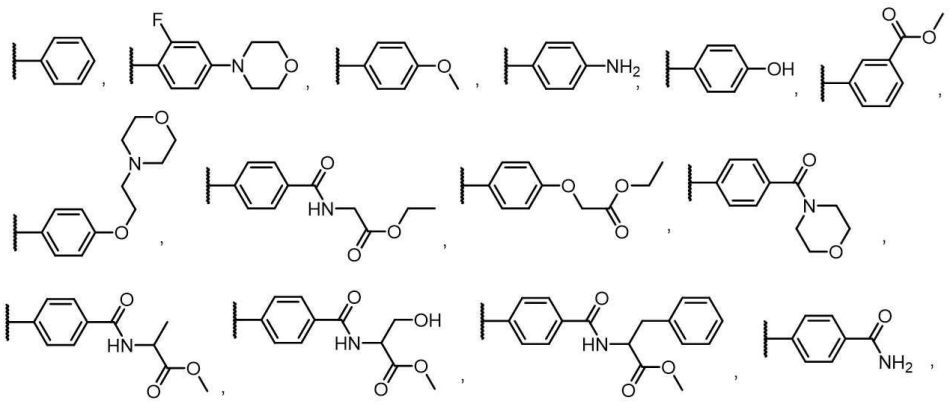
[0195] 일부 실시양태에서, R^6은  이고,  , 및  로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{13}은 $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, $C(O)R^{41d}$, $C(O)NH_2$, 헤테로사이클이고, 여기서 R^{41a}-R^{41d}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 모르폴린-3-온), 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-헤테로사이클로부터 선택된다.

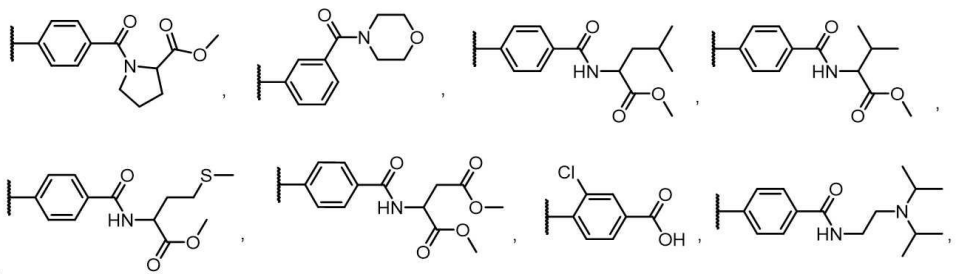
[0196] 일부 실시양태에서, R^{13}은 다음으로부터 선택된다:

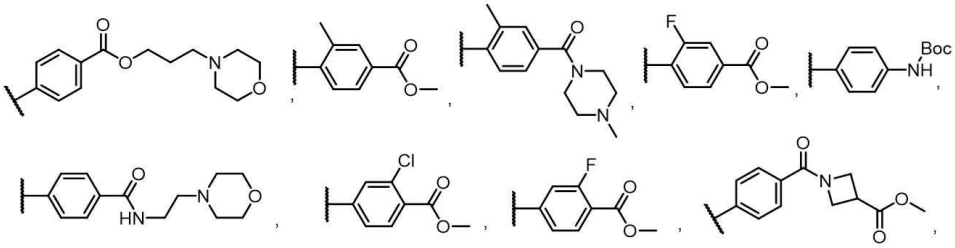
[0197] 

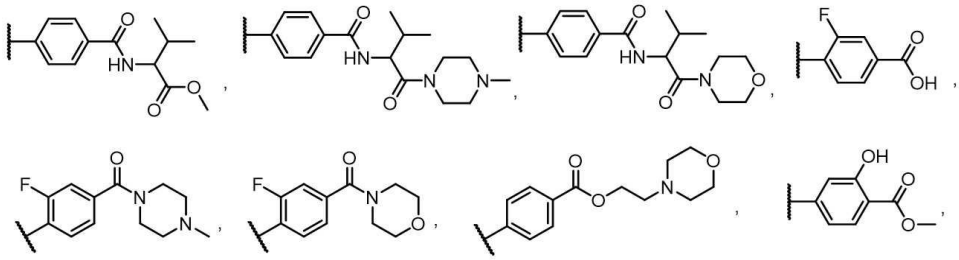
[0198] 일부 실시양태에서, R^6은  이다. 다른 실시양태에서, Y^2 및 Y^3은 각각 CR^{14}이다. 다른 실시양태에서, 각각의 R^{14}는 독립적으로 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고, 여기서 R^{42f} 내지 R^{42g}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 피페라진, 피롤리딘, 아제티딘, 피페리딘 또는 모르폴린), 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클 및 아미노산으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R^{15}는 H, 할로겐, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} 또는 $-OR^{42e}$로부터 선택되고, 여기서 R^{42a} 내지 R^{42e}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 피페라진, 피롤리딘, 아제티딘, 피페리딘 또는 모르폴린), 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클, 및 아미노산으로부터 선택된다. n이 1 이상인 R^6의 일부 실시양태에서, 하나의 R^{14}기는 $-C(O)R^{42f}$이고, 여기서 R^{42f}는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 피페라진, 피롤리딘, 아제티딘, 피페리딘 또는 모르폴린), 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시(예를 들어, $-OCH_3$)로부터 선택된다. R^6의 일부 실시양태에서, R^{15}는 $-C(O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 피페라진, 피롤리딘, 아제티딘, 피페리딘 또는 모르폴린), 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시(예를 들어, $-OCH_3$)로부터 선택된다.

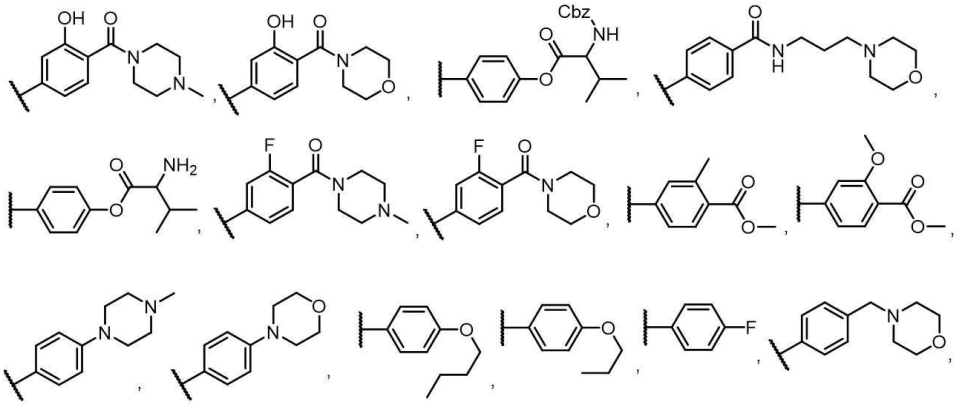
[0199] 몇몇 실시양태에서, R^6는 다음으로부터 선택된다:

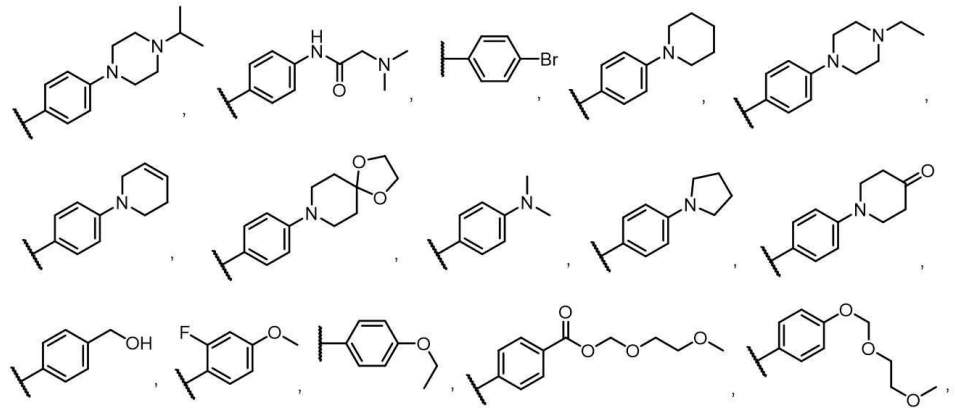
[0200] 

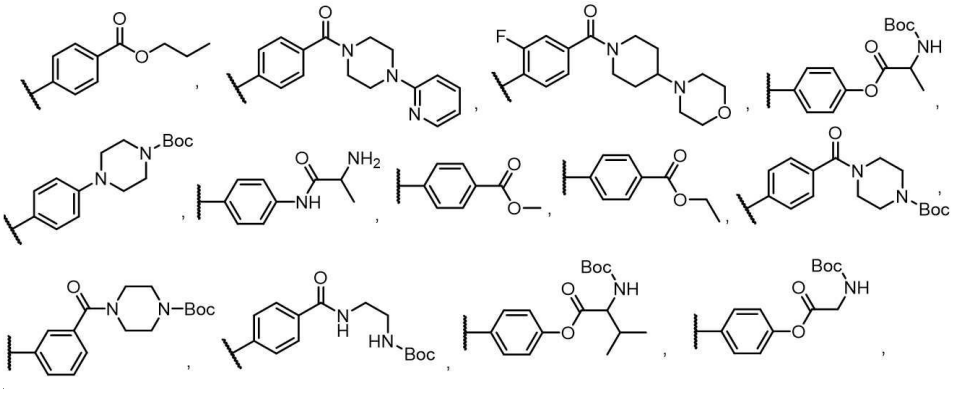
[0201] 

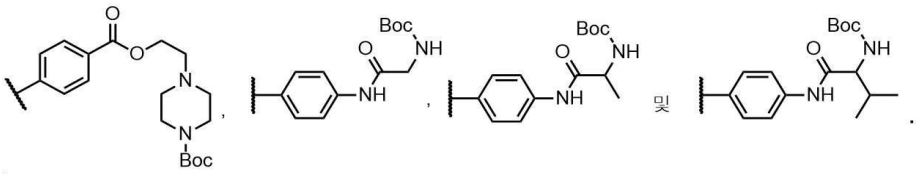
[0202] 

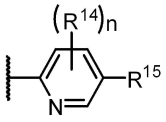
[0203] 

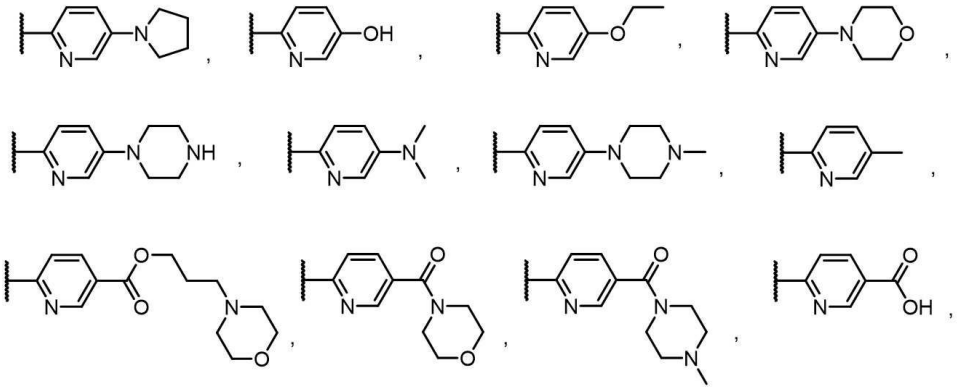
[0204] 

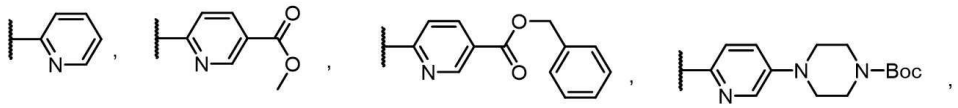
[0205] 

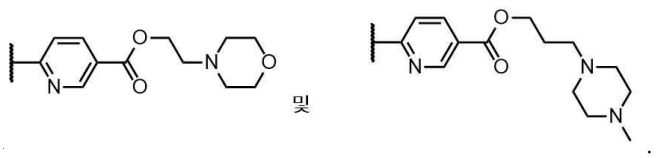
[0206] 

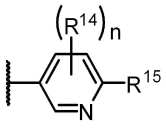
[0207] 

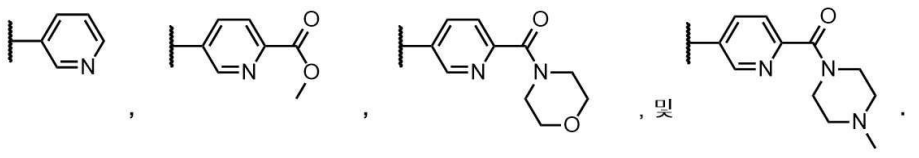
[0208] 일부 실시양태에서, R^6은  이고 n은 0 내지 3이다. 또 다른 실시양태에서, R^6은 다음으로부터 선택된다:

[0209] 

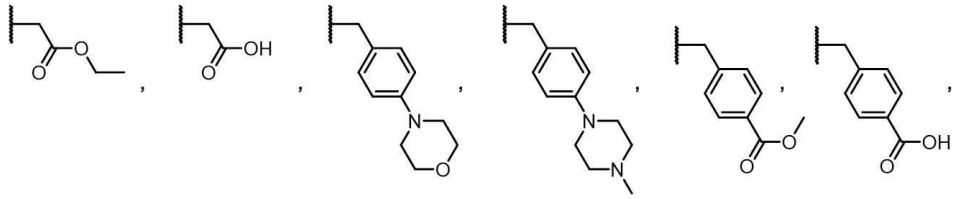
[0210] 

[0211] 

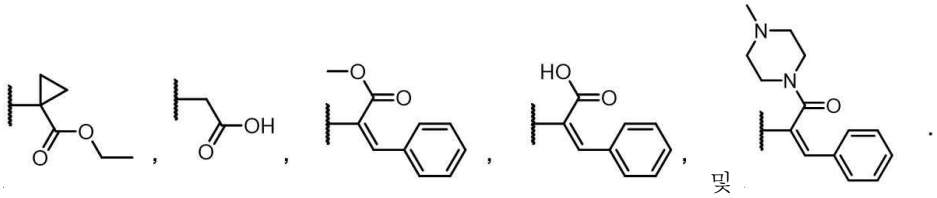
[0212] 일부 실시양태에서, R^6은  이고 n은 0 내지 3이다. 일부 실시양태에서, R^{15}는 H, $C(O)OR^{51}$ 또는 $C(O)R^{51}$이고, 여기서 R^{51}은 H 또는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 모르폴린 또는 피페라진)이다. 다른 실시양태에서, R^6은 다음으로부터 선택된다:

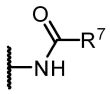
[0213] 

[0214] 일부 실시양태에서, R^5는 H 또는 Me이고, R^6는 다음으로부터 선택된다:



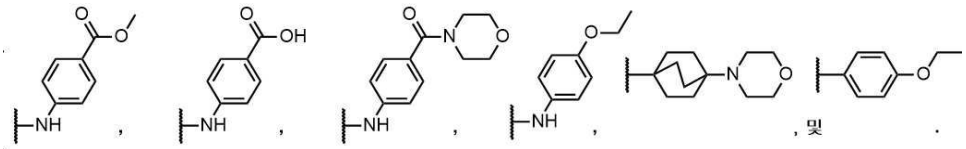
[0215]

[0216] 

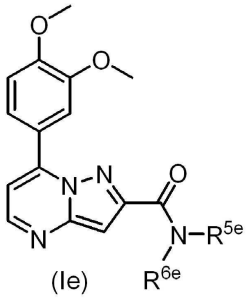
[0217] 일부 실시양태에서, R^4는  이다.

[0218] 일부 실시양태에서, R^7은 임의로 치환된 N-아닐리노, 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 바이사이클릭 카보사이클로부터 선택된다.

[0219] 일부 실시양태에서, R^7은 다음으로부터 선택된다:

[0220] 

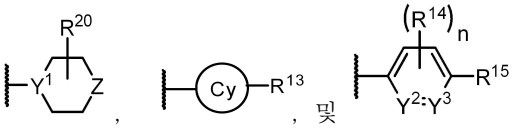
[0221] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물이다:

[0222] 

[0223] 여기서:

[0224] R^{5e} 및 R^{6e}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

[0225] 또는 R^{5e} 및 R^{6e}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성한다.

[0226] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서, R^{5e}는 H 또는 Me이고, R^{6e}는  로

부터 선택되고; 여기서

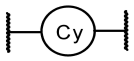
[0227] Y^1, Y^2 및 Y^3은 독립적으로 CR^{14} 및 N으로부터 선택되며;

[0228] Z는 O, S, CHR^{11} 및 NR^{12}에서 선택되며;

[0229] n은 0 내지 4이고;

[0230] R^{11}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c}, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0231] R^{12}는 H, NH_2, 할로겐, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e}, $C(O)NR^5R^6$, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬로부터 선택되고;

[0232] 

는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클로부터 선택되고;

[0233] R^{13}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2f}, $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

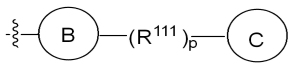
[0234] R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0235] R^{15}는 H, 할로겐, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j}, $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$, CO_2R^{2m}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

[0236] R^{20}은 H, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

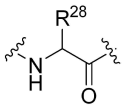
[0237] R^{2a}-R^{2m}은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환기는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택된다.

[0238] 일부 실시양태에서, R^{6e}는 다음으로부터 선택되며:

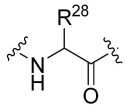
[0239] 

[0240] 여기서:

[0241] 고리 B 및 고리 C는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0242] 각각의 R^{111}은 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 

, $-C(O)(R^{111a})p^1$, $-C(O)O(R^{111b})p^2$, $-S(O)(R^{111c})p^3$, $-SO_2(R^{111d})p^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5$로부터 선택되고; 여기서 R^{111a}-R^{111e}는 각각 독립적으로 임의로

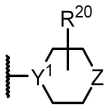
치환된 (C_1-C_6)알킬,  이고;

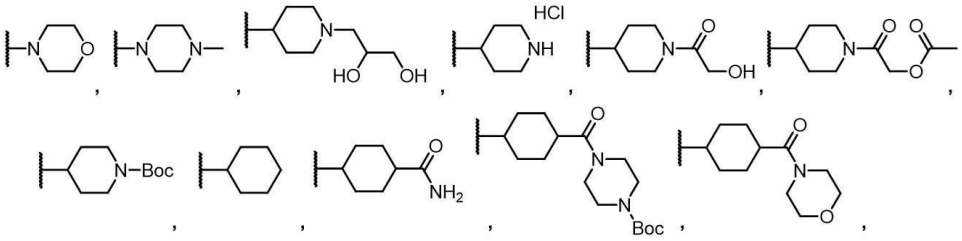
[0243] R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; 및

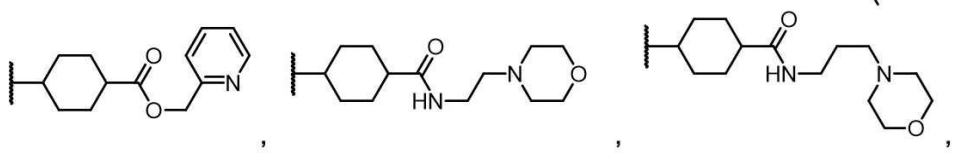
[0244] p-p^5는 각각 독립적으로 0 내지 3이다.

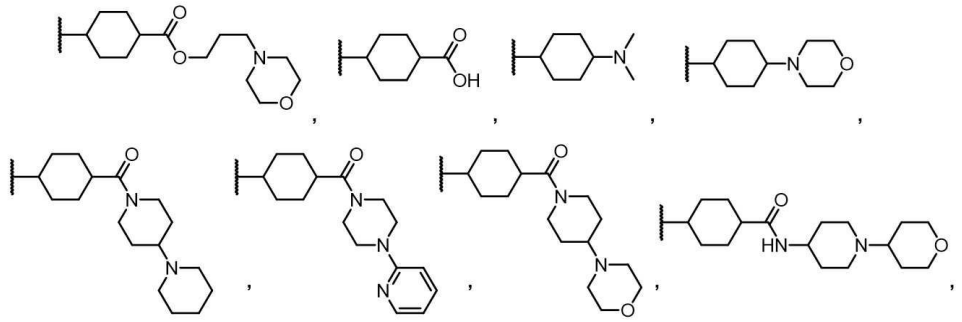
[0245] R^{6e}의 일부 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고; B 고리 및 C 고리는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 $-SO_2$-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리와 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 $-SO_2$-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 카보사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^{111}은 $-SO_2$-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)O-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -C(O)NH-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. 특정 실시양태에서, R^{111}은 -S(O)-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다. 특정 경우에, R^{111}은 $-SO_2$-이고 B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 헤테로사이클이다.

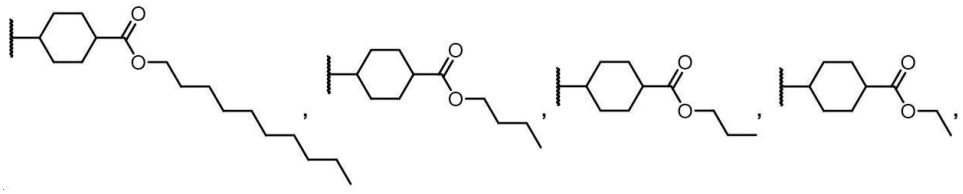
[0246] 특정 실시양태에서, B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 모두는 임의로 치환된 피페라진이다. 특정 경우에, B 고리는 임의로 치환된 피페라진이고 C 고리는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 경우에, C 고리는 임의로 치환된 피페라진이고 B 고리는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 특정 경우에, B 고리와 C 고리가 모두 피페라진이다.

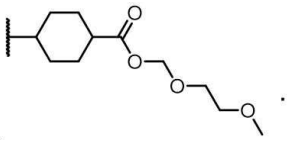
[0247] 특정 실시양태에서, R^{6e}는  이고, 다음으로부터 선택된다:

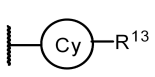
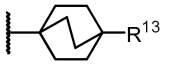
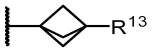
[0248] 

[0249] 

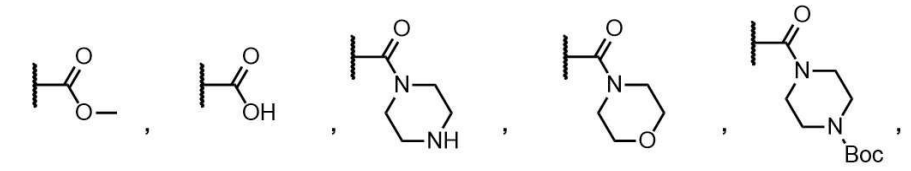
[0250] 

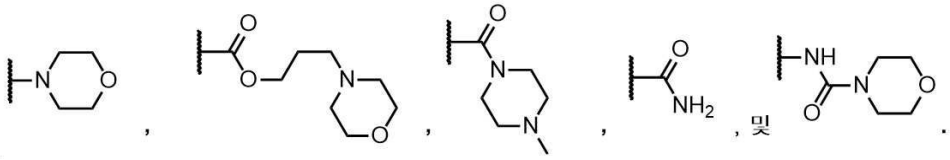
[0251] 

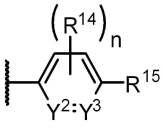
[0252]  및

[0253] 몇몇 실시양태에서, R^{6e}는  이고,  , 및  로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R^{13}는 $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, 또는 $C(O)R^{41d}$이고, 여기서 R^{41a}, R^{41b}, R^{41c}, 및 R^{41d}는 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 모르폴린-3-온), 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-헤테로사이클로부터 선택된다.

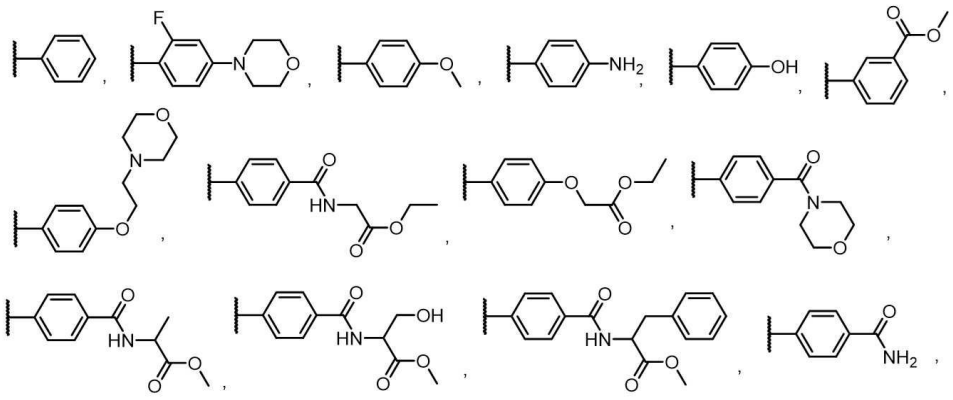
[0254] 일부 실시양태에서, R^{13}은 다음으로부터 선택된다:



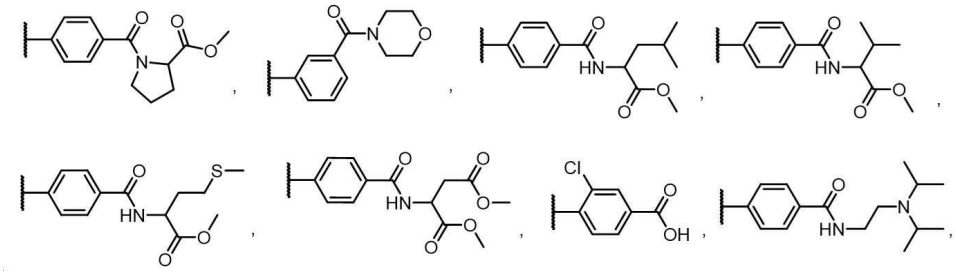
[0255] 

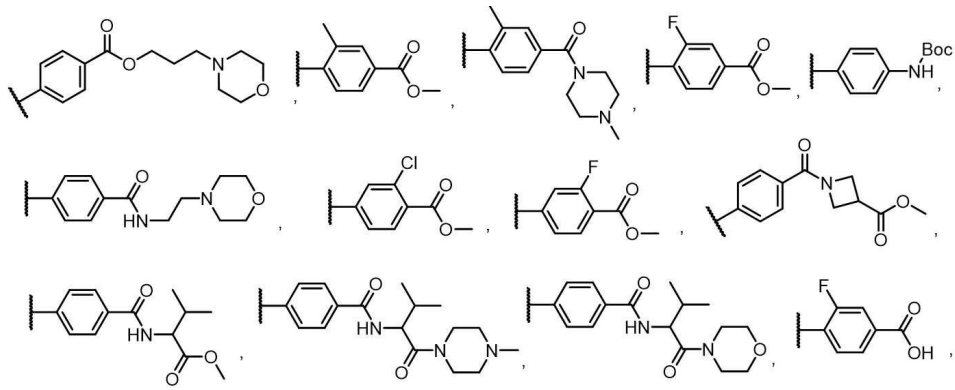
[0256] 몇몇 실시양태에서, R^{6e}는  이다. 다른 실시양태에서, Y^2 및 Y^3은 각각 CR^{14}이다. 다른 실시양태에서, 각각의 R^{14}는 독립적으로 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고, 여기서 R^{42f} 내지 R^{42g}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 피페리딘 또는 모르폴린), 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클, 및 아미노산으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R^{15}는 H, 할로겐, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} 또는 $-OR^{42e}$으로부터 선택되고, 여기서 R^{42a} 내지 R^{42e}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 피페리딘 또는 모르폴린), 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클, 및 아미노산으로부터 선택된다. n이 1 이상인 R^{6e}의 일부 실시양태에서, 하나의 R^{14} 기는 $-C(O)R^{42f}$이고, 여기서 R^{42f}는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 피페리딘 또는 모르폴린), 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택된다(예를 들어, $-OCH_3$). R^{6e}의 일부 실시양태에서, R^{15}는 $-C(O)R^{42b}$이고, 여기서 R^{42b}는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 피페리딘 또는 모르폴린) 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시(예를 들어, $-OCH_3$)로부터 선택된다.

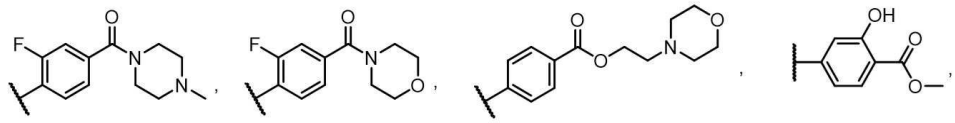
[0257] 일부 실시양태에서, R^{6e}는 다음으로부터 선택된다:

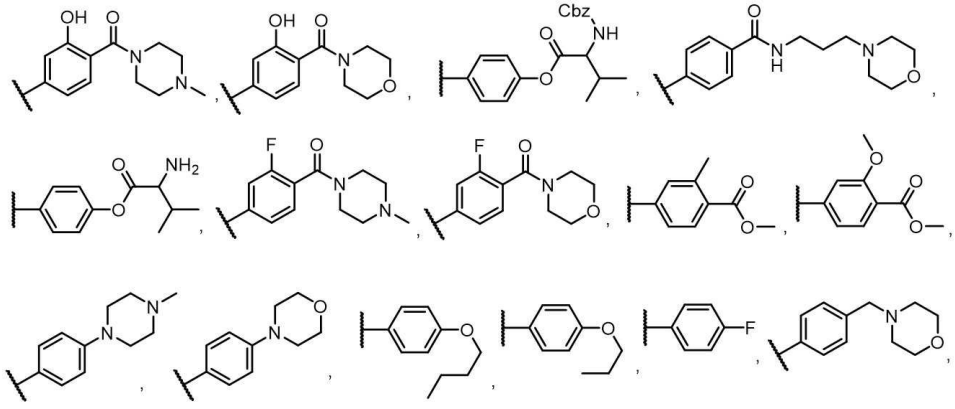


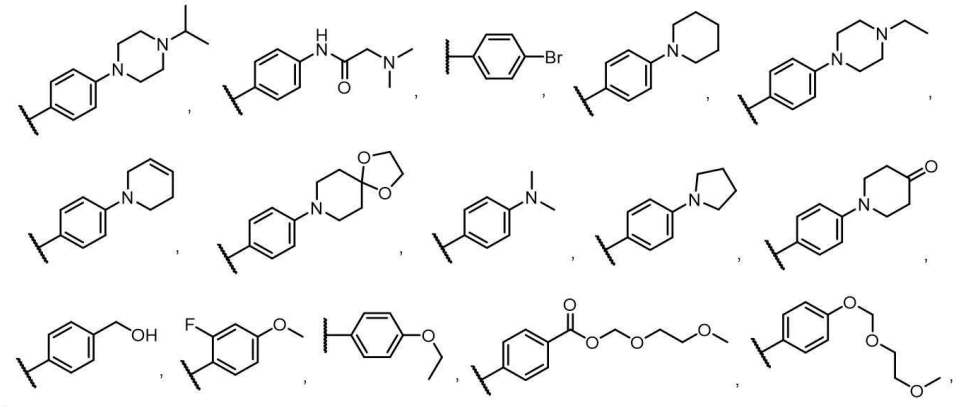
[0258]

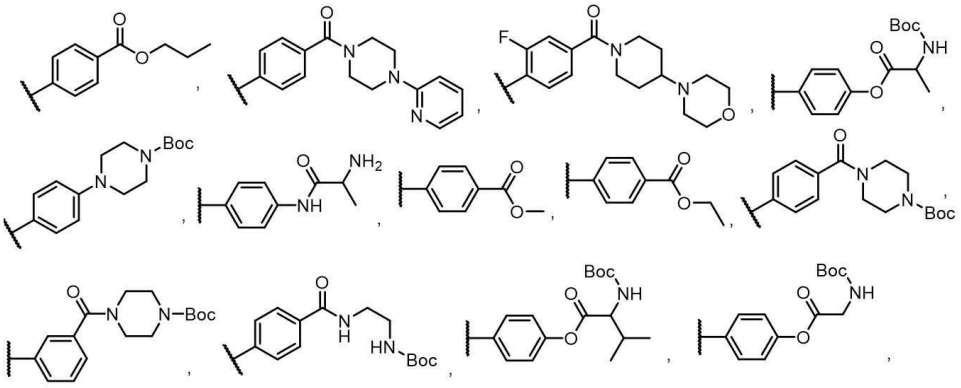
[0259] 

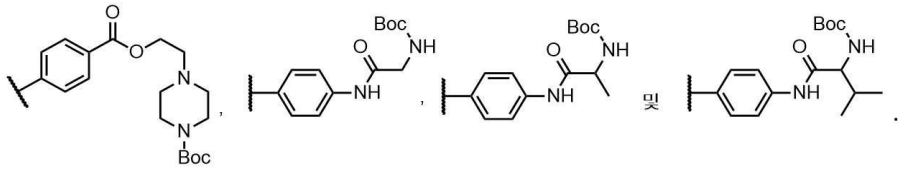
[0260] 

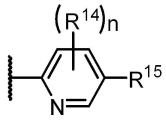
[0261] 

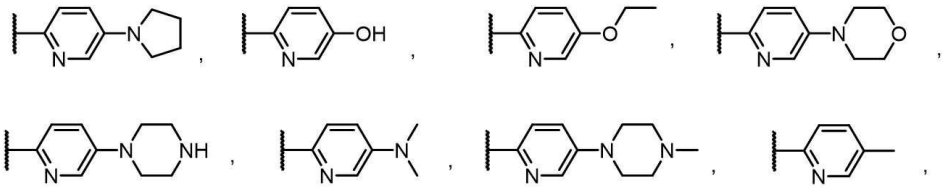
[0262] 

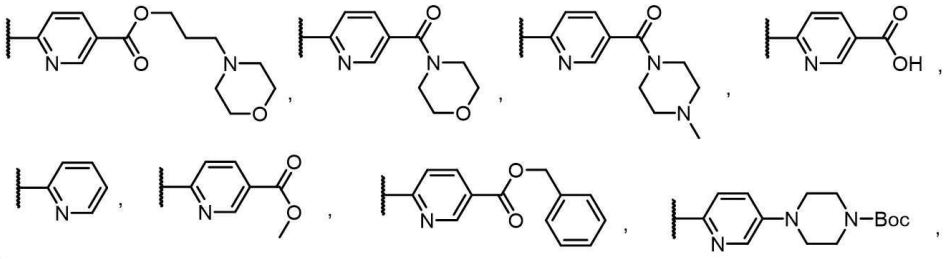
[0263] 

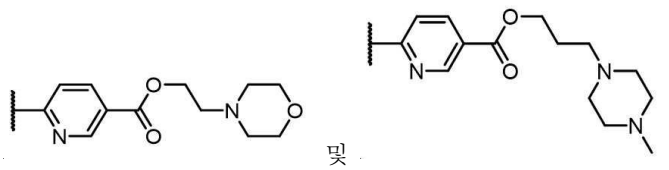
[0264] 

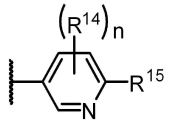
[0265] 

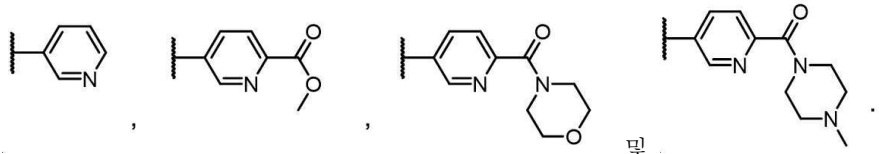
[0266] 특정 실시양태에서, R^{6e}는  이고, n은 0 내지 3이다. 다른 실시양태에서, R^{6e}는 다음으로부터 선택된다:

[0267] 

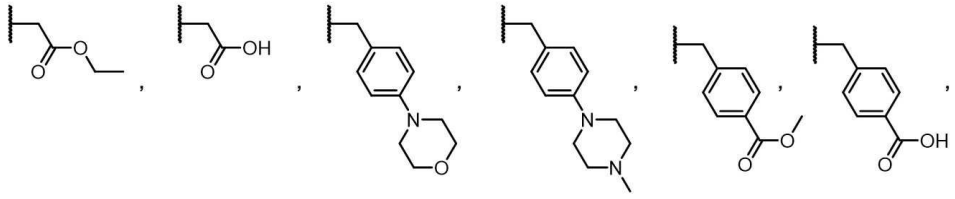
[0268] 

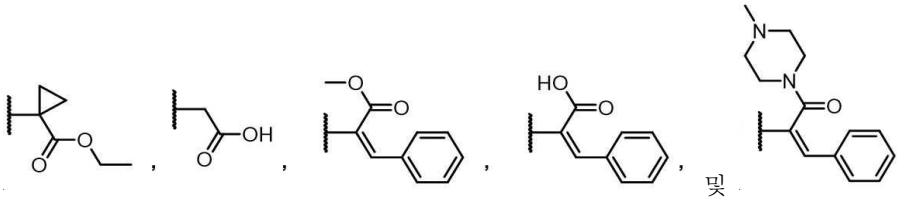
[0269] 

[0270] 몇몇 실시양태에서, R^{6e}는  이고, n은 0 내지 3이다. 일부 실시양태에서, R^{15}는 H, $-C(O)OR^{51}$ 또는 $-C(O)R^{51}$이고, 여기서 R^{51}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 또는 임의로 치환된 헤테로사이클(예를 들어, 모르폴린 또는 피페라진)이다. 다른 실시양태에서, R^{6e}는 다음으로부터 선택된다:

[0271] 

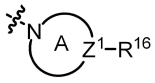
[0272] 몇몇 실시양태에서, R^{5e}는 H 또는 Me이고, R^{6e}는 다음으로부터 선택된다:

[0273] 

[0274] 

[0275] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서, R^{5e} 및 R^{6e}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클을 형성한다.

[0276] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서, R^{5e} 및 R^{6e}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 다음을 형성한다:

[0277] 

[0278] 여기서:

[0279] 고리 A는 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클이고;

[0280] Z^1은 CR^{14} 또는 N이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

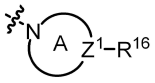
[0281] R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

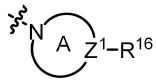
[0282] R^{22a}, R^{22b}, 및 R^{22c}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되고; 및

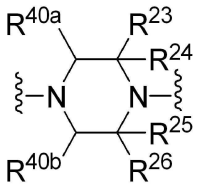
[0283] R^{50} 및 R^{60}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

[0284] 또는 R^{50} 및 R^{60}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의

로 치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0285] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서 R^{5e} 및 R^{6e}가 함께  를 형성하고, A 고리가 피페리딘인 경우, R^{16}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 적어도 하나의 사이클릭 그룹을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 아릴을 포함한다. 일부 경우에, 임의로 치환된 아릴은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 헤테로아릴을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 카보사이클을 포함한다. 일부 경우에, A 고리는 피페리딘이고 R^{16}은 임의로 치환된 헤테로사이클을 포함한다.

[0286] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서 R^{5e} 및 R^{6e}가 함께  를 형성할 경우, A 고리는 임의로 치환된 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘이다. 경우에 따라 A 링은 다음과 같으며:

[0287] 

[0288] 여기서:

[0289] R^{23}-R^{26}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는

[0290] R^{23}-R^{24} 및 R^{25}-R^{26} 중 하나 또는 둘 다 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 카보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 및

[0291] R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0292] A 고리의 일부 실시양태에서, R^{23}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23}이 메틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 에틸이다. 특정 경우에는 R^{23}이 프로필이다. 특정 경우에, R^{23}이 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23}은 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, R^{23}이 사이클로헥실이다.

[0293] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 다른 하나는 H이고, R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개가 메틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개는 에틸이다. 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 프로필이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 이소프로필이

다. A 고리의 일부 실시양태에서, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 2개는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로부틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로펜틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23}, R^{25} 및 R^{40b} 중 두 개가 사이클로헥실이다.

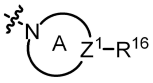
[0294] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{25}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}-R^{40b}는 각각 H이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 메틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 에틸이다. A 고리의 어떤 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 프로필이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 이소프로필이다. A 고리의 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{25} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 사이클로부틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 모두 사이클로펜틸이다. A 고리의 특정 경우에, R^{23} 및 R^{25}가 둘 다 사이클로헥실이다.

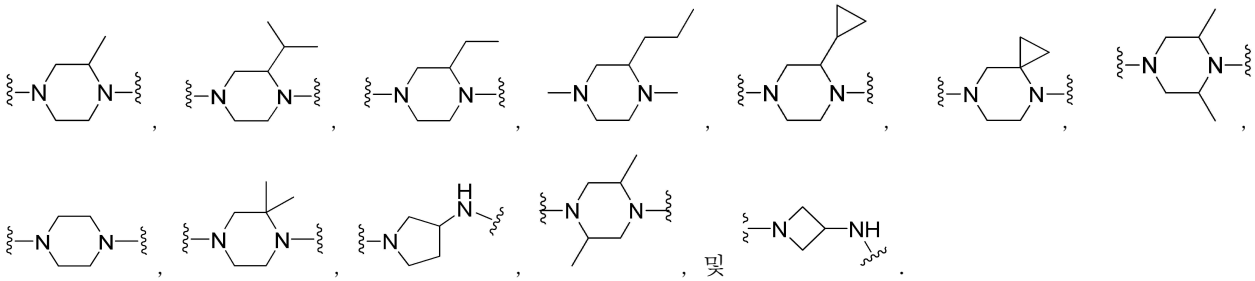
[0295] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{24}-R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 메틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 에틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{40b} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 둘 다 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 모두 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{40b}가 둘 다 사이클로헥실이다.

[0296] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 모두 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 메틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 에틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 프로필이다. 특정 경우에, R^{23}과 R^{25}가 모두 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 둘 모두는 (C_1-C_6)사이클로알킬이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로프로필이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로부틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}가 모두 사이클로헥실이다.

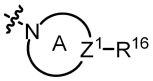
[0297] A 고리의 특정 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 카보사이클을 형성하고; R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H이다. 일부 구체예에서, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 (C_1-C_6)사이클로알킬을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로프로필을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로부틸을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 사이클로펜틸을 형성한다. 특정 경우에, R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로

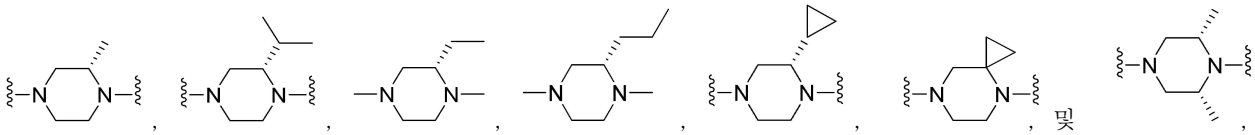
연결되어 사이클로헥실을 형성한다.

[0298] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서 R^{5e} 및 R^{6e}가 함께  를 형성하는 경우, A 고리는 다음으로부터 선택된다:

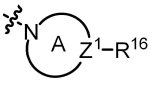
[0299] 

[0300] 일부 구체예에서, R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고, 여기서 R^{22a}, R^{22b}, R^{22c}, R^{50}, 및 R^{60}은 상기 정의된 바와 같다.

[0301] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서 R^{5e} 및 R^{6e}가 함께  를 형성하는 경우, A 고리는 다음으로부터 선택되고:

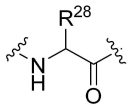
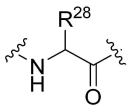
[0302] 

여기서 R^{16}는 상기 정의된 바와 같다.

[0303] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서 R^{5e} 및 R^{6e}가 함께  를 형성하는 경우, 여기에서 R^{16}은 하기이고:

[0304] $-(R^{110})_nR^{210}$

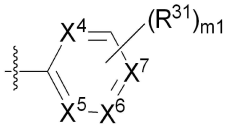
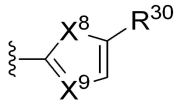
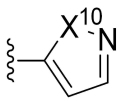
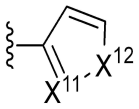
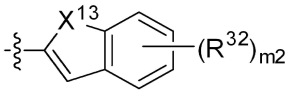
[0305] 여기서:

[0306] 각각의 R^{110}은 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  , $-C(O)(R^{110a})n^1$, $-C(O)O(R^{110b})n^2$, $-S(O)(R^{110c})n^3$, $-SO_2(R^{110d})n^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^5$로부터 선택되고; 여기서 R^{110a}-R^{110e}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  이고; R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; n-n^5는 각각 독립적으로 0 내지 3이고; 및

[0307] R^{210}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0308] 일부 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고; R^{210}은 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)O-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)NH-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -S(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 $-SO_2-$이고 R^{210}은 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)O-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -C(O)NH-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{110}은 -S(O)-이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 경우에, R^{110}은 $-SO_2-$이고 R^{210}은 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0309] 일부 실시양태에서, R^{210}은 다음으로부터 선택되고:

[0310]  ,  ,  ,  , 및  , 여기서:

[0311] 여기에서:

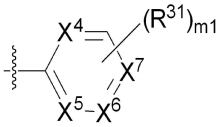
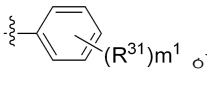
[0312] X^4-X^7, X^9, 및 X^{11}은 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고;

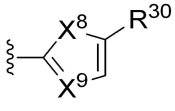
[0313] X^8, X^{10}, X^{12} 및 X^{13}은 각각 독립적으로 S, O 및 NR^{29}로부터 선택되고;

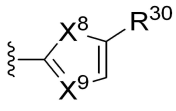
[0314] R^{29}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

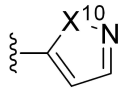
[0315] R^{30}-R^{32}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

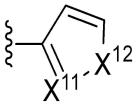
[0316] m^1-m^2는 각각 독립적으로 0 내지 5이다.

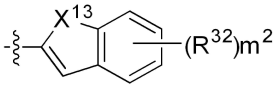
[0317] 몇몇 실시양태에서, R^{210}는  이고, 여기에서 X^4-X^7는 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{210}은  이다.

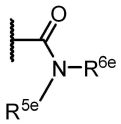
[0318] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^9는 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고; X^8은 S, O 및 NR^{29}에서 선택된다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다. R^{210}의 일부 실시양태에서 X^9는 CH, CR^{31}, S, O, 및 N이고; X^8은 S, O 및 NR^{29}에서 선택된다. 특정 경우에, X^9는 CH이고 X^8은 S이다. 특정 경우에, R^{30}은 H이다. 특정 경우에, R^{30}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, X^9는 CH이고, X^8은 S이고, R^{30}은 H이다. 특정 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 NR^{29}이고, R^{30}은 H이다. 특정 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 NH이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고, X^8은 O이고, R^{30}은 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 경우에, X^9는 CH이고 X^8은 O이고 R^{30}은 메틸이다.

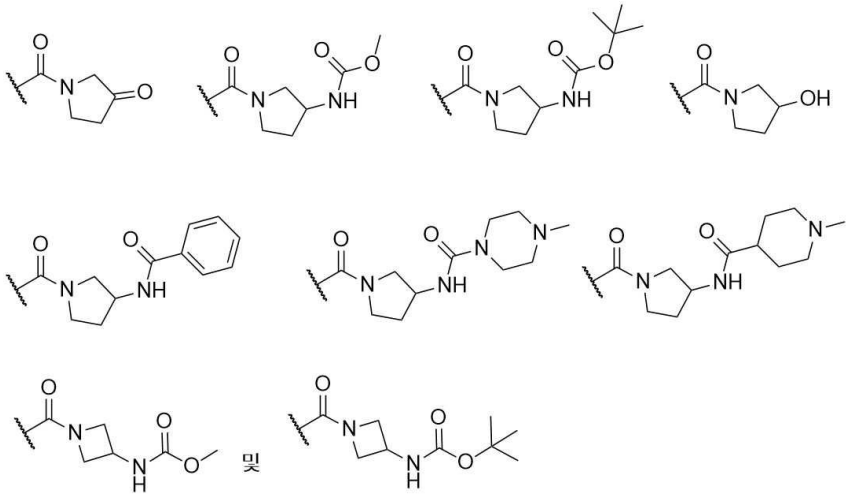
[0319] 일부 구체예에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^9는 N이고, X^8이 S, O, 및 NR^{29}로부터 선택된다. 경우에 따라 X^8은 NR^{29}이다. 특정 경우에, R^{29}는 H이다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다. 특정 경우에, X^8은 O이다. 특정 경우에, X^8은 S이다.

[0320] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^{10}이 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{10}은 O이다. 특정 경우에, X^{10}은 S이다. 특정 경우에, X^{10}은 NR^{29}이며 여기서 R^{29}는 (C_1-C_6)알킬이다. 특정 경우에, R^{29}는 H이다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸이다.

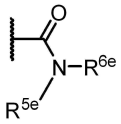
[0321] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^{11}은 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고, X^{12}는 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{11}은 N이다. 특정 경우에, X^{12}는 O 또는 S이다. 특정 경우에, X^{11}은 N이고 X^{12}는 O이다. 특정 경우에, X^{11}은 N이고 X^{12}는 S이다.

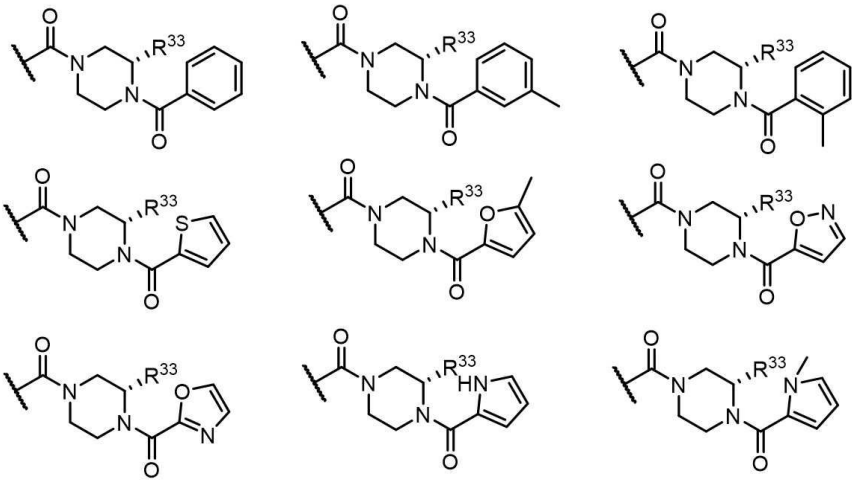
[0322] 일부 실시양태에서, R^{210}은  이고, 여기서 X^{13}이 S, O 및 NR^{29}로부터 선택된다. 특정 경우에, X^{13}은 NR^{29}이다. 특정 경우에, R^{29}는 H입니다. 특정 경우에, R^{29}는 메틸입니다. 특정 경우에, X^{13}은 S입니다. 특정 경우에, X^{13}은 O입니다.

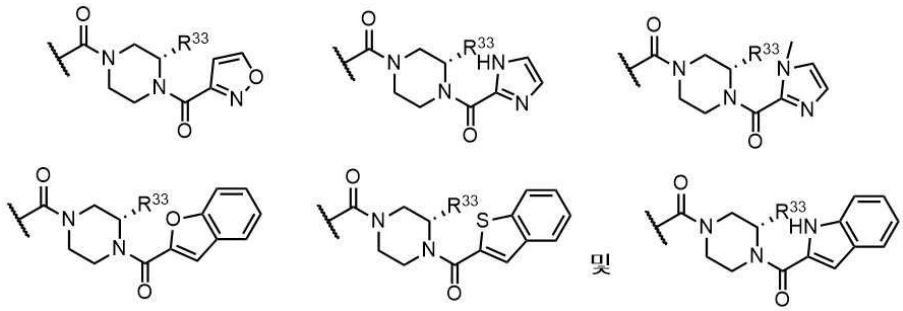
[0323] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서,  는 다음으로부터 선택된다:



[0324] 및 .

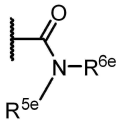
[0325] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서,  는 다음으로부터 선택되고:

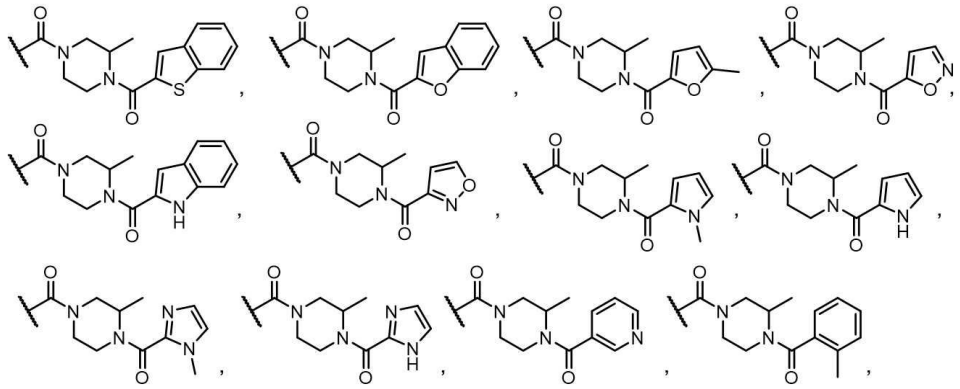
[0326] 

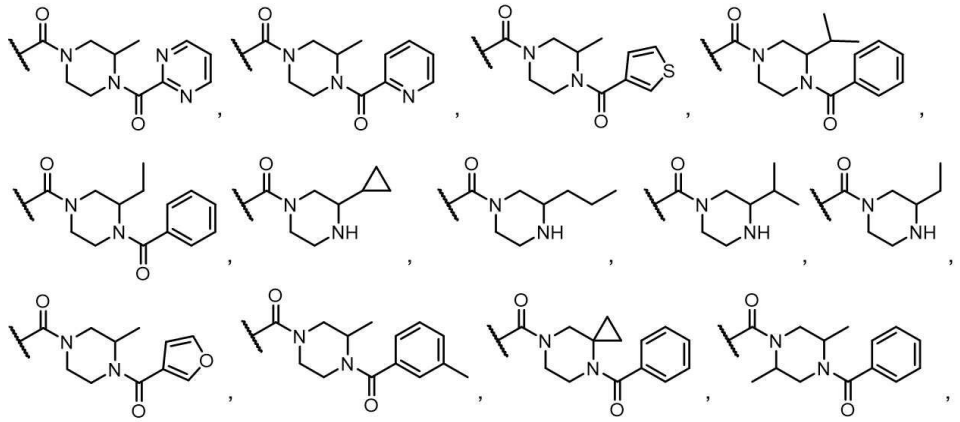
[0327] 

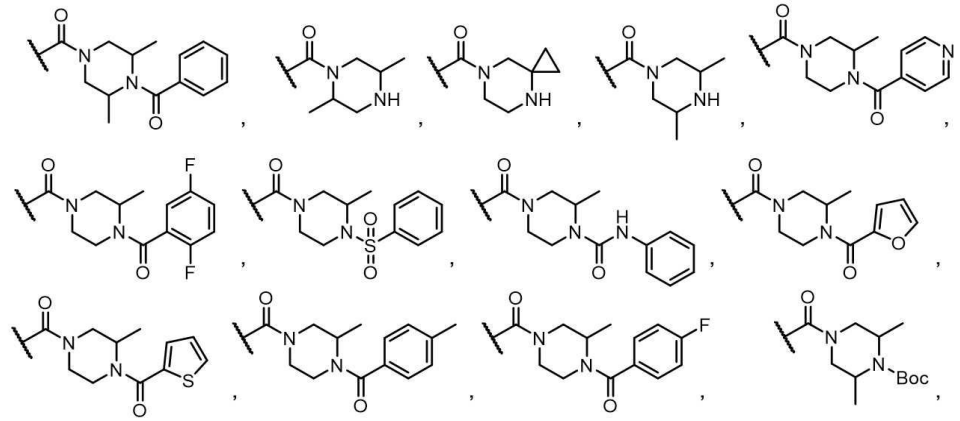
[0328] 여기서:

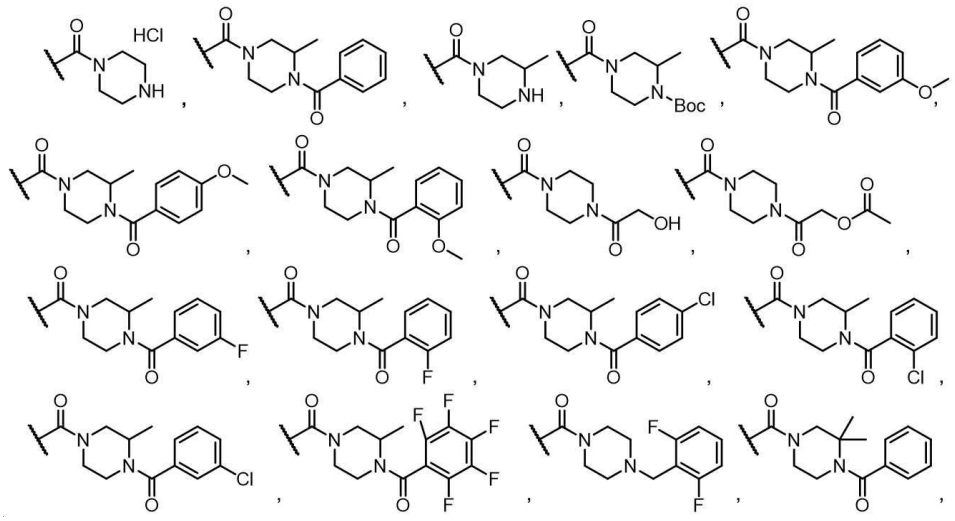
[0329] 각각의 R^{33}은 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택된다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 메틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 에틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 프로필이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{33}은 독립적으로 (C_1-C_6)사이클로알킬로부터 선택된다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 사이클로프로필이다. 특정 경우에, 각각의 R^{33}은 사이클로부틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 사이클로펜틸이다. 특정 경우에, 각 R^{33}이 사이클로헥실이다.

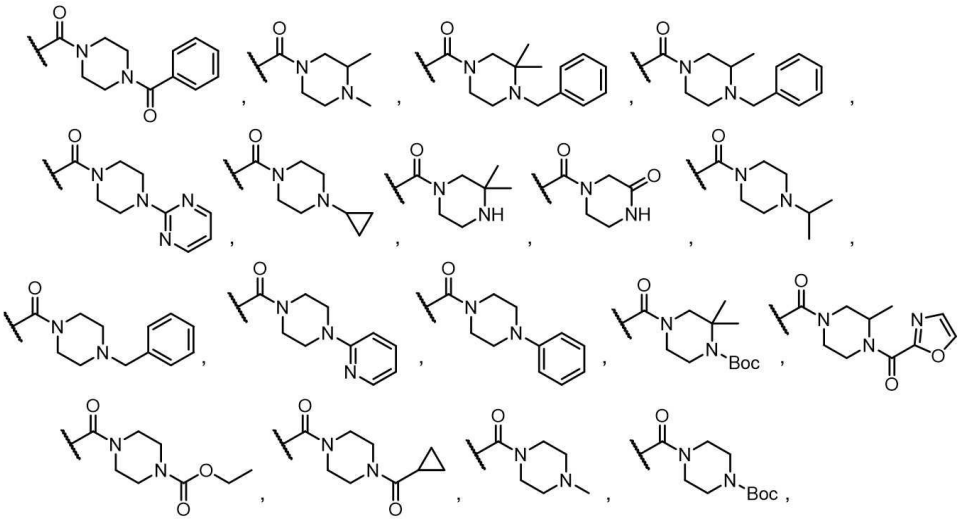
[0330] 화학식 (Ie)의 일부 실시양태에서,  는 다음으로부터 선택된다:

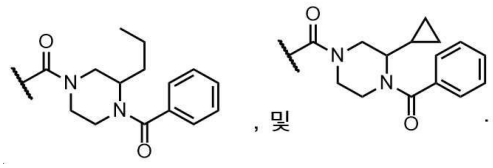
[0331] 

[0332] 

[0333] 

[0334] 

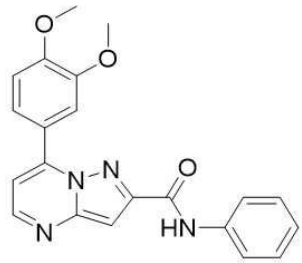
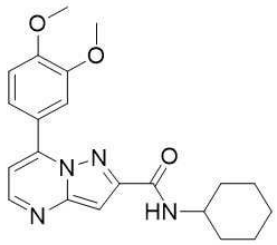
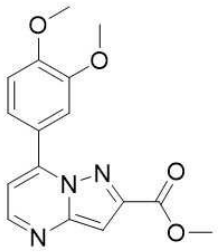
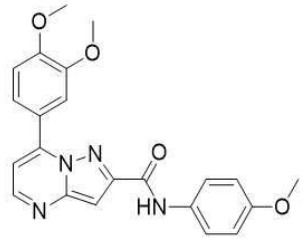
[0335] 

[0336] 

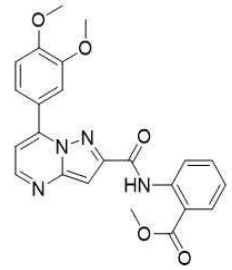
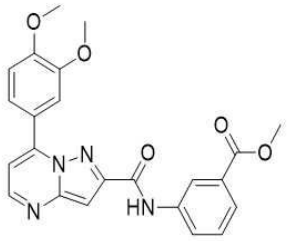
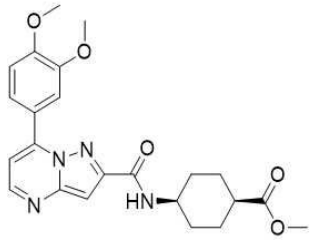
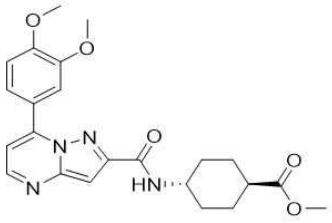
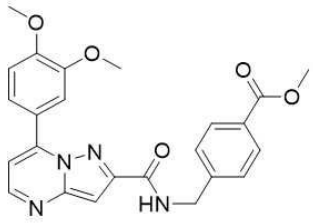
[0337] 화학식 (Ia)-(Ie)의 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다.

[0338] 예시적 화합물들

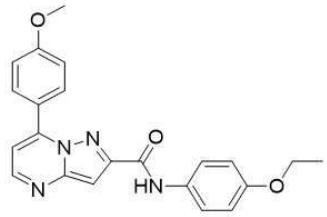
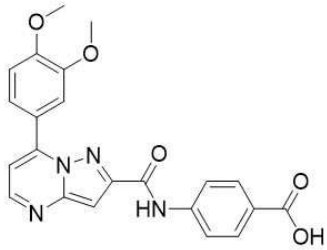
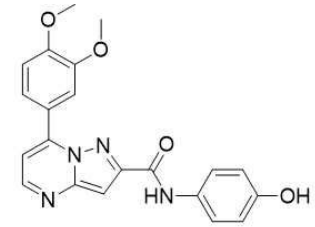
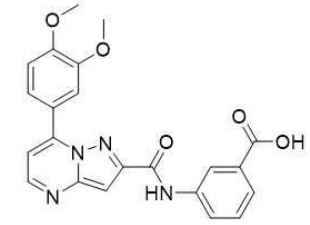
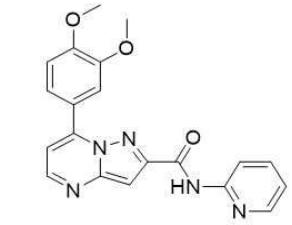
[0339] [표 1]

화합물	구조	명칭
1		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
2		N-사이클로헥실-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
4		메틸 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트
6		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

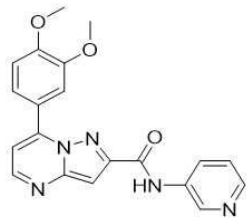
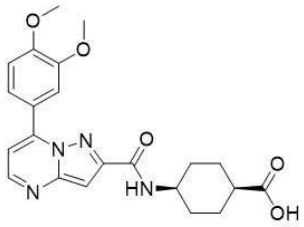
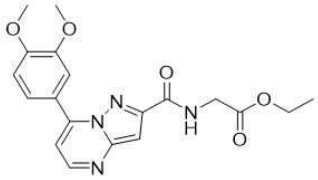
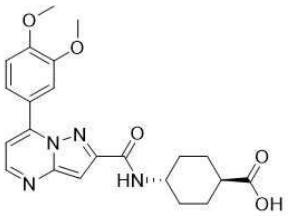
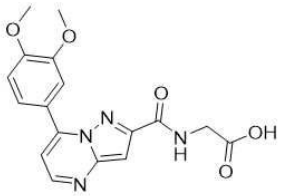
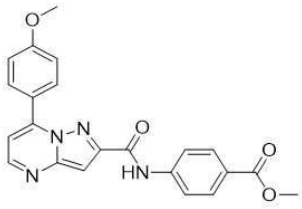
[0340]

7		메틸 2-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
8		메틸 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
9		메틸 (1S,4S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
10		메틸 (1r,4r)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
12		메틸 4-((7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)메틸)벤조에이트

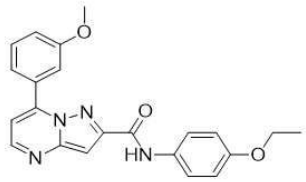
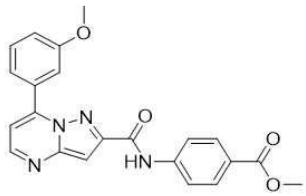
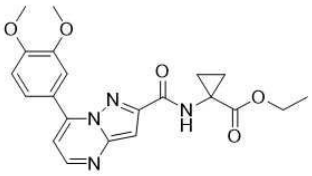
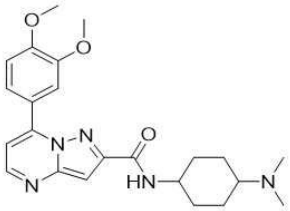
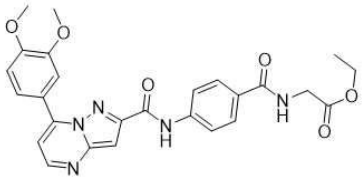
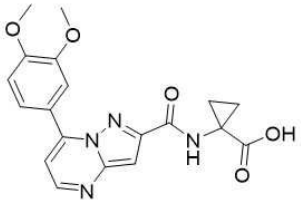
[0341]

13		N-(4-에톡시페닐)-7-(4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
14		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조익산
15		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-히드록시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
16		3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조익산
17		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

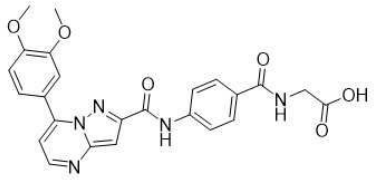
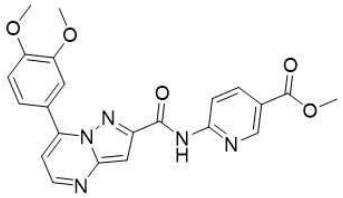
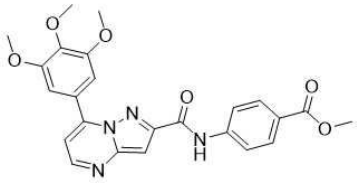
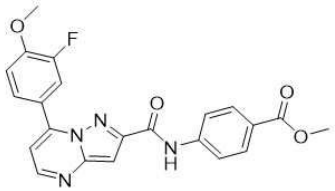
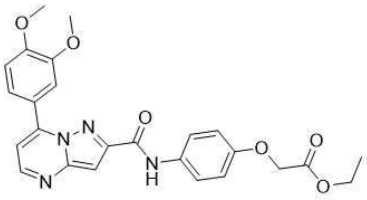
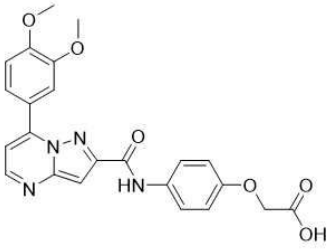
[0342]

18		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
19		(1S,4S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실릭산
20		에틸 (7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)글리시네이트
21		(1R,4R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실릭산
22		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)글리신
23		메틸 4-(7-(4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트

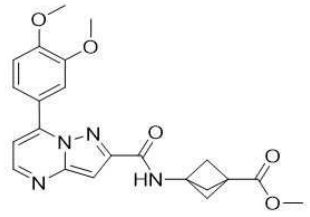
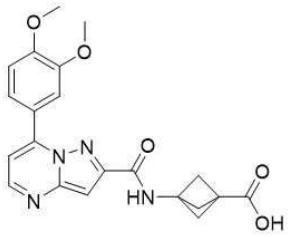
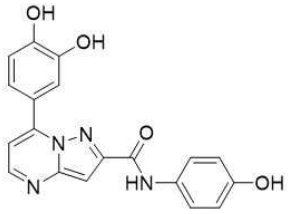
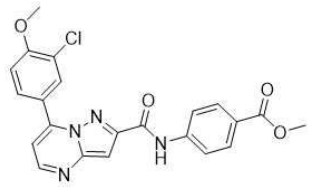
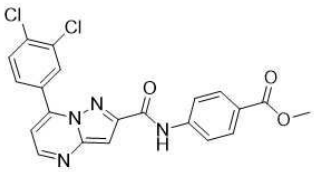
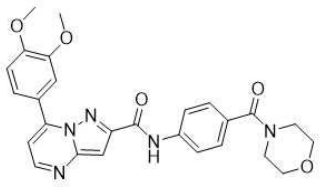
[0343]

24		N-(4-에톡시페닐)-7-(3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
25		메틸 4-(7-(3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
26		에틸 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로프로판-1-카르복실레이트
27		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(디메틸아미노)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
28		에틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)글리시네이트
29		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로프로판-1-카르복실릭산

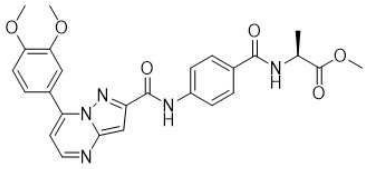
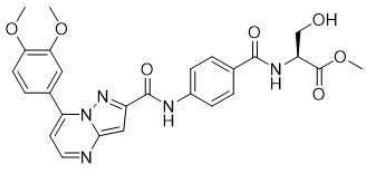
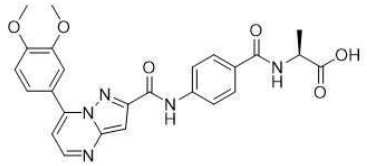
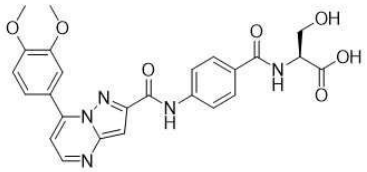
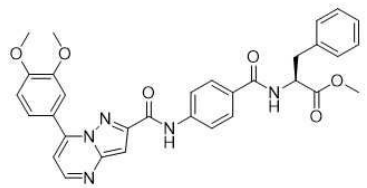
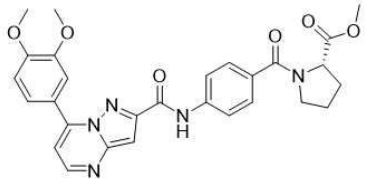
[0344]

30		(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조일)글리신
31		메틸 6-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)니코티네이트
32		메틸 4-(7-(3,4,5- 트리메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조에이트
33		메틸 4-(7-(3-플루오로-4- 메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조에이트
34		에틸 2-(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)페녹시)아세테이트
35		2-(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)페녹시)아세트산

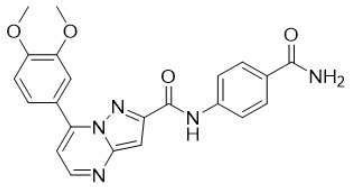
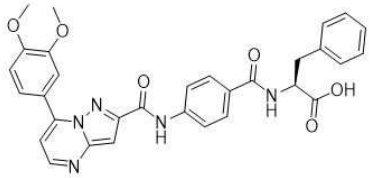
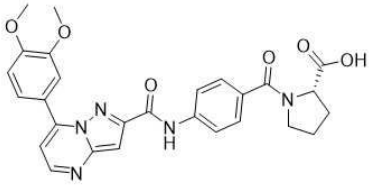
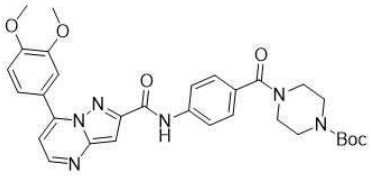
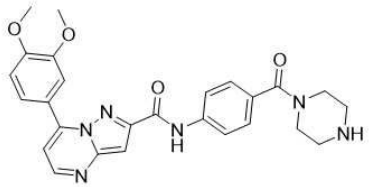
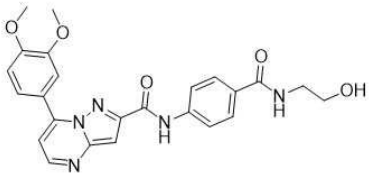
[0345]

36		메틸 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트
37		3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실릭산
38		7-(3,4-디히드록시페닐)-N-(4-히드록시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
39		메틸 4-(7-(3-클로로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
40		메틸 4-(7-(3,4-디클로로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
41		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

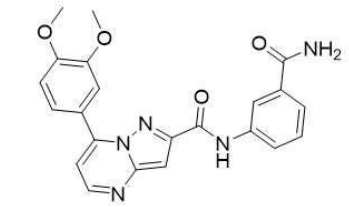
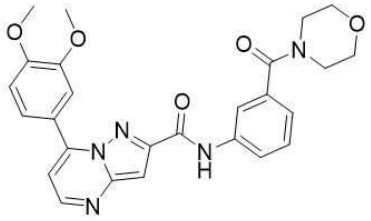
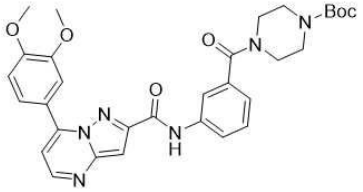
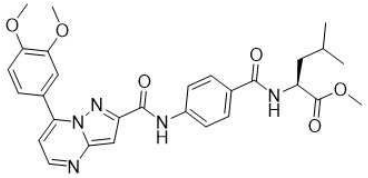
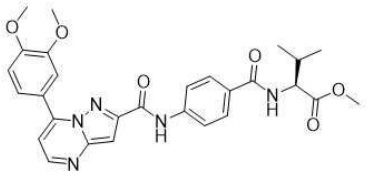
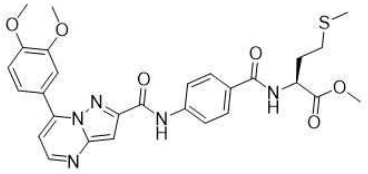
[0346]

42		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-알라니네이트
43		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-세리네이트
44		(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-알라닌
45		(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-세린
46		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-페닐알라니네이트
47		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-프롤리네이트

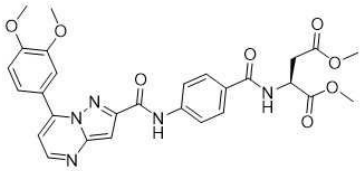
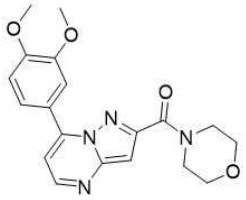
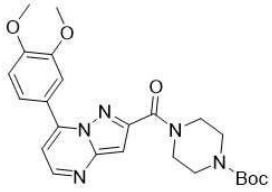
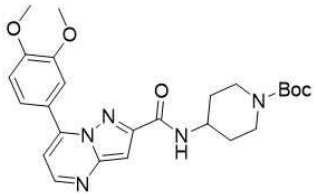
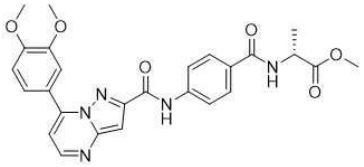
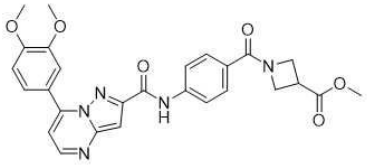
[0347]

48		N-(4-카르바모일페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
49		(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-페닐알라닌
50		(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-프롤린
51		tert-부틸 4-(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)피페라진-1-카르복실레이트
52		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
53		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-히드록시에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

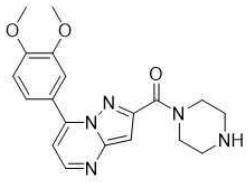
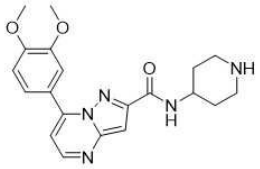
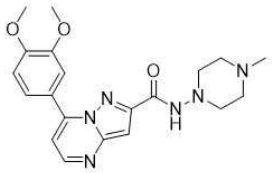
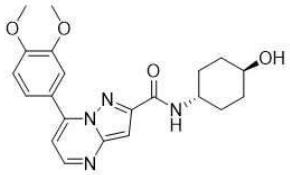
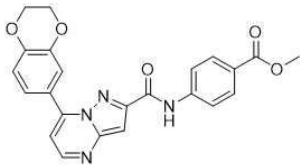
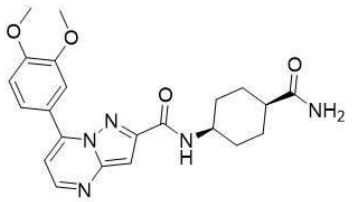
[0348]

54		N-(3-카르바모일페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
55		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
56		tert-부틸 4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)피페라진-1-카르복실레이트
57		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-루시네이트
58		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-발리네이트
59		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-메티오니네이트

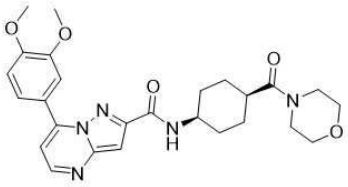
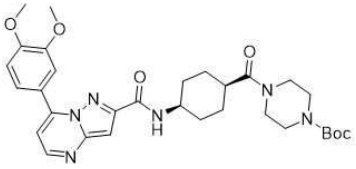
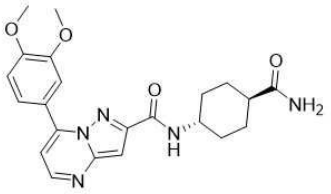
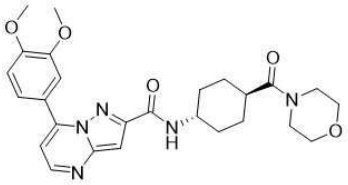
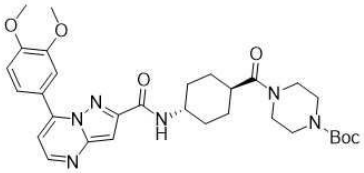
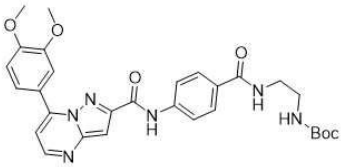
[0349]

60		디메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-L-아스파테이트
61		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(모르폴리노)메타논
62		tert-부틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트
63		tert-부틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트
64		메틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)-D-알라니네이트
65		메틸 1-(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)아제티딘-3-카르복실레이트

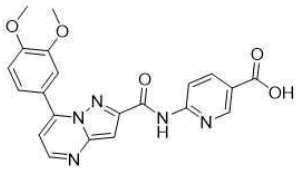
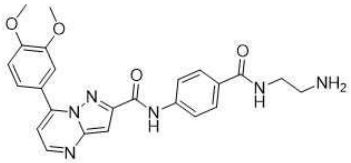
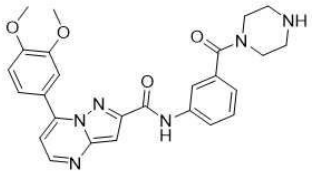
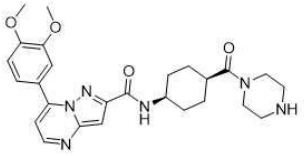
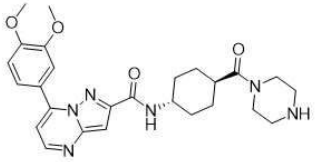
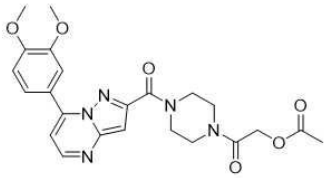
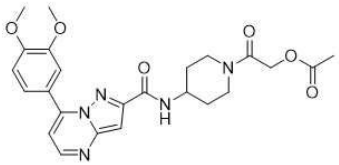
[0350]

66		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(피페라진-1-일)메타논
67		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(피페리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
68		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-메틸피페라진-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
69		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-히드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
70		메틸 4-(7-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
71		N-((1S,4S)-4-카르바모일사이클로헥실)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

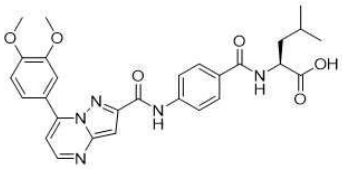
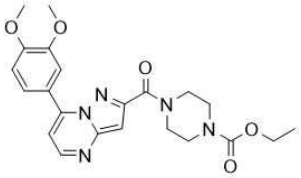
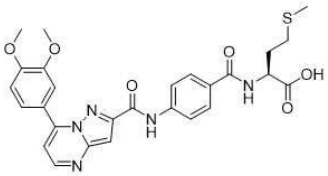
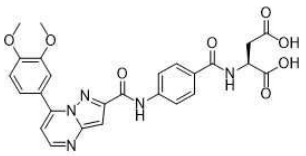
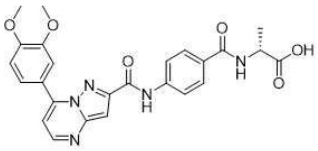
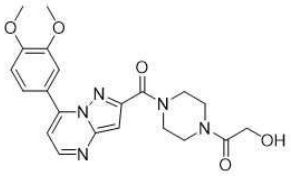
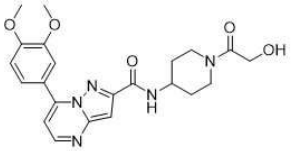
[0351]

72		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1S,4S)-4-(모르포린-4-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
73		tert-부틸 4-((1S,4S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트
74		N-((1R,4R)-4-카르바모일사이클로헥실)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
75		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-(모르포린-4-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
76		tert-부틸 4-((1R,4R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트
77		tert-부틸 (2-(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤즈아미도)에틸)카르바메이트

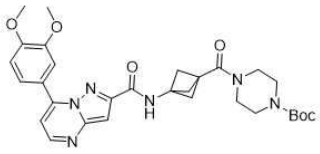
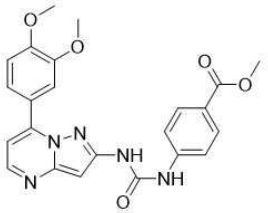
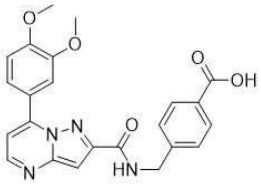
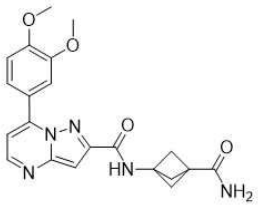
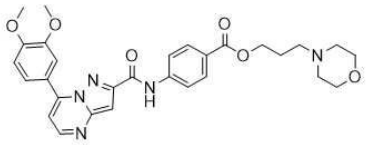
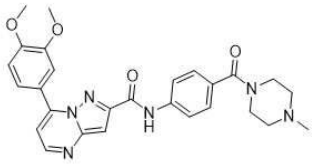
[0352]

78		6-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)니코티닉산
79		N-(4-((2- 아미노에틸)카르바모일)페닐)-7- (3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르복사미드
80		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3- (피페라진-1- 카르보닐)페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르복사미드
81		7-(3,4-디메톡시페닐)-N- ((1S,4S)-4-(피페라진-1- 카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5 -a]피리미딘-2-카르복사미드
82		7-(3,4-디메톡시페닐)-N- ((1R,4R)-4-(피페라진-1- 카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5 -a]피리미딘-2-카르복사미드
83		2-(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진- 1-일)-2-옥소에틸 아세테이트
84		2-(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)피페리딘-1-일)-2- 옥소에틸 아세테이트

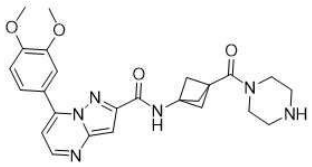
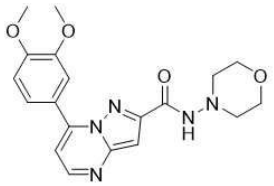
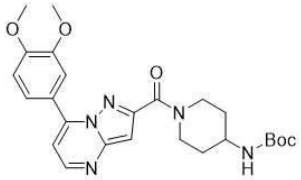
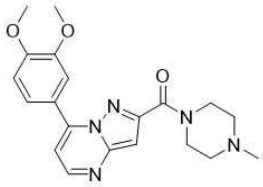
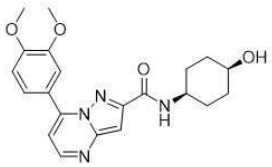
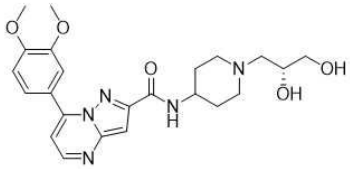
[0353]

85		(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조일)-L-루신
86		에틸 4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진- 1-카르복실레이트
87		(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조일)-L-메티오닌
88		(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조일)-L- 아스파르틱산
89		(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조일)-D-알라닌
90		1-(4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진- 1-일)-2-히드록시에탄-1-원
91		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(1-(2- 히드록시아세틸)피페리딘-4- 일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2- 카르복사미드

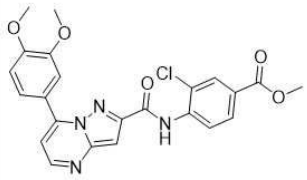
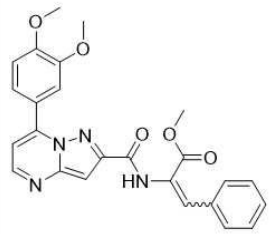
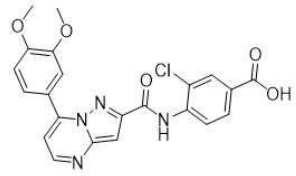
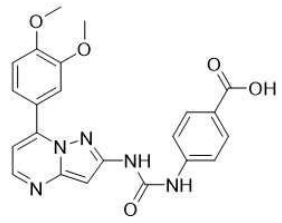
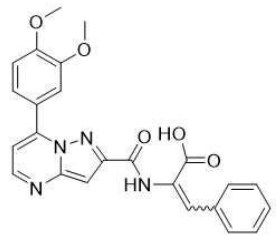
[0354]

92		tert-부틸 4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트
93		메틸 4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)우레이도)벤조에이트
94		4-((7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)메틸)벤조익산
95		N-(3-카르바모일바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
96		3-모르폴리노프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
97		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

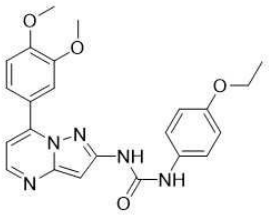
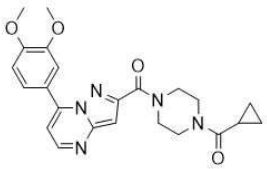
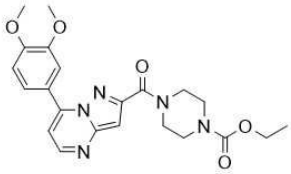
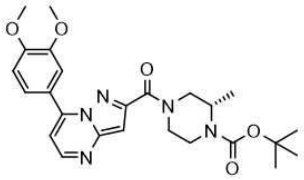
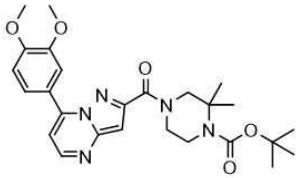
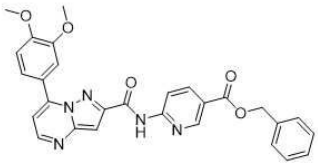
[0355]

98		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(피페라진-1-카르보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
99		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-모르폴리노피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
100		tert-부틸 (1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)카르바메이트
101		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논
102		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1S,4S)-4-히드록시사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
103		(R)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-4-일)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

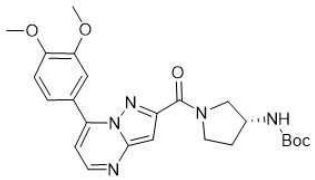
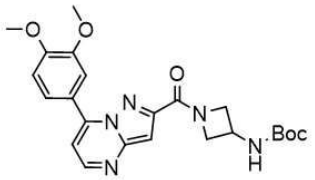
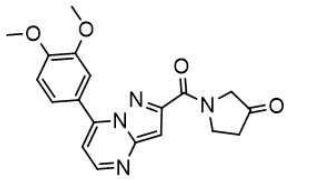
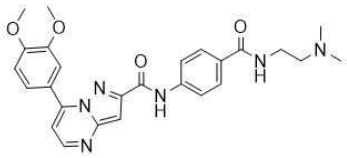
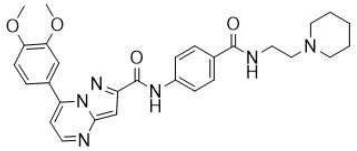
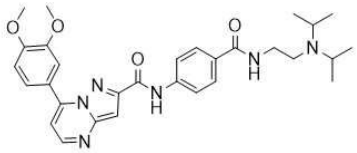
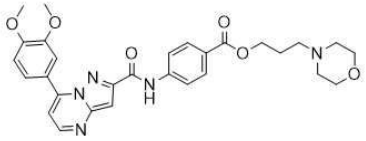
[0356]

104		메틸 3-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
105		메틸 2-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-페닐아크릴레이트
106		3-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조익산
107		4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)우레이도)벤조익산
108		2-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-페닐아크릴릭산

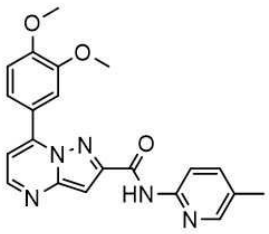
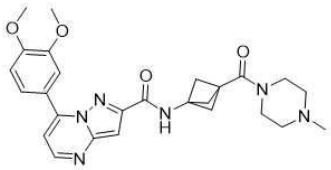
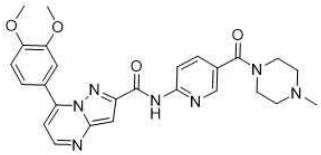
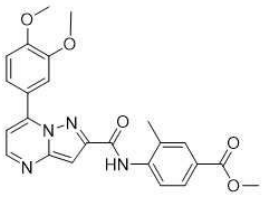
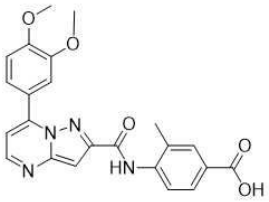
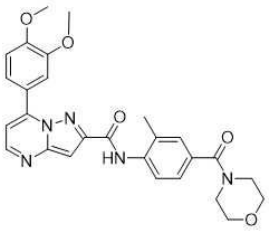
[0357]

109		1-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-일)-3-(4- 에톡시페닐)우레아
110		(4- (사이클로프로판카르보닐)피페라진- 1-일)(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-일)메타논
111		에틸 4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진- 1-카르복실레이트
112		tert-부틸 (S)-4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)-2- 메틸피페라진-1-카르복실레이트
113		tert-부틸 4-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르보닐)-2,2- 디메틸피페라진-1-카르복실레이트
114		벤질 6-(7-(3,4- 디메톡시페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2- 카르복사미도)니코티네이트

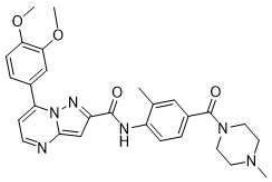
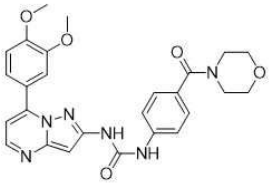
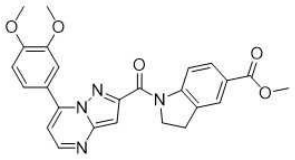
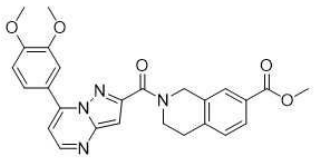
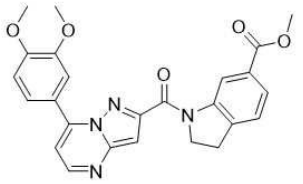
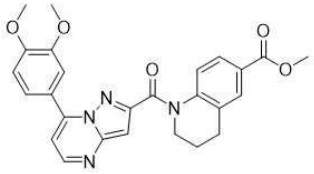
[0358]

115		tert-부틸 (R)-(1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트
116		tert-부틸 (1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)아제티딘-3-일)카르바메이트
117		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-원
118		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
119		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-(피페리딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
120		N-(4-((2-(디이소프로필아미노)에틸)카르바모일)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
121		3-모르폴리노프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트

[0359]

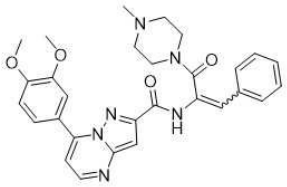
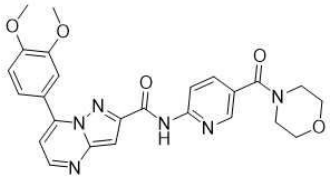
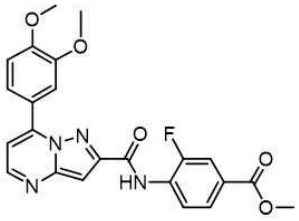
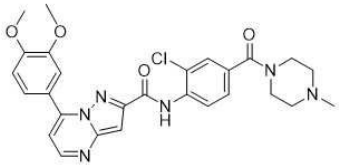
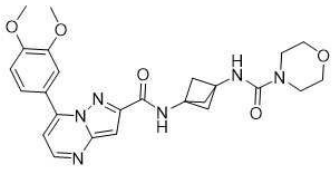
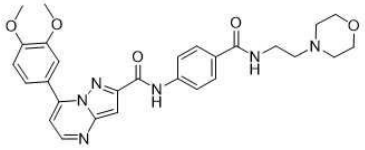
122		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-메틸피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
123		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
124		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
125		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-메틸벤조에이트
126		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-메틸벤조익산
127		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-메틸-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

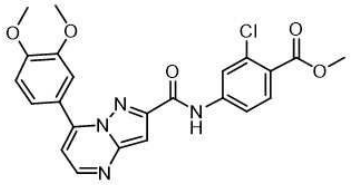
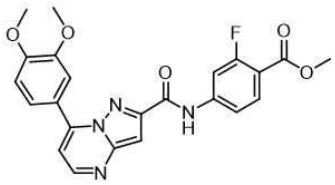
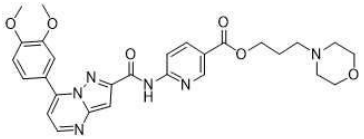
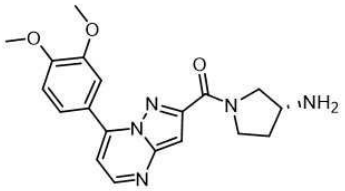
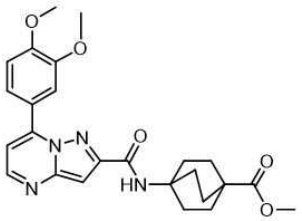
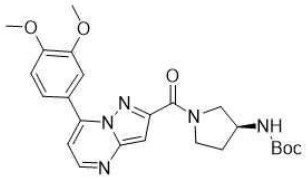
[0360]

128		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
129		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-(4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)우레아
130		메틸 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)인돌린-5-카르복실레이트
131		메틸 2-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르복실레이트
132		메틸 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)인돌린-6-카르복실레이트
133		메틸 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카르복실레이트

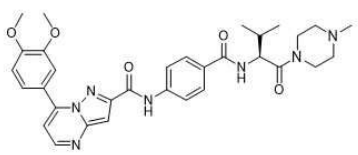
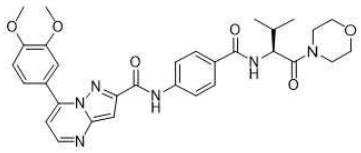
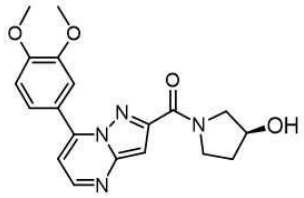
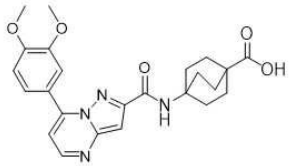
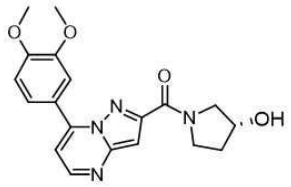
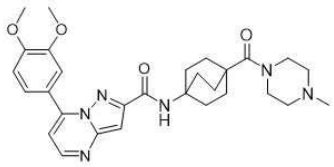
[0361]

[0362]

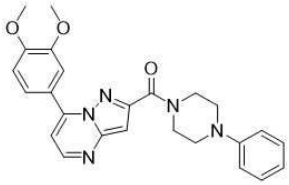
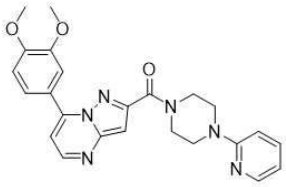
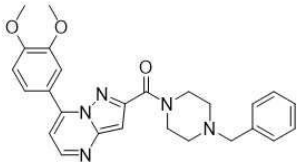
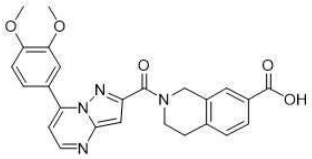
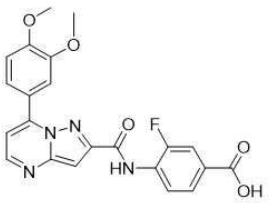
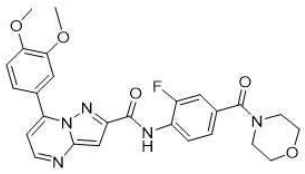
134		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소-1-페닐프로프-1-엔-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
135		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(모르포린-4-카르보닐)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
136		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-플루오로벤조에이트
137		N-(2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
138		N-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)모르포린-4-카르복사미드
139		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-모르폴리노에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

140		메틸 2-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
141		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-플루오로벤조에이트
142		3-모르폴리노프로필 6-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)니코티네이트
143		(R)-(3-아미노피롤리딘-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
144		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트
145		tert-부틸 (S)-(1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바메이트

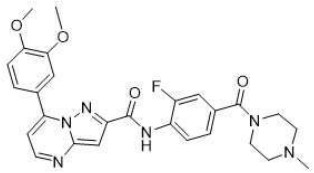
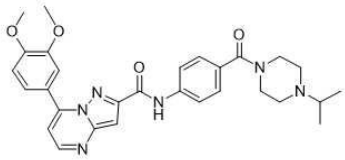
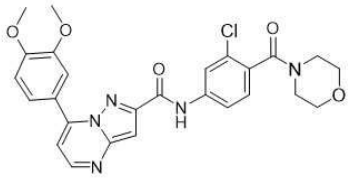
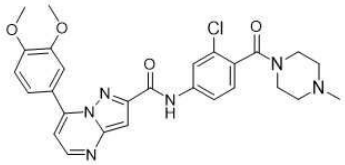
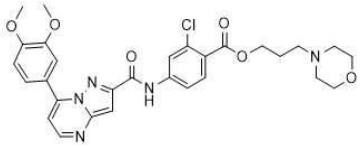
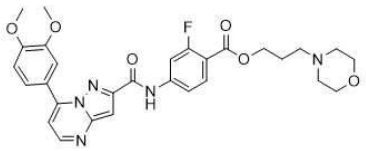
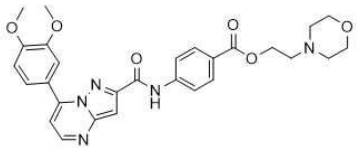
[0363]

146		(S)-7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-메틸-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소부탄-2-일)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
147		(S)-7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-메틸-1-모르폴리노-1-옥소부탄-2-일)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
148		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논
149		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실릭산
150		(R)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-히드록시피롤리딘-1-일)메타논
151		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

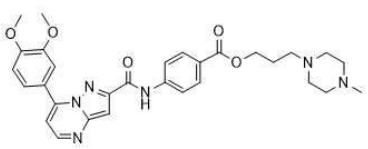
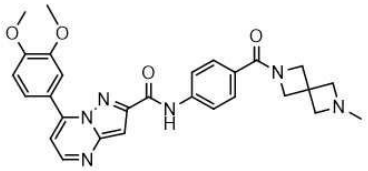
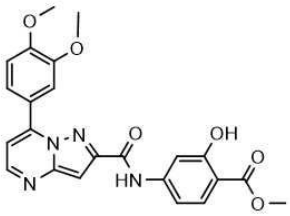
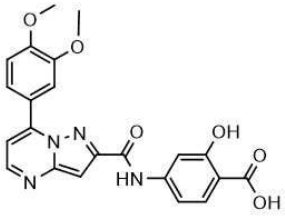
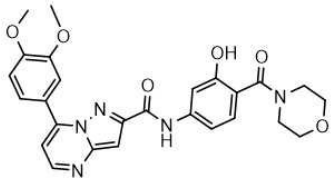
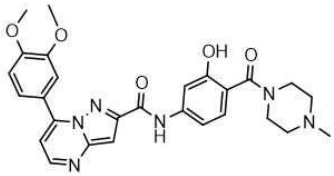
[0364]

152		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-페닐피페라진-1-일)메타논
153		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)메타논
154		(4-벤질피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
155		2-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르복실릭산
156		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-플루오로벤조익산
157		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

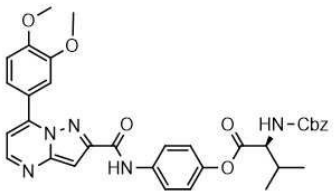
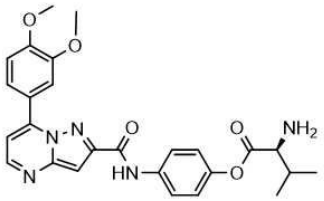
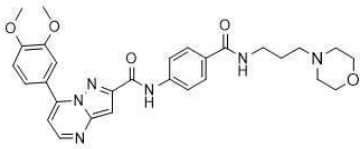
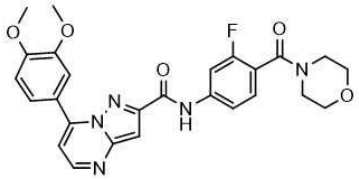
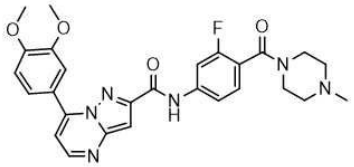
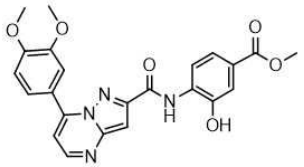
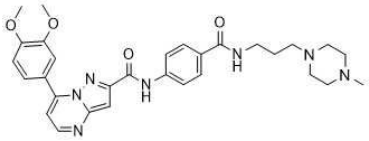
[0365]

158		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
159		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-이소프로필피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
160		N-(3-클로로-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
161		N-(3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
162		3-모르폴리노프로필 2-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
163		3-모르폴리노프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-플루오로벤조에이트
164		2-모르폴리노에틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트

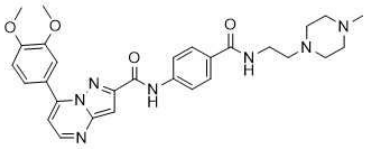
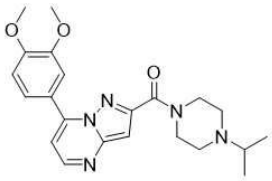
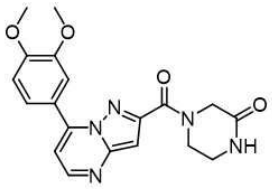
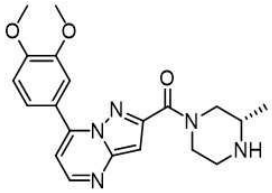
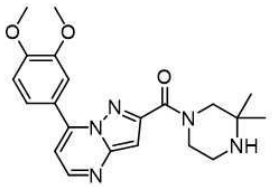
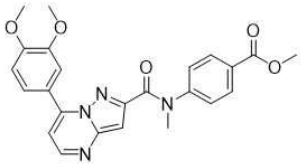
[0366]

165		3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
166		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(6-메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
167		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-히드록시벤조에이트
168		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-히드록시벤조익산
169		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-히드록시-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
170		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-히드록시-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

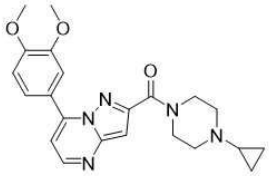
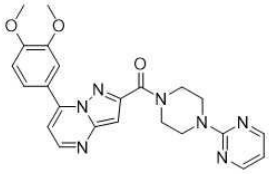
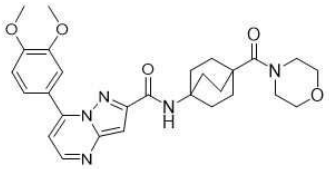
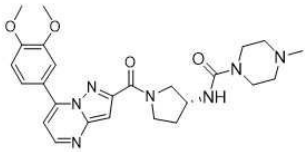
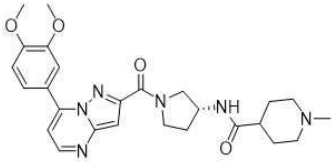
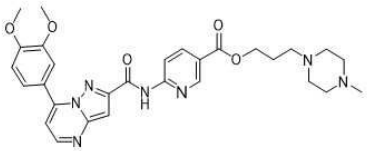
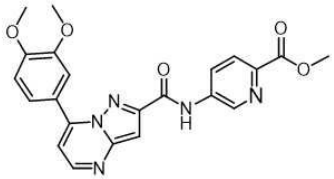
[0367]

171		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐((벤질옥시)카르보닐)-L-발리네이트
172		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐 L-발리네이트
173		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-모르폴리노프로필)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
174		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
175		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
176		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-히드록시벤조에이트
177		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

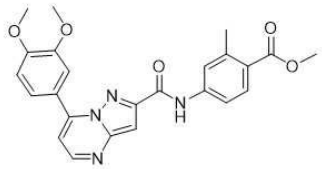
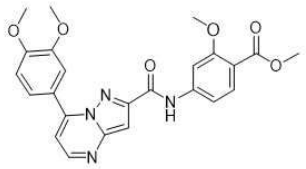
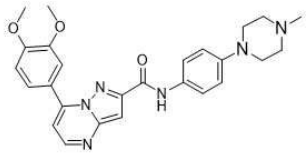
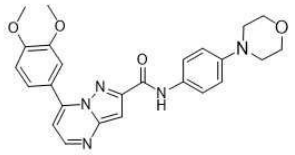
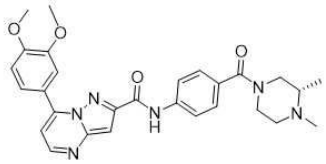
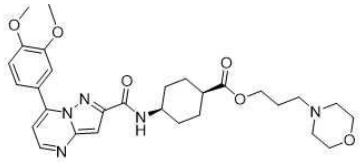
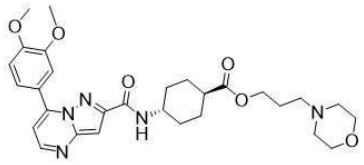
[0368]

178		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
179		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-이소프로필피페라진-1-일)메타논
180		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피페라진-2-원
181		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸피페라진-1-일)메타논
182		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3,3-디메틸피페라진-1-일)메타논
183		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트

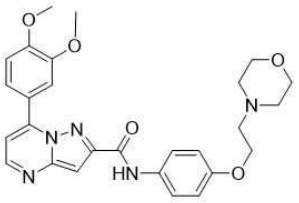
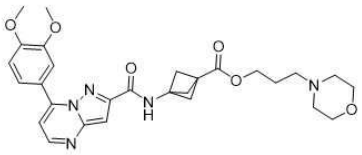
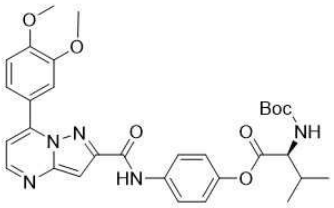
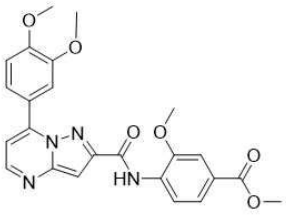
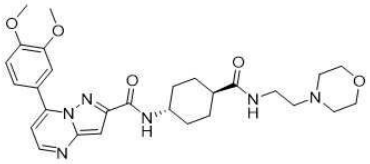
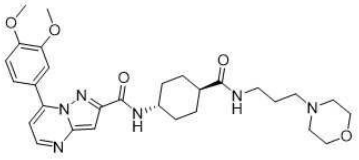
[0369]

184		(4-사이클로프로필피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
185		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메타논
186		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(모르포린-4-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
187		(R)-N-(1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)-4-메틸피페라진-1-카르복사미드
188		(R)-N-(1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드
189		3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 6-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)니코티네이트
190		메틸 5-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)피콜리네이트

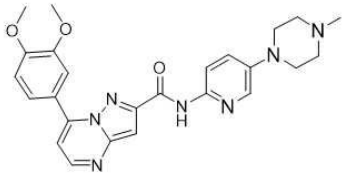
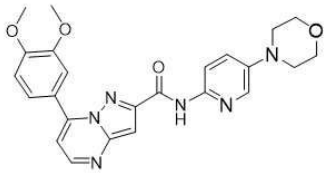
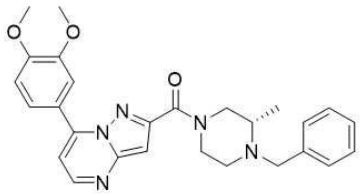
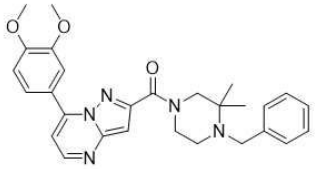
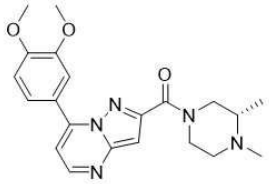
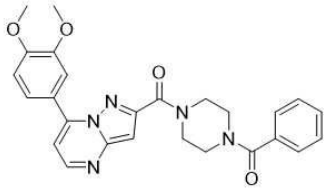
[0370]

191		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-메틸벤조에이트
192		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-메톡시벤조에이트
193		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
194		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-모르폴리노페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
195		(S)-7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(3,4-디메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
196		3-모르폴리노프로필 (1s,4s)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
197		3-모르폴리노프로필 (1r,4r)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트

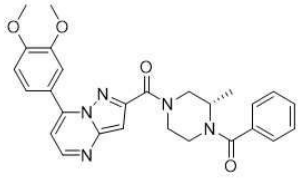
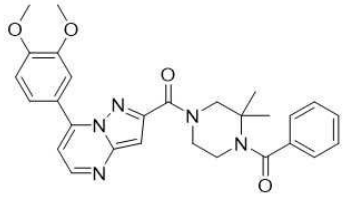
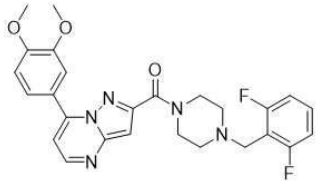
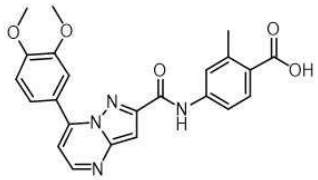
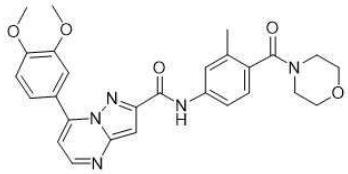
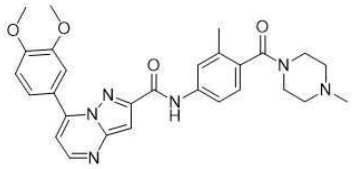
[0371]

198		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
199		3-모르폴리노프로필 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트
200		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐 (tert-부톡시카르보닐)-L-발리네이트
201		메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-3-메톡시벤조에이트
202		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1r,4r)-4-((2-모르폴리노에틸)카르바모일)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
203		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1r,4r)-4-((3-모르폴리노프로필)카르바모일)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

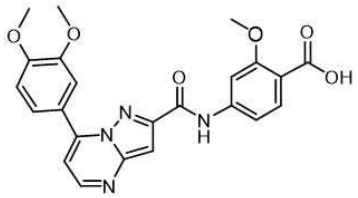
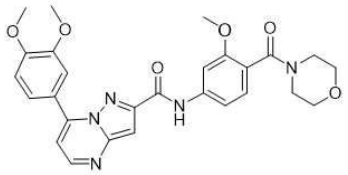
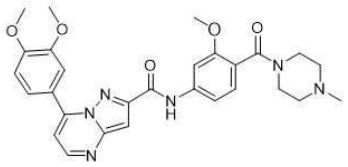
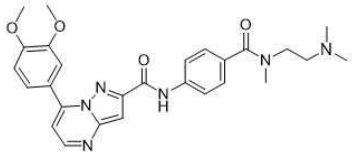
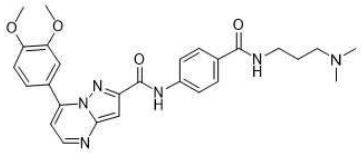
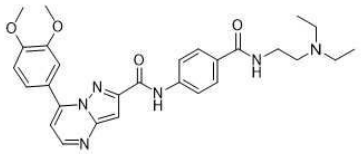
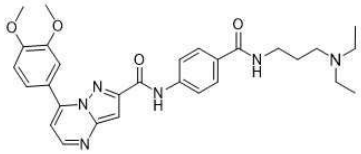
[0372]

204		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
205		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
206		(S)-(4-벤질-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
207		(4-벤질-3,3-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
208		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3,4-디메틸피페라진-1-일)메타논
209		(4-벤조일피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논

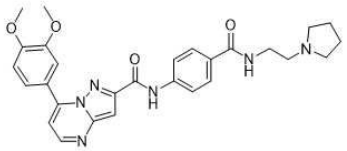
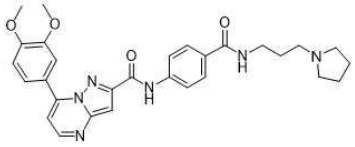
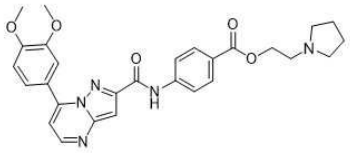
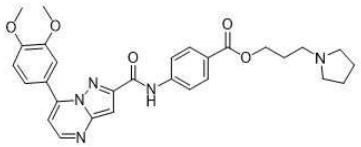
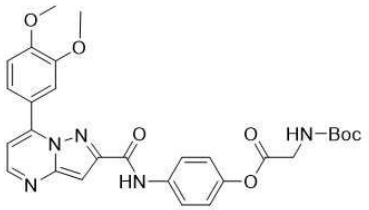
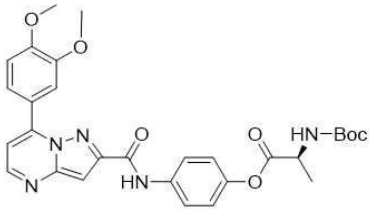
[0373]

210		(S)-(4-벤조일-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
211		(4-벤조일-3,3-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
212		(4-(2,6-디플루오로벤질)피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
213		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-메틸벤조익산
214		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-메틸-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
215		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

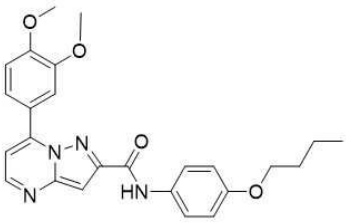
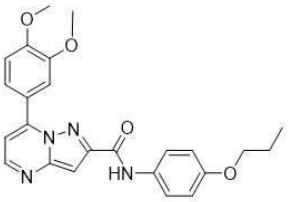
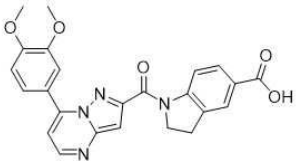
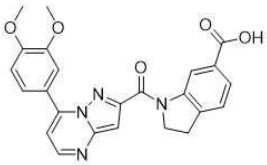
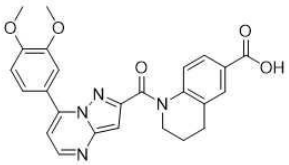
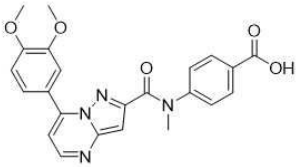
[0374]

216		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-메톡시벤조익산
217		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-메톡시-4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
218		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
219		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
220		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
221		N-(4-((2-(디에틸아미노)에틸)카르바모일)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
222		N-(4-((3-(디에틸아미노)프로필)카르바모일)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

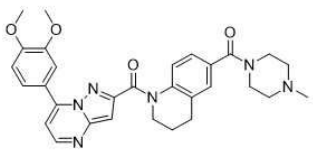
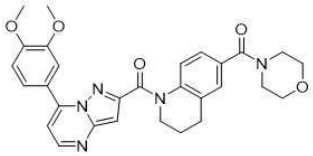
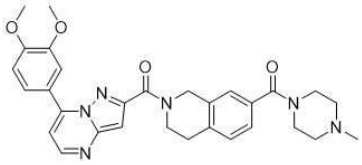
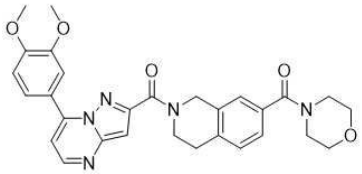
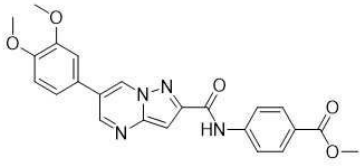
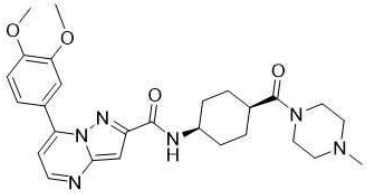
[0375]

223		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-(피롤리딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
224		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((3-(피롤리딘-1-일)프로필)카르바모일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
225		2-(피롤리딘-1-일)에틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
226		3-(피롤리딘-1-일)프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
227		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐 (tert-부톡시카르보닐)글리시네이트
228		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐 (tert-부톡시카르보닐)-*L*-알라니네이트

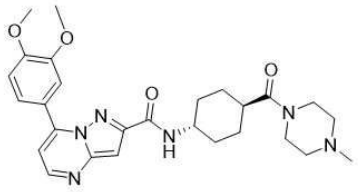
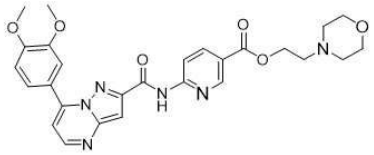
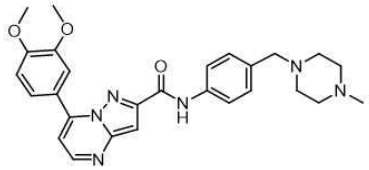
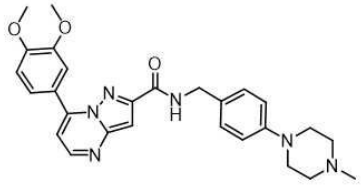
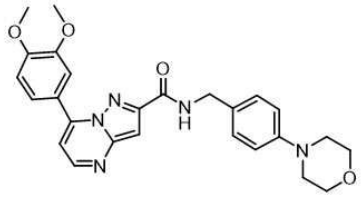
[0376]

229		N-(4-부톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
230		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-프로폭시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
231		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)인돌린-5-카르복실릭산
232		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)인돌린-6-카르복실릭산
233		1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-카르복실릭산
234		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)-N-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조익산

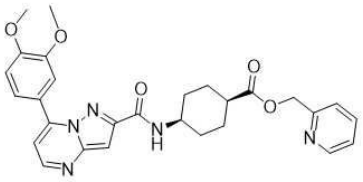
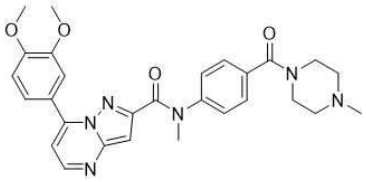
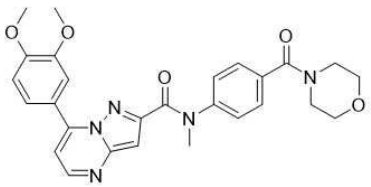
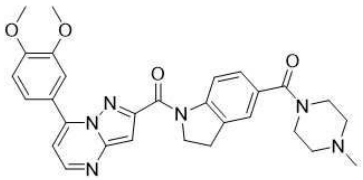
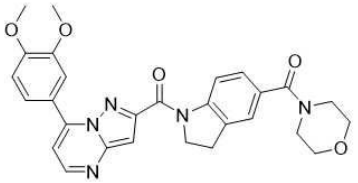
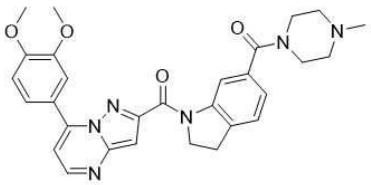
[0377]

235		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논
236		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-(모르포린-4-카르보닐)-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)메타논
237		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(7-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논
238		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(7-(모르포린-4-카르보닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논
239		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1S,4S)-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
240		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1S,4S)-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

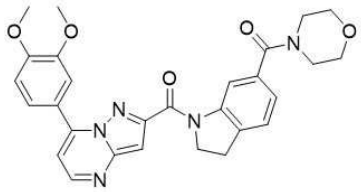
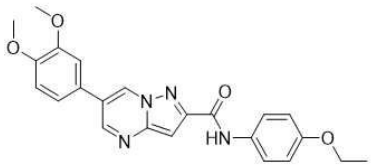
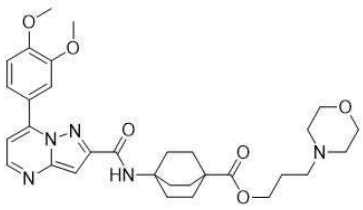
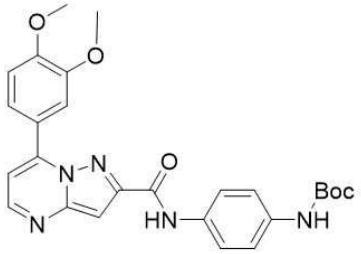
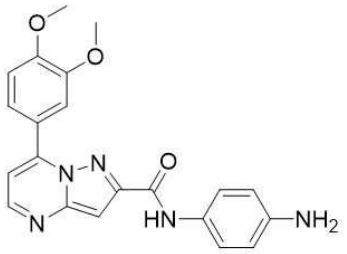
[0378]

241		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1r,4r)-4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
242		2-모르폴리노에틸 6-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)니코티네이트
243		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
244		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(모르폴리노메틸)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
245		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
246		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-모르폴리노벤질)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

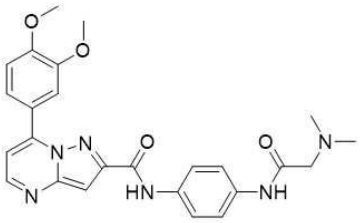
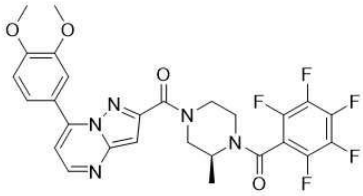
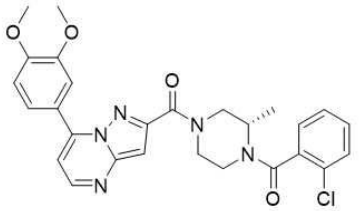
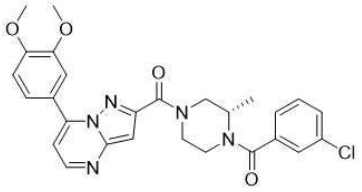
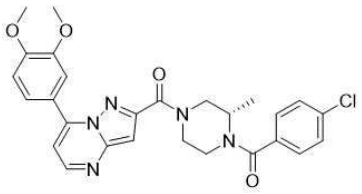
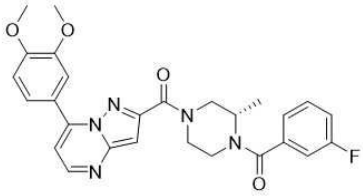
[0379]

247		피리딘-2-일메틸 (1S,4S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
248		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-메틸-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
249		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-메틸-N-(4-(모르포린-4-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
250		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(5-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)인돌린-1-일)메타논
251		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(5-(모르포린-4-카르보닐)인돌린-1-일)메타논
252		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)인돌린-1-일)메타논

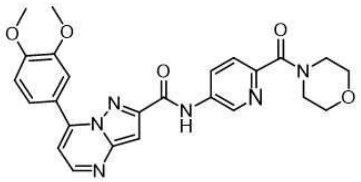
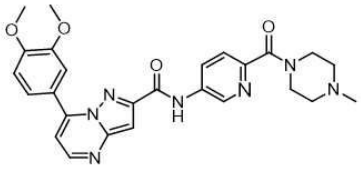
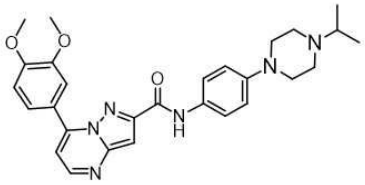
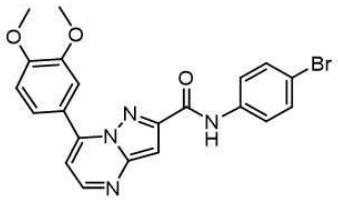
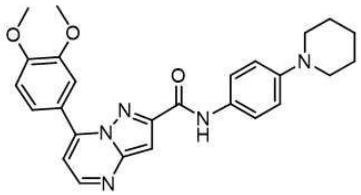
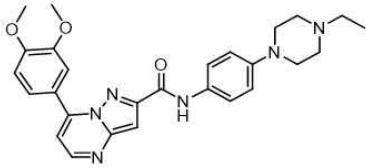
[0380]

253		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(6-(모르포린-4-카르보닐)인돌린-1-일)메타논
254		6-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
255		3-모르폴리노프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트
256		tert-부틸 (4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐)카르바메이트
257		N-(4-아미노페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

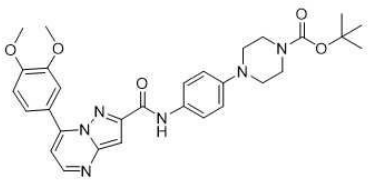
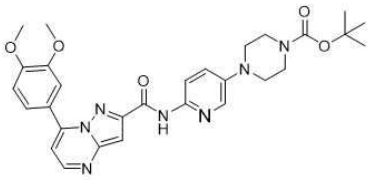
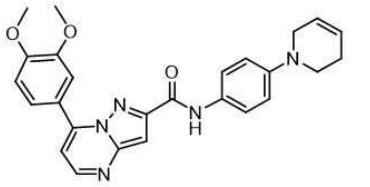
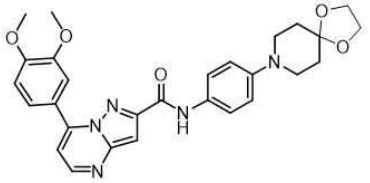
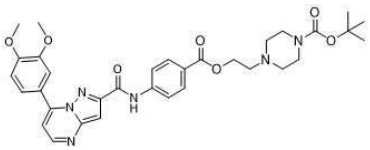
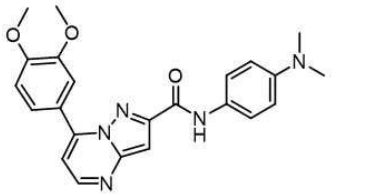
[0381]

258		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
259		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(퍼플루오로벤조일)피페라진-1-일)메타논
260		(S)-(4-(2-클로로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
261		(S)-(4-(3-클로로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
262		(S)-(4-(4-클로로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
263		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(3-플루오로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논

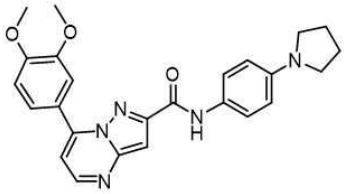
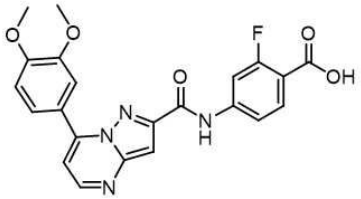
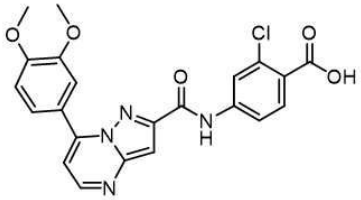
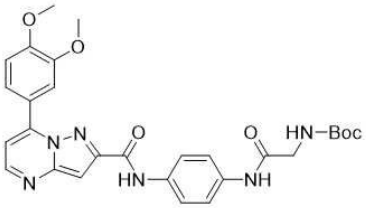
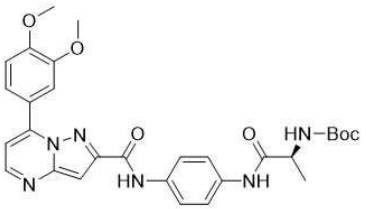
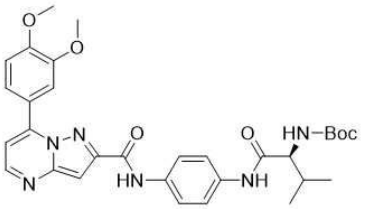
[0382]

264		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(6-(모르포린-4-카르보닐)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
265		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(6-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
266		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-이소프로필피페라진-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
268		N-(4-브로모페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
269		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(피페리딘-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
270		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

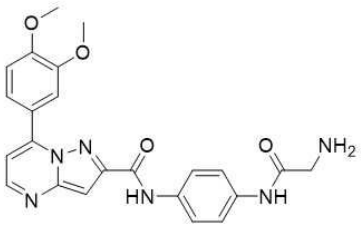
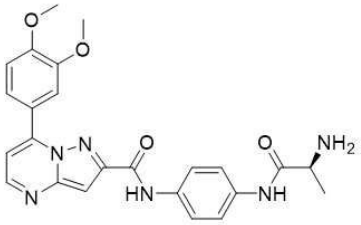
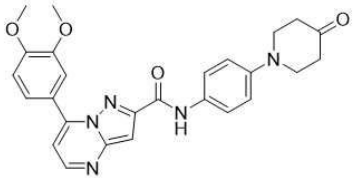
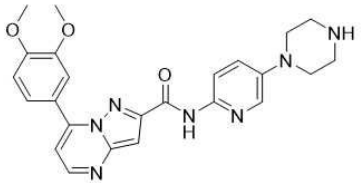
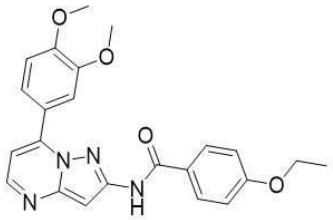
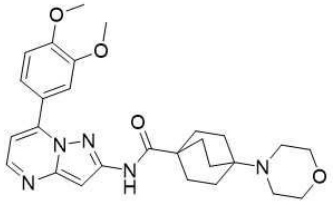
[0383]

271		tert-부틸 4-(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트
272		tert-부틸 4-(6-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트
273		N-(4-(3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
274		N-(4-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
275		tert-부틸 4-(2-((4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트
276		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(디메틸아미노)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

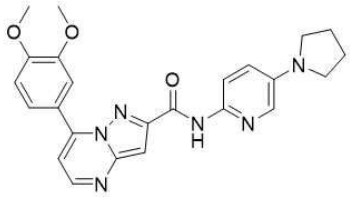
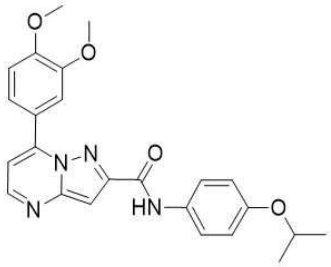
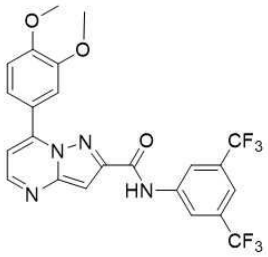
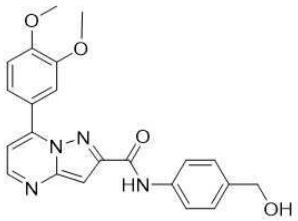
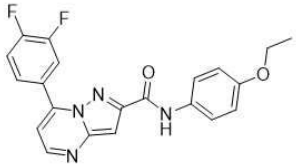
[0384]

277		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(피롤리딘-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
278		4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)-2-플루오로벤조익산
279		2-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조익산
280		tert-부틸 (2-((4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트
281		tert-부틸 (S)-(1-((4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트
282		tert-부틸 (S)-(1-((4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)페닐)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

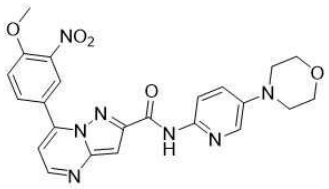
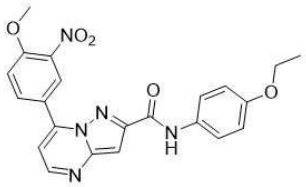
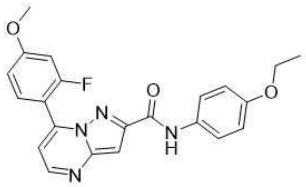
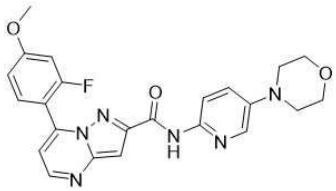
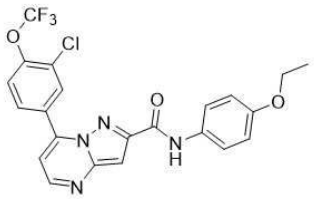
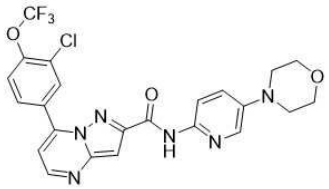
[0385]

283		N-(4-(2-아미노아세트아미도)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
284		(S)-N-(4-(2-아미노프로판아미도)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
285		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-옥소피페리딘-1-일)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
286		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
287		N-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-4-에톡시벤즈아미드
288		N-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복사미드

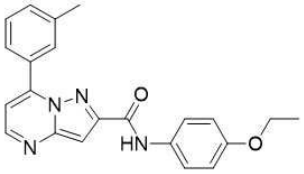
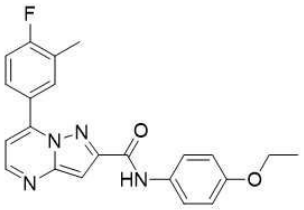
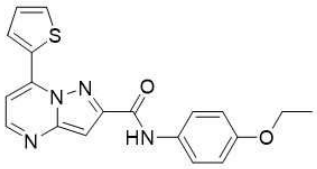
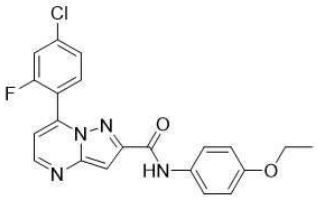
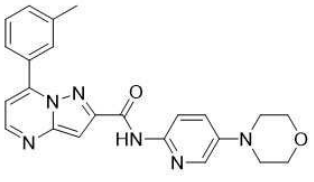
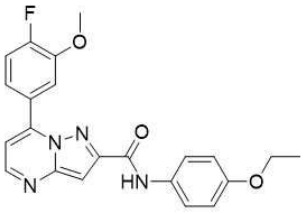
[0386]

289		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
290		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-이소프로폭시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
291		N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
292		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(히드록시메틸)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
293		7-(3,4-디플루오로페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

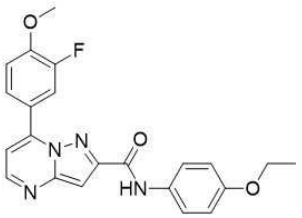
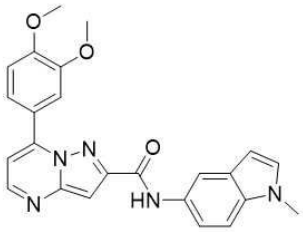
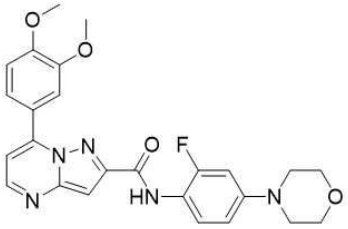
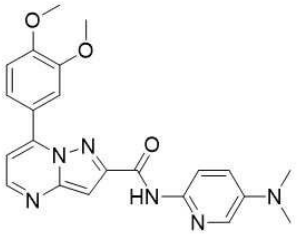
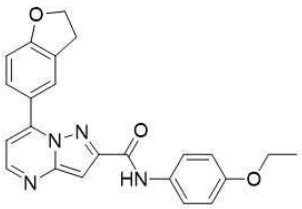
[0387]

294		7-(4-메톡시-3-니트로페닐)-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
295		N-(4-에톡시페닐)-7-(4-메톡시-3-니트로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
296		N-(4-에톡시페닐)-7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
297		7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
298		7-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
299		7-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

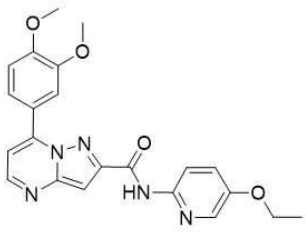
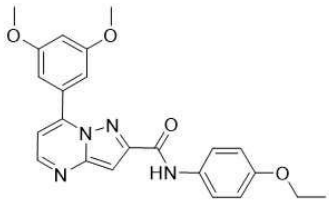
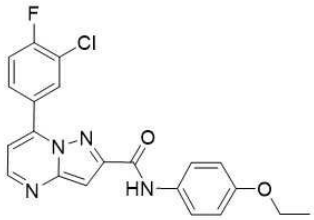
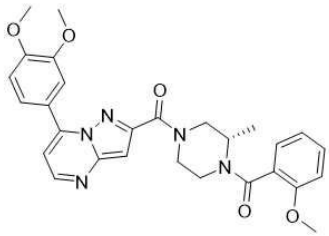
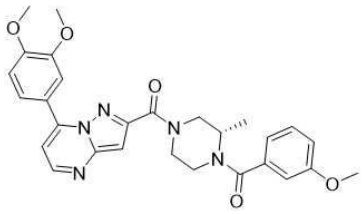
[0388]

301		N-(4-에톡시페닐)-7-(m-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
302		N-(4-에톡시페닐)-7-(4-플루오로-3-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
303		N-(4-에톡시페닐)-7-(티오펜-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
304		7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
306		N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-7-(m-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
307		N-(4-에톡시페닐)-7-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

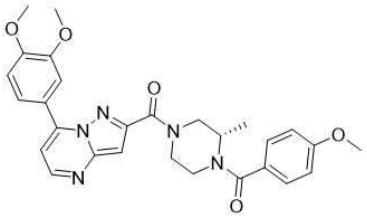
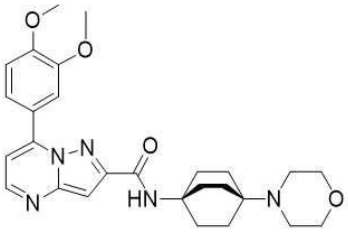
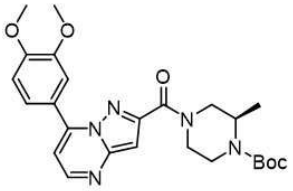
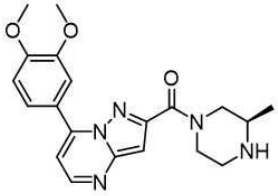
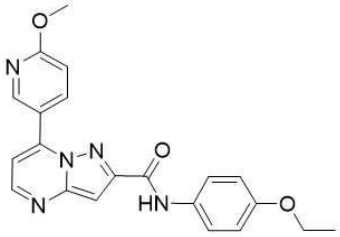
[0389]

308		N-(4-에톡시페닐)-7-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
309		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(1-메틸-1H-인돌-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
311		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-모르폴리노페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
312		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(디메틸아미노)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
313		7-(2,3-디히드로벤조퓨란-5-일)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

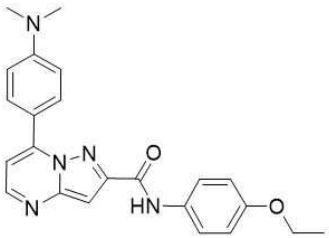
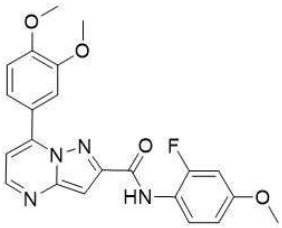
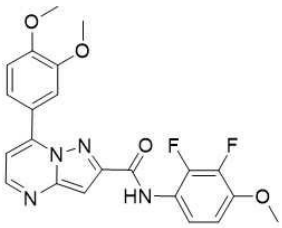
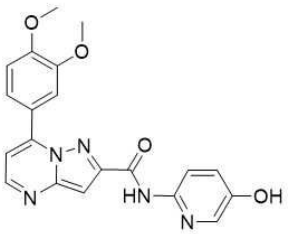
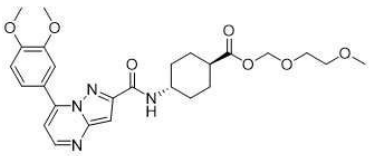
[0390]

314		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-에톡시피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
315		7-(3,5-디메톡시페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
316		7-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
317		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(2-메톡시벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
318		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(3-메톡시벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논

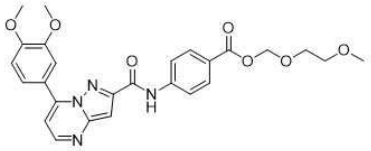
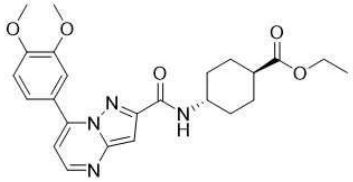
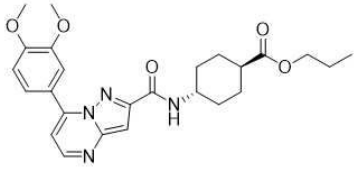
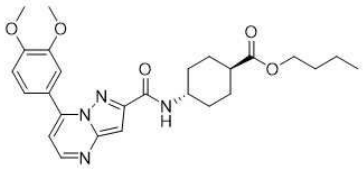
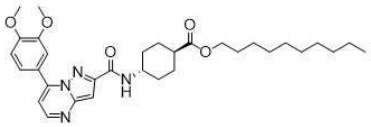
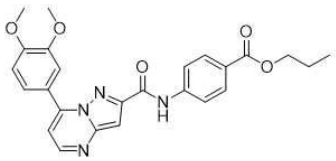
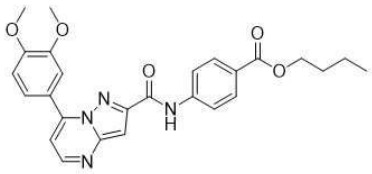
[0391]

319		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(4-메톡시벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
320		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
321		tert-부틸 (R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트
322		(R)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸피페라진-1-일)메타논
323		N-(4-에톡시페닐)-7-(6-메톡시피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

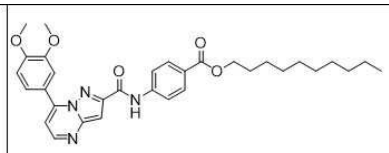
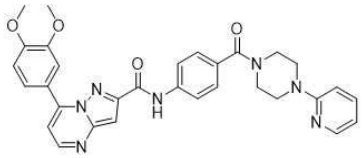
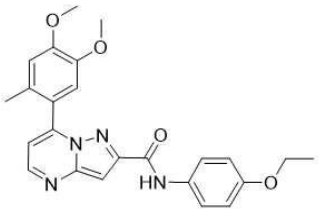
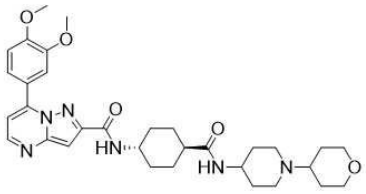
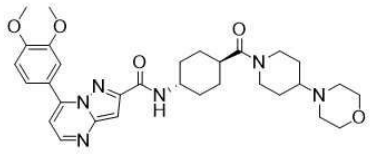
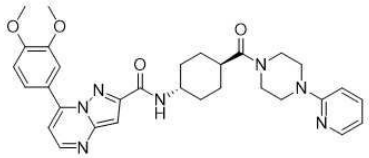
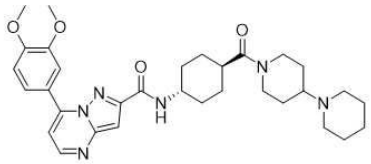
[0392]

324		7-(4-(디메틸아미노)페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
325		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
326		N-(2,3-디플루오로-4-메톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
327		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-히드록시피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
328		(2-메톡시에톡시)메틸 (1R,4R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트

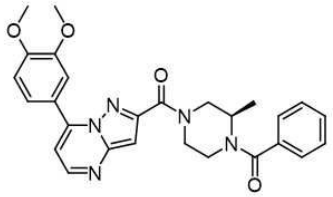
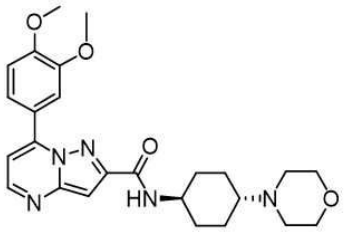
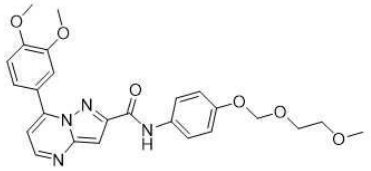
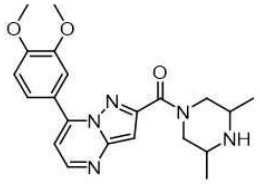
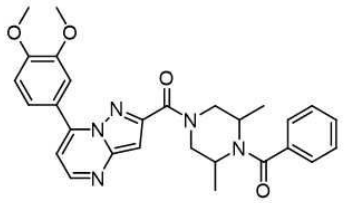
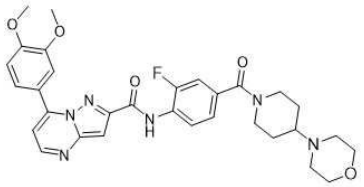
[0393]

329		(2-메톡시에톡시)메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
330		에틸 (1R,4R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
331		프로필 (1R,4R)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
332		부틸 (1r,4r)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
333		데실 (1r,4r)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)사이클로헥산-1-카르복실레이트
335		프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
336		부틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트

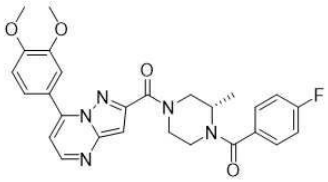
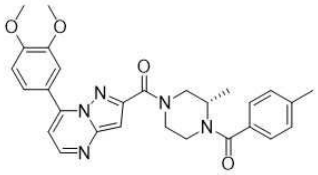
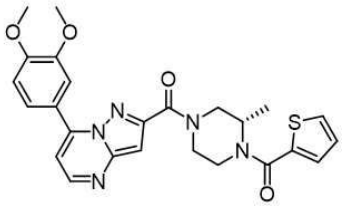
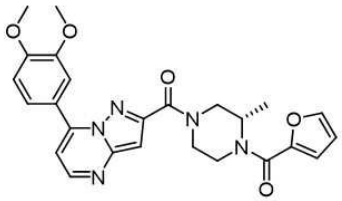
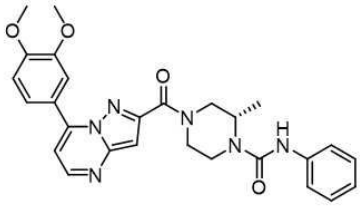
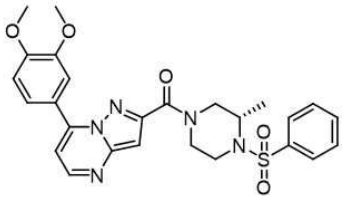
[0394]

337		데실 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
338		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
339		7-(4,5-디메톡시-2-메틸페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
340		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)카르바모일)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
341		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-(4-모르폴리노피페리딘-1-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
342		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
343		N-((1R,4R)-4-([1,4'-바이피페리딘]-1'-카르보닐)사이클로헥실)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

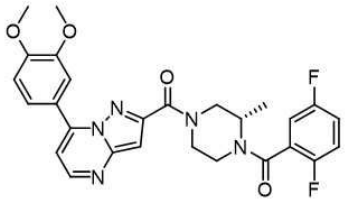
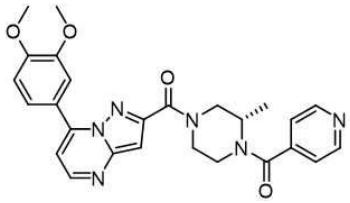
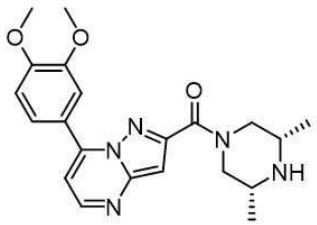
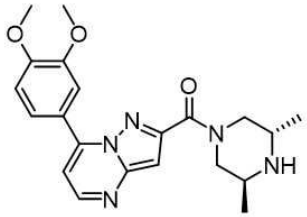
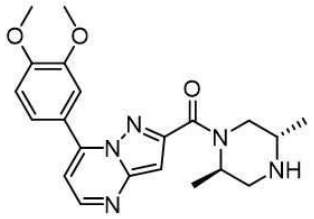
[0395]

344		(R)-(4-벤조일-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
345		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-모르폴리노사이클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
346		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-((2-메톡시에톡시)메톡시)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
347		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3,5-디메틸피페라진-1-일)메타논
348		(4-벤조일-3,5-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
349		7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-(4-모르폴리노피페리딘-1-카르보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

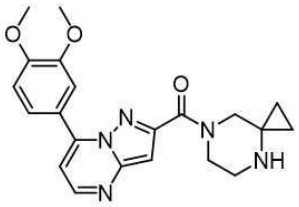
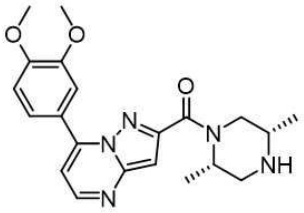
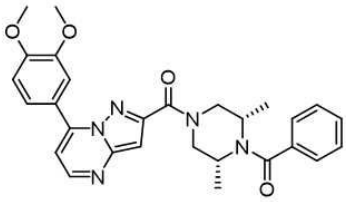
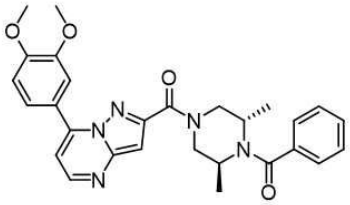
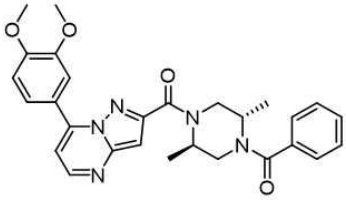
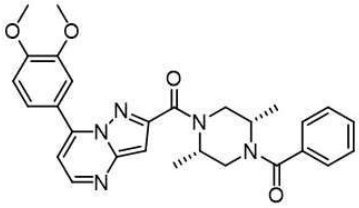
[0396]

350		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(4-플루오로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
351		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(4-메틸벤조일)피페라진-1-일)메타논
352		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(티오펜-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
353		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(퓨란-2-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
354		(S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-2-메틸-N-페닐피페라진-1-카르복사미드
355		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(페닐설포닐)피페라진-1-일)메타논

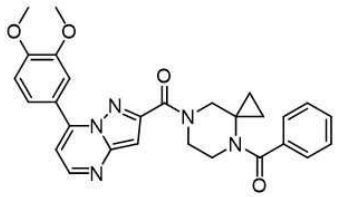
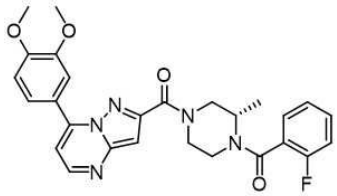
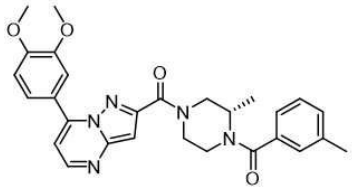
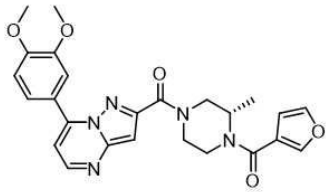
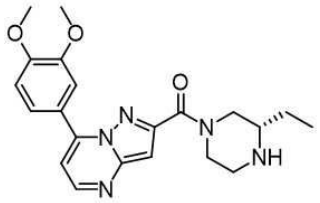
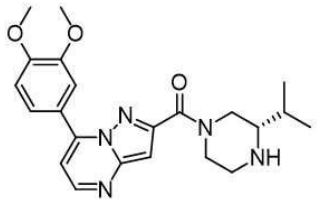
[0397]

356		(S)-(4-(2,5-디플루오로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
357		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-이소니코티노일-3-메틸피페라진-1-일)메타논
358		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메타논
359		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메타논
360		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메타논

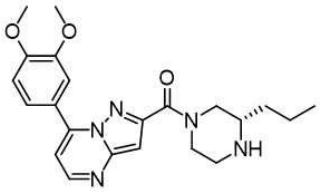
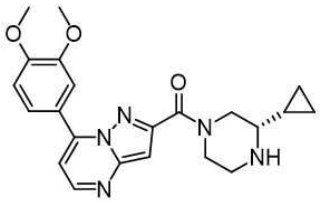
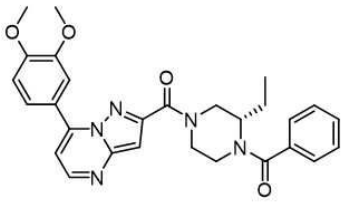
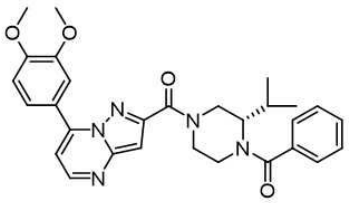
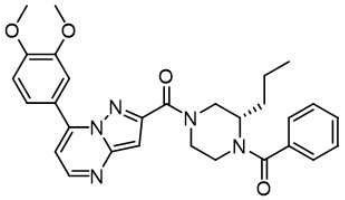
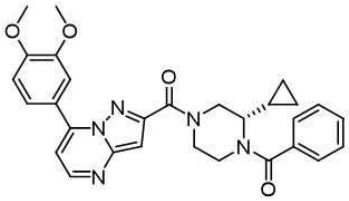
[0398]

361		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메타논
362		(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)((2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메타논
363		((3R,5S)-4-벤조일-3,5-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
364		((3S,5S)-4-벤조일-3,5-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
365		((2R,5S)-4-벤조일-2,5-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
366		((2S,5S)-4-벤조일-2,5-디메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논

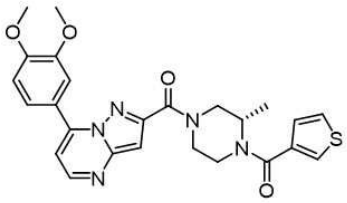
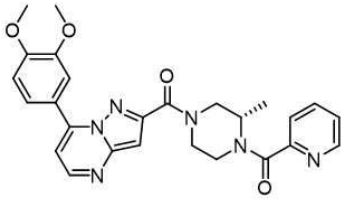
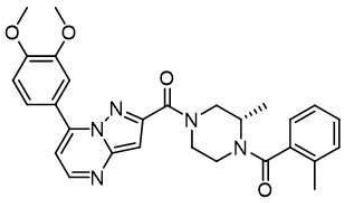
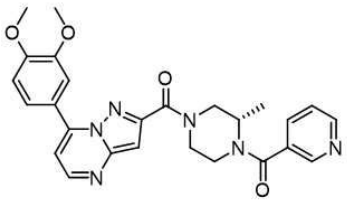
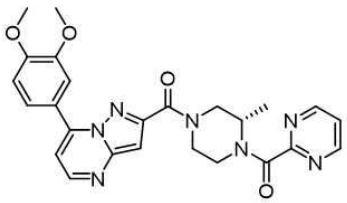
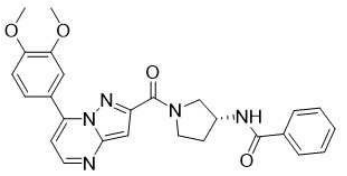
[0399]

367		(4-벤조일-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
368		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(2-플루오로벤조일)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
369		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(3-메틸벤조일)피페라진-1-일)메타논
370		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(퓨란-3-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
371		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-에틸피페라진-1-일)메타논
372		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-이소프로필피페라진-1-일)메타논

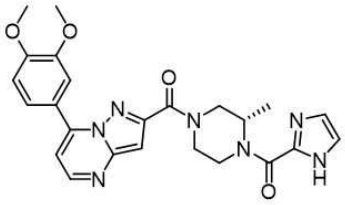
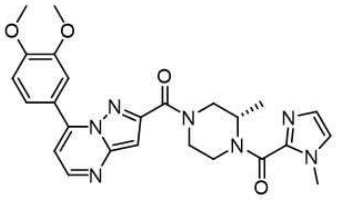
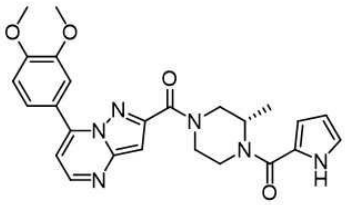
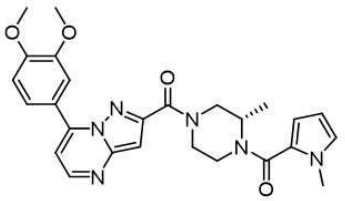
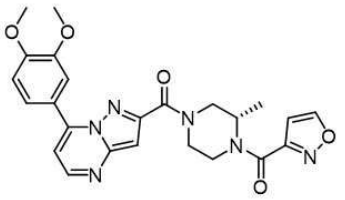
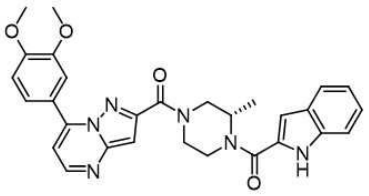
[0400]

373		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-프로필피페라진-1-일)메타논
374		(S)-(3-사이클로프로필피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
375		(S)-(4-벤조일-3-에틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
376		(S)-(4-벤조일-3-이소프로필피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
377		(S)-(4-벤조일-3-프로필피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
378		(S)-(4-벤조일-3-사이클로프로필피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논

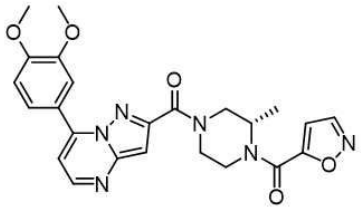
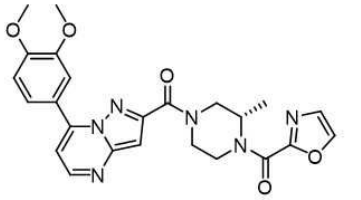
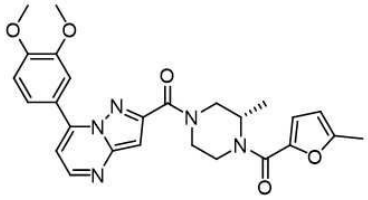
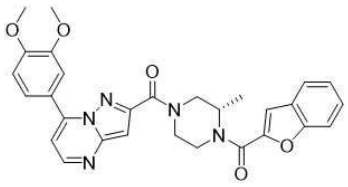
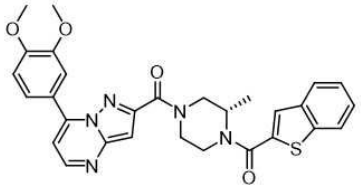
[0401]

379		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(티오펜-3-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
380		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-피콜리노일피페라진-1-일)메타논
381		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(2-메틸벤조일)피페라진-1-일)메타논
382		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-니코티노일피페라진-1-일)메타논
383		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(피리미딘-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
384		(R)-N-(1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)벤즈아미드

[0402]

385		(S)-(4-(1H-이미다졸-2-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
386		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
387		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(1H-피롤-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
388		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
389		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(이속사졸-3-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
390		(S)-(4-(1H-인돌-2-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논

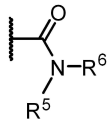
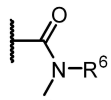
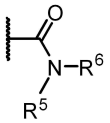
[0403]

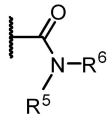
391		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(이속사졸-5-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메타논
392		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(옥사졸-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
393		(S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸-4-(5-메틸퓨란-2-카르보닐)피페라진-1-일)메타논
394		(S)-(4-(벤조퓨란-2-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
395		(S)-벤조[b]티오펜-2-일(4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메타논

[0404]

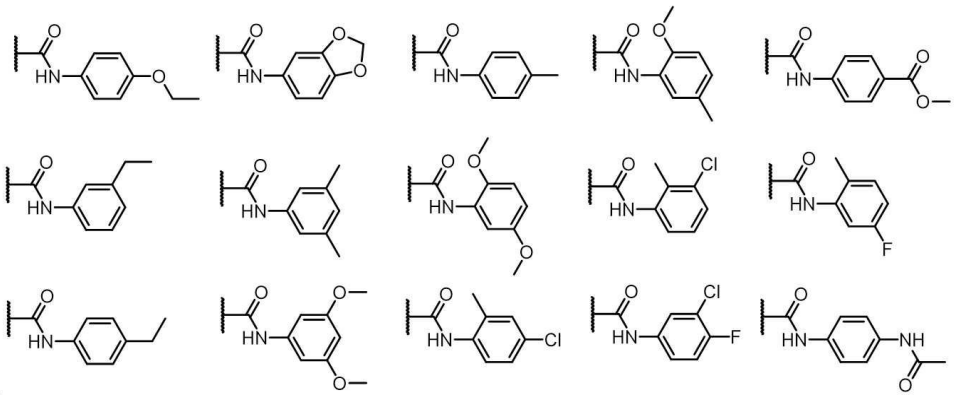
[0405] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, 화합물은 표 2의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다.

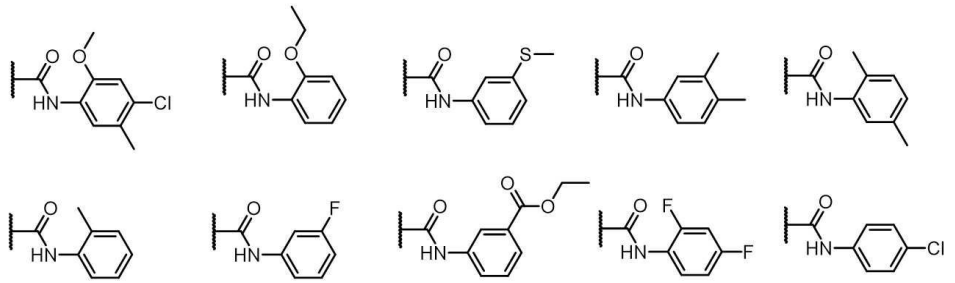
[0406] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, 화합물은 표 2의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체가 아니다.

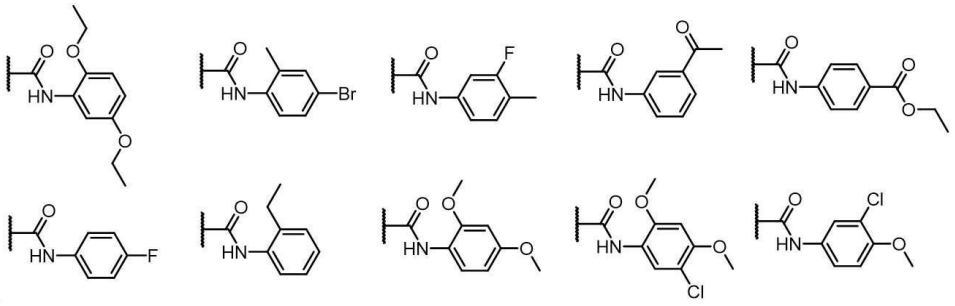
[0407] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9가 H이고, R^4는  이고, R^5는 H이고, R^6은 치환된 아릴인 경우; R^2는 4-플루오로-페닐이 아니다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9가 H이고, R^4는  이고, R^5는 H이고, R^6은 치환된 아릴인 경우; R^2는 파라-톨루엔이 아니다. 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9가 H이고, R^4는  이고, R^5는 H이고, R^6은 치환된 아릴인 경우; R^2는 3,5-디클로로-페닐이 아니다. 화학

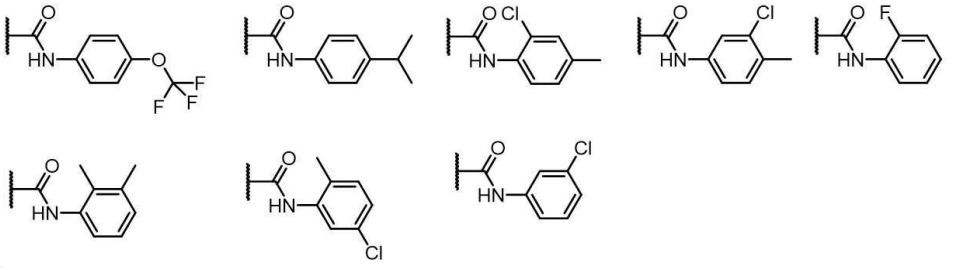
식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9가 H이고, R^4는  이고, R^5는 H이고, R^6은 임의로 치환된 아릴인 경우; R^2는 페닐이 아니다.

[0408] 화학식 (Ia)의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^9가 H이고, R^4가 다음 중 어느 하나일 때, R^2는 3,4-디메톡시-페닐이 아니다.

[0409] 

[0410] 

[0411] 

[0412] 

[0413] **예시적인 화합물들**

[0414] [표 2]

화합물	명칭
3	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
5	7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실릭산
11	메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
267	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
300	N-(4-에톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
305	메틸 4-(7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
310	N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
334	에틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
396	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(p-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
397	N-(4-클로로페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
398	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-에틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
399	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
400	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-이소프로필페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
401	N-(2-클로로-4-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
402	N-(3-클로로-4-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
403	N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
404	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로-4-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0415]

405	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3,4-디메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
406	N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
407	N-(4-아세트아미도페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
408	N-(4-클로로-2-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
409	N-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
410	N-(4-브로모-2-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
411	N-(2,4-디메톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
412	N-(5-클로로-2,4-디메톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
413	N-(4-클로로-2-메톡시-5-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
414	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-메톡시-5-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
415	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2,5-디메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
416	N-(2,5-디에톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
417	N-(5-클로로-2-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
418	N-(2,5-디메톡시페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
419	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-플루오로-2-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
420	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0416]

421	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(o-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
422	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-에틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
423	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
424	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2,3-디메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
425	N-(3-클로로-2-메틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
426	N-(3-클로로페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
427	N-(4-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)페닐)-7-(3,5-디클로로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
428	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
429	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-에틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
430	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(메틸티오)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
431	N-(3-아세틸페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
432	에틸 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미도)벤조에이트
433	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3,5-디메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
434	7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3,5-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
435	N-(2,5-디메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
436	N-(2,4-디메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0417]

437	N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
438	N-(4-플루오로-2-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
439	N-(2,4-디플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
440	N-(3-메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
441	N-(2-메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
442	N-(2-에톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
443	N-(4-메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
445	N-(4-플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
446	N-(2-플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
447	N-(3-플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
448	N-(3-플루오로-4-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
449	N-(3,4-디플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
450	N-(2-에톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
451	N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
452	N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
453	N-(5-클로로-2-메톡시페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
454	N-(2-메톡시-5-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
455	N-(5-플루오로-2-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
456	N-(2-플루오로-5-메틸페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0418]

457	N-(2,5-디플루오로페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
458	N-(4-아세트아미도페닐)-7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
459	7-페닐-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
460	인돌린-1-일(7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논
461	7-(4-플루오로페닐)-N-(3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
462	7-(4-플루오로페닐)-N-(2-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
463	N-(2-에톡시페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
464	N-(3,4-디메톡시페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
465	7-(4-플루오로페닐)-N-(4-메톡시-2-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
466	N-(2,5-디플루오로페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
467	N-(4-아세틸페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
468	N-(2,4-디플루오로페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
469	N-(5-플루오로-2-메틸페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
470	N-(4-플루오로-2-메틸페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
471	N-(4-에톡시페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
472	N-(4-(디메틸아미노)페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0419]

473	N-(4-아세트아미도페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
474	N-(4-카르바모일페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
475	N-(2-플루오로페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
476	7-(4-플루오로페닐)-N-(o-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
474	7-(4-플루오로페닐)-N-(m-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
478	7-(4-플루오로페닐)-N-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
479	N-(3-아세틸페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
480	N-(4-플루오로-3-니트로페닐)-7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
481	(7-(4-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(인돌린-1-일)메타논
482	N-메시틸-7-(p-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
483	N-(4-메톡시-2-메틸페닐)-7-(p-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
484	N-(2-클로로-6-메틸페닐)-7-(p-톨릴)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드
485	N-(4-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)페닐)-7-(3,5-디클로로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복사미드

[0420]

[0421] 본 명세서에 기재된 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 및/또는 입체이성질체의 모든 변형이 본 개시내용에 포함되는 것으로 이해된다.

[0422] **1.1. 동위원소 표지 아날로그**

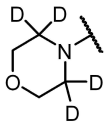
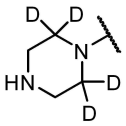
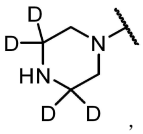
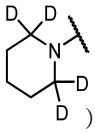
[0423] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 원자가 통상적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고는 본 명세서에 기술된 화합물과 동일한 동위원소-표지된 화합물("isotopologue")을 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 ^{2}H ("D"), ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl와 같은, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 중수소로 대체된 하나 이상의 H 원자를 가질 수 있다.

[0424] 일반적으로, 수소 또는 H와 같은 특정 원소에 대한 언급 또는 묘사는 그 원소의 모든 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, R 기가 수소 또는 H를 포함하는 것으로 정의되면, 그것은 중수소 및 삼중수소도 포함된다. 따라서 삼중수소, ^{14}C, ^{32}P 및 ^{35}S와 같은 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 본 기술의 범위 내에 포함된다. 이러한 표지를 본 기술의 화합물에 삽입하는 절차는 본 명세서의 개시내용에 기초하여 통상의 기술자에게 쉽게 자명할 것이다.

[0425] 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0426] 일부 실시양태에서, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것과 같은 특정 동위원소 표지된 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분

포 분석에 유용할 수 있다. 삼중수소화(^{3}H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소는 준비 및 검출 용이성 때문에 특히 바람직할 수 있다. 또한, 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로의 대체는 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요구와 같은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 예를 들어 실시예 섹션에서 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 본 명세서에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0427] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 개시된 화합물은 본 명세서에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체의 중수소화 아나로그(analog)이다. 화학식 (Ia)-(Ie) 화합물의 중수소화 아나로그는 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 중수소화 아나로그는 중수소화 R^{x} 기, 예를 들어 R^{1}-R^{9} 그룹을 포함하는 화학식 (Ia)의 화합물이다. 화학식 (Ia)의 화합물의 중수소화 아나로그의 일부 실시양태에서, 임의의 치환기는 하나 이상의 중수소 원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬(예를 들어,  ,  ,  , 및 )이다.

[0428] Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 및 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32에 기술된 바와 같은, 다양한 방법을 사용하여 중수소 치환 화합물은 합성된다.

[0429] 중수소화 출발 물질은 쉽게 입수할 수 있으며 중수소 함유 화합물의 합성을 제공하기 위해 본 명세서에 기술된 합성 방법에 적용된다. 많은 수의 중수소 함유 시약 및 빌딩 블록(building block)이 Aldrich Chemical Co.와 같은 화학 공급업체로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0430] **1.2. 불소 유사체**

[0431] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 개시된 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 화합물의 플루오르화 유사체, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체이다. 화학식 (Ia)-(Ie)의 화합물의 플루오르화 유사체는 하나 이상의 수소 원자 또는 치환체가 플루오르 원자로 치환된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 플루오르화 유사체는 플루오르화 R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{31}, R^{32} 기, 또는 다른 치환체 R 그룹을 포함하는 화학식 (Ia)-(Ie)의 화합물이다. 화학식 (Ia)-(Ie) 화합물의 플루오르화 유사체의 일부 실시양태에서, 지방족 또는 방향족 C-H 결합의 수소 원자는 플루오르 원자로 대체된다. 화학식 (Ia)-(Ie) 화합물의 플루오르화 유사체의 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴의 하나 이상의 수소는 불소 원자로 대체된다. 화학식 (Ia)-(Ie) 화합물의 플루오르화 유사체의 일부 실시양태에서, 하이드록실 치환기(-OH) 또는 아미노 치환기($-NH_2$)는 불소 원자로 대체된다.

[0432] **1.3. 이성질체**

[0433] 본 명세서에서 사용되는 용어 "화합물"은 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체(tautomer) 및 동위원소(isotope)를 포함하는 것을 의미한다.

[0434] 본 명세서에 기술된 화합물은 비대칭 중심, 기하 중심(예를 들어, 이중 결합) 또는 둘 모두를 가질 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 표시되지 않는, 일정 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태 및 모든 기하학적 이성질체 형태가 의도된 것이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는다. 절대적(absolute) 입체화학이 명시적으로 표시되지 않는 경우, 각 키랄 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이들의 혼합일 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 명세서에 기술된 화합물은 도면으로부터 명백한 바와 같이, 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 풍부하거나 분리된(resolved) 광학 이성질체를 포함한다. R-거울상이성질체와 S-거울상이성질체의 라세미 혼합물, 및 R- 및 S-거울상이성질체를 포함하는 거울상-풍부 입체이성질체 혼합물, 뿐만 아니라 개별 광학 이성질체는 이들의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 단리 또는 합성될 수 있고, 이들 입체이성질체는 모두 본 기술의 범위

내에 있다.

[0435] 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 라세미 형태의 분리(resolution), 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 또는 키랄 보조제의 사용을 통해 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0436] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기 배열 또는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭 고리 주위의 치환기 배열로부터 생성되는 기하 이성질체는 또한 본 개시내용의 화합물 범위에 존재한다. 올레핀의 기하 이성질체, C=N 이중 결합 또는 다른 유형의 이중 결합이 본 명세서에 기재된 화합물로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 개시내용에 포함된다. 구체적으로, 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체도 존재할 수 있으며, 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로 단리될 수 있다.

[0437] 본 개시내용의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환(swapping) 및 이에 수반되는 양성자 이동으로 인해 발생한다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 프로토트로픽(prototropic) 호변이성질체를 포함한다. 프로토트로픽 호변이성질체의 예로는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 에나민 - 이민 쌍, 및 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸과 같은 헤테로사이클릭 시스템의 두 개 이상의 위치를 차지할 수 있는 양성자가 있는 고리형(annular)이 있다. 호변이성질체 형태는 균형을 이루거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 고정될 수 있다.

[0438] **1.4. 염 및 다른 형태들**

[0439] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 염 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 제공된다.

[0440] 사실상 염기성인 본 발명의 조성물에 포함된 화합물은 다양한 무기산 및 유기산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 무독성 산부가염, 즉 클로라이드를 포함하나 이에 한정되지 않는 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 산이다.

[0441] 아민 작용기 또는 질소-함유 헤테로아릴기를 함유하는 화합물은 본질적으로 염기성일 수 있으며, 다양한 무기산 및 유기산과 반응하여 상응하는 염을 형성할 수 있다. 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 염산으로부터 유도된 염(즉, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 염산염), 또는 이와 유사한 것일 수 있다.

[0442] 본 개시내용의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 아세톤, 메탄올, 에탄올 또는 아세토니트릴 등과 같은 수혼화성 유기 용매에 화합물을 용해시키고, 과량의 유기산 또는 무기산 수용액을 첨가하고, 침전 또는 결정화함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 추출된 염을 여과하여 염을 생성함으로써 추가적인 염을 얻을 수 있다.

[0443] 염의 다른 예는 적합한 양이온과 배합된 본 개시내용의 화합물의 음이온을 포함한다. 치료 용도를 위해, 본 개시내용의 화합물의 염은 약학적으로 허용될 수 있다. 그러나, 약학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염도 예를 들어 약학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.

[0444] 본질적으로 산성인 본 조성물에 포함된 화합물은 약리학적으로 허용되는 다양한 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 그러한 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 포함한다.

[0445] 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 화합물은 또한 다양한 아미노산과 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 산성 및 염기성 그룹을 모두 함유할 수 있으며; 예를 들어, 하나의 아미노와 하나의 카르복실산 그룹을 포함할 수 있다. 이러한 경우, 화합물은 산부가염, 양성이온 또는 염기염으로 존재할 수 있다.

[0446] 본 명세서에 기술된 화합물은 이들 화합물의 결정형, 분말(powder)형 및 무정형 형태, 예를 들어 다형체, 슈도다형체, 용매화물, 수화물, 용매화되지 않은 다형체(무수화물 포함), 형태적 다형체, 및 무정형 형태의 화합물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 다양한 형태로 존재할 수 있다.

[0447] 본 명세서에 기술된 화합물은 용매화물, 특히 수화물로 존재할 수 있으며, 달리 명시되지 않는 한 이러한 모든 용매화물 및 수화물이 포함되는 것으로 의도된다. 수화물은 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물의 제조 동안

형성될 수 있거나, 수화물은 화합물의 흡습성으로 인해 시간이 지남에 따라 형성될 수 있다. 본 기술의 화합물은 특히 DMF, 에테르 및 알코올 용매화물을 포함하는 유기 용매화물로도 존재할 수 있다. 임의의 특정 용매화물의 식별 및 제조는 합성 유기 화학 또는 의약 화학 분야의 통상적인 기술자의 기술 범위 내에 있다.

[0448] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 용매화물 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 화합물은 용매화물의 용매 성분이 물인 경우 수화물 형태로 존재한다.

[0449] **1.5. 전구약물(Prodrug)**

[0450] 본 개시내용의 측면은 본 명세서에 기술된 임의의 화합물의 전구약물 형태를 포함한다. 대상 화합물의 임의의 편리한 전구약물 형태는 예를 들어 Rautio *et al.* ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008))에 기술된 전략들 및 방법들에 따라 제조될 수 있다.

[0451] 용어 "전구약물"은 일부 생리학적 또는 화학적 과정에 의해 생체내에서 생물학적 활성 약물로 전환되는 작용제(agent)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 전구약물은 생리학적 pH에서 생물학적 시스템에 적용될 때 원하는 약물 형태로 전환된다. 일부 실시양태에서, 전구약물은 생물학적 시스템에 적용될 때 원하는 약물 형태로 효소적으로 전환된다.

[0452] 본 명세서에 기재된 임의의 화합물의 전구약물 형태는 예를 들어 생체에서 생성된 화합물의 체내 반감기 연장 또는 활성 용량 감소의 결과로서 특정 치료 이점을 제공하는 데 유용할 수 있다.

[0453] 전구약물은 또한 모약물보다 투여하기 쉬울 수 있기 때문에 일부 상황에서 유용할 수 있다. 예를 들어, 이들은 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용가능할 수 있지만 모약물은 그렇지 않을 수 있다. 전구약물은 또한 모약물보다 약리학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다.

[0454] 본 개시내용의 화합물의 전구약물 형태 또는 유도체는 일반적으로 화합물의 적합한 불안정 부위에 프로모이어티 치환체(promoiety substituent)를 포함한다. 프로모이어티는 전구약물이 생체 내에서 약물로 전환될 때 효소 또는 화학 반응에 의해 제거될 수 있는 그룹을 의미한다.

[0455] 일부 실시양태에서, 프로모이어티는 에스테르 결합을 통해 화합물 또는 약물의 히드록실 기 또는 카르복실산 기에 부착된 기(예를 들어, 임의로 치환된 C1-6 알카노일 또는 임의로 치환된 C1-6 알킬)이다.

[0456] **2. 화합물 합성**

[0457] 본 개시내용의 화합물은 당업계에 공지된 표준 방법[예를 들어, Morrison and Boyd in "Organic Chemistry", 6th edition, Prentice Hall (1992)]에 따라 합성될 수 있다. 본 개시내용의 일부 화합물 및/또는 중간체는 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 표준 절차를 사용하여 통상의 기술자에 의해 용이하게 입수가능할 수 있다. 본 개시내용의 일부 화합물은 본 명세서에 기재된 반응식, 실시예 또는 중간체를 사용하여 합성될 수 있다. 화합물, 중간체 또는 이의 변이체의 합성이 완전히 기술되지 않은 경우, 통상의 기술자는 반응 시간, 시약의 당량 수 및/또는 온도가 제시된 화합물 또는 이의 중간체 또는 중간체를 제조하기 위해 본 명세서에 기술된 반응으로부터 수정될 수 있고, 이러한 화합물, 중간체 또는 변이체를 제조하기 위해 상이한 워크업 및/또는 정제 기술이 필요하거나 바람직할 수 있음을 파악할 수 있다.

[0458] 합성된 화합물은 예를 들어 핵 자기 공명(NMR) 분광법 및/또는 질량 분광법과 같은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 적절한 구조에 대해 확인될 수 있다.

[0459] 다양한 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물은 하기 실시예 2의 표 3A-3B에 있는 화합물 중 하나의 구조로 표시된다. 본 개시내용은 표 1-2 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염, 단일 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 및/또는 동위원소 표지된 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0460] **3. 약학 조성물**

[0461] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 화합물 및 적어도 하나의 첨가제(예를 들어, 약학적으로 허용되는 첨가제)를 포함하는 약학 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (Ia)-(Ie)의 CFTR 조절제 및/또는 PDE4 억제제 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체를 포함할 수 있다.

[0462] 본 명세서에 기술된 화합물은 CFTR의 조절 또는 PDE4의 억제가 바람직한 다양한 치료 적용에서 이를 필요로 하는 개체(subject)에게 투여하기 위한 약학 조성물에서의 용도를 찾을 수 있다.

[0463] 따라서, 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다

[0464] "**약학적으로 허용되는 첨가제**"라는 어구는 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 화합물 이외의 임의의 성분(예를 들어, 활성 화합물을 현탁시키거나 용해시킬 수 있는 비히클)을 말하며 실질적으로 환자에서 비독성 및 비염증 특성을 갖는다. 첨가제는 예를 들어 부착 방지제, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압착 보조제, 붕해제, 염료(색소), 연화제(emollient), 유화제, 충전제(희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향료, 방향제, 활택제(흐름 향상제), 윤활제, 방부제, 인쇄 잉크, 흡착제, 디스펜싱 또는 분산제, 감미료 및 수화수를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 입체이성질체를 치료학적 유효량으로 포함한다.

[0465] **3.1.1. 안과용 조성물**

[0466] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 안구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예를 들어 인간 개체의 눈에 국소 투여하기 위해 제제화된 안과용 조성물이다. 안과용 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물은 수용액이다.

[0467] 따라서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체, 및 생리학적으로 적합한 안과용 비히클을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.

[0468] **3.1.2. 기타 조성물들**

[0469] 본 개시내용의 약학 조성물은 임의의 편리한 방법에 따라 제형화될 수 있고, 또한 정제, 알약, 분말, 나노입자, 캡슐, 시럽, 현탁액, 에멀젼 및 마이크로에멀젼과 같은 경구 투여를 위한 다양한 형태, 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여용 제제와 같은 비경구 투여용 형태로 제조될 수 있다.

[0470] 특정 예에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 첨가제(excipient) 또는 첨가물(additive)를 함유할 수 있다. 상기 약학 조성물은 통상적인 방법으로 의약품으로 제조될 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽제, 유제, 마이크로에멀젼 등의 다양한 경구용 의약품으로 제조될 수도 있고, 근육 주사, 혈관 주사 또는 피하 주사와 같은 비경구용 의약품으로 제조될 수도 있다.

[0471] 약학 조성물이 경구용 의약품의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가물 또는 담체의 예는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수 전분, 유당, 자당, 포도당, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 약학 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우, 첨가물 또는 담체는 물, 식염수, 글루코스 수용액, 유사한 당-가용성 용액, 알코올, 글리콜, 에테르(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산 에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁액, 유화제 등을 포함할 수 있다.

[0472] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 이를 필요로 하는 개체에게 비경구 투여하기 위한 용도로 제형화된다. 일부 비경구적 실시양태에서, 약학 조성물은 이를 필요로 하는 개체에게 정맥내 투여하기 위해 제형화된다. 일부 비경구적 실시양태에서, 약학 조성물은 이를 필요로 하는 개체에게 피하 투여하기 위한 용도로 제형화된다.

[0473] **4. CFTR을 조절하는 방법**

[0474] 본 개시내용의 측면은 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물로 CFTR을 조절하는 방법을 포함한다. 이러한 방법은 이러한 시스템을 CFTR 조절제 화합물(예를 들어, 표 1의 임의의 것에 따른 구조를 갖는 CFTR 조절제 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 또는 이의 입체이성질체)과 접촉함으로써 생체 시스템에서 CFTR을 조절하는 방법을 포함한다. 생물학적 시스템은 세포, 조직, 기관, 체액, 유기체(organism), 비-포유동물 개체 및 포유동물 개체(예를 들어, 인간)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 생물학적 시스템을 CFTR 조절제 화합물과 접촉시키는 방법은 개체에게 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0475] 용어 "조절제(modulator)"는 표적의 수준 또는 표적의 기능을 증가시키는 화합물 또는 조성물을 지칭하며, 이는 CFTR일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조절제 화합물은 CFTR과 같은 표적을 작용시키거나(agonize) 활성화시킬 수 있고, 표적의 수준 또는 표적의 기능을 증가시킬 수 있다. 이와 관련하여, CFTR을 조절하는 방법은 CFTR 또는 CFTR의 기능을 활성화시키는 방법을 포함한다.

[0476] 일부 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 CFTR 조절제 화합물은 CFTR 단백질을 활성화시키고 CFTR 단백질의 기능 수준을 증가시킬 수 있는 CFTR 활성화제 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 CFTR 활성화제 화합물은 CFTR 활성화로 인한 다운스트림 기능(들)을 조절하거나 활성화할 수 있다.

[0477] 일부 실시양태에서, CFTR을 조절하는 방법은 CFTR을 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플을 CFTR을 조절하기 위해 본 명세서에 기술된 바와 같은, 유효량의 임의의 CFTR 조절제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체, 또는 본 명세서에 기술된 것과 같은 것을 포함하는 약학 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 생물학적 시스템 또는 샘플은 시험관 내에 있다. 또 다른 실시양태에서, 생물학적 시스템 또는 샘플은 생체 내에 있다.

[0478] CFTR 조절제는 샘플에서 CFTR의 효소 활성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 실시예 4에 기술된 바와 같이, 노란색 형광 단백질(YFP)-기반 결합 검정을 사용하여 CFTR 기능을 측정할 수 있다. 이러한 분석을 사용하여, CFTR 기능은 요오드화물 이온의 세포외 첨가 후 CFTR-매개 요오드화물 유입(entry)에 의한 YFP 형광 감소를 나타내는 포스콜린(forskolin)에 대한 반응에 따른 세포 형광의 시간 경과로부터 평가된다. CFTR 활성은 또한 실시예 5에 기술된 검정에 의해 평가될 수 있다. 이러한 방법에 따른 CFTR 조절제는 CFTR 기능의 조절(예를 들어, 실시예 5의 단락(short-circuit) 전류 측정 검정에 의해 평가됨)에 대한 2000 nM 미만, 예를 들어 200nM 이하의 EC_{50} 값을 나타낼 수 있다. 생물학적 시스템은 개체(예를 들어, 인간 개체)를 포함할 수 있다.

[0479] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 개체에서 CFTR 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 개체에서 조절된 CFTR 활성의 백분율은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5% 또는 적어도 99.9%이다. 일부 실시양태에서, CFTR 활성은 개체의 샘플에서 측정된 CFTR 활성의 기준선 수준과 비교하여 예를 들어 적어도 10% 이상 증가된다.

[0480] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 CFTR 조절 활성을 평가하기 위한 검정에서 사용될 수 있다. 일부 분석에는 진단 분석이 포함될 수 있다. 경우에 따라, 약물 발견 방법에 화합물이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 다른 화합물에 의한 CFTR 조절을 평가하기 위해 본 발명의 CFTR 조절 화합물을 사용하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 CFTR 조절 화합물을 하나 이상의 검출가능한 표지(예를 들어, 형광 염료)와 접합시키고 다른 화합물의 존재하에 CFTR 해리를 측정(검출가능한 표지 검출을 통해)하는 것을 포함할 수 있다. 검출 가능한 라벨은 형광 화합물을 포함할 수 있다.

[0481] **5. PDE4를 억제하는 방법**

[0482] 본 개시내용의 측면은 PDE4 억제 활성을 나타내는 화합물(예를 들어, 표 1-2에 따른 구조를 갖는 PDE4 억제제 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체)과 접촉시킴으로써 생물학적 시스템 또는 샘플에서 PDE4의 활성을 억제하는 방법을 포함한다. 생물학적 시스템과 CFTR 조절제 화합물을 접촉시키는 방법은 개체에게 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0483] 생물학적 시스템은 세포, 조직, 기관, 체액, 유기체, 비-포유류 개체 및 포유동물 개체(예를 들어, 인간)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 생물학적 시스템 또는 샘플은 시험관 내(*in vitro*)에 있다. 또 다른 실시양태에서, 생물학적 시스템 또는 샘플은 생체 내(*in vivo*)에 있다. 경우에 따라 샘플은 세포 샘플이다.

[0484] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 개체(subject)에서 PDE4 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 개체에서 억제된 PDE4 활성의 백분율은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5% 또는 적어도 99.9%이다. 일부 경우에, PDE4 활성의 억제 및/또는 최대 억제 수준은 투여 후 약 1시간 내지 투여 후 약 3시간, 투여 후 약 2시간 내지 투여 후 약 4시간, 투여 후 약 3시간 내지 투여 후 약 10시간까지, 투여 후 약 5시간부터 투여 후 약 20시간까지, 또는 투여 후 약 12시간부터 투여 후 약 24시간 사이에 달성될 수 있다. PDE4 활성의 억제는 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 8주, 적어도 3개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년의 기간 동안 계속될 수 있다. 어떤 경우에는 이 수준의 억제가 매일 투여를 통해 달성될 수 있다. 이러한 일일 투여는 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상, 2주 이상, 3주 이상, 4주 이상, 2개월 이상, 4개월 이상, 6개월 이상, 1년 이상 또는 5년 이상 동안의 투여를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 개체는 이러한 개체의 평생 동안 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 투여받을 수 있다.

[0485] **6. 치료 적응증**

[0486] 본 개시내용의 방법은 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 치료 적응증을 치료하는 방법을 포함한다. 용어 "치료 적응증(indication)"은 일부 형태의 치료 또는 다른 치료적 개입(예를 들어, CFTR 조절제 또는 PDE4 억제제 투여를 통해)에 의해 경감, 안정화, 개선, 완치되거나 달리 다루어질 수 있는 임의의 증상, 병태, 장애 또는 질환을 지칭한다.

[0487] **6.1. CFTR 관련 적응증**

[0488] CFTR 활성 및/또는 기능장애와 관련된 치료적 적응증은 본 명세서에서 "CFTR-관련 적응증"으로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 조성물(예를 들어, CFTR 조절제 화합물)을 투여함으로써 CFTR-관련 징후를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0489] "치료하다", "치료" 등의 용어는 병리학적 과정의 완화(alleviation) 또는 경감(relief)을 의미한다. 본 개시내용의 맥락에서, 아래에 인용된 임의의 다른 상태와 관련되는 한, "치료하다", "치료" 등의 용어는 이러한 상태와 관련된 적어도 하나의 증상을 경감시키거나 완화시키는 것을 의미하거나, 그러한 상태의 진행 또는 예상되는 진행을 늦추거나 되돌리는 것을 의미한다.

[0490] **6.1.1. 눈 질환 또는 장애**

[0491] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개체의 눈에 치료학적 유효량의 본 명세서에 기술된 안과용 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 눈 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체(개체)는 인간이다. 방법의 일부 실시양태에서, 안구 질환 또는 장애는 안구 건조증이다.

[0492] 안구 건조증은 눈의 불편함, 시각 장애 및 안구 표면 병리를 유발하는 이질적인 눈물막 장애(tear film disorder)이다. CFTR은 안구 표면의 주요 분비성 염화물 채널이다. 안구 표면 CFTR 활성의 활성제는 국소 전달 후 눈물액 분비를 증가시킬 수 있으며 안구 건조증 치료에 유용하다.

[0493] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 안구 건조증을 앓고 있는 개체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 안구건조증과 관련된 근본적인 질병 또는 상태를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.

[0494] 일부 실시양태에서, 안구 건조증은 알레르기성 결막염, 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 노화 관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨(Stevens- Johnson) 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창(ocular cicatrical pemphigoid), 각막 손상, 감염, 라일리데이(Riley-Day) 증후군, 선천성 눈물결핍증(congenital alacrima), 영양 장애 또는 결핍, 약리학적 부작용, 콘택트렌즈 과민증, 선 및 조직 파괴를 수반하는 눈 스트레스, 자가면역 질환, 면역 결핍 장애, 눈을 깜박일 수 없는 혼수 상태 환자, 또는 스모그, 연기, 과도하게 건조한 공기, 공기 중 미립자에 대한 환경 노출, 눈물 결핍, 눈물샘관 폐쇄, 마이봄 오일(Meibomian oil) 결핍, 눈꺼풀 개구 장애 및 안구 표면 질환(OSD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 또는 병태에 의해 야기된다.

[0495] 일부 실시양태에서, 안구 건조증은 건성 각결막염, 노화 관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창(ocular cicatrical pemphigoid), 각막 손상, 라일리-데이 증후군, 또는 선천성 눈물결핍증(congenital alacrima)에 의해 유발된다.

[0496] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 치료되는 눈 질환 또는 장애는 쇼그렌 증후군이다.

[0497] 일부 실시양태에서, 안구 건조증은 영양 장애 또는 결핍, 콘택트 렌즈 과민증, 자가면역 장애, 면역-결핍 장애, 눈을 깜박일 수 없는 혼수 상태 환자, 또는 스모그, 연기, 지나치게 건조한 공기, 또는 공기 중의 미립자에 대한 환경적 노출에 의해 유발된다.

[0498] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 치료되는 눈 질환 또는 장애는 결막염이다. 일부 실시양태에서, 결막염은 알레르기성 결막염 또는 각결막염(keratoconjunctivitis)이다.

[0499] 일부 실시양태에서, 안 질환 또는 장애는 각막염이다.

[0500] 일부 실시양태에서, 안구 건조증의 하나 이상의 증상은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 투여 후 개체에서 감소되거나 완화된다.

[0501] 일부 실시양태에서, 안구 건조증의 하나 이상의 증상은 건조함, 화끈거림, 안구 가려움증, 광선 공포증, 이물감 및 모래감(grittiness)으로부터 선택된다.

[0502] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 투여 후 눈에서 천연 눈물막의 회복을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0503] 일부 실시양태에서, 안과용 조성물은 매일 또는 필요에 따라 눈에 국소 투여된다. 특정 실시양태에서, 안과용 조성물은 용액이다.

[0504] 안구 건조증에 대한 눈물량 감소 마우스 모델을 사용하여 스코폴라민(Scopolamine)으로 유도된 개체에서 눈물량을 조절하는 본 발명의 화합물의 능력을 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 투여는 실시예 6에 예시된 바와 같이 눈물 부피의 상당한 변화를 유발할 수 있다.

[0505] **6.1.2. 기타 질병 또는 장애**

[0506] 치료의 표적이 될 수 있는 다른 CFTR 관련 적응증에는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 기관지염, 기관지확장증, 체강 질병(celiac disease), 변비, 담즙 정체성 간 질환, 만성 비부비동염 및 간 손상이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0507] CFTR 기능이상 또는 CFTR 기능저하는 만성폐쇄성폐질환(COPD)에서 나타날 수 있고, 천식, 기관지염 및 기관지확장증과 같은 임상 특징을 공유하는 다른 질병에 기여할 수 있다. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 만성 기관지염의 질병은 점액 충혈 및 기도 염증을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 CFTR 활성화를 통해 점액섬모 청소율(mucociliary clearance)을 동시에 회복 또는 향상시키는 항염증제로서 작용할 수 있다.

[0508] 일부 실시양태에서, CFTR 관련 적응증은 COPD이다.

[0509] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 기관지염이다.

[0510] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 기관지확장증이다.

[0511] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 천식이다.

[0512] 일부 실시양태에서, CFTR 관련 적응증은 변비이다. 변비는 삶의 질에 부정적인 영향을 미치는 성인과 어린이의 일반적인 임상 증상이다. 일부 실시양태에서, 변비는 오피오이드 유도 변비, 만성 특발성 변비 또는 변비가 우세한 과민성 대장 증후군이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 CFTR 조절 화합물은 변비를 치료하기 위해 장액 분비 및 정상화된 배변량을 자극할 수 있다.

[0513] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 셀리악병이다. 식이 글루텐/글리아딘에 대한 불내성인 체강 질병에서, 항원성 글리아딘 펩타이드는 HLADQ2/DQ8-제한 적응 Th1 면역 반응을 유발한다. CFTR은 장 상피 세포에서 CFTR을 억제하는 글루텐/글리아딘 유래 펩타이드(P31-43)에 대한 막 수용체 역할을 하여, 체강 질병의 면역병리학에 기여하는 국소 스트레스 반응을 일으킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 CFTR 활성화 화합물에 의한 CFTR 기능의 자극은 글리아딘의 자가포식-억제 및 전염증 효과를 약화시킬 수 있고 체강 질병의 치료를 제공할 수 있다.

[0514] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 담즙정체성 간 질환이다.

[0515] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 만성 비부비동염이다.

[0516] 일부 실시양태에서, CFTR-관련 적응증은 간 손상이다.

[0517] **6.2. PDE4 관련 적응증**

[0518] 본 개시내용의 측면은 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 관심 있는 치료 적응증을 치료하는 방법을 포함한다. PDE4 활성 및/또는 기능 장애와 관련된 치료 적응증은 본 명세서에서 "PDE4 관련 적응증"이라고 언급된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 본 명세서에 개시된 화합물 및/또는 조성물(예를 들어, PDE4 억제제 화합물)을 투여함으로써 PDE4-관련 징후를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0519] PDE4 억제제는 다양한 항염증 활성을 갖는 잘 규명된 제제 부류이다. 숙주 세포에서 인간 포스포디에스테라제 4(PDE4) 억제 검정을 사용하여 표적 PDE4를 억제하는 본 개시내용의 화합물의 능력을 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 투여는 실시예 7에 예시된 바와 같이 PDE4 활성을 유의하게 변화시킬 수 있다.

[0520] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 PDE4 억제 화합물은 TNF-알파 생산 및 몇몇 다른 매개체의 억제와 넓은 항염증 효과를 갖는다. PDE4는 다양한 폐, 피부 및 중증 신경 질환의 치료를 위한 치료 표적이다.

[0521] 본 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 염증성 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 염증성 질

환 또는 장애는 만성 염증성 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 장애는 급성 염증성 질환 또는 장애이다. 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 자가면역 질환이다.

[0522] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 염증성 폐 질환이다. 일부 실시양태에서, 염증성 폐 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 천식, 폐 섬유증 또는 염증성 기도 질환이다.

[0523] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 염증성 피부 질환이다. 일부 실시양태에서, 염증성 피부 질환은 건선 또는 건선성 관절염과 같은 건선 장애이다. 일부 실시양태에서, 염증성 피부 질환은 아토피성 피부염이다.

[0524] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 염증성 장 질환(IBD)이다.

[0525] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 류마티스성 관절염이다.

[0526] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)이다.

[0527] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4-관련 징후는 신경 염증과 같은 신경 질환이다.

[0528] 상기 방법의 일부 실시양태에서, PDE4 관련 적응증은 결막염이다. 일부 실시양태에서, 결막염은 알레르기성 결막염 또는 각결막염이다.

[0529] 일부 실시양태에서, PDE4-관련 적응증은 각막염이다.

[0530] 따라서, 본 개시내용의 방법에 따른 치료를 위해 표적화될 수 있는 PDE4-관련 관심 적응증은 COPD, 천식, 염증성 기도 질환, 건선, 건선 장애, 아토피성 피부염, 염증성 장 질환(IBD), 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 신경염증 및 알레르기성 결막염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0531] **6.3. 투여 방법**

[0532] 일부 실시양태에서, 본 방법은 대상 화합물 또는 조성물의 경구 투여를 포함한다. 투여 용량은 목적에 따라 개인 또는 환자의 예방 또는 치료에 효과적인 양으로 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 경구투여시 화합물은 활성 성분(active agent)이 체중 1kg당 0.01 내지 1000mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300mg 투여되도록 투여되고, 비경구투여시에는 화합물은 활성 성분이 체중 1kg당 0.01 내지 100mg, 더 구체적으로 0.1 내지 50mg 투여되도록 투여된다. 용량은 한 번에 또는 여러 번에 걸쳐 투여할 수 있다. 특정 개인 또는 환자에 대한 투여 용량은 체중, 연령, 성별, 건강, 식이, 투여 간격, 투여 방법 및 질병의 중증도와 같은 다양한 관련 요인에 따라 결정되어야 하며, 전문가에 의해 적절하게 증감될 수 있다. 상기 언급된 투여 용량은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 관련 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 의사 또는 수의사는 약학 조성물에 필요한 유효 용량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 목표 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준에서 시작하여 의도한 효과가 달성될 때까지 약학 조성물 중 본 발명의 화합물의 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0533] 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 단독으로, 본 개시내용의 또 다른 예에 따른 화합물과 조합하여, 또는 적어도 하나의 다른 치료제, 예를 들어 안구 질환 치료제, 항생제, 항염증제 및 항균제와 같은 기타 제약 활성 성분과 동시, 개별 또는 순차적 병용 투여 방식으로 투여될 수 있다.

[0534] **7. 정의**

[0535] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0536] 본 명세서에 제공된 정의는 상호 배타적이지 않음을 이해해야 한다. 따라서 일부 화학적 모이어티들은 하나 이상의 용어 정의에 속할 수 있다.

[0537] 심볼 " ------ "는 단일 또는 이중 결합인 공유 결합을 말한다.

[0538] 알킬, 알케닐 또는 알키닐과 같은 화학적 모이어티와 함께 사용되는 용어 "C_x-C_y"는 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 그룹을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 그룹을 포함하는 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소 그룹을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 용어 "(C_x-C_y)알킬렌"은 알킬렌 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 갖는 치환 또는 비치환된 알킬렌 사슬을 지칭한다.

예를 들어 "(C_x-C_y)알킬렌"은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌으로부터 선택될 수 있으며, 이들 중 임의의 하나는 임의로 치환된다.

[0539] 용어 "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 사용된 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자((C_1-C_{20})알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자((C_1-C_{10})알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자((C_1-C_8)알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자((C_1-C_6)알킬), 1 내지 5개의 탄소 원자((C_1-C_5)알킬) 또는 1 내지 3개의 탄소 원자((C_1-C_5)알킬)를 갖는다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸 펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 탄소수를 갖는 알킬 잔기를 명명할 때, 그 탄소수를 갖는 모든 기하 이성체를 포함할 수 있다. 예를 들어, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함할 수 있고, "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함할 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 사슬은 본 명세서에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0540] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 부착된 비분지형 또는 분지형 알킬 그룹(알킬-O-)을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에 사용된 알콕시는 1 내지 20개의 탄소 원자((C_1-C_{20})알콕시), 1 내지 10개의 탄소 원자((C_1-C_{10})알콕시), 1 내지 8개의 탄소 원자((C_1-C_8)알콕시), 1 내지 6개의 탄소 원자((C_1-C_6)알콕시), 1 내지 5개의 탄소 원자((C_1-C_5)알콕시) 또는 1 내지 3개의 탄소 원자((C_1-C_3)알콕시)를 갖는다. 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 부톡시가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 특정 수의 탄소를 갖는 알콕시 잔기가 명명될 때, 이소프로폭시, 이소부톡시 및 t-부톡시와 같이 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성체가 포함될 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 사슬은 본 명세서에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0541] 용어 "알킬렌"은 분자의 나머지 부분을 라디칼 그룹에 연결하는 직쇄 2가 탄화수소 사슬을 지칭하며, 탄소와 수소로만 구성되고 불포화를 함유하지 않으며, 바람직하게는 1 내지 20개의 탄소 원자((C_1-C_{20})알킬렌), 1 내지 10개의 탄소 원자((C_1-C_{10})알킬렌), 1 내지 6개의 탄소 원자((C_1-C_6)알킬렌), 또는 1 내지 5개의 탄소 원자((C_1-C_5)알킬렌)를 가진다. 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 결합되고 단일 결합을 통해 라디칼 그룹에 결합된다. 분자의 나머지 부분과 라디칼 그룹에 대한 알킬렌 사슬의 부착 지점은 각각 말단 탄소를 통해 이루어진다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 본 명세서에 기재된 치환기와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 예로는 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 2-메틸프로필렌($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), 헥실렌($-(CH_2)_6-$) 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0542] 용어 "알케닐"은 직쇄, 분지쇄 및 사이클릭 알케닐 그룹을 포함하는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2-10개의 탄소 원자를 갖는다((C_2-C_{10}) 알케닐). 또 다른 실시양태에서, 알케닐 그룹은 사슬에 2-4개의 탄소 원자를 갖는다((C_2-C_4) 알케닐). 예시적인 알케닐 그룹은 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, i-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 헵테닐, 옥테닐, 사이클로헥실-부테닐 및 데세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 알킬알케닐은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알케닐 그룹에 결합된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬 그룹이다. 알케닐 기는 비치환되거나 이용 가능한 탄소 원자를 통해 알킬에 대해 상기 정의된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0543] 용어 "알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개의 아세틸렌(C≡C-) 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 1가 히드로카르빌(hydrocarbyl) 그룹을 지칭한다. 이러한 알키닐 그룹의 예는 아세틸레닐(C≡CH) 및 프로파르길($CH_2C≡CH$)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0544] 용어 "아릴"은 적어도 하나의 탄화수소 방향족 고리를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 탄화수소 방향족 고리의 모든 고리 원자는 탄소이다. 아릴은 단일 방향족 고리(예를 들어, 페닐) 및 다중 융합된 방향족 고리(예를 들어, 나프틸, 안트릴)를 갖는 그룹을 포함할 수 있다. 아릴은 하나 이상의 비방향족 탄화수소 고리에 융합된 하나 이상의 방향족 탄화수소 고리를 갖는 그룹을 추가로 포함할 수 있다(예를 들어, 플루오레닐; 2,3-디히드로-1H-인덴; 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌). 특정 실시양태에서,

아릴은 비방향족 고리에 융합된 방향족 탄화수소 고리를 갖는 그룹을 포함하고, 여기서 비방향족 고리는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 아릴은 비방향족 고리에 융합된 페닐 고리를 갖는 그룹을 포함하고, 여기서 비방향족 고리는 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함한다(예를 들어, 크로만(chromane); 티오크로만; 2,3-디히드로벤조푸란; 인돌린). 일부 실시양태에서, 본 명세서에 사용된 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자((C_6-C_{14})아릴), 또는 6 내지 10개의 탄소 원자((C_6-C_{10})아릴)를 갖는다. 아릴이 융합된 고리를 포함하는 경우, 아릴은 원자가가 허용하는 융합된 고리의 임의의 원자를 통해 본 명세서에 기재된 화학식의 하나 이상의 치환체 또는 모이어티에 연결될 수 있다.

[0545] 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 탄화수소를 의미한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 20개의 탄소 원자((C_3-C_{20})사이클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자((C_3-C_8)사이클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자((C_3-C_6)사이클로알킬), 또는 3 내지 5개의 탄소 원자((C_3-C_5)사이클로알킬)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 융합, 가교 및 스피로 고리 시스템을 포함하는, 단일 또는 다중 고리를 갖는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 적합한 사이클로알킬 그룹의 예는 아다만틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸, 옥타하이드로펜탈레닐, 옥타하이드로-1H-인덴, 데카하이드로나프탈렌, 쿠베인(cubane), 바이사이클로[3.1.0]헥산 및 바이사이클로[1.1.1]펜탄 및 이와 유사한 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0546] 용어 "카보사이클"은 고리 시스템의 각 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 방향족 고리 시스템을 의미한다. 카보사이클에는 3 내지 10원 모노사이클릭 고리, 6 내지 12원 바이사이클릭 고리, 6 내지 12원 가교 고리가 포함된다. 바이사이클릭 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 바이사이클릭 카보사이클은 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 모든 조합을 포함한다. 바이사이클릭 카보사이클은 4-5 융합 고리 시스템, 5-5 융합 고리 시스템, 5-6 융합 고리 시스템, 6-6 융합 고리 시스템, 5-7 융합 고리 시스템, 6-7 융합 고리 시스템, 5-8 융합 링 시스템 및 6-8 융합 링 시스템과 같은 고리 크기의 모든 조합을 포함한다. 예시적인 카보사이클은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐 및 나프틸을 포함한다.

[0547] 용어 "할로알킬"은 추가로 치환되거나 비치환될 수 있는 모노 할로알킬 또는 폴리할로알킬 그룹을 지칭한다.

[0548] 용어 "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 의미한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 헤테로사이클은 3원 내지 10원 모노사이클릭 고리, 6원 내지 12원 바이사이클릭 고리, 및 6원 내지 12원 가교 고리를 포함한다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 임의의 조합을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 방향족 고리, 예를 들어 피리딜은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 모르폴린, 피페리딘 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 4-5 융합 고리 시스템, 5-5 융합 고리 시스템, 5-6 융합 고리 시스템, 6-6 융합 고리 시스템, 5-7 융합 고리 시스템, 6-7 융합 고리 시스템, 5-8 융합 고리 시스템 및 6-8 융합 고리 시스템과 같은 고리 크기의 임의의 조합을 포함한다.

[0549] 용어 "헤테로아릴"은 고리(들) 내의 4 내지 10개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소 및/또는 황)의 방향족 그룹을 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 기는 단일 고리(즉, 피리디닐 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리(즉, 인돌리지닐 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 여기서 축합 고리는 방향족일 수도 있고 아닐 수도 있고/있거나 부착 지점이 방향족 헤테로아릴 그룹의 원자를 통하는 경우 헤테로원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N 산화물(N→O), 술피닐 또는 술포닐 모이어티를 제공한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예는 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티아졸릴 및 유사한 그룹을 포함하지만, 전술한 것에 제한되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예는 인돌릴, 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 푸로피리디닐, 옥소크로멘, 디옥소이소인돌린, 피라졸로피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리딘기 및 유사기를 포함하나, 전술한 것에 한정되지 않는다. 바람직한 헤테로아릴은 피리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 티오페닐 및 푸라닐과 같은 5 또는 6원 헤테로아릴을 포함한다.

[0550] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 및 임의의 부착된 수소 원자가 동일하거나 상이한 헤테로원자 그룹으로 독립적으로 대체된 알킬 치환체를 지칭한다. 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 동일하거나 상이한 헤테로원자 치환기로 독립적으로 대체될 수 있다.

[0551] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 헤테로 원자(예를 들어, B, N, O, S, P(=O), Si 또는 P)를 함유하는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 알킬을 지칭한다. 그 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 이미다졸리디닐, 테트라히드로푸르푸릴 및 유사한 기가 포함되지만, 전술한 것에 제한되지 않는다.

[0552] 용어 "치환된"은 화합물의 하나 이상의 탄소 또는 치환가능한 헤테로원자, 예를 들어 NH 또는 NH_2 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고 치환이 안정한 화합물을 생성한다는 암시적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 안정한 화합물은 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 치환된은 단일 탄소 상의 2개의 수소 원자를 옥소, 이미노 또는 티옥소 기로 치환하는 것과 같이, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 수소 원자를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 간주된다. 넓은 측면에서, 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 비고리형 및 고리형, 분지형 및 비분지형, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환체는 하나 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0553] 통상의 기술자라면 치환기가 적절하다면 그 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "치환되지 않은"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서의 화학적 부분에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "헤테로아릴" 그룹 또는 모이어티에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한 치환 및 비치환 변이체를 암시적으로 포함한다.

[0554] 화합물 특징을 언급할 때, "임의로 치환된"이라는 어구는 "치환되지 않은 또는 치환된"이라는 어구와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 비-수소 치환체가 주어진 원자 또는 그룹 상에 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있는 경우를 지칭하고, 따라서, 비수소 치환기가 존재하는 구조 및 비수소 치환기가 존재하지 않는 구조를 포함하는 설명이다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함한다. 하나 이상의 치환체를 함유하는 임의의 그룹과 관련하여, 이러한 그룹은 입체적으로 비실용적이고, 합성적으로 실행 불가능하고/하거나 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0555] 일부 실시양태에서, 치환체는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체, 예를 들어 할로겐, 히드록시, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 하이드라지노($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임)를 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬을 포함하고, 이들 중 임의의 것은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 이미노, 옥시모, 하이드라진, $-R^bOR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임)로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 R^a, R^b 및 R^c는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^a, R^b 및 R^c는 원자가가 허용하는 한 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아

노, 니트로, 이미노, 옥시모, 하이드라진, $-R^{b}OR^{a}$, $-R^{b}-OC(O)-R^{a}$, $-R^{b}-OC(O)-OR^{a}$, $-R^{b}-OC(O)-N(R^{a})_2$, $-R^{b}-N(R^{a})_2$, $-R^{b}-C(O)R^{a}$, $-R^{b}-C(O)OR^{a}$, $-R^{b}-C(O)N(R^{a})_2$, $-R^{b}-O-R^{c}-C(O)N(R^{a})_2$, $-R^{b}-N(R^{a})C(O)OR^{a}$, $-R^{b}-N(R^{a})C(O)R^{a}$, $-R^{b}-N(R^{a})S(O)_tR^{a}$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{b}-S(O)_tR^{a}$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{b}-S(O)_tOR^{a}$ (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^{b}-S(O)_tN(R^{a})_2$ (여기서 t는 1 또는 2임)로 임의로 치환될 수 있다.

[0556] 용어 "이성질체"는 동일한 수 및 유형의 원자, 그룹 또는 성분(component)을 포함하지만 원자의 구조적 배열 및 연결성이 상이한 2개 이상의 화합물을 지칭한다.

[0557] 용어 "호변 이성질체(tautomer)"는 하나의 이성질체 형태에서 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되고 평형 상태로 존재하는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 의미한다.

[0558] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 서로 교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려하고, 분자가 서로 중첩되지 않는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체(enantiomer)"를 포함한다.

[0559] 본 개시내용의 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어 통상의 기술자에게 잘 알려진 분할 방법에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 이러한 분리(resolution) 방법은 (1) 거울상이성질체 혼합물을 키랄 보조제에 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 생성된 부분입체이성질체 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학 활성 분해제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼에서 광학 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리, 또는 (4) 입체 선택성 화학 또는 효소 시약을 사용한 동역학 분해로 예시될 수 있다. 라세미 혼합물은 또한 잘 알려진 방법, 예를 들어 키랄-상(chiral-phase) 가스 크로마토그래피 또는 키랄 용매에서 화합물 결정화에 의해 각각의 거울상 이성질체로 분해될 수 있다. 입체선택적 합성, 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 기존 입체중심의 변형 동안 입체이성질체의 불균일한 혼합물을 형성하는 화학적 또는 효소적 반응은 당업계에 잘 알려져 있다. 입체선택적 합성은 거울상- 및 부분입체선택적 변환을 모두 포함한다. 예를 들어, Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009를 참조한다.

[0560] 기호 =는 본 명세서에 기재된 바와 같이 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환체는 "Z" 또는 "E" 배열로 지정되며, 여기서 "Z" 및 "E"라는 용어는 IUPAC 표준에 따라 사용됩니다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 나타내는 구조는 "E" 및 "Z" 이성체를 모두 포함한다.

[0561] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 쪽에 있는 치환체를 나타내고 "트랜스"는 탄소-탄소 이중 결합의 반대 쪽에 있는 치환체를 나타낸다. 탄소환 고리 주변의 치환기 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로 지정될 수도 있다. "시스"라는 용어는 고리 평면의 같은 쪽에 있는 치환기를 나타내고 "트랜스"라는 용어는 고리 평면의 반대쪽에 있는 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리 평면의 동일면 및 반대면 모두에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0562] 구성요소를 설명하는 맥락에서 "하나(a)", "하나(an)" 및 "상기(the)"와 같은 단수 관사 및 이와 유사한 지시 대상은 본 명세서에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 값 범위의 인용은 단지 본 명세서에서 달리 나타내지 않는 한 범위의 상한 및 하한을 포함하여 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 참조하는 속기(shorthand) 방법으로서 역할을 하기 위한 것이며, 각각의 별개의 값은 명세서는 여기에서 개별적으로 인용된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어(즉, "~와 같은")의 사용은 단지 실시예를 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 언급되지 않는 한 청구범위를 제한하지 않는다.

[0563] 일부 실시양태에서, 용어 "약"의 사용이 정량적 값 앞에 있는 경우, 본 개시내용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 특정 정량적 값 자체도 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "약"이라는 용어는 달리 나타내거나 추론하지 않는 한 명시된 값(nominal value)으로부터 ±10% 변동을 의미한다. 조성물 중의 성분 또는 물질의 양에 대해 백분율이 제공되는 경우, 문맥에서 달리 언급되거나 이해되지 않는 한, 백분율은 중량을 기준으로 한 백분율로 이해되어야 한다.

[0564] 예를 들어 중합체의 절대값이 아닌 분자량이 제공되는 경우, 문맥에서 달리 언급되거나 이해되지 않는 한 분자량은 평균 분자량으로 이해되어야 한다.

[0565] 단계의 순서 또는 특정 동작을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 실시 가능한 한 중요하지 않다는 것을 이해해야 한다. 또한 두 개 이상의 단계 또는 작업을 동시에 수행할 수 있다.

[0566] 두 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-") 기호는 치환기의 결합 또는 부착점을 나타낸다. 예를 들어, $-NH_2$는 질소 원자를 통해 부착된다.

[0567] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 개체에게 투여하기에 허용되는 염을 의미한다. 반대 이온을 갖는 이러한 염은 주어진 투여량 체계에 대해 허용가능한 포유동물 안전성을 가질 것으로 이해된다. 이러한 염은 또한 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유도될 수 있고, 유기 및 무기 반대 이온을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 중성 형태는 화합물을 염기 또는 산과 접촉시키고 생성된 염을 분리함으로써 상응하는 염 형태로 전환될 수 있다.

[0568] "약학적으로 허용되는 첨가제", "약학적으로 허용되는 희석제", "약학적으로 허용되는 담체" 및 "약학적으로 허용되는 보조제(adjuvant)"라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 약학 조성물을 제조하는데 유용하고 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로나 달리 덜바람직하지 않고 수의학 및 인간의 약학적 용도에 허용되는 첨가제, 희석제, 담체 또는 보조제를 지칭한다. "약학적으로 허용되는 첨가제"라는 어구는 이러한 첨가제, 희석제, 담체 및/또는 보조제를 하나 이상 포함한다.

[0569] 용어 "약학 조성물"은 개체, 예컨대 포유동물, 특히 인간에게 투여하기에 적합한 조성물을 포함하는 것을 의미한다. 일반적으로 "약학 조성물"은 멸균 상태이며, 바람직하게는 개체 내에서 바람직하지 않은 반응을 유발할 수 있는 오염 물질이 없다(즉, 약학 조성물의 화합물(들)은 약학 등급임). 약학 조성물은 경구, 버칼(buccal), 직장, 비경구, 복강내, 피내, 기관내, 근육내, 피하 등을 포함하는 다수의 상이한 투여 경로를 통해 이를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 투여하도록 설계될 수 있다.

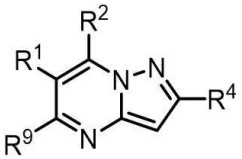
[0570] "**개체**" 및 "**대상체**"이라는 용어는 상호 교환적으로 사용되며 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 지칭한다. 보다 구체적으로 언급되는 것은 인간 또는 인간이 아닌 영장류, 마우스, 개, 고양이, 말, 소, 토끼, 쥐 또는 기타 포유류이다.

[0571] **8. 예시적인 실시양태들**

[0572] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본문은 본 화합물, 조성물 및 방법의 다양한 실시양태를 언급한다. 설명된 다양한 실시양태는 다양한 예시적 예를 제공하기 위한 것이며 대체 종(alternative species)의 설명으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 여기에 제공된 다양한 실시양태의 설명은 범위가 중복될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 본 명세서에서 논의된 실시양태들은 단지 예시적인 것이며 본 기술의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0573] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본 개시내용의 측면들은 다음 조항에 의해 설명된다.

[0574] 조항 1. 화학식 (Ia)의 화합물:



(Ia)

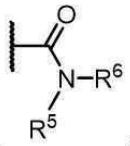
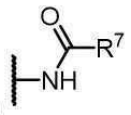
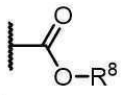
[0575] ,

[0576] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체, 여기서:

[0577] R^1은 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0578] R^2는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의의 치환체는 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-

C_5)알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0579] R^4는  ,  , 및  로부터 선택되고;

[0580] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되거나;

[0581] 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0582] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

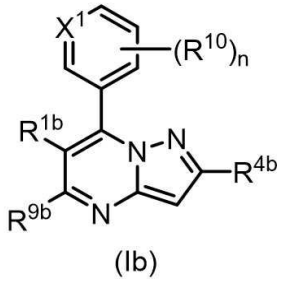
[0583] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며; 및

[0584] R^9는 H 및 할로겐에서 선택된다.

[0585] 조항 2. 조항 1에 있어서, R^2는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 아릴 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 치환된 헤테로아릴인 화합물.

[0586] 조항 3. 조항 1에 있어서, R^2는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

[0587] 조항 4. 조항 3에서, 화합물이 화학식 (Ib)인 화합물:



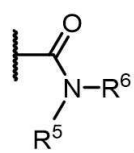
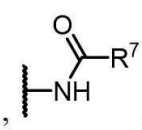
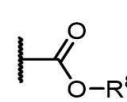
(Ib)

[0588] ,

[0589] 여기서:

[0590] X^1은 $CR^{10'}$ 또는 N이고;

[0591] R^{1b}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0592] R^{4b}는  ,  , 및  에서 선택되고;

[0593] R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된

헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0594] 또는 R^5및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0595] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0596] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

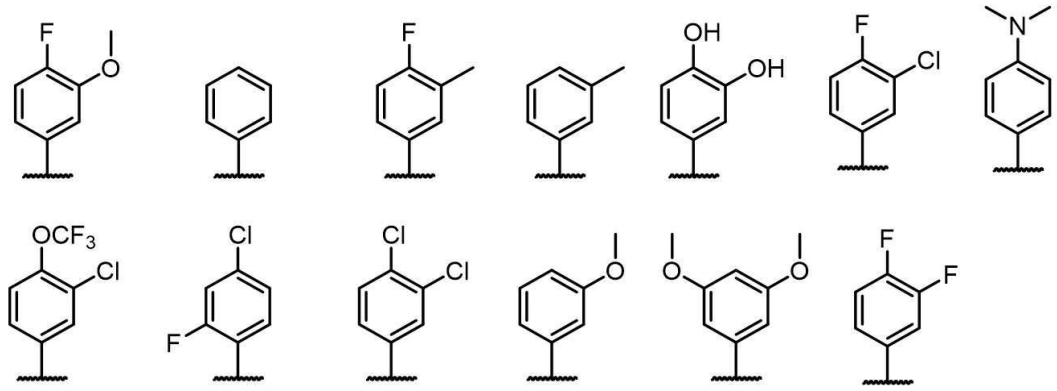
[0597] R^{9b}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

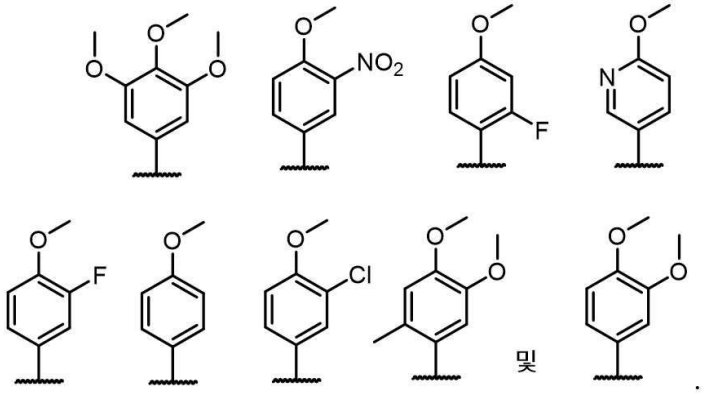
[0598] 각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0599] n은 0 내지 4임.

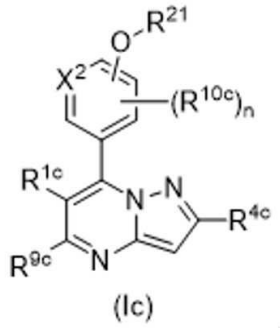
[0600] 조항 5. 조항 4에서, 각각의 R^{10} 및 $R^{10'}$는 독립적으로 H, OH, CH_3, CF_3, OCF_3, OCH_3, NO_2, F, 및 Cl, 및 디메틸아민으로부터 선택되는 화합물.

[0601] 조항 6. 조항 3-5 중 어느 하나에 있어서, R^2는 다음에서 선택되는 화합물:

[0602] 

[0603] 
및 .

[0604] 조항 7. 조항 5 또는 6에서, 화합물은 화학식 (Ic)인 화합물:



(Ic)

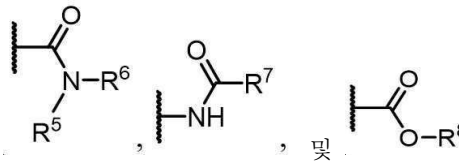
[0605]

[0606] 여기서:

[0607] X^2는 $CR^{10c'}$ 또는 N이고;

[0608] R^{21}은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 선택되며;

[0609] R^{1c}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0610] R^{4c}는  , 및 에서 선택되고;

[0611] R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클으로부터 독립적으로 선택거나; 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0612] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

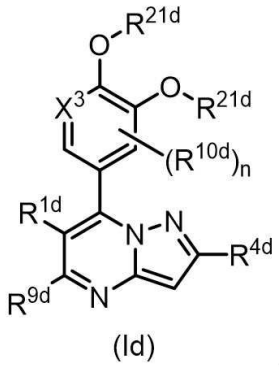
[0613] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

[0614] R^{9c}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

[0615] 각각의 R^{10c} 및 $R^{10c'}$는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 선택되고; 및

[0616] n은 0 내지 3임.

[0617] 조항 8. 조항 7에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (Id)인 화합물:



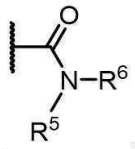
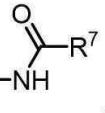
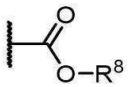
(Id)

[0618] ,

[0619] 여기서: X^3은 $CR^{10d'}$ 또는 N이고;

[0620] 각각의 R^{21d}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬; 임의로 치환된 아실; 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되며;

[0621] R^{1d}는 H, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시로부터 선택되고;

[0622] R^{4d}는  ,  , 및  에서 선택되고;

[0623] R^5 및 R^6은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0624] 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고;

[0625] R^7은 NR^5R^6, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

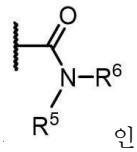
[0626] R^8은 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬로부터 선택되며;

[0627] R^{9d}는 H 및 할로겐에서 선택되며;

[0628] 각각의 R^{10d} 및 $R^{10d'}$는 H, OH, NH_2, NO_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시 및 치환된 아미노로부터 독립적으로 선택되고; 및

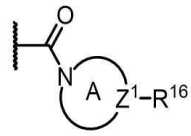
[0629] n은 0 내지 2임.

[0630] 조항 9. 조항 7 또는 8에 있어서, R^{21}, 또는 R^{21d}는 메틸인 화합물.

[0631] 조항 10. 조항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는  인 화합물.

[0632] 조항 11. 조항 10에 있어서, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클을 제공하는 화합물.

[0633] 조항 12. 조항 10 또는 11에 있어서, R^4는 하기 구조이고

[0634] 

[0635] 여기서:

[0636] 고리 A는 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클이고;

[0637] Z^1은 CR^{14} 또는 N이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클에서 선택되고; 및

[0638] R^{16}은 H, 할로겐, $-OR^{22a}$, $-C(O)R^{22b}$, $-CO_2R^{22c}$, 및 $-C(O)NR^{50}R^{60}$, $-NR^{50}R^{60}$, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고;

[0639] R^{22a}, R^{22b}, 및 R^{22c}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되고; 및

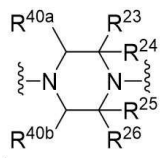
[0640] R^{50} 및 R^{60}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0641] 또는 R^{50} 및 R^{60}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 헤테로사이클 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성하는, 화합물.

[0642] 조항 13. 조항 12에 있어서, A 고리가 피페리딘인 경우, R^{16}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 적어도 하나의 사이클릭 그룹을 포함하는 화합물.

[0643] 조항 14. 조항 12에 있어서, A 고리는 임의로 치환된 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘인 화합물.

[0644] 조항 15. 조항 14에 있어서, 상기 A 고리는 하기 구조이고:

[0645] 

[0646] 여기서:

[0647] R^{23}-R^{26}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되거나; 또는

[0648] R^{23}-R^{24} 및 R^{25}-R^{26} 중 하나 또는 둘 다 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 카보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하고; 및

[0649] R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는, 화합물.

[0650] 조항 16. 조항 15에 있어서,

[0651] R^{23}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; 및

[0652] R^{24}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H인 화합물.

[0653] 조항 17. 조항 15에 있어서, R^{23}, R^{25}, 및 R^{40b} 중 2개는 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0654] R^{23}, R^{25}, 및 R^{40b} 중 다른 하나는 H이고; 및

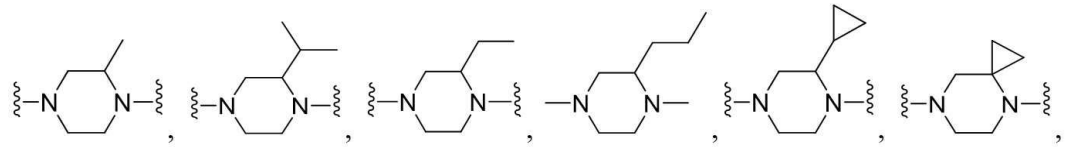
[0655] R^{24}, R^{26} 및 R^{40a}는 각각 H인, 화합물.

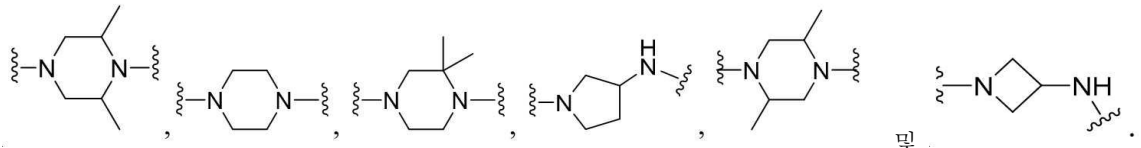
[0656] 조항 18. 조항 15에 있어서,

[0657] R^{23} 및 R^{24}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 카보사이클을 형성하거나 R^{23} 및 R^{24}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로부터 선택되고; 및

[0658] R^{25}-R^{26}, R^{40a} 및 R^{40b}는 각각 H인, 화합물.

[0659] 조항 19. 조항 14 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 A 고리는 하기로부터 선택되는 화합물:

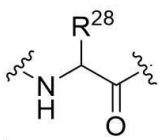
[0660] 

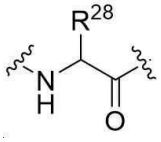
[0661] 

[0662] 조항 20. 조항 12-19 중 어느 하나에 있어서, R^{16}은 하기 구조이고:

[0663] $-(R^{110})_nR^{210}$

[0664] 여기서:

[0665] 각각의 R^{110}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  , $-C(O)(R^{110a})n^1$, $-C(O)O(R^{110b})n^2$, $-S(O)(R^{110c})n^3$,

$-SO_2(R^{110d})n^4$, 및 $-C(O)NR^{27}(R^{110e})n^5$에서 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{110a}-R^{110e}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬,  이고; R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; n-n^5는 각각 독립적으로 0 내지 3이고; 및

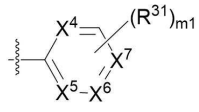
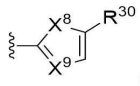
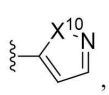
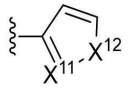
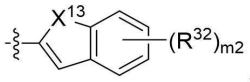
[0666] R^{210}은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되는 화합물.

[0667] 조항 21. 조항 20에 있어서,

[0668] R^{110}은 -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, -S(O)- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고; 및

[0669] R^{210}은 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 화합물.

[0670] 조항 22. 조항 20 또는 21에 있어서, R^{210}은 하기로부터 선택되고:

[0671]  ,  ,  ,  , 및  ,

[0672] 여기서:

[0673] X^4-X^7, X^9, 및 X^{11} 은 각각 독립적으로 CH, CR^{31}, S, O 및 N으로부터 선택되고;

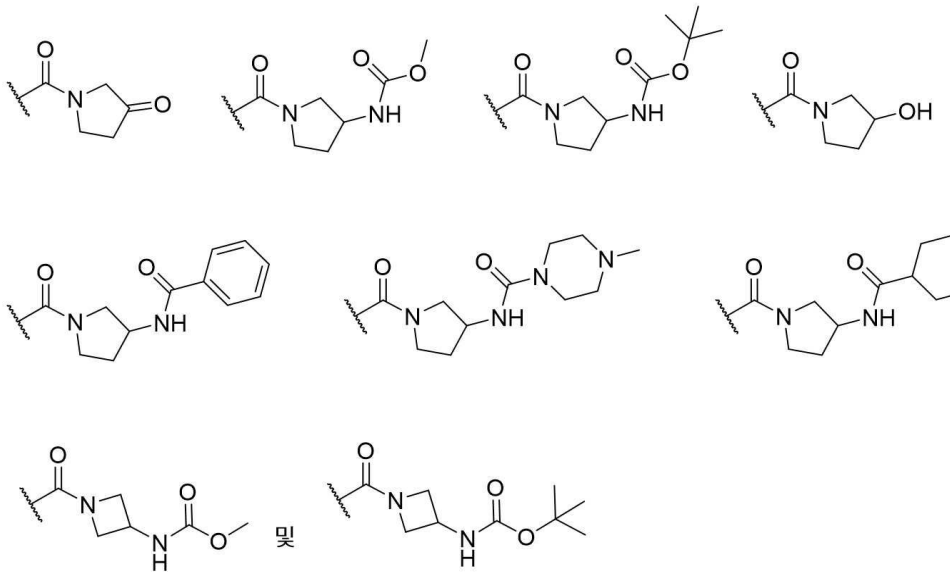
[0674] X^8, X^{10}, X^{12} 및 X^{13}은 각각 독립적으로 S, O 및 NR^{29}로부터 선택되고;

[0675] R^{29}는 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

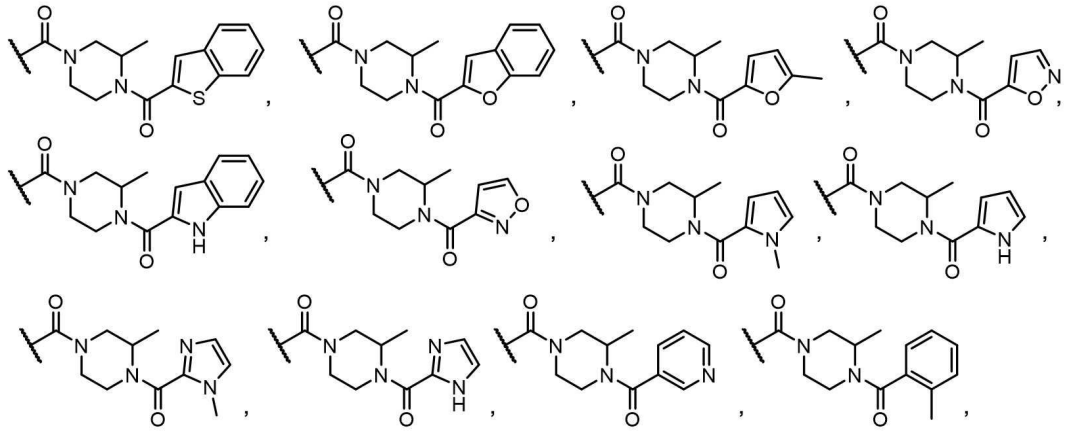
[0676] R^{30}-R^{32}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO_2, OCF_3, CF_3, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

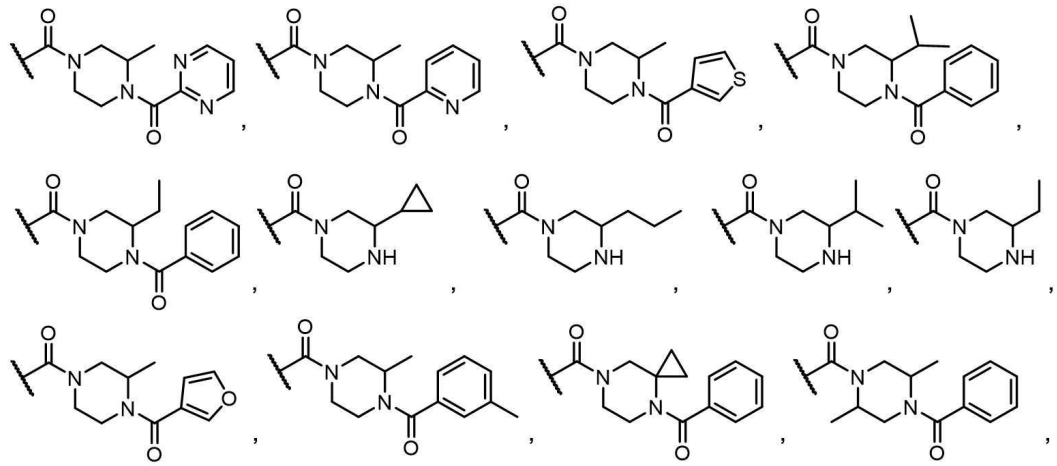
[0677] m^1-m^2는 각각 독립적으로 0~5인, 화합물.

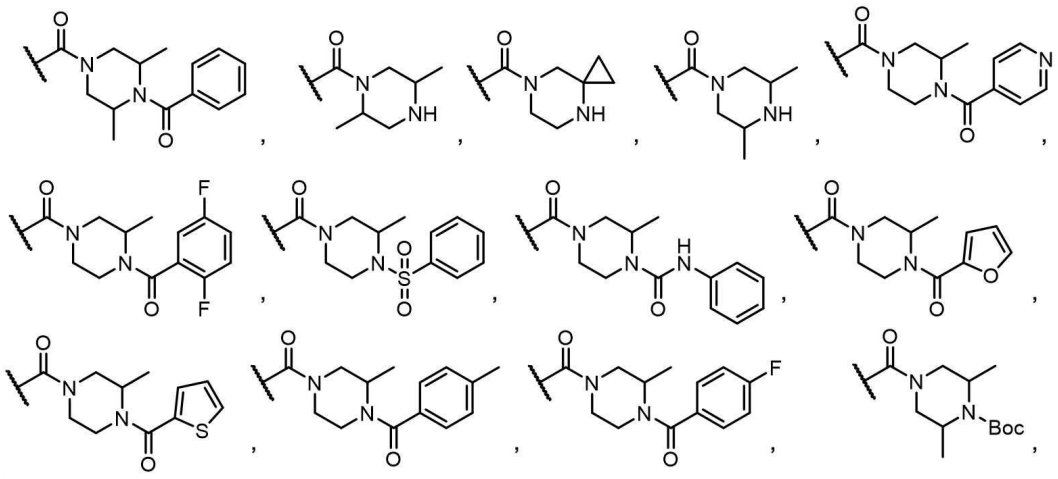
[0678] 조항 23. 조항 12에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는 하기로부터 선택되는 화합물:

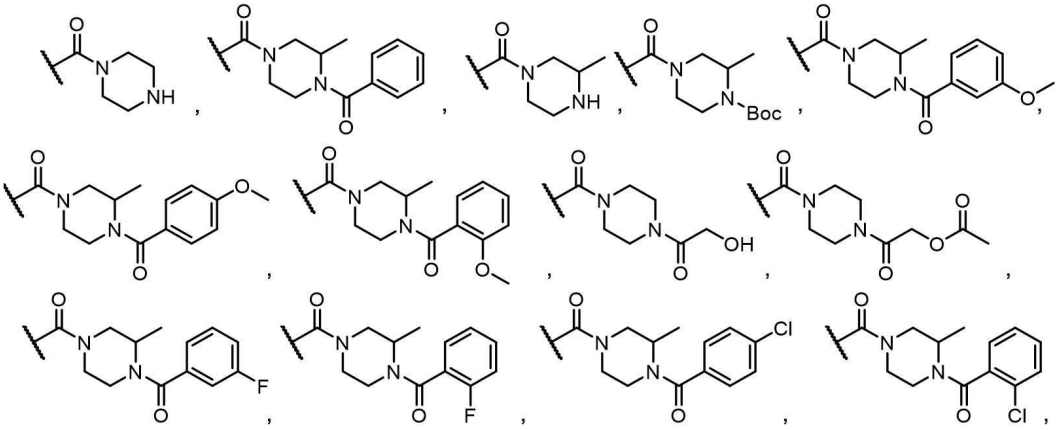
[0679]  및 .

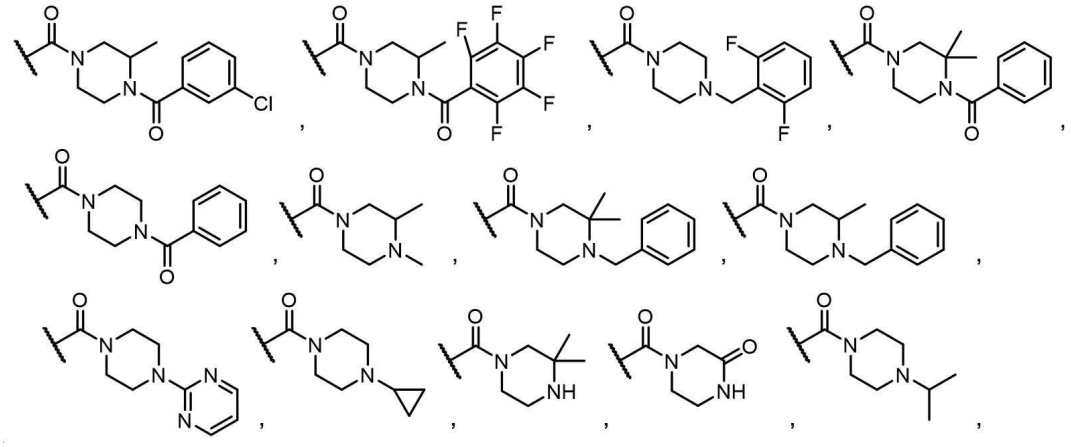
[0680] 조항 24. 조항 12에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는 하기 구조인 화합물:

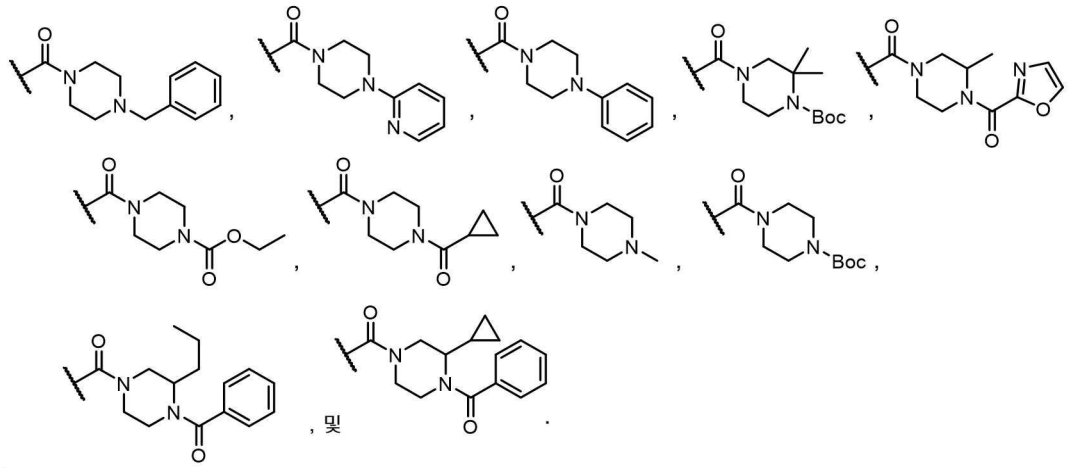
[0681] 

[0682] 

[0683] 

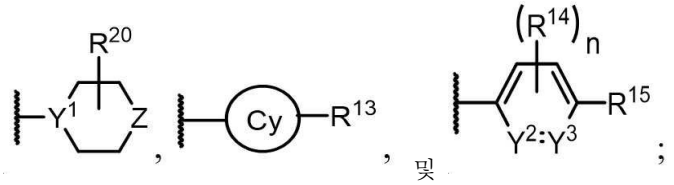
[0684] 

[0685] 



[0686] 및 .

[0687] 조항 25. 조항 10에 있어서, R^5는 H 또는 Me이고, R^6은 하기 구조로부터 선택되며:

[0688]  및 ;

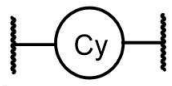
[0689] 여기서: Y^1, Y^2 및 Y^3은 CR^{14} 및 N으로부터 독립적으로 선택되며;

[0690] Z는 O, S, CHR^{11} 및 NR^{12}에서 선택되며;

[0691] n은 0 내지 4이고;

[0692] R^{11}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2c}, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클에서 선택되고;

[0693] R^{12}는 H, NH_2, 할로겐, $C(O)R^{2d}$, CO_2R^{2e}, $C(O)NR^5R^6$, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬로부터 선택되고;

[0694]  는 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_4-C_{10})헤테로사이클로부터 선택되고;

[0695] R^{13}은 H, NH_2, CN, CH_2NH_2, NO_2, 할로겐, OR^{2f}, $C(O)R^{2g}$, CO_2R^{2h}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6, $NHC(O)R^2$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

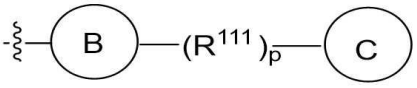
[0696] R^{14}는 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, CO_2R^2, $C(O)NR^5R^6$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0697] R^{15}는 H, 할로겐, $NHC(O)R^{2i}$, OR^{2j}, $C(O)R^{2k}$, $OC(O)R^{2l}$ CO_2R^{2m}, $C(O)NR^5R^6$, NR^5R^6 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0698] R^{20}은 H, 할로겐, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고; 및

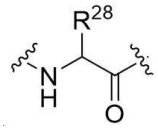
[0699] R^{2a}-R^{2m}은 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고, 및 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클 상의 임의 치환기는 독립적으로 H, OH, NH_2, NO_2, OCF_3, CF_3, 할로겐, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되는, 화합물.

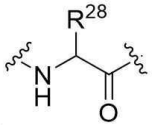
[0700] 조항 26. 조항 25에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되고:

[0701] 

[0702] 여기서:

[0703] 고리 B 및 고리 C는 각각 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로부터 선택되고;

[0704] 각각의 R^{111}은 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 

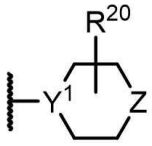
, -C(O)(R^{111a})p^1, -C(O)O(R^{111b})p^2, -S(O)(R^{111c})p^3, -SO_2(R^{111d})p^4, 및 -C(O)NR^{27}(R^{111e})p^5로부터 선택되고; 여기서 R^{111a}-R^{111e}는 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 

이고;

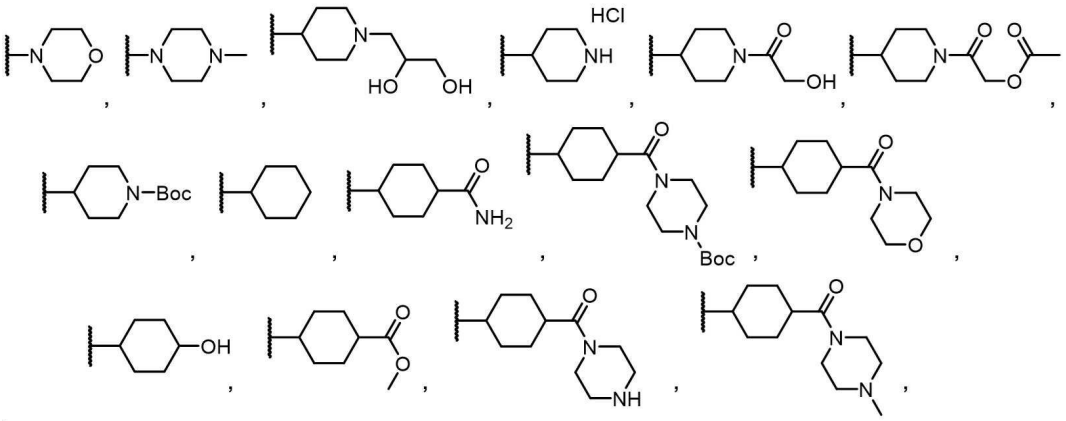
[0705] R^{27}-R^{28}은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고; 및

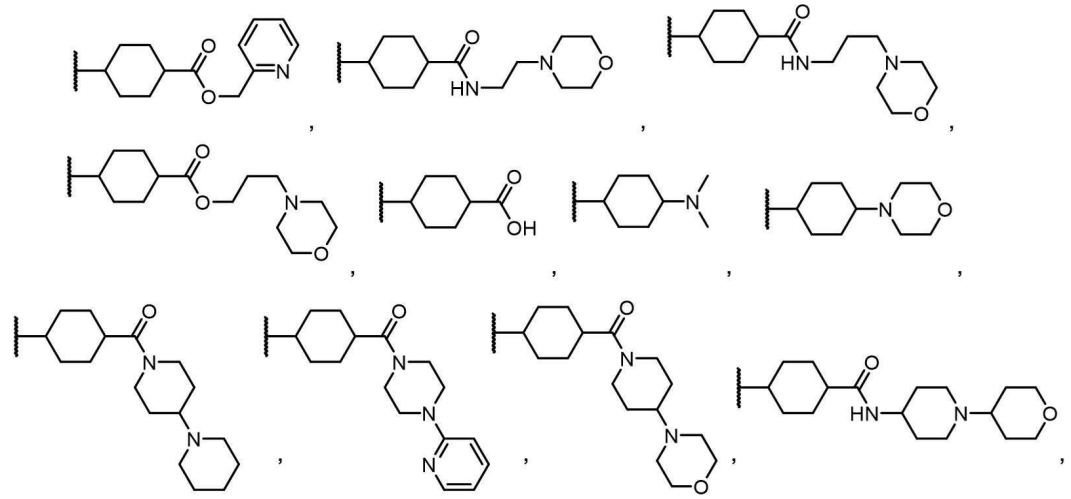
[0706] p-p^5는 각각 독립적으로 0 내지 3인, 화합물.

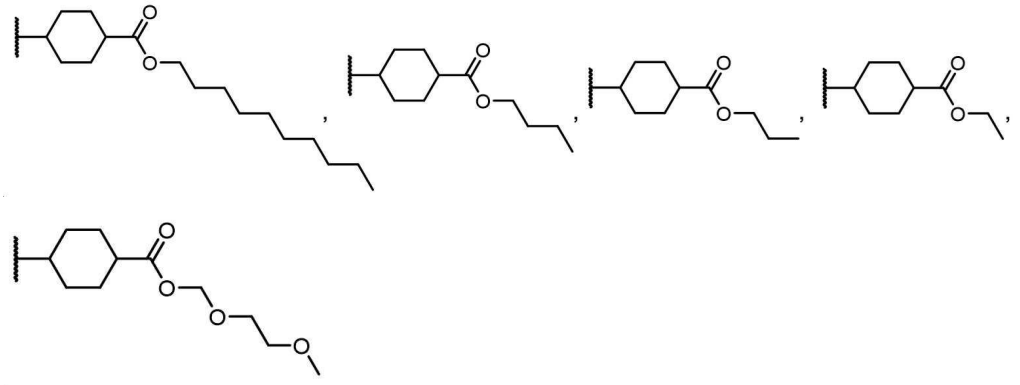
[0707] 조항 27. 조항 26에 있어서, B 고리 및 C 고리 중 하나 또는 둘 다는 임의로 치환된 피페라진인 화합물.

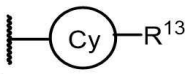
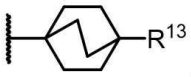
[0708] 조항 28. 조항 26에 있어서, R^6은 

이고, 하기로부터 선택되는 화합물.

[0709] 

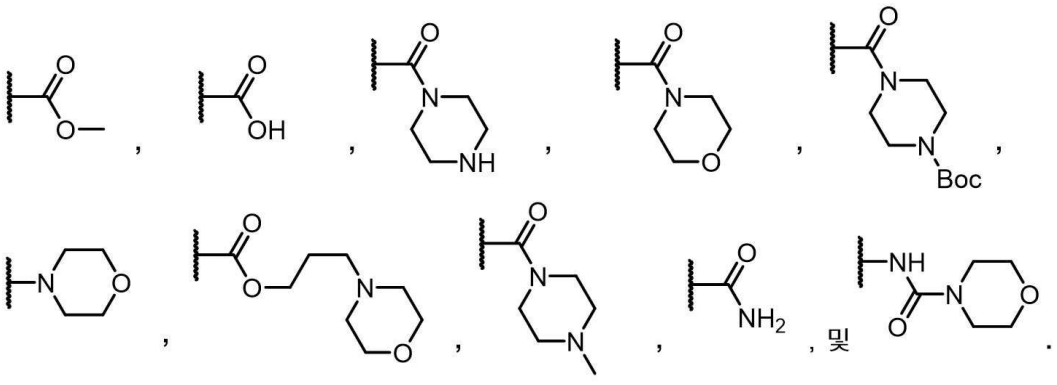
[0710] 

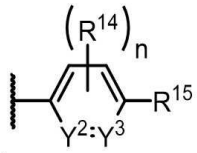
[0711]  및 .

[0712] 조항 29. 조항 25에 있어서, R^6은  이고,  , 및  로부터 선택되는 화합물.

[0713] 조항 30. 조항 29에 있어서, R^{13}은 $-C(O)OR^{41a}$, $-NHC(O)R^{41b}$, $-C(O)NHR^{41c}$, $C(O)R^{41d}$, $C(O)NH_2$, 헤테로사이클(예를 들어, 모르폴린)이고, 여기서 R^{41a}-R^{41d}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클 (예를 들어, 모르폴린, 피페리딘, 모르폴린-3-온), 및 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬-헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

[0714] 조항 31. 조항 29 또는 30에 있어서, R^{13}은 하기로부터 선택되는 화합물.

[0715] 

[0716] 조항 32. 조항 25에 있어서, R^6은  인 화합물.

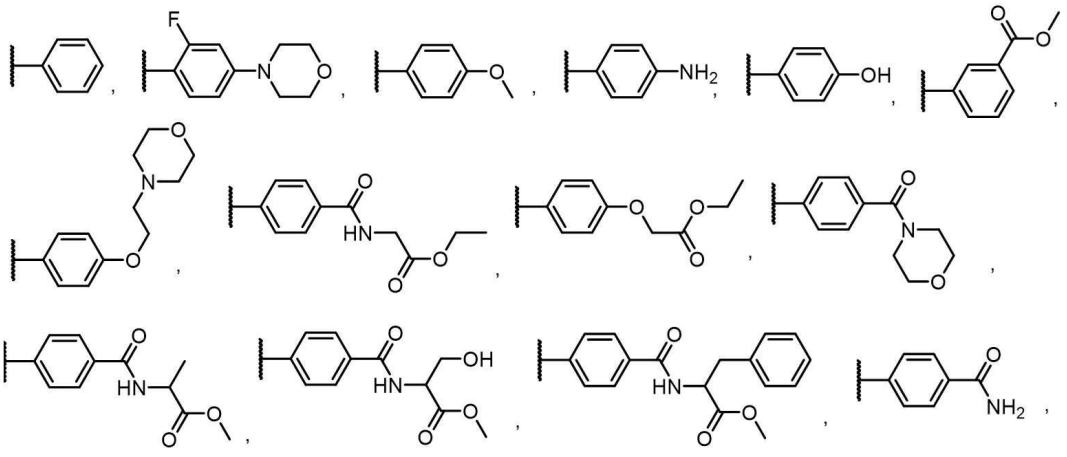
[0717] 조항 33. 조항 32에 있어서, Y^2 및 Y^3은 각각 CR^{14}인 화합물.

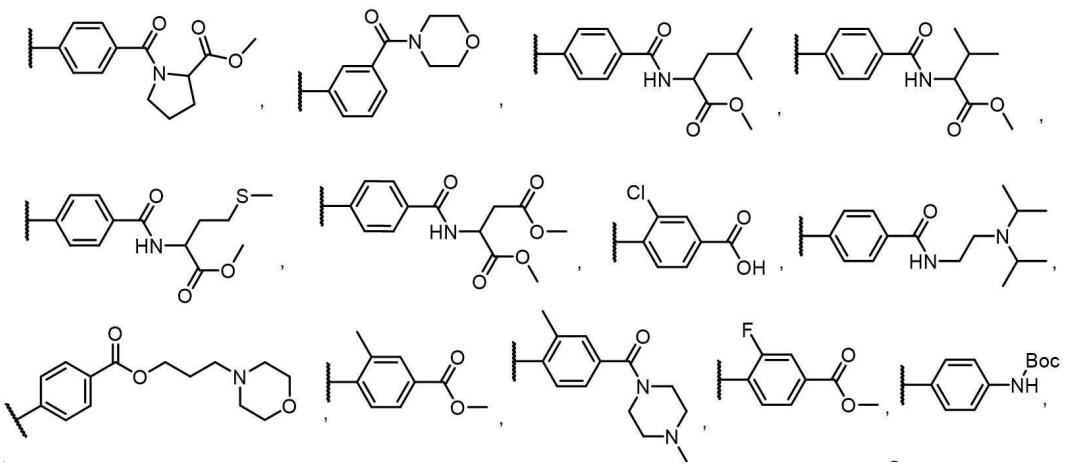
[0718] 조항 34. 조항 32 또는 33에 있어서,

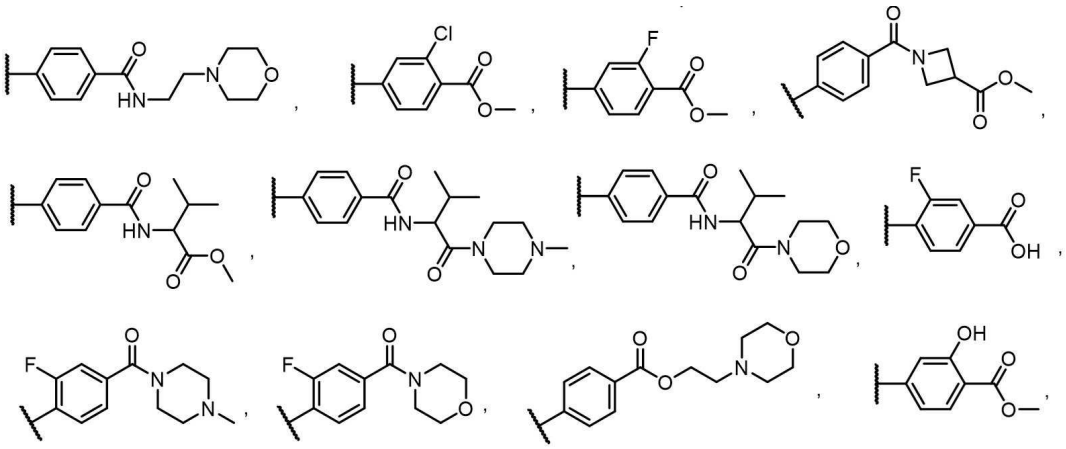
[0719] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, CH_2NH_2, 할로겐, $-C(O)R^{42f}$, $-OC(O)R^{42g}$, 임의로 치환된 (C_1-C_5)알킬, 및 임의로 치환된 (C_1-C_5)알콕시로부터 선택되고; 및

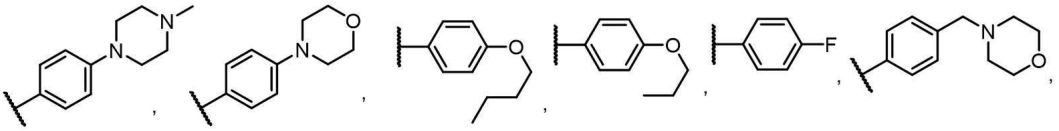
[0720] R^{15}는 H, 할로겐, $-OC(O)R^{42a}$, $-C(O)R^{42b}$, $-C(O)NHR^{42c}$, R^{42d} 또는 $-OR^{42e}$로부터 선택되고, 여기서 R^{42a} 내지 R^{42g}는 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 아미노, 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알콕시, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 -O-(C_1-C_6)알킬-헤테로사이클, 및 아미노산으로부터 선택되는 화합물.

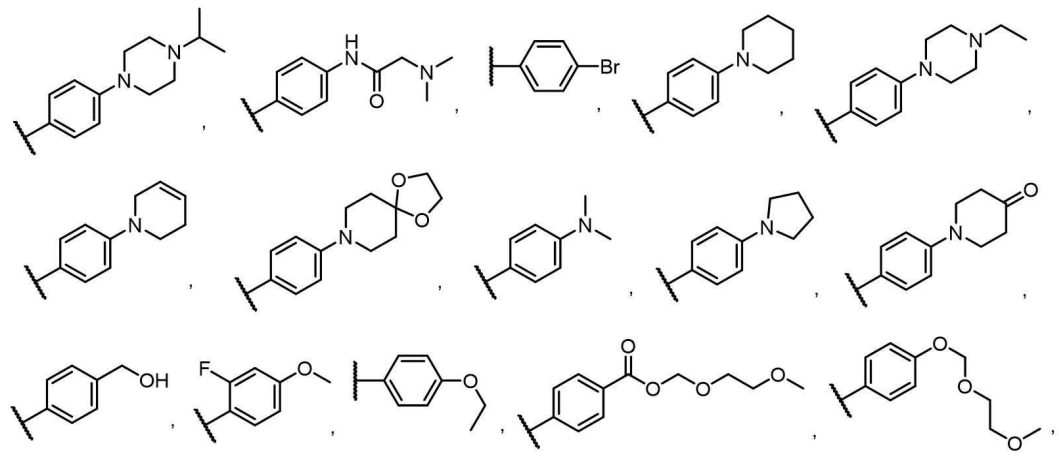
[0721] 조항 35. 조항 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.

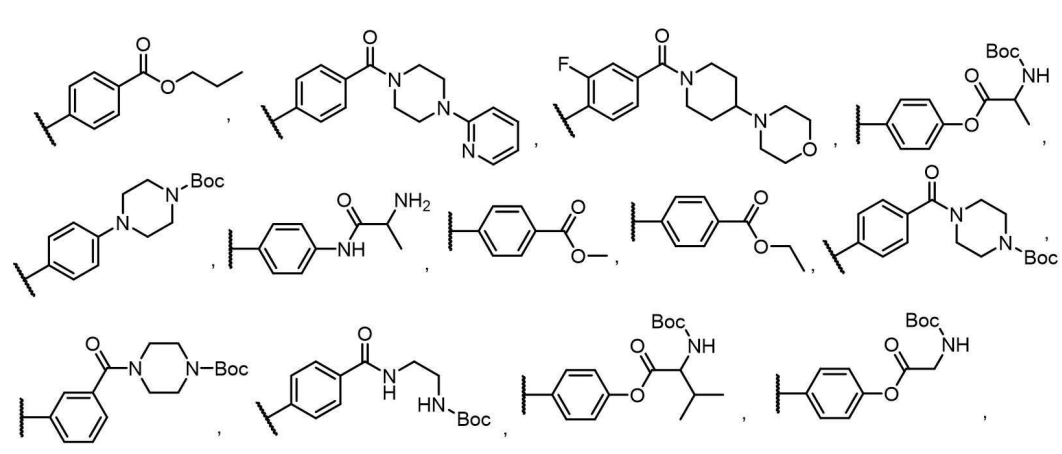
[0722] 

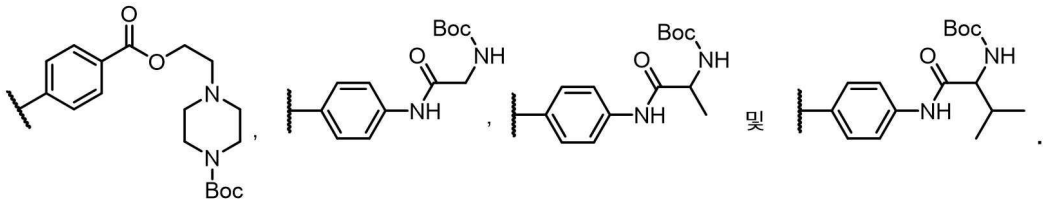
[0723] 

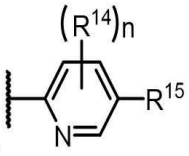
[0724] 

[0725] 

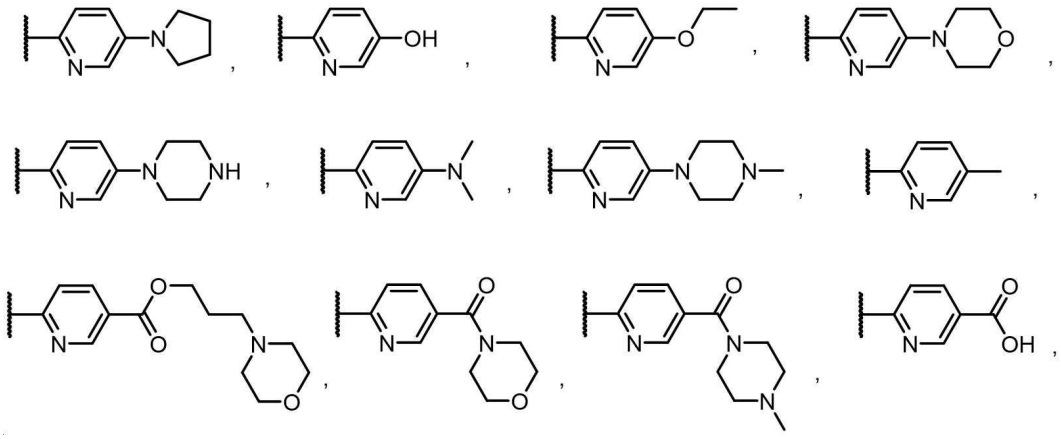
[0726] 

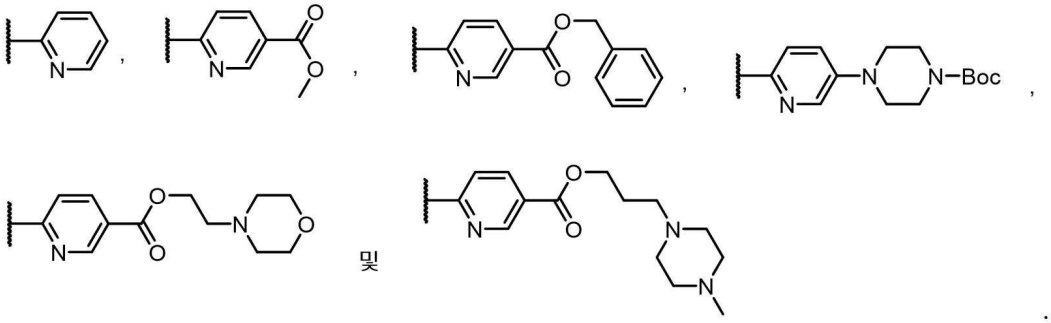
[0727] 

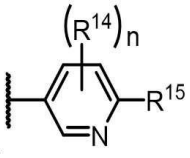
[0728] 

[0729] 조항 36. 조항 25에 있어서, R^6은  이고 n은 0 내지 3인 화합물.

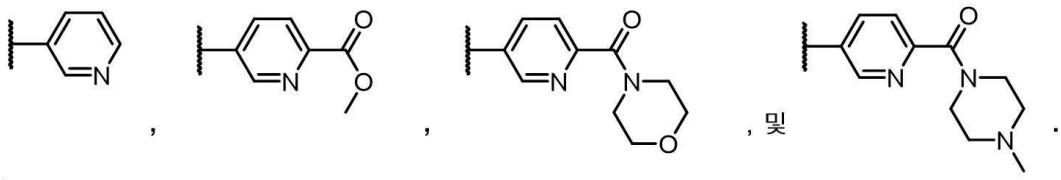
[0730] 조항 37. 조항 36에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.

[0731] 

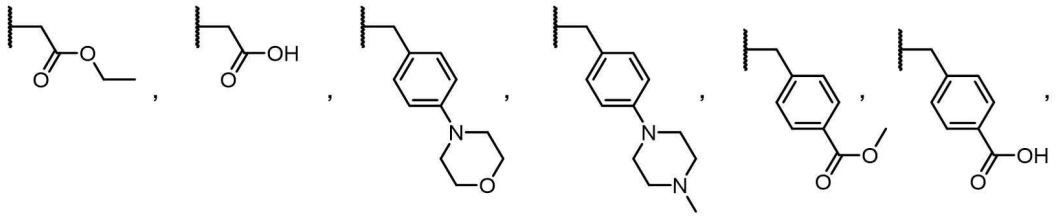
[0732] 

[0733] 조항 38. 조항 25에 있어서, R^6은  이고 n은 0 내지 3인 화합물.

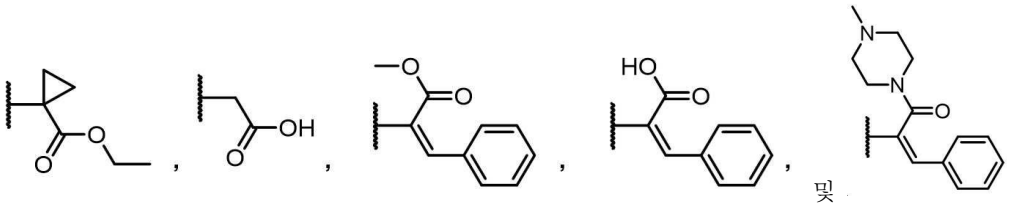
[0734] 조항 39. 조항 38에 있어서, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.

[0735] 

[0736] 조항 40. 조항 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, R^5는 H 또는 Me이고, R^6은 하기로부터 선택되는 화합물.

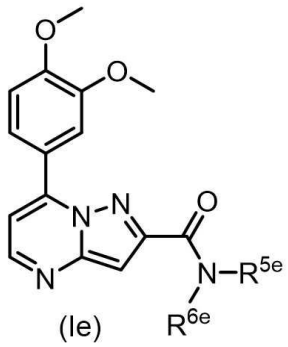


[0737]



[0738] 및

[0739] 조항 41. 조항 1-40 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ie)인 화합물:



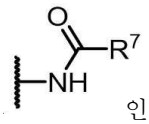
(Ie)

[0740]

[0741] 여기서:

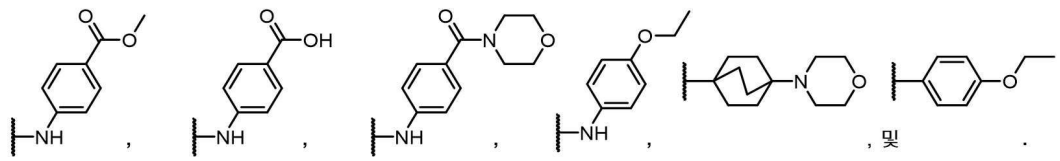
[0742] R^{5e} 및 R^{6e}는 H, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알킬, 임의로 치환된 (C_1-C_{10})알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 카보사이클, 및 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되거나;

[0743] 또는 R^{5e} 및 R^{6e}는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 고리형으로 연결되어 임의로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성함.

[0744] 조항 42. 조항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, R^4-R^{4d} 중 어느 하나는  인 화합물.

[0745] 조항 43. 조항 42에 있어서, R^7은 임의로 치환된 N-아닐리노, 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 바이사이클릭 카보사이클로부터 선택되는 화합물.

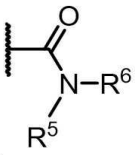
[0746] 조항 44. 조항 42에 있어서, R^7은 하기로부터 선택되는 화합물.

[0747]  , 및 .

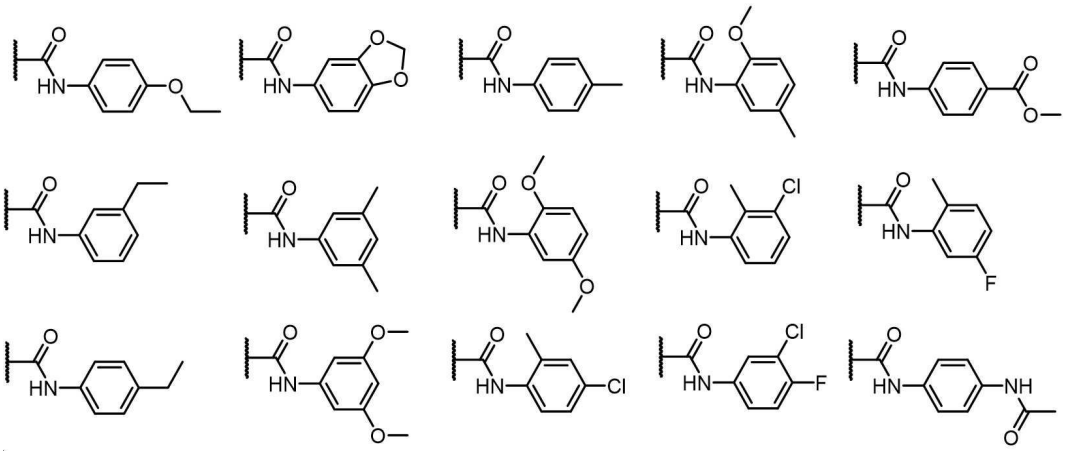
[0748] 조항 45. 조항 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 1의 화합물인 화합물.

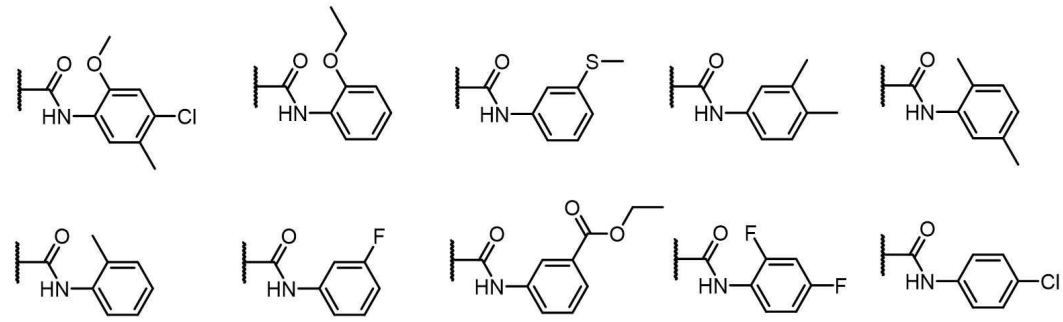
[0749] 조항 46. 조항 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 표 2의 화합물이 아닌 화합물.

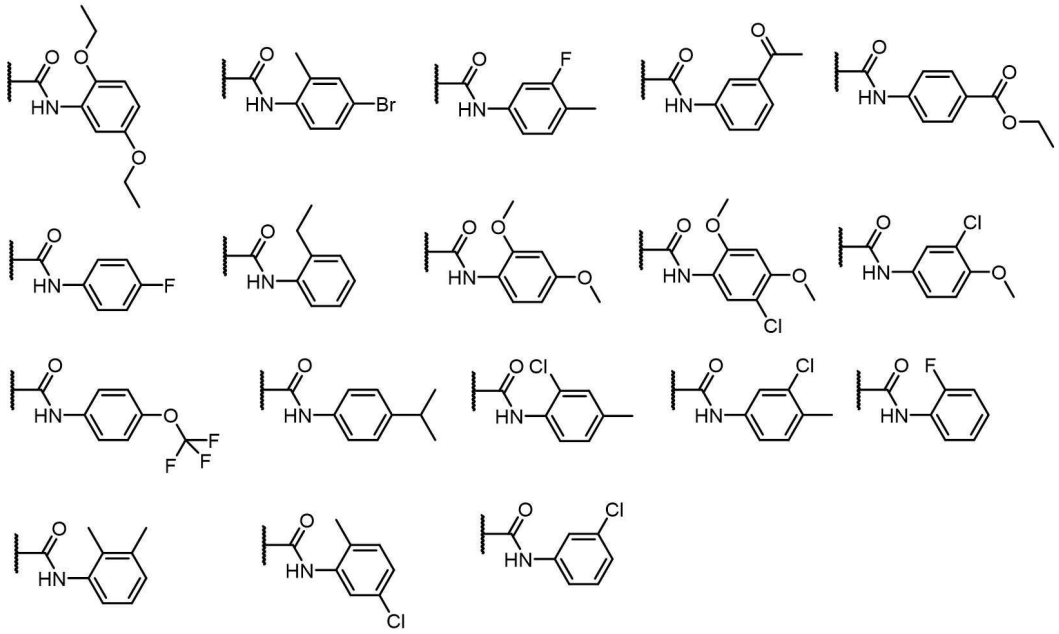
[0750] 조항 47. 조항 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서,

[0751] R^1 및 R^9가 H이고, R^4는  이고, R^5는 H이고, R^6은 임의로 치환된 아릴일 때; R^2는 4-플루오로-페닐, p-톨루엔, 3,5-디클로로-페닐 또는 페닐이 아니며; 또는

[0752] R^1 및 R^9가 H이고 R^4가 다음 중 하나일 때:

[0753] 

[0754] 



[0755]

[0756] R^2는 3,4-디메톡시-페닐이 아닌, 화합물

[0757] 조항 48. 조항 1에 따른 치료학적 유효량의 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체; 및

[0758] 약학적으로 허용되는 첨가제를

[0759] 포함하는 약학 조성물.

[0760] 조항 49. 조항 48에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 조항 2 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인, 약학 조성물.

[0761] 조항 50. 조항 48 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 안과용 조성물이고, 생리학적으로 적합한 안과용 비히클을 포함하는 약학 조성물.

[0762] 조항 51. 조항 48 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 수용액인 약학 조성물.

[0763] 조항 52. 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 조절하는데 사용하기 위한 화합물로서, 상기 화합물은 조항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0764] 조항 53. CFTR을 조절하기 위한 용도의 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 조항 48 내지 51 중 어느 하나에 따른 약학 조성물.

[0765] 조항 54. 포스포디에스테라아제 4(PDE4)를 억제하는데 사용하기 위한 화합물로서, 상기 화합물은 조항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물.

[0766] 조항 55. PDE4를 저해하기 위한 용도의 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 조항 48 내지 51 중 어느 하나에 따른 약학 조성물.

[0767] 조항 56. CFTR을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 CFTR을 조절하기 위한 유효량의 화합물과 샘플 또는 생물학적 시스템을 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 화합물은 조항 1에 따른 화학식 (Ia) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 이들의 입체이성질체인 방법.

[0768] 조항 57. PDE4를 억제하는 방법으로서, PDE4를 억제하기 위한 유효량의 PDE 억제 화합물과 샘플 또는 생물학적 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 화합물은 조항 1에 따른 화학식 (Ia) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 이들의 입체이성질체인 방법.

[0769] 조항 58. 조항 56 또는 57에 있어서, 샘플이 시험관내인 방법.

[0770] 조항 59. 조항 56 또는 57에 있어서, 생물학적 시스템이 생체 내에 있는 방법.

[0771] 조항 60. 개체의 눈에 치료학적 유효량의 조항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 치료학적 유효량의 조항 50에 따른 안과용 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 안구 건조증을 치료하는 방법.

[0772] 조항 61. 조항 60에 있어서, 안구 건조증을 앓고 있는 개체를 식별하는 단계를 더 포함하는 방법.

[0773] 조항 62. 조항 60에 있어서, 안구 건조증과 관련된 근본적인 질병 또는 상태를 식별하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0774] 조항 63. 조항 60에 있어서, 안구 건조증은 건성각결막염, 노화-관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창(ocular cicatrical pemphigoid), 각막손상, 감염, 라일리데이 증후군, 선천성 눈물결핍증(congenital alacrima), 영양장애 또는 결핍, 약리학적 부작용, 콘택트렌즈 과민증, 선 및 조직 파괴를 초래하는 눈의 스트레스, 자가면역질환, 면역결핍질환, 눈을 깜박일 수 없는 혼수상태 환자, 또는 스모그, 연기, 지나치게 건조한 공기, 공기 중 미립자의 환경 노출, 눈물 결핍, 눈물샘관 폐쇄, 마이봄샘 오일 결핍, 눈꺼풀 개구 장애 및 안구 표면 질환(OSD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 또는 상태로 야기된 것인 방법.

[0775] 조항 64. 조항 60에 있어서, 상기 안구 건조증은 건성각결막염, 노화 관련 안구 건조증, 스티븐스-존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔 유포창, 각막 손상, 라일리데이 증후군, 또는 선천성 눈물결핍증인 방법.

[0776] 조항 65. 조항 60에 있어서, 상기 안구 건조증은 영양 장애 또는 결핍, 콘택트 렌즈 과민증, 자가 면역 장애, 면역 결핍 장애, 눈을 깜박일 수 없는 혼수 상태 환자, 또는 스모그, 연기, 지나치게 건조한 공기 또는 공기 중 미립자에 대한 환경적 노출에 의해 야기된 것인 방법.

[0777] 조항 66. 조항 60 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안구 건조 증상이 투여 후 개체에서 감소되거나 완화되는 방법.

[0778] 조항 67. 조항 66에 있어서, 하나 이상의 안구 건조증 증상은 건조함, 화끈거림, 안구 가려움증, 광선 공포증, 이물감 및 모래감으로부터 선택되는 방법.

[0779] 조항 68. 조항 60 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 투여 후 눈에서 천연 눈물막의 회복을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0780] 조항 69. 조항 60 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 안과용 조성물이 눈에 국소적으로 투여되는 방법.

[0781] 조항 70. 개체에게 치료학적 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물은 조항 1에 따른 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 또는 그의 입체이성질체인 방법.

[0782] 조항 71. 조항 70에 있어서, 개체가 염증성 질환을 앓는 방법.

[0783] 조항 72. 조항 70 또는 71에 있어서, 상기 염증성 질환은 만성 염증성 질환인 방법.

[0784] 조항 73. 조항 70 또는 71에 있어서, 염증성 질환이 급성 염증성 질환인 방법.

[0785] 조항 74. 조항 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 염증성 질환은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 염증성 기도 질환, 건선, 건선 장애, 아토피성 피부염, 염증성 장 질환(IBD), 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 신경 염증 및 결막염으로부터 선택되는 방법.

[0786] 조항 75. 조항 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 염증성 질환이 염증성 피부 질환인 방법.

[0787] 조항 76. 개체에게 치료학적 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CFTR-관련 적응증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물은 조항 1에 따른 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물, 또는 그의 입체이성질체인 방법.

[0788] 조항 77. 조항 76에 있어서, CFTR-관련 적응증은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 기관지염, 기관지확장증, 체강 질병, 변비, 담즙 울체성 간 질환, 만성 비부비동염 및 간 손상으로부터 선택되는 방법.

[0789] 조항 78. 조항 56 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체는 조항 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 것인 방법.

[0790] 조항 79. 조항 78에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 표 1 또는 표 2의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는

염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인 방법.

[0791] 조항 80. 조항 78에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 전구약물 또는 입체이성질체인 방법.

[0792] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본문은 본 화합물, 조성물 및 방법의 다양한 실시양태를 언급한다. 설명된 다양한 실시양태는 다양한 예시적 예를 제공하기 위한 것이며, 대체 종(alternative species)의 설명으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 여기에 제공된 다양한 실시양태의 설명은 범위가 중복될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 본 명세서에서 논의된 실시양태들은 단지 예시적인 것이며 본 기술의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0793] **실시예들**

[0794] 하기 실시예는 본 개시내용을 설명하기 위해 제공되며 본 기술의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 기능적으로 동등한 모든 방법은 본 기술의 범위 내에 있다. 본 명세서에 기술된 것에 더하여 본 기술의 다양한 변형이 전술한 설명 및 첨부된 도면으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위에 속한다.

[0795] 달리 명시되지 않는 한, 모든 온도는 섭씨 온도이다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)의 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험 오류 및 편차는 허용되어야 한다.

[0796] 모든 실험은 의식이 있는 동물 실험을 위한 윤리적 지침을 준수하고 중앙 이스라엘 동물 관리 위원회의 지침을 완전히 준수했다.

[0797] 아래의 예에서 약어가 정의되지 않은 경우 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

[0798] aq. = 수성

[0799] LC-MS = 액체 크로마토그래피-질량 분석법

[0800] MS = 질량분석법

[0801] THF = 테트라히드로푸란

[0802] $NaHCO_3$ = 중탄산나트륨

[0803] Cs_2CO_3 = 탄산세슘

[0804] NaH = 수소화나트륨

[0805] o/n = 하룻밤

[0806] HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트

[0807] r.t. = 실온

[0808] LAH = 수소화알루미늄리튬

[0809] DCM = 디클로로메탄

[0810] DMF = 디메틸포름아미드

[0811] DMSO = 디메틸 설폭사이드

[0812] DIEA = 디이소프로필에틸아민

[0813] equiv. = 등가

[0814] EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트

[0815] EtOH = 에탄올

[0816] EDCI = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드

[0817] g = 그램

[0818] h = 시간

[0819] HCl = 염산

[0820] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

[0821] HOAc = 아세트산

[0822] HBTU = O-벤조트리아졸-N,N,N`,N`-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트

[0823] M = 몰라(molar)

[0824] MeOH = 메탄올

[0825] mg = 밀리그램

[0826] mL = 밀리리터

[0827] mmol = 밀리몰

[0828] mp = 녹는점

[0829] m/z = 질량 대 전하비

[0830] NaCl = 염화나트륨

[0831] Na_2CO_3 = 탄산나트륨

[0832] NMR = 핵 자기 공명

[0833] NaOH = 수산화나트륨

[0834] Na_2SO_4 = 황산나트륨

[0835] ppm = 백만분율(parts per million)

[0836] TFA = 트리플루오로아세트산

[0837] TLC = 박층 크로마토그래피

[0838] SCOP = 스코폴라민

[0839] TsOH = p-톨루엔술폰산

[0840] UV = 자외선

[0841] wt% = 중량%

[0842] μM = 마이크로몰

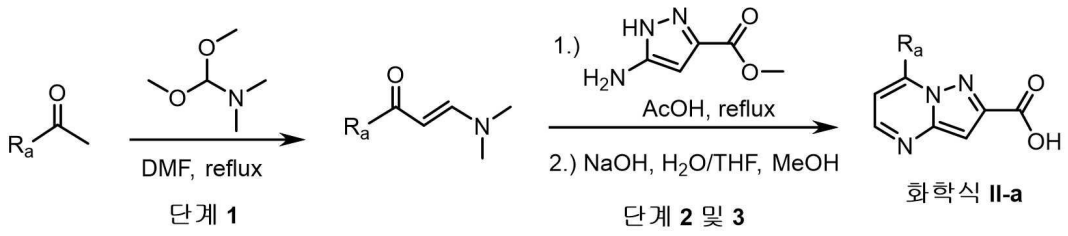
[0843] **일반적인 합성 방법**

[0844] 최종 화합물은 HPLC/MS 분석에 의해 확인되었고 >90중량% 순도인 것으로 평가되었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$ (잔류 내부 표준 $CHCl_3$ = δ 7.26), DMSO-d_6 (잔류 내부 표준 CD_3SOCD_2H = δ 2.50), methanol-d_4 (잔류 내부 표준 CD_2HOD = δ 3.20) 또는 아세톤-d_6 (잔류 내부 표준 CD_3COCD_2H = δ 2.05) 내에서 기록되었다. 보고된 화학적 시프트(δ)은 ppm (parts per million) 단위로 제공되고 커플링 상수(J)는 Hertz(Hz) 단위로 제공된다. 스핀 다중도는 s = 단일선, bs = 넓은 단일선, bm = 넓은 다중선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, p = 오중선(pentuplet), dd = 이중선의 이중선, ddd = 이중선의 이중선의 이중선, dt = 삼중선의 이중선, td = 이중선의 삼중선, tt = 삼중선의 삼중선, 및 m = 다중선로 보고된다.

[0845] HPLC-MS 분석은 구배 용리로 수행하였다. 중압 액체 크로마토그래피(MPLC)는 순상 및 역상 모두에서 실리카 겔 컬럼을 사용하여 수행되었다.

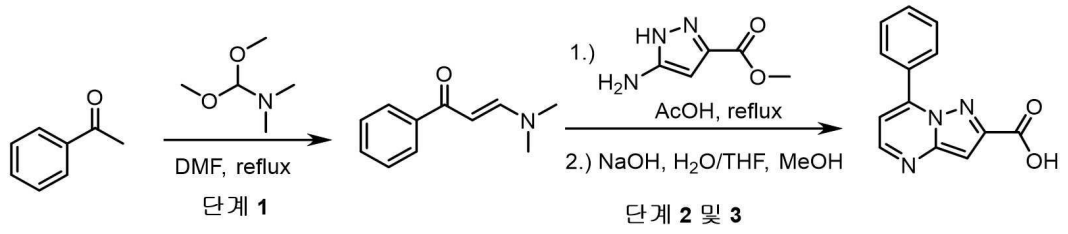
[0846] **실시예 1 - 공통 중간체의 합성**

[0847] 방법 A - 7-치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산 (화학식 II-a)의 합성



[0848]

[0849] 7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0850]

[0851] *단계 1*

[0852] 아세토페논(0.29 mL, 2.5 mmol) 및 DMF-DMA(1.33 mL, 10 mmol)를 DMF(2.5 mL)에 합하고 17시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 혼합물을 EA 및 aq. NH_4Cl로 추출하여 (E)-3-(디메틸아미노)-1-페닐프로프-2-엔-1-온(193 mg, 43%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.72 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 3H), 5.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

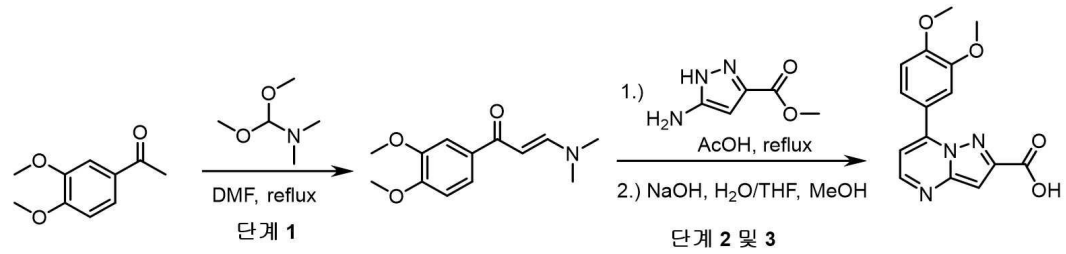
[0853] *단계 2*

[0854] (E)-3-(디메틸아미노)-1-페닐프로프-2-엔-1-온(190 mg, 1.08 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(152 mg, 1.08 mmol)을 아세트산(5.4 mL)에 용해시키고 2.5시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 메틸 7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(87.8 mg, 32%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0855] *단계 3*

[0856] 메틸 7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(87 mg, 0.34 mmol)를 H_2O/THF/MeOH(1.4/2.2/1.1 mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 0.68 mL)을 첨가하고, 60 ℃에서 2시간 동안 교반한다. 0 ℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 석출된 결정을 H_2O로 여과하여 7-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(65.5 mg, 80%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.3 (bs, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H).

[0857] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0858]

[0859] *단계 1*

[0860] 3',4'-디메톡시아세토페논(1 g, 5.55 mmol) 및 DMF-DMA(2.95 mL, 22.2 mmol)를 DMF(5.55 mL)에 합하고 18시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 (E)-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(797 mg, 61%)을 주노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

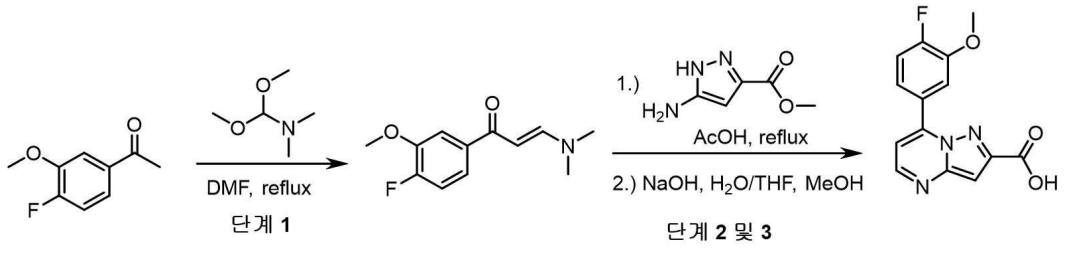
[0861] *단계 2*

[0862] (E)-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(790 mg, 3.35 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(473 mg, 3.35 mmol)를 아세트산(15 mL)에 용해시키고 2시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산을 증발시킨 후, 혼합물을 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 메틸 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(919 mg, 88%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0863] *단계 3*

[0864] 메틸 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(915 mg, 2.92 mmol)를 H_2O/THF/MeOH(12/20/10 mL)에 용해시키고, 이어서 H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 5.84 mL)을 첨가하고 60 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 이어서 침전된 결정을 H_2O를 사용하여 여과하여 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(980 mg, >99%)을 옅은 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0865] 7-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0866]

[0867] *단계 1*

[0868] 1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에탄-1-온(500 mg, 2.97 mmol) 및 DMF-DMA(1.58 mL, 11.9 mmol)를 DMF(2.97 mL)에 합하고 21 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(516 mg, 77%)을 주노란

색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

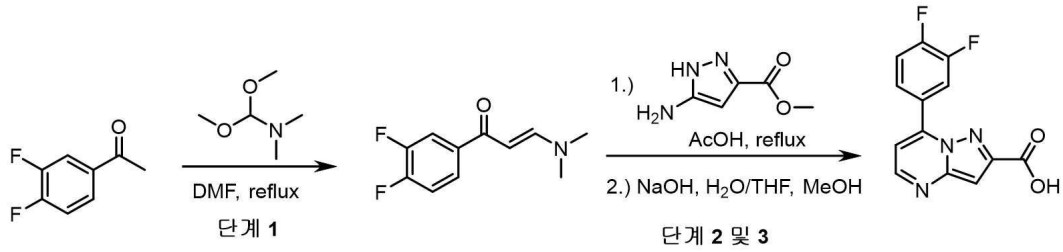
[0869] *단계 2*

[0870] (E)-3-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(515 mg, 2.3 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카복실레이트(325 mg, 2.3 mmol)를 아세트산(12 mL)에 용해시키고 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 메틸 7-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(1950 mg, >99%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

[0871] *단계 3*

[0872] 메틸 7-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(693 mg, 2.3 mmol)를 H_2O/THF/MeOH(9/15/8 mL)에 용해시키고, H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 4.6 mL)을 첨가하고 60 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 석출된 결정을 H_2O로 여과하여 7-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(521 mg, 79%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

[0873] 7-(3,4-디플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성

[0874] 

[0875] *단계 1*

[0876] 1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-온(1000 mg, 6.41 mmol) 및 DMF-DMA(3.40 mL, 25.62 mmol)를 DMF(3 mL)에 넣고 22시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하여 (E)-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(1275.4 mg, >99%)을 주노란색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 5.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[0877] *단계 2*

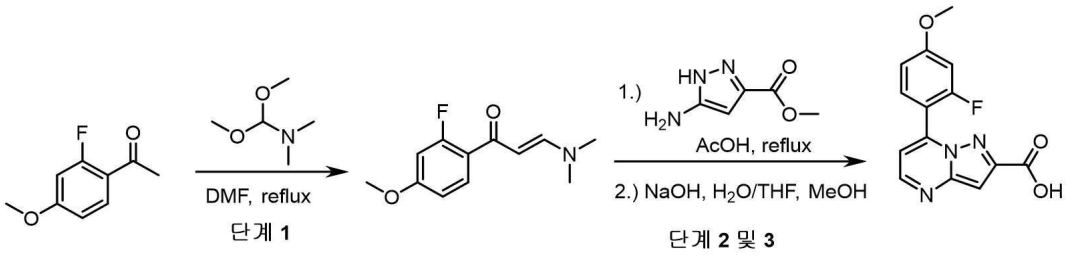
[0878] (E)-1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온(1275 mg, 6.04 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(852 mg, 6.04 mmol)를 아세트산(30 mL)에 용해시키고 1시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 메틸 7-(3,4-디플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(1188 mg, 68%)를 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0879] *단계 3*

[0880] 메틸 7-(3,4-디플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(1188 mg, 4.11 mmol)를

H_2O/THF/MeOH(16/20/10 mL)에 용해시켰다. 이어서 H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 8.22 mL)을 첨가하고 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 석출된 결정을 H_2O로 여과하여 7-(3,4-디플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(280 mg, 25%)을 엷은 오렌지색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H).

[0881] 7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0882]

[0883] *단계 1*

[0884] 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)에탄-1-온(1000 mg, 5.95 mmol) 및 DMF-DMA(3.2 mL, 23.8 mmol)를 DMF(6 mL)에 합하고 18 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. DCM을 증발시킨 후, 혼합물을 EA 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(1057 mg, 80%)을 주노란색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 - 7.57 (m, 2H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.99 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

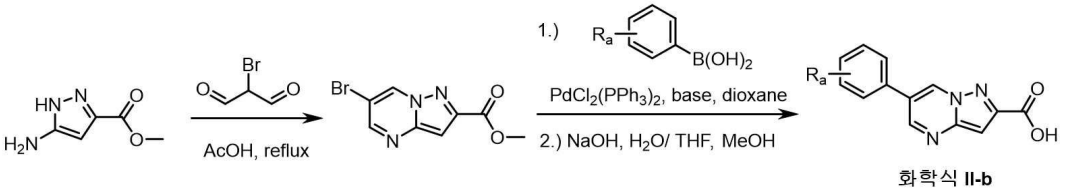
[0885] *단계 2*

[0886] (E)-3-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(1057 mg, 4.74 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(668 mg, 4.74 mmol)를 아세트산(24 mL)에 용해시키고 8 시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산을 증발시킨 후, 혼합물을 EA 및 aq. NaOH로 추출하여, 메틸 7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(972 mg, 68%)를 옅은 주노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[0887] *단계 3*

[0888] 메틸 7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(970 mg, 3.22 mmol)를 H_2O/THF/MeOH(12/20/10 mL)에 용해시켰다. H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 6.44 mL)을 첨가하고 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 석출된 결정을 H_2O로 여과하여 7-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(790 mg, 85%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.2, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

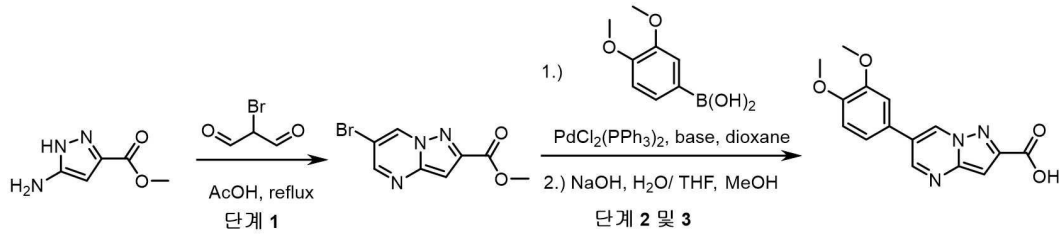
[0889] 방법 B - 6-치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(화학식 II-b)의 합성



화학식 II-b

[0890]

[0891] 6-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산의 합성



[0892]

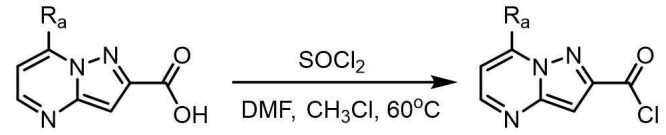
[0893] *단계 1*

[0894] 2-브로모말론알데히드(200 mg, 1.32 mmol) 및 메틸 5-아미노-1H-피라졸-3-카르복실레이트(187 mg, 1.32 mmol)를 아세트산(13 mL)에 용해시키고 22시간 동안 가열 환류시켰다. 아세트산을 증발시킨 후, 혼합물을 DCM 및 aq. HCl로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하여 생성물인 메틸 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(138 mg, 41%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0895] *단계 2 및 3*

[0896] 메틸 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실레이트(130 mg, 0.508 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$(4 mg, 0.01 mmol)를 진공에서 퍼징하였다. 40분 후, 시약을 디옥산(5 mL)에 용해시켰다. 용액에 수중 탄산나트륨(2 M, 2.29 mL)을 첨가하고 90℃로 가열하였다. 0.5시간 후, 3,4-디메톡시페닐보론산의 디옥산 용액(2 mL)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 반응 혼합물을 H_2O/THF/MeOH(2/4/2 mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 1.1 mL)을 첨가하고 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 석출된 결정을 H_2O로 여과하여 6-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(90 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

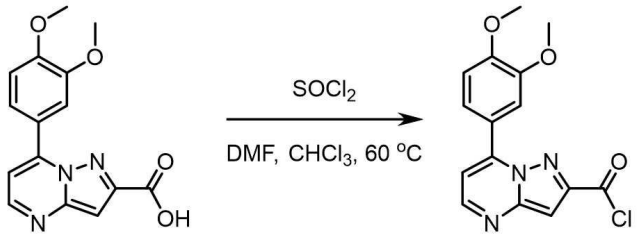
[0897] 방법 C - 7-치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(화학식 II-c)의 합성



화학식 **II-c**

[0898]

[0899] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드의 합성

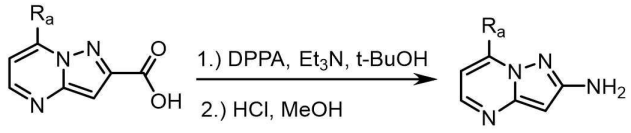


[0900]

[0901] 클로로포름(2.3 mL) 중 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(70 mg, 0.23 mmol)의 용액에, DMF(촉매량) 및 $SOCl_2$(0.084 mL, 1.15 mmol)를 넣고 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H),

3.86 (s, 3H).

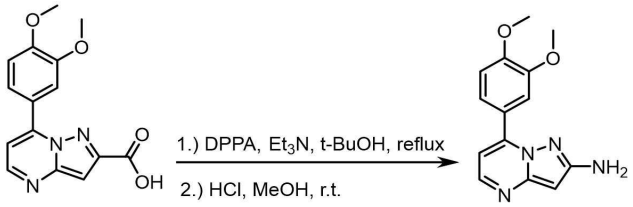
[0902] 방법 D - 7-치환된 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민(화학식 II-d)의 합성



화학식 **II-d**

[0903]

[0904] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민의 합성



[0905]

[0906] *단계 1*

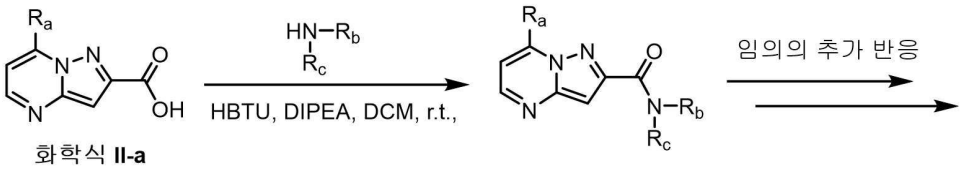
[0907] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(1 g, 3.34 mmol), DPPA(0.79 mL, 3.68 mmol), TEA(5.17 mL, 3.68 mmol)을 t-BuOH(0.2 M, 15 mL)에서 합하고 18.5시간 동안 환류 가열하였다. 증발 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 생성물인 tert-부틸 (7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)카바메이트(260 mg, 21%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0908] *단계 2*

[0909] Tert-부틸 (7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)카바메이트(250 mg, 0.675 mmol)를 메탄올(6 mL)에 용해한 다음, 디옥산 중 하이드로클로라이드(4 N, 3 mL)르 실온에서 첨가하였다. 16.5 시간 후, 혼합물을 1N NaOH를 첨가하여 염기성화하고 DCM으로 추출하였다. 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 생성물 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민(157 mg, 86%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[0910] 실시예 2 - 화학식 (Ia)-(Ic) 화합물의 합성

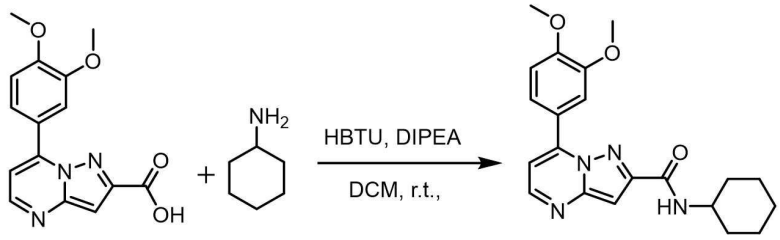
[0911] 일반적인 방법 A



화학식 **II-a**

[0912]

[0913] 화합물 2의 합성

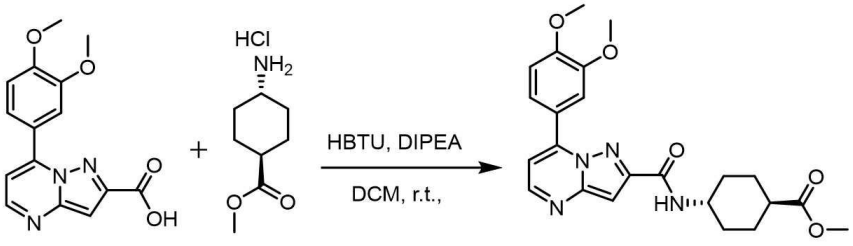


화합물 **2**

[0914]

[0915] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(50 mg, 0.17 mmol), 사이클로헥실아민(0.022 mL, 0.18 mmol), HBTU(70 mg, 0.18 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.057 mL, 0.33 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 2, N-사이클로헥실-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(34.8 mg, 55% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0916] 화합물 10의 합성

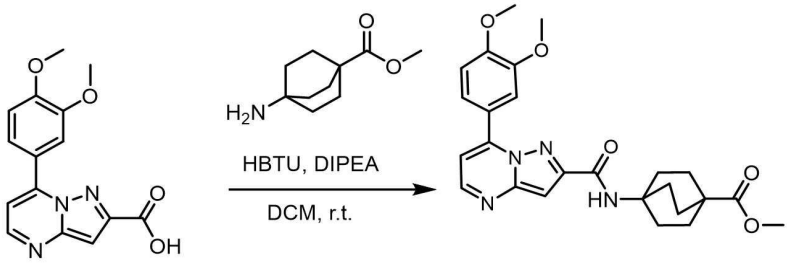


화합물 **10**

[0917]

[0918] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(100 mg, 0.33 mmol), 메틸 트랜스-4-아미노사이클로헥산카르복실레이트 염산염(71.3 mg, 0.37 mmol), HBTU (140 mg, 0.37 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 1 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 10, 메틸 (1r,4r)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)사이클로헥산-1-카복실레이트(135 mg, 92% 수율)로서 옅은 노란색 고체로 얻었다.

[0919] 화합물 144의 합성

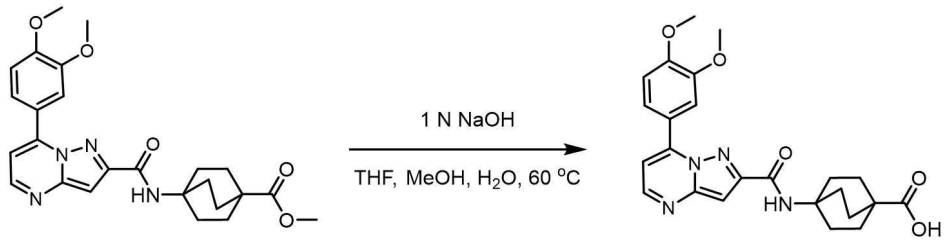


화합물 **144**

[0920]

[0921] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(1688 mg, 5.639 mmol), 4-아미노바이사이클로[2,2,2]옥탄-1-카르복실산 메틸 에스테르(1033.1 mg, 5.639 mmol), HBTU(2352 mg, 6.203 mmol), 디이소프로필에틸아민(1.943 mL, 11.278 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 144, 메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(3167.6 mg, >99% 수율)를 노란색 고체로 얻었다.

[0922] 화합물 149의 합성

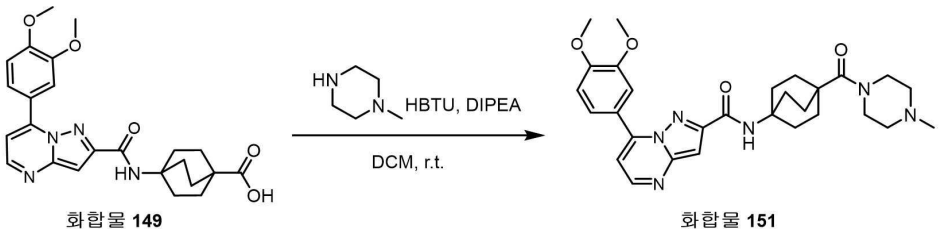


화합물 **144** 화합물 **149**

[0923]

[0924] 화합물 144 (3167.6 mg, 6.819 mmol)를 H_2O/THF/MeOH(27/22/11 mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1N, 13.638mL)을 첨가하고 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후, 혼합물에 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 그 다음 고체를 H_2O를 사용하여 여과하여 화합물 149, 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(1989 mg, 65%)을 옅은 노란색 고체로 얻었다.

[0925] 화합물 151의 합성

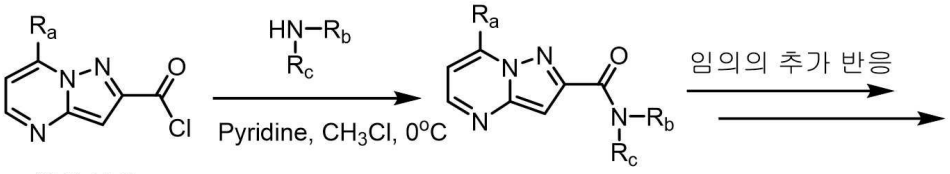


화합물 **149** 화합물 **151**

[0926]

[0927] 화합물 149(1000 mg, 2.220 mmol), 1-메틸피페라진(0.271 mL, 2.442 mmol), HBTU(926 mg, 2.442 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.765 mL, 4.440 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 151, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(961.6 mg, 81% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

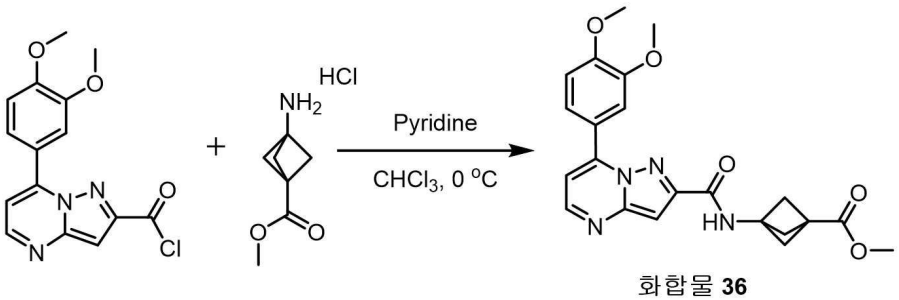
[0928] 일반적인 방법 B



화학식 **II-c**

[0929]

[0930] 화합물 36의 합성



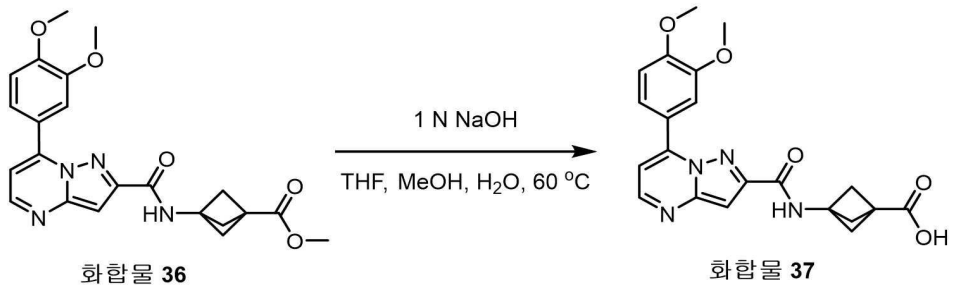
화합물 **36**

[0931]

[0932] 메틸 3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(47.5 mg, 0.267 mmol) 및 피리딘(0.136 mL, 1.67 mmol)의 클로로포름 용액에, 클로로포름에 녹인 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘

-2-카보닐 클로라이드(106 mg, 0.334 mmol) 용액을 적가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 36, 메틸 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(40.7 mg, 29%)를 백색 고체로 얻었다.

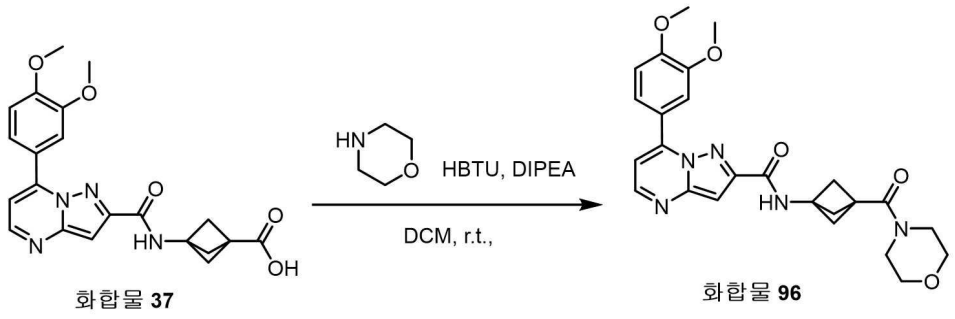
[0933] 화합물 37의 합성



[0934]

[0935] 화합물 36(60 mg, 0.142 mmol)을 H_2O/THF/MeOH(0.6/1/0.5 mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1N, 0.284mL)을 첨가하고 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 혼합물을 DCM 및 H_2O로 추출하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 37, 3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산(36.8 mg, 63%)을 노란색 고체로 얻었다.

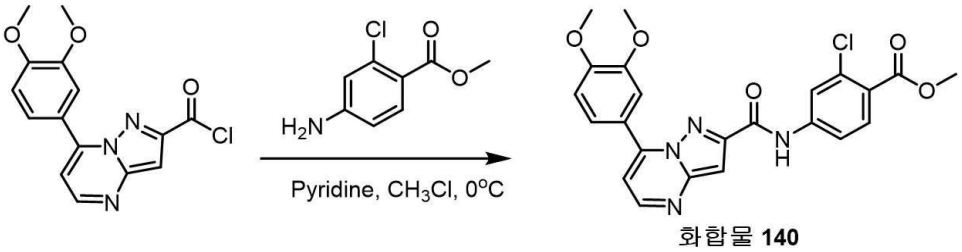
[0936] 화합물 96의 합성



[0937]

[0938] 화합물 37(874 mg, 2.140 mmol), 모르폴린(0.205 mL, 2.354 mmol), HBTU(893 mg, 2.354 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.746 mL, 4.280 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 n-헵탄을 사용하여 고화시켜 화합물 96, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(모르폴린-4-카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(728.9 mg, 71% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0939] 화합물 140의 합성

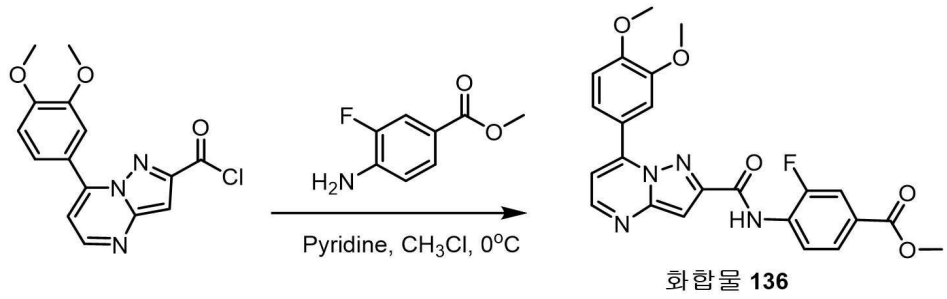


[0940]

[0941] 클로로포름 중의 메틸 4-아미노-2-클로로벤조에이트(278 mg, 1.5 mmol) 및 피리딘(0.25 mL, 3 mmol)의 용액에, 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(318 mg, 1 mmol)를 클로로포름에 녹인 용액을 적가하고 0 ℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 유기층을 무수

$MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 140, 메틸 2-클로로-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)벤조에이트(353 mg, 76%)를 백색 고체로 얻었다.

[0942] 화합물 136의 합성

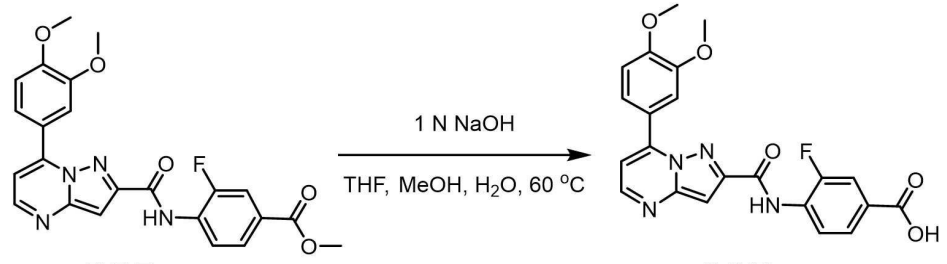


화합물 **136**

[0943]

[0944] 클로로포름 중의 메틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트(339 mg, 2.01 mmol) 및 피리딘(0.33 mL, 4.01 mmol)의 용액에, 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(637 mg, 2.01 mmol)를 클로로포름에 녹인 것을 적가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였다. 혼합물을 MPLC로 정제하여 화합물 136, 메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)-3-플루오로벤조에이트(684 mg, 76%)를 백색 고체로 얻었다.

[0945] 화합물 156의 합성

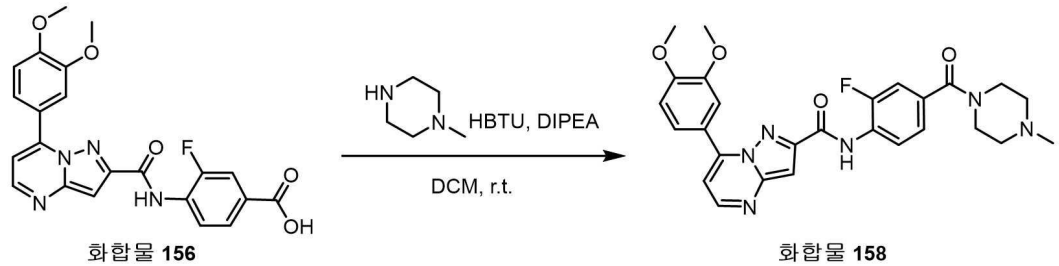


화합물 **136** 화합물 **156**

[0946]

[0947] 화합물 136(550 mg, 1.22 mmol)을 H_2O/THF/MeOH(5/8/4mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1 N, 2.44 mL)을 첨가하고 60℃에서 30시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 그 다음 고체를 H_2O를 사용하여 여과하였다. 조(crude) 혼합물을 MPLC로 정제하여 화합물 156, 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)-3-플루오로벤조산(175 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다.

[0948] 화합물 158의 합성



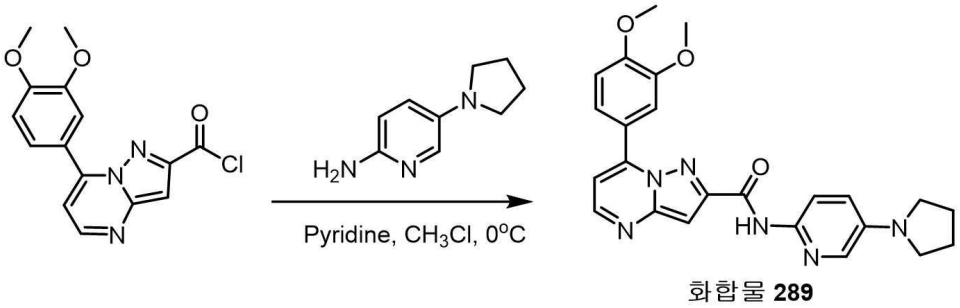
화합물 **156** 화합물 **158**

[0949]

[0950] 화합물 156(80 mg, 0.183 mmol), 1-메틸피페라진(0.022 mL, 0.202 mmol), HBTU(77 mg, 0.202 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.063 mL, 0.366 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하고, 및 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 158, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르복스아

미드(43.8 mg, 46% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0951] 화합물 289의 합성

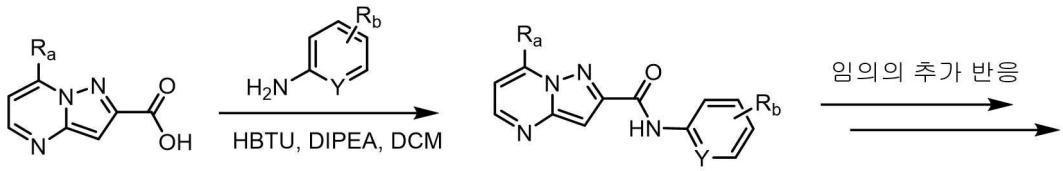


화합물 **289**

[0952]

[0953] 클로로포름 중의 5-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-아민(108 mg, 0.66 mmol) 및 피리딘(0.183 mL, 0.99 mmol)의 용액에, 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(210 mg, 0.66 mmol)를 클로로포름에 녹인 것을 적가하고 0℃에서 17.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 289, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(43.5 mg, 14%)를 갈색 고체로 얻었다.

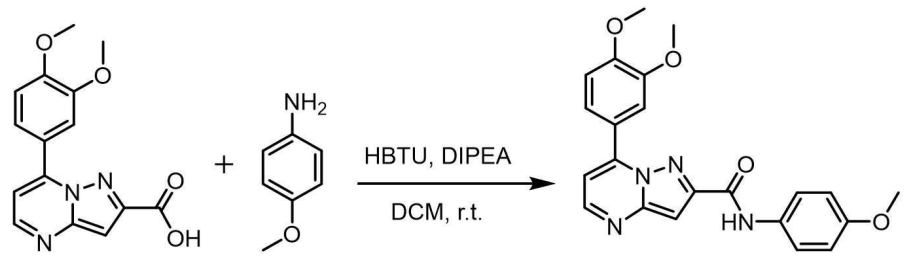
[0954] 일반적인 방법 C



화학식 **II-a**

[0955]

[0956] 화합물 6의 합성

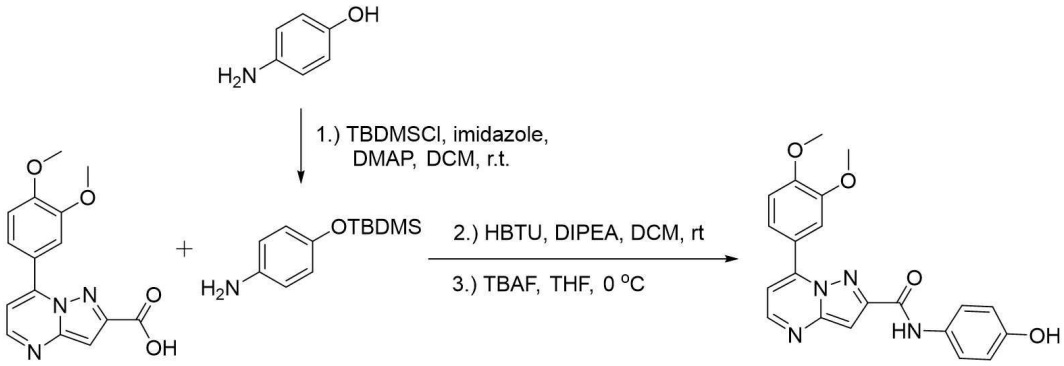


화합물 **6**

[0957]

[0958] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(50 mg, 0.167 mmol), *p*-아니시딘(22.7 mg, 0.184 mmol), HBTU(70 mg, 0.184 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.057 mL, 0.334 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 6,7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(56.3 mg, 83% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0959] 화합물 15의 합성



화합물 **15**

[0960]

[0961] *단계 1*

[0962] 4-아미노페놀(3 g, 27.49 mmol), 이미다졸(2.246 g, 32.988 mmol), DMAP(34 mg, 0.275 mmol) 및 TBDMSCl(4.972 g, 32.988 mmol)을 DCM에서 합하였다. 상온에서 21시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 H_2O로 여과한 후 DCM과 H_2O로 추출하였다. 조 혼합물을 MPLC로 정제하여 생성물 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아닐린(2709.5 mg, 44% 수율)을 액체로 얻었다.

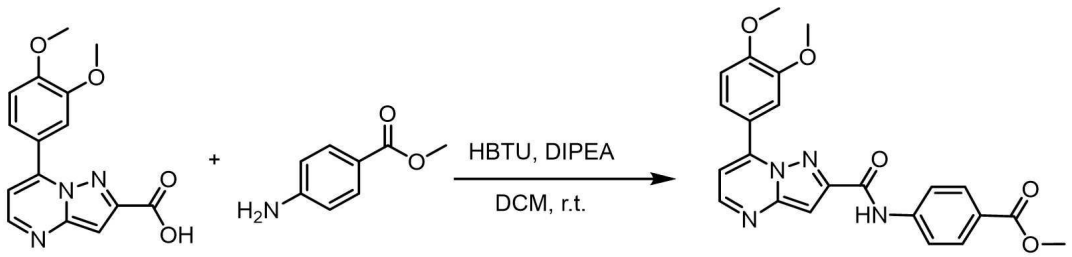
[0963] *단계 2*

[0964] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(3.629 g, 12.127 mmol), 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아닐린(2.709 g, 12.127 mmol), HBTU(5.059 g, 13.340 mmol), 디이소프로필에틸아민(4.214 mL, 24.454 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 혼합물을 MPLC로 정제하여 N-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(5409.7 mg, 88% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0965] *단계 3*

[0966] N-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(5.409 g, 10.718 mmol)를 0℃에서 THF(50mL)에 녹인 다음, THF에 녹인 TBAF(1 M, 10.718 mL)를 첨가했다. 15분 후, 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)를 사용하여 퀜칭하고 EA로 추출하였다. 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 15, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-히드록시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(2805.6 mg, 67% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0967] 화합물 11의 합성

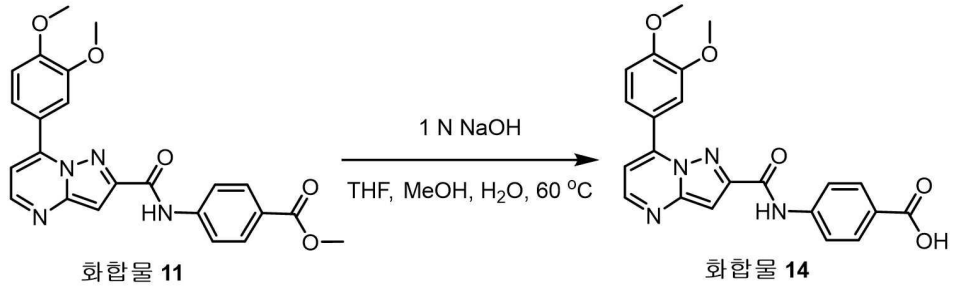


화합물 **11**

[0968]

[0969] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(100 mg, 0.334 mmol), 메틸 4-아미노벤조에이트(55.64 mg, 0.368 mmol), HBTU(140 mg, 0.368 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.114 mL, 0.668 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 11, 메틸 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)벤조에이트(75 mg, 52% 수율)를 옅은 노란색 고체로 얻었다.

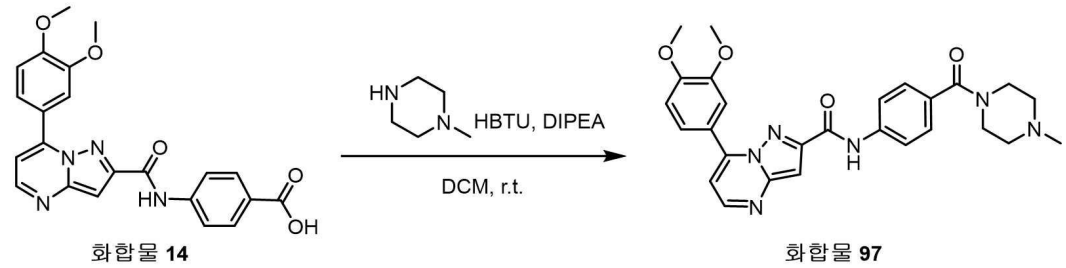
[0970] 화합물 14의 합성



[0971]

[0972] 화합물 11(550 mg, 1.22 mmol)을 H_2O/THF/MeOH(5/8/4mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1N, 2.44 mL)을 첨가하고 60℃에서 30시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 그 다음 고체를 H_2O를 사용하여 여과하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하여 화합물 14, 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)벤조산(464 mg, 91%)을 노란색 고체로 얻었다.

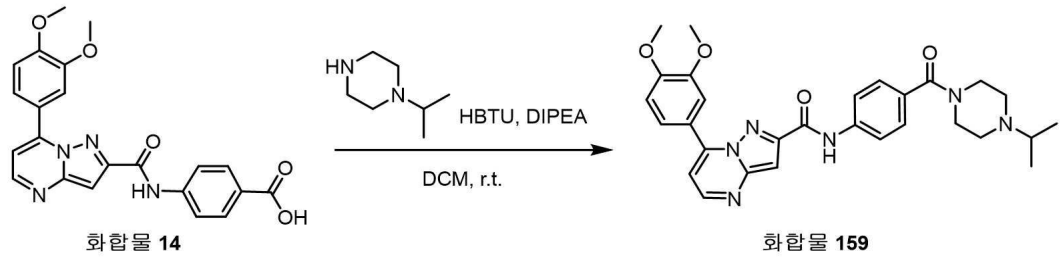
[0973] 화합물 97의 합성



[0974]

[0975] 화합물 14(80 mg, 0.183 mmol), 1-메틸피페라진(0.022 mL, 0.202 mmol), HBTU(77 mg, 0.202 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.063 mL, 0.366 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 97, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(43.8 mg, 46% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

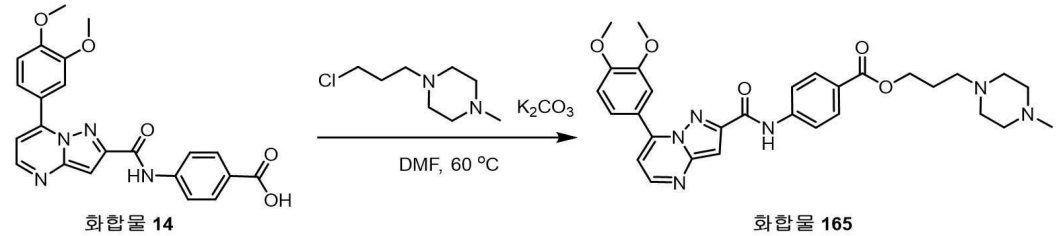
[0976] 화합물 159의 합성



[0977]

[0978] 화합물 14(1700 mg, 4.063 mmol), 1-이소프로필피페라진(0.637 mL, 4.469 mmol), HBTU(1695 mg, 4.469 mmol), 디이소프로필에틸아민(1.4 mL, 8.126 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 26시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 159, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-(4-이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(1641.6 mg, 76% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0979] 화합물 165의 합성

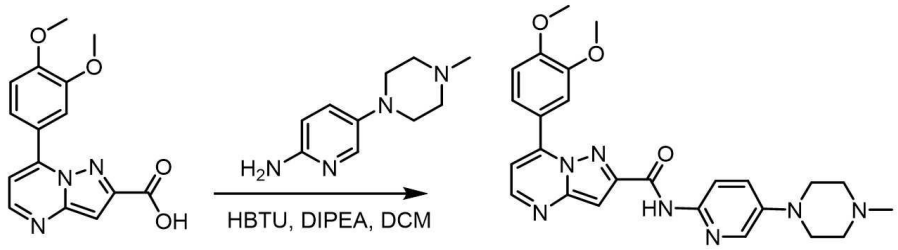


화합물 **14** 화합물 **165**

[0980]

[0981] 화합물 14(180 mg, 0.43 mmol), 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페라진(0.15 mL, 0.86 mmol) 및 탄산칼륨(178 mg, 1.29 mmol)을 DMF에서 합하고 60℃로 26시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. NH_4Cl로 추출하였고, MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 165, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필 4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2- 카르복사미도)벤조에이트(15.31 mg, 6% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0982] 화합물 204의 합성

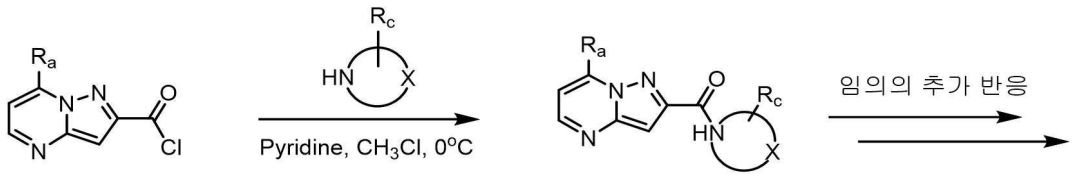


화합물 **204**

[0983]

[0984] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(114 mg, 0.38 mmol), 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 (80 mg, 0.42 mmol), HBTU(159 mg, 0.42 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.196 mL, 1.14 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 204, 7-(3,4-디메톡시페닐)-N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피라졸로[1,5- a]피리미딘-2-카르복스아미드(120 mg, 67% 수율)를 노란색 고체로 얻었다.

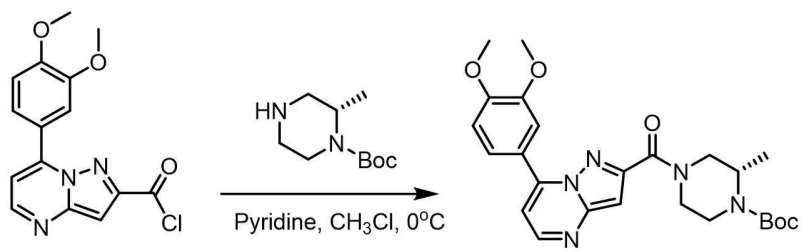
[0985] 일반적인 방법 D



화학식 **II-b**

[0986]

[0987] 화합물 112의 합성

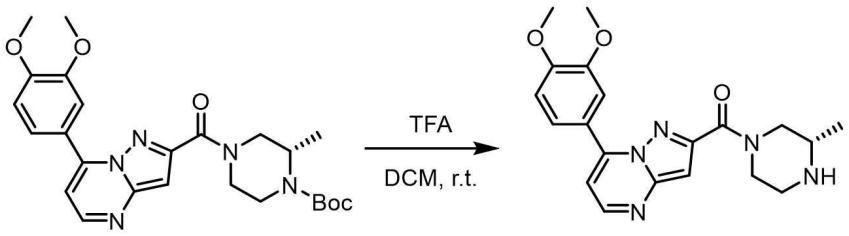


화합물 **112**

[0988]

[0989] 클로로포름(66.82 mL) 중 ((S)-1-N-Boc-2-메틸피페라진)(1205 mg, 6.014 mmol) 및 피리딘(2.724 mL, 33.410 mmol)의 용액에, 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(2123 mg, 6.682 mmol)를 클로로포름(134 mL)에 녹인 용액을 적가하고 0℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 조 혼합물을 DCM, 헥산 및 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 112, tert-부틸 (S)-4-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2335.6 mg, 73%)를 베이지색 고체로 얻었다.

[0990] 화합물 181의 합성

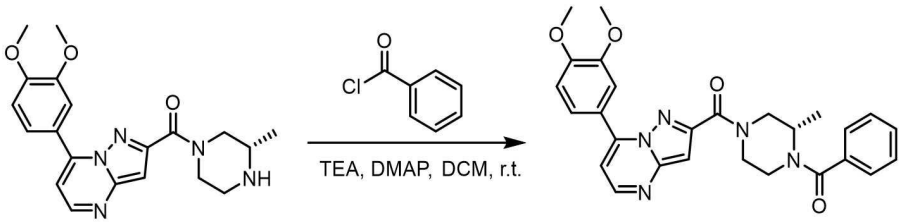


화합물 **112** 화합물 **181**

[0991]

[0992] 화합물 112(2335 mg, 4.849 mmol), TFA(3.614 ml, 48.489 mmol)를 실온에서 20시간 동안 DCM(48.489 mL)에 합쳤다. 증발 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 진공에서 농축하여 화합물 181, (S)-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(3-메틸피페라진-1-일)메타논(1784 mg, 97%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0993] 화합물 210의 합성

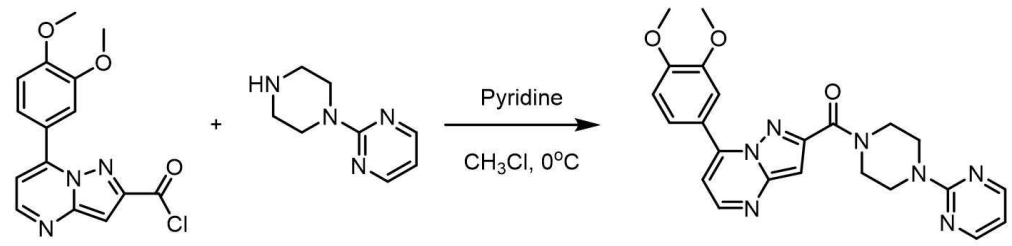


화합물 **181** 화합물 **210**

[0994]

[0995] 화합물 181(1784 mg, 4.688 mmol), 벤조일 클로라이드(986 mg, 7.016 mmol), TEA(2366 mg, 23.385 mmol), DMAP(6 mg, 0.01 당량)를 실온에서 DCM에서 14시간 동안 합하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 이소프로필 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 210, (S)-(4-벤조일-3-메틸피페라진-1-일)(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)메타논(1689 mg, 74% 수율)을 노란색 고체로 얻었다.

[0996] 화합물 185의 합성



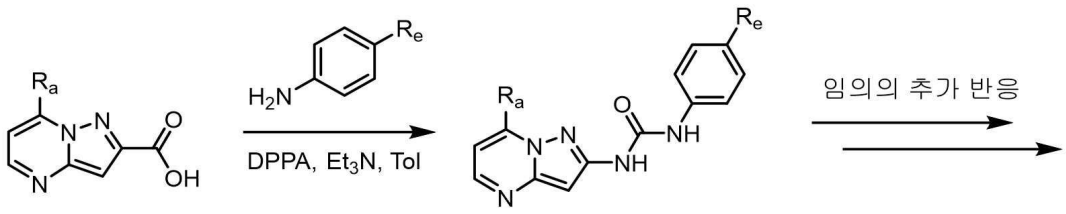
화합물 **185**

[0997]

[0998] 클로로포름(2 mL) 중 2-(피페라진-1-일)피리미딘(36 mg, 0.22 mmol) 및 피리딘(0.036 mL, 0.44 mmol)의 용액에, 클로로포름(2 mL)에 용해된 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카보닐 클로라이드(70 mg,

0.22 mmol)를 적가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 조 혼합물을 DCM, 헥산 및 디에틸 에테르를 사용하여 고화시켜 화합물 185, (7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메탄온(50 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다.

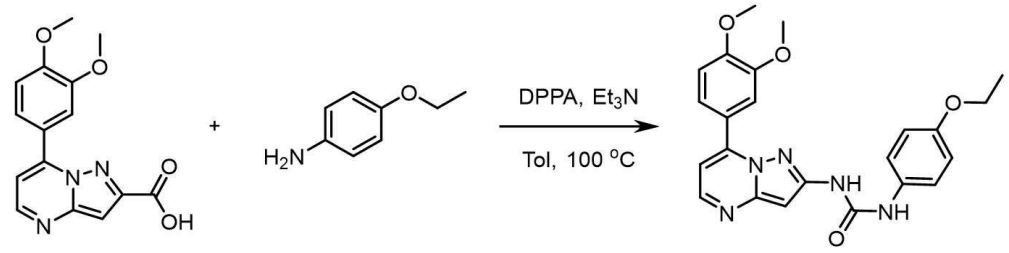
[0999] 일반적인 방법 E



화학식 **II-a**

[1000]

[1001] 화합물 109의 합성

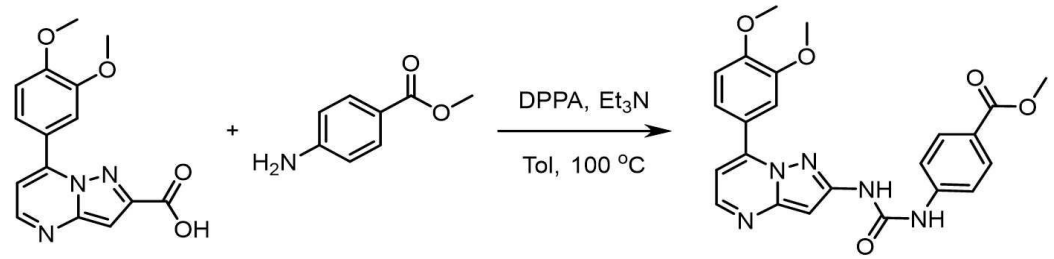


화합물 **109**

[1002]

[1003] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(80 mg, 0.267 mmol), p-페네티딘(0.023 mL, 0.178 mmol), DPPA(0.046 mL, 0.214 mmol), TEA(0.075 mL, 0.534 mmol)를 톨루엔(1mL)에 합쳤다. 혼합물을 100℃에서 25분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 109, 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-(4-에톡시페닐)우레아(25 mg, 22% 수율)를 옅은 회색 고체로 얻었다.

[1004] 화합물 93의 합성

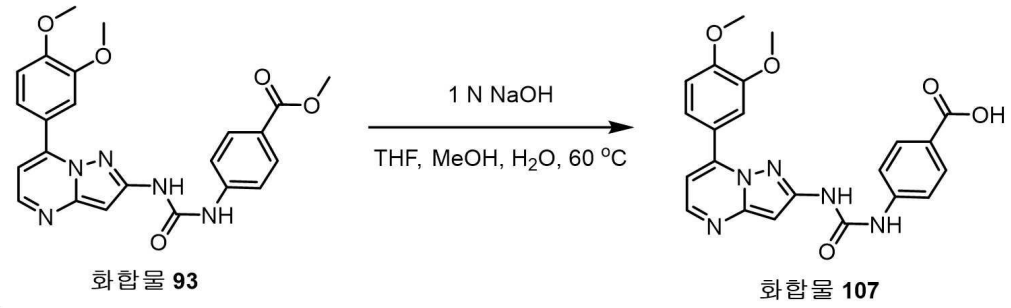


화합물 **93**

[1005]

[1006] 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(80 mg, 0.267 mmol), 메틸 4-아미노벤조에이트(30.3 mg, 0.200 mmol), DPPA(0.047 mL, 0.216 mmol), TEA(0.083 mL, 0.594 mmol)를 톨루엔(1 mL)에 합쳤다. 혼합물을 100℃에서 15분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM, 메탄올 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 93, 메틸 4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)우레이도)벤조에이트(55.5 mg, 42% 수율)를 옅은 노란색 고체로 얻었다.

[1007] 화합물 107의 합성

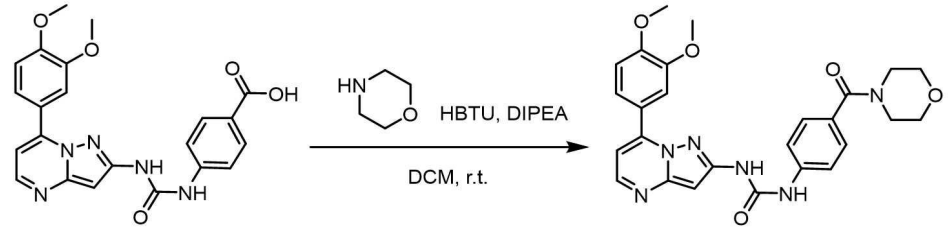


화합물 **93** 화합물 **107**

[1008]

[1009] 화합물 93(55 mg, 0.123 mmol)을 H_2O/THF/MeOH(0.5/0.8/0.4 mL)에 용해시킨 후, H_2O 중 수산화나트륨(1N, 0.246 mL)을 첨가하고 60℃에서 7시간 동안 교반하였다. 0℃로 식힌 후 1N HCl을 첨가하여 산성화하였다. 이어서 고체를 H_2O를 사용하여 여과하여 화합물 107, 4-(3-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)우레이도)벤조산(31.4 mg, 59% 수율)을 주노란색 고체로 얻었다.

[1010] 화합물 129의 합성

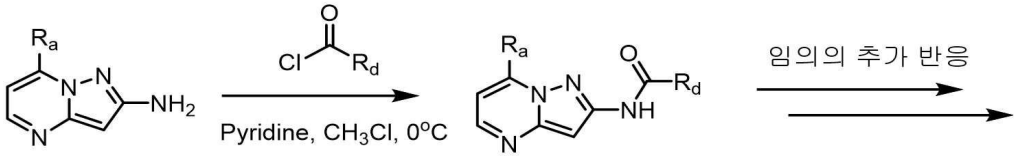


화합물 **107** 화합물 **129**

[1011]

[1012] 화합물 107(24 mg, 0.0554 mmol), 모르폴린(0.005 mL, 0.0609 mmol), HBTU(23 mg, 0.0609 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.019 mL, 0.1108 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 129, 1-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-3-(4-(모르폴린-4 -카보닐)페닐)우레아(16mg, 57% 수율)를 엷은 노란색 고체로 얻었다.

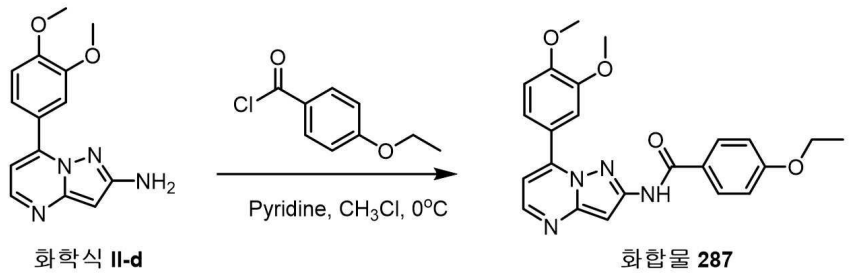
[1013] 일반적인 방법 F



화학식 **II-d**

[1014]

[1015] 화합물 287의 합성



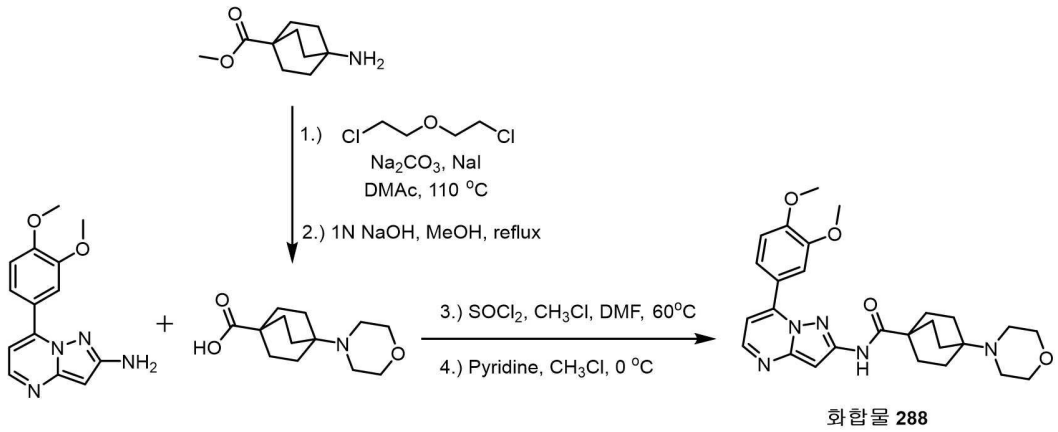
화학식 **II-d** 화합물 **287**

[1016]

[1017] 클로로포름(1mL) 중의 7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-아민(31 mg, 0.12 mmol) 및 피리딘

(0.019 mL, 0.23 mmol)의 용액에, 클로로포름(1 mL)에 녹인 4-에톡시벤조일 클로라이드(21 mg, 0.12 mmol)를 적가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하여 화합물 287, N-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-4-에톡시벤즈아미드를 백색 고체로 얻었다 (20 mg, 42%).

[1018] 화합물 288의 합성



화합물 **288**

[1019]

[1020] *단계 1*

[1021] 메틸 4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(109 mg, 0.59 mmol), 2-클로로 에틸 에테르(0.077 mL, 0.65 mmol), 탄산나트륨(189 mg, 1.78 mmol) 및 요오드화나트륨 (178 mg, 1.19 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드(DMAc)(2 mL)에 넣고 110℃에서 교반하였다. 2-클로로 에틸 에테르(0.070mL)를 30분마다 2회 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을 DCM 및 H_2O로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하여 메틸 4-모폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(115.5 mg, 77%)를 백색 고체로 얻었다.

[1022] *단계 2*

[1023] 메틸 4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(143 mg, 0.56 mmol)를 MeOH(5mL)에 용해시킨 후, H_2O 중의 수산화나트륨(1N, 1.130mL)을 첨가하고 2시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 농축하여 4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(51 mg, 38%)을 연적색 고체로 얻었다.

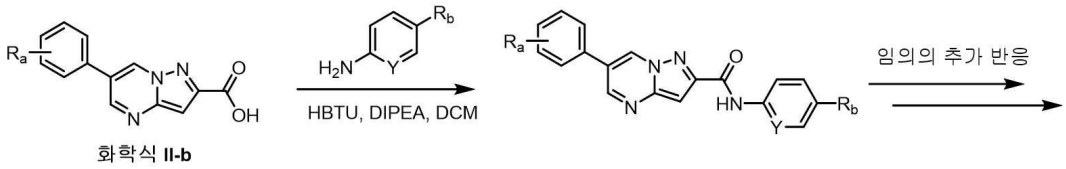
[1024] *단계 3*

[1025] 4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(32 mg, 0.13 mmol)의 클로로포름(2 mL) 용액에 DMF(촉매량) 및 $SOCl_2$(0.048 mL, 0.67 mmol)를 첨가하고, 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 4-모폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카보닐 클로라이드(34 mg, 99%)를 얻었다.

[1026] *단계 4*

[1027] 클로로포름(2mL) 중 2-(피페라진-1-일)피리미딘(36 mg, 0.13 mmol) 및 피리딘(0.054 mL, 0.67 mmol)의 용액에, 클로로포름(2 mL)에 녹인 4-모르폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카보닐 클로라이드(34 mg, 0.13 mmol)를 적가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조하고 농축하였다. 조 혼합물을 MPLC로 정제하여 화합물 288, N-(7-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)-4-모폴리노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드(24.1 mg, 37%)를 옅은 노란색 고체로 얻었다.

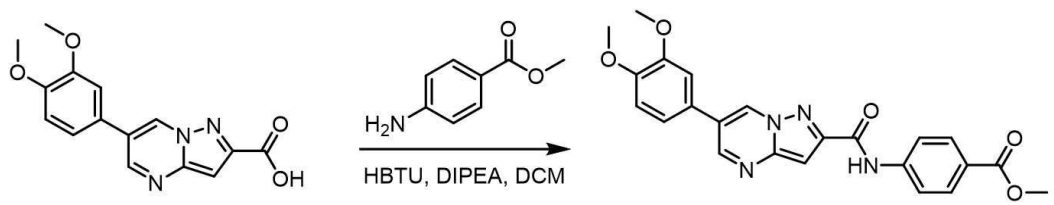
[1028] 일반적인 방법 G



화학식 II-b

[1029]

[1030] 화합물 239의 합성

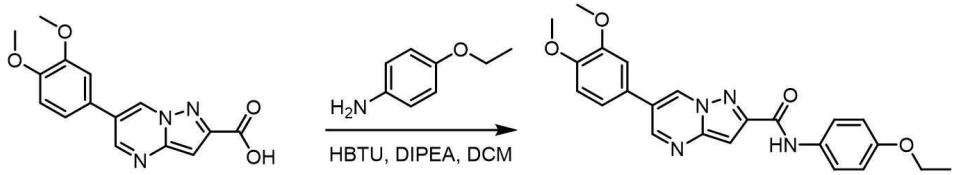


화합물 239

[1031]

[1032] 6-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(50 mg, 0.0554 mmol), 메틸 4-아미노벤조에이트(28 mg, 0.184 mmol), HBTU(70 mg, 0.184 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.058 mL, 0.334 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 239, 메틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미도)벤조에이트(12 mg, 17% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1033] 화합물 254의 합성



화합물 254

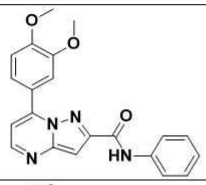
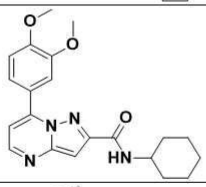
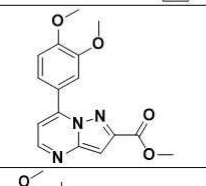
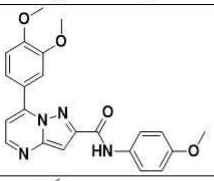
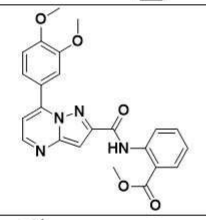
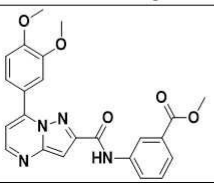
[1034]

[1035] 6-(3,4-디메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복실산(34.4 mg, 0.115 mmol), p-페네티딘(0.016 mL, 0.126 mmol), HBTU(48 mg, 0.126 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.040 mL, 0.230 mmol)을 DCM에서 합하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EA 및 aq. $NaHCO_3$로 추출하였다. 반응 혼합물을 MPLC로 정제하였다. 조 혼합물을 DCM 및 헥산을 사용하여 고화시켜 화합물 254, 6-(3,4-디메톡시페닐)-N-(4-에톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-카르복스아미드(10 mg, 21% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1036] 본 개시내용의 화합물의 화학 구조, 선택된 특성 및 합성 방법은 하기 표 3A 및 3B에 표로 정리되어 있다.

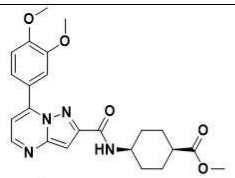
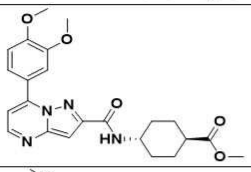
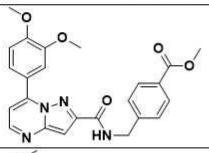
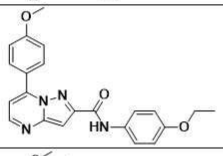
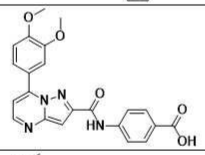
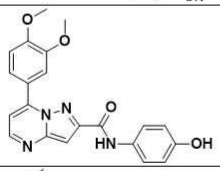
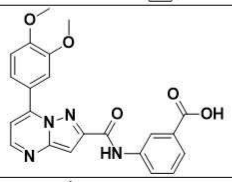
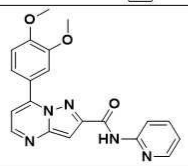
[1037] **화합물 구조, 특성 데이터 및 합성 방법**

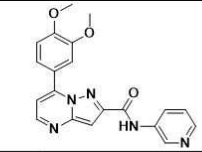
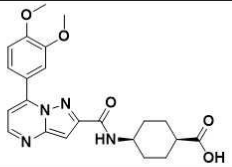
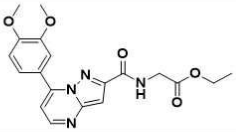
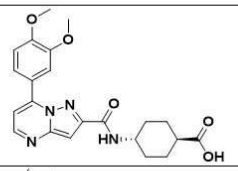
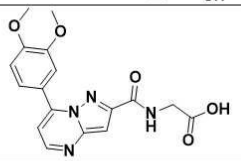
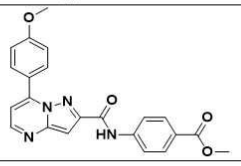
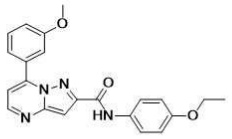
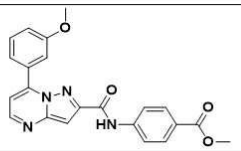
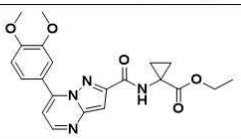
[1038] [표 3A]

화합물	구조	특성 데이터	일반적인 방법 (Ex. 2)
1		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H).	C
2		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.90 – 3.88 (m, 6H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 1.90 – 1.68 (m, 4H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.24 (m, 4H), 1.21 – 1.07 (m, 1H).	A
4		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).	A (실시예 1)
6		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.92 – 3.89 (m, 6H), 3.76 (s, 3H).	C
7		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 – 3.89 (m, 6H).	C
8		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 9H).	C

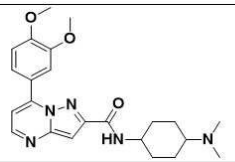
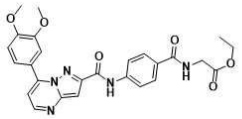
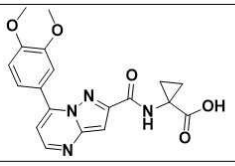
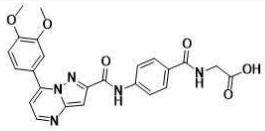
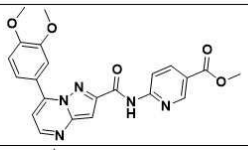
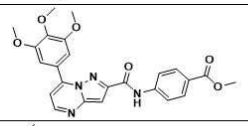
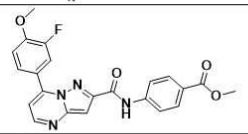
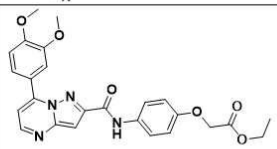
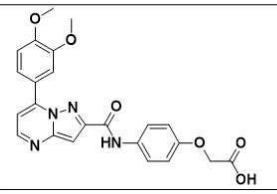
[1039]

[1040]

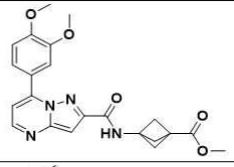
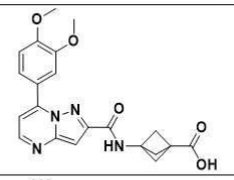
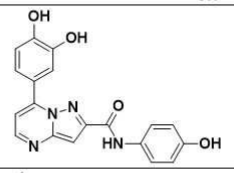
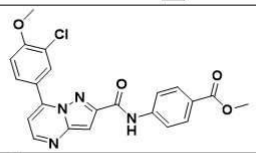
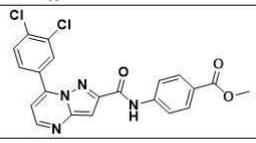
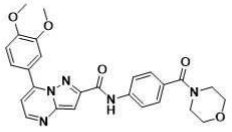
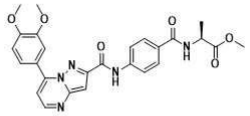
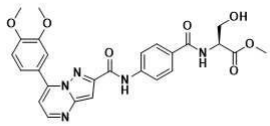
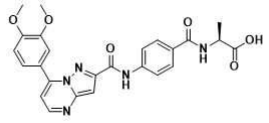
9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 6H).	A
10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.91 – 3.88 (m, 6H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 4H), 1.52 – 1.35 (m, 4H).	A
12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.5, 0.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 3H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 4.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 9H).	A
13		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
14		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.09 – 7.84 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 6H).	C
15		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 6H).	C
16		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.47 – 8.44 (m, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 6H).	C
17		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.76 – 8.67 (m, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 3H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 6H).	C

18		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 8.29 – 8.20 (m, 1H), 8.09 – 7.90 (m, 2H), 7.58 – 7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 6H).	C
19		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, J = 8.0 Hz, 7H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 6H).	A
20		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.87 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	A
21		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 6H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 4H), 1.52 – 1.35 (m, 4H).	A
22		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 6H).	A
23		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 4H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
24		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	C
25		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
26		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	A

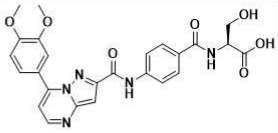
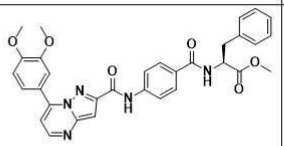
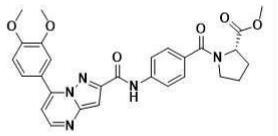
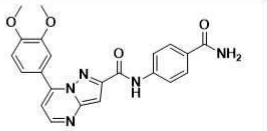
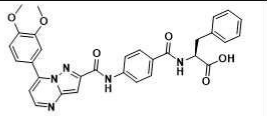
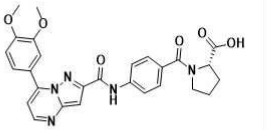
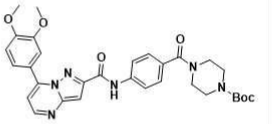
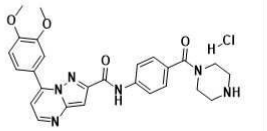
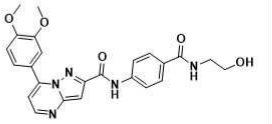
[1041]

27		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 3H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 6H), 2.30 - 2.08 (m, 7H), 1.86 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.48 (m, 4H).	A
28		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	C
29		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 6H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 2H).	A
30		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 8H).	C
31		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 6H), 3.97 (s, 3H).	B
32		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 4H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).	C
33		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 4H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
34		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	C
35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 6H).	C

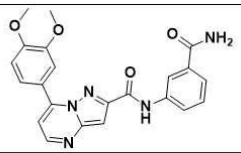
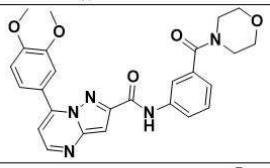
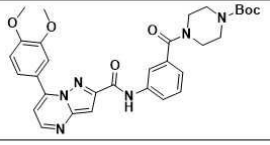
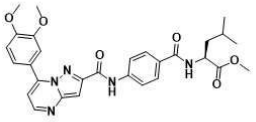
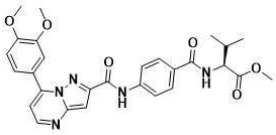
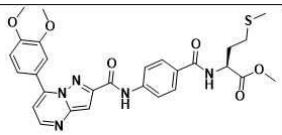
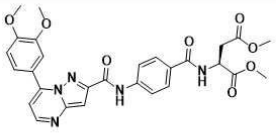
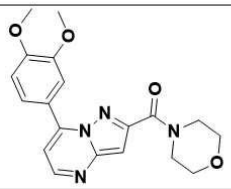
[1042]

36		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.36 (s, 6H).	B
37		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 2.32 (s, 6H).	B
38		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.74 - 9.06 (m, 3H), 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H).	C
39		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 – 8.33 (m, 2H), 8.09 – 7.90 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).	C
40		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 4H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).	C
41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.43 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.67 – 3.39 (m, 8H).	C
42		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.77 – 8.64 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H).	C
43		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.40 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 6H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H).	C
44		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 1H), 4.00 – 3.71 (m, 6H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H).	C

[1043]

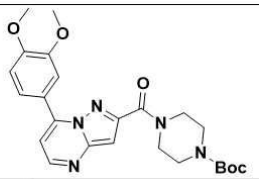
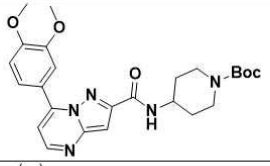
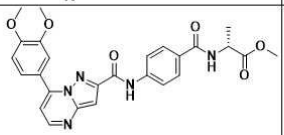
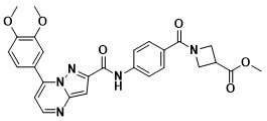
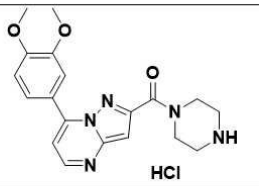
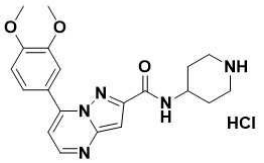
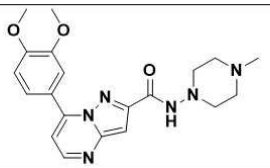
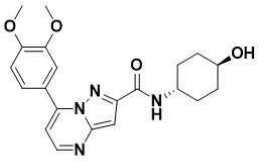
45		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 5H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 6H), 3.85 – 3.67 (m, 2H).	C
46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.08 – 7.77 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 7H), 4.73 – 4.57 (m, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.24 – 3.03 (m, 2H).	C
47		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 – 10.31 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 3H), 7.68 – 7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 6H), 3.74 – 3.41 (m, 5H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.03 – 1.73 (m, 3H).	C
48		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H).	C
49		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 – 7.72 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.07 (m, 7H), 4.62 (s, 1H), 4.06 – 3.66 (m, 6H), 3.24 – 3.04 (m, 2H).	C
50		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.56 – 10.40 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.78 (m, 3H), 7.65 – 7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.05 – 3.76 (m, 6H), 3.68 – 3.45 (m, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.66 (m, 3H).	C
51		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 6H), 3.61 – 3.35 (m, 8H), 1.41 (s, 9H).	C
52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.81 – 3.64 (m, 4H), 3.21 – 3.09 (m, 4H).	C
53		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 5H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 6H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H).	C

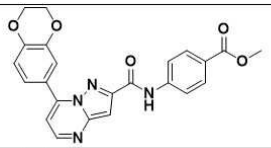
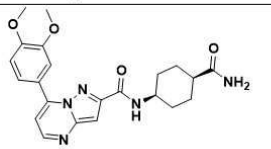
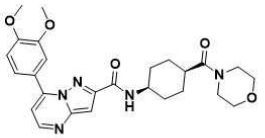
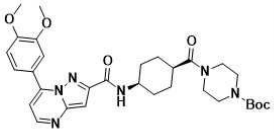
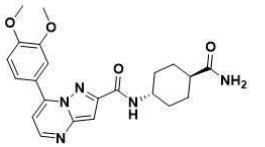
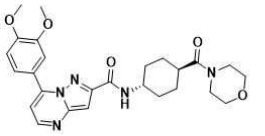
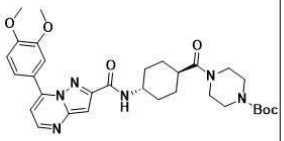
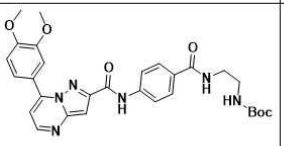
[1044]

54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 6H).	C
55		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 3.74 – 3.35 (m, 8H).	C
56		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.87 – 3.39 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).	C
57		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 1H), 3.97 – 3.77 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	C
58		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	C
59		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.78 – 8.62 (m, 2H), 8.10 – 7.81 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 5H).	C
60		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.77 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H).	C
61		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 8H), 3.73 – 3.64 (m, 4H), 3.63 – 3.51 (m, 2H).	D

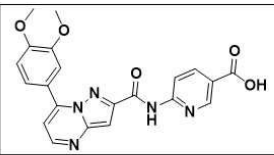
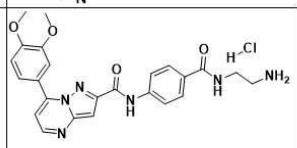
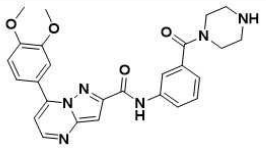
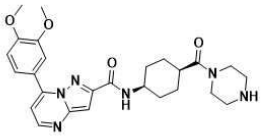
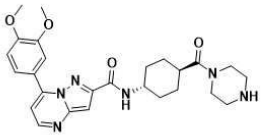
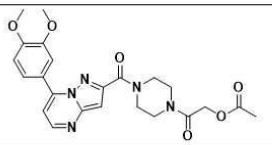
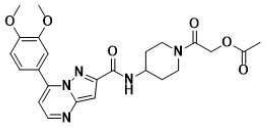
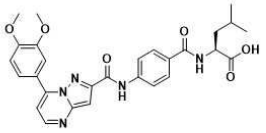
[1045]

[1046]

62		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 8H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).	D
63		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.09 – 3.83 (m, 9H), 2.99 – 2.74 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.61 – 1.32 (m, 11H).	A
64		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.84 – 8.56 (m, 2H), 8.19 – 7.73 (m, 6H), 7.68 – 7.43 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.35 (m, 1H), 4.13 – 3.78 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	C
65		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.83 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 1H).	C
66		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.98 – 3.76 (m, 8H), 3.36 – 3.09 (m, 4H).	D
67		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 – 8.83 (m, 1H), 8.81 – 8.68 (m, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 3.31 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H).	A
68		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.95 – 3.69 (m, 6H), 3.00 – 2.74 (m, 4H), 2.49 – 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	A
69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 6H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 2H).	A

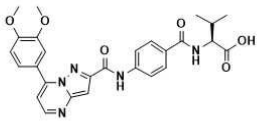
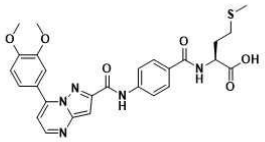
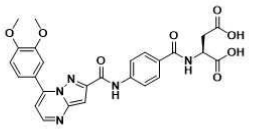
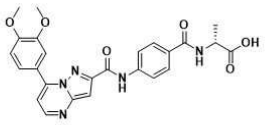
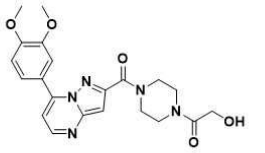
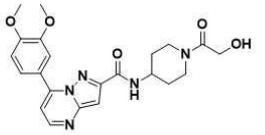
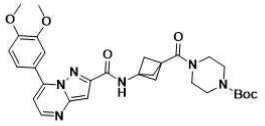
70		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 4H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.14 (m, 4H), 3.86 (s, 3H).	C
71		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 6H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.48 (m, 4H).	A
72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.62 – 3.40 (m, 8H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.51 (m, 2H).	A
73		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.32 – 3.25 (m, 4H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 4H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).	A
74		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 6H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 4H), 1.51 – 1.33 (m, 4H).	A
75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 6H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 3.66 – 3.37 (m, 8H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 1.99 – 1.66 (m, 4H), 1.55 – 1.39 (m, 4H).	A
76		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 3.33 – 3.24 (m, 4H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 1.99 – 1.65 (m, 4H), 1.56 – 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).	A
77		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).	C

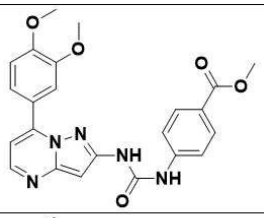
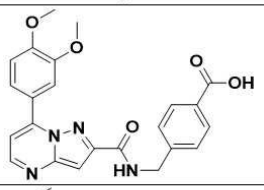
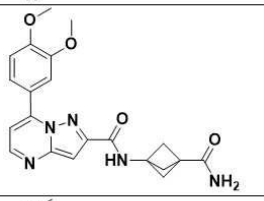
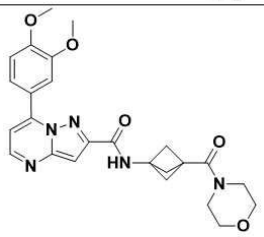
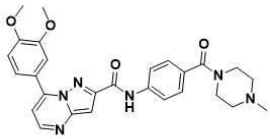
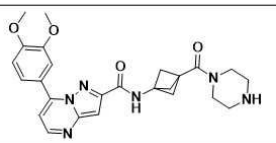
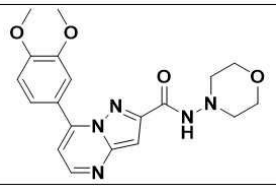
[1047]

78		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.31 – 8.18 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 6H).	B
79		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.73 – 8.64 (m, 2H), 8.13 – 7.85 (m, 9H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 2H).	C
80		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 3.42 – 3.17 (m, 4H), 2.81 – 2.59 (m, 4H).	C
81		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 6H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 2.74 – 2.58 (m, 4H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 4H).	A
82		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 2.74 – 2.58 (m, 5H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 4H), 1.59 – 1.48 (m, 2H).	A
83		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.88 – 4.71 (m, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 8H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).	D
84		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.90 – 4.68 (m, 2H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 6H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 2H).	A
85		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 1H), 3.99 – 3.72 (m, 6H), 1.88 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	C

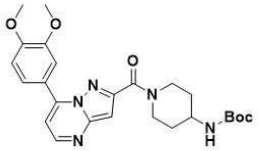
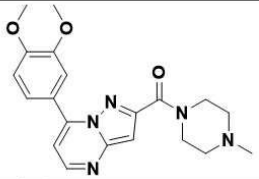
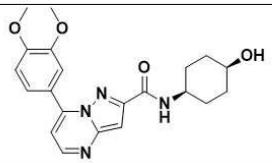
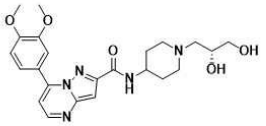
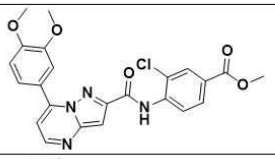
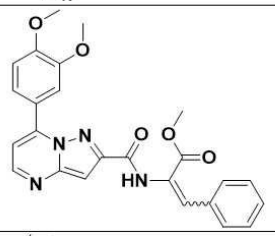
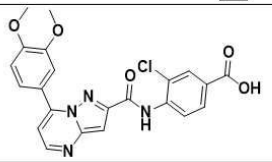
[1048]

[1049]

86		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 6H), 2.31 – 1.97 (m, 1H), 1.04 – 0.92 (m, 6H).	C
87		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 4H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 6H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 5H).	C
88		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 2H), 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 4.81 – 4.53 (m, 1H), 4.01 – 3.70 (m, 6H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 1H).	C
89		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 4H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H).	C
90		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 3.95 – 3.78 (m, 8H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H).	D
91		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 3H), 3.96 – 3.82 (m, 6H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.77 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 2H).	A
92		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 6H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).	B

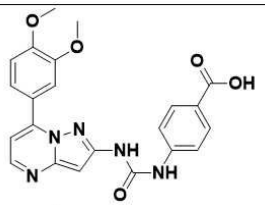
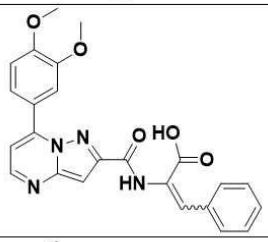
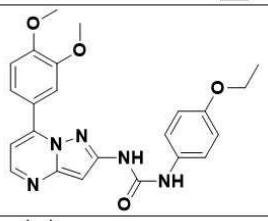
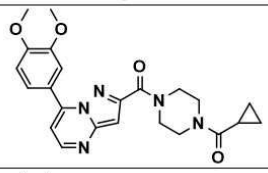
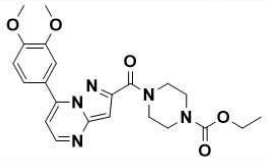
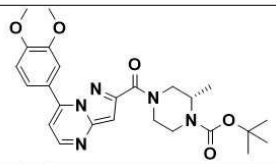
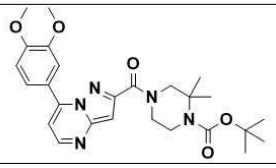
93		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 6H), 3.83 (s, 3H).	E
94		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 4.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 6H).	A
95		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 2.26 (s, 6H).	B
96		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 6H), 3.61 – 3.53 (m, 6H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.41 (s, 6H).	B
97		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 6H), 3.68 – 3.37 (m, 4H), 2.44 – 2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	C
98		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 6H), 3.51 – 3.35 (m, 4H), 2.70 – 2.59 (m, 4H), 2.39 (s, 6H).	B
99		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 6H), 3.74 – 3.60 (m, 4H), 3.00 – 2.82 (m, 4H).	A

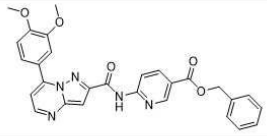
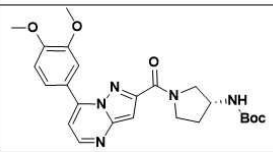
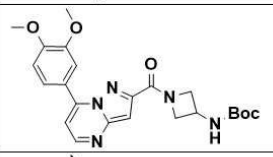
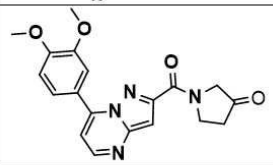
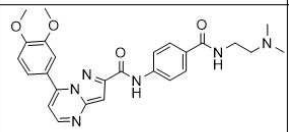
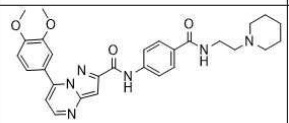
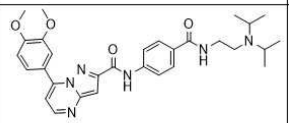
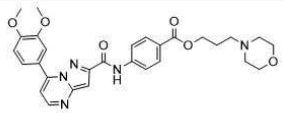
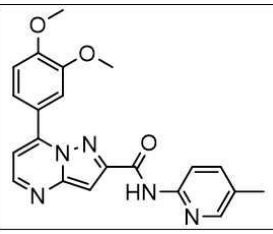
[1050]

100		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 – 3.48 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).	D
101		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).	D
102		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 7H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.46 (m, 6H).	A
103		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.86 – 3.71 (m, 1H), 3.64 – 3.51 (m, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H).	A
104		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).	B
105		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).	A
106		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 6H).	B

[1051]

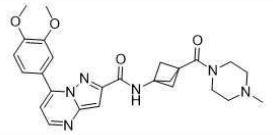
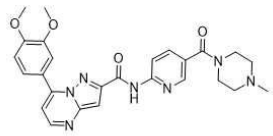
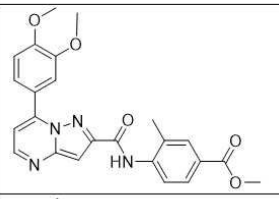
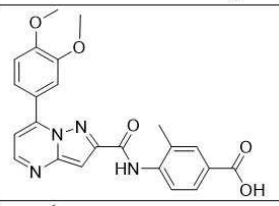
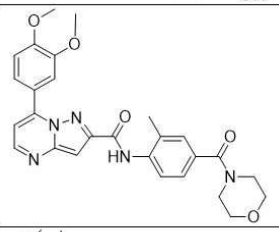
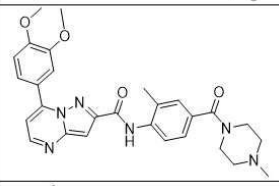
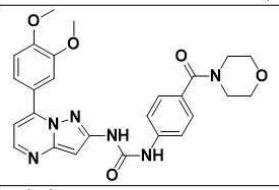
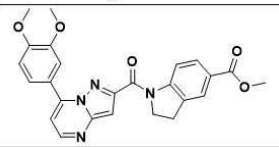
[1052]

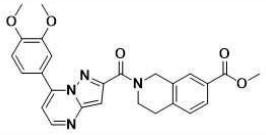
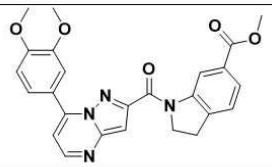
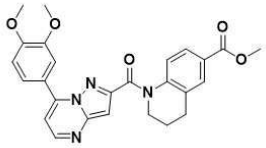
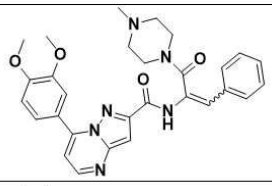
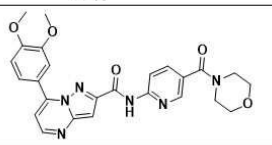
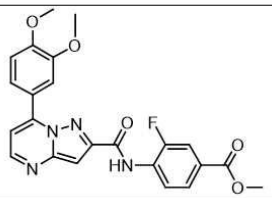
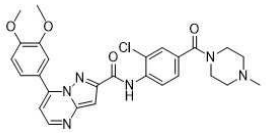
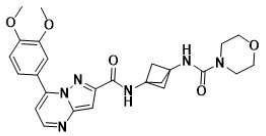
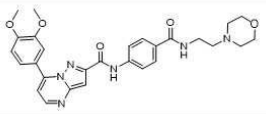
107		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 6H).	E
108		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	A
109		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	E
110		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.98 – 3.44 (m, 14H), 2.12 – 1.89 (m, 1H), 0.85 – 0.59 (m, 4H).	D
111		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.78 (m, 8H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	D
112		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.64 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.02 (m, 3H), 3.93 – 3.63 (m, 7H), 3.26 – 2.86 (m, 3H), 1.41 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 1.05 (dd, J = 33.4, 6.7 Hz, 3H).	D
113		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.66 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 6H), 3.78 – 3.52 (m, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 12H), 1.26 (s, 3H).	D

114		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.33 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 9.8, 6.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.16 – 3.96 (m, 6H).	B
115		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 6H), 3.77 – 3.37 (m, 3H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H), 1.46 – 1.28 (m, 9H).	D
116		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.89 – 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 3H), 3.95 – 3.82 (m, 7H), 1.39 (s, 9H).	D
117		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 – 8.62 (m, 1H), 7.87 – 7.68 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 6H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	D
118		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.58 – 8.46 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 2.65 (s, 6H).	C
119		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 3.73 – 3.41 (m, 4H), 3.01 – 2.78 (m, 2H), 1.84 – 1.32 (m, 8H).	C
120		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.74 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 – 3.72 (m, 6H), 3.29 – 3.10 (m, 2H), 3.10 – 2.85 (m, 2H), 1.25 – 0.74 (m, 12H).	C
121		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.88 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 6H), 3.65 – 3.48 (m, 4H), 2.46 – 2.27 (m, 6H), 2.00 – 1.75 (m, 2H).	C
122		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 6H), 2.30 (s, 3H).	C

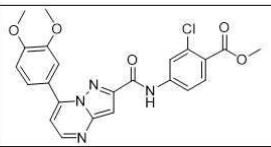
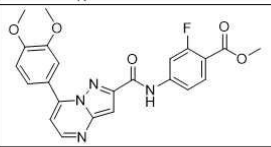
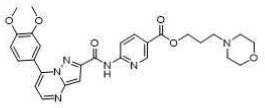
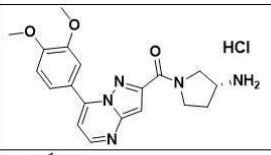
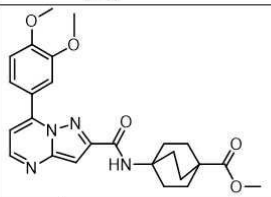
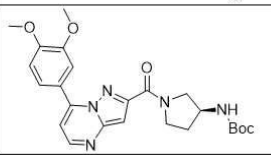
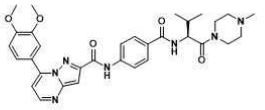
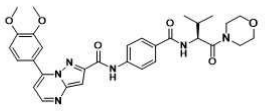
[1053]

[1054]

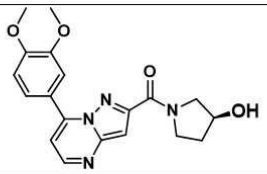
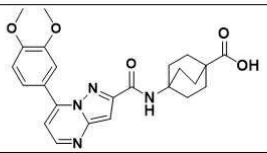
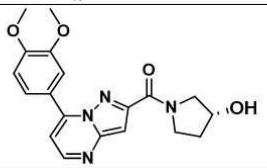
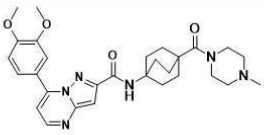
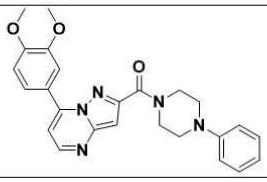
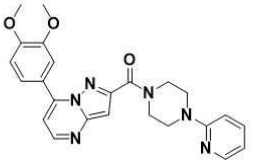
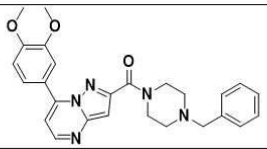
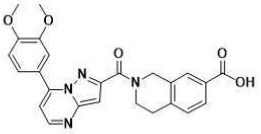
123		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.72 – 3.40 (m, 4H), 2.75 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 2.33 (m, 9H).	B
124		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 6H), 3.61 – 3.28 (m, 4H), 2.35 – 2.18 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).	B
125		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.92 – 7.82 (m, 3H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 9H), 2.38 (s, 3H).	B
126		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 3H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 2.37 (s, 3H).	B
127		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.71 – 3.37 (m, 8H), 2.33 (s, 3H).	B
128		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 6H), 3.71 – 3.38 (m, 4H), 2.43 – 2.28 (m, 7H), 2.22 (s, 3H).	B
129		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 6H), 3.58 – 3.35 (m, 8H).	E
130		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 – 8.33 (m, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 2H), 4.75 – 4.52 (m, 2H), 4.11 – 3.80 (m, 9H), 3.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H).	D

131		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 – 8.61 (m, 1H), 7.95 – 7.65 (m, 4H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 23.1, 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 9H), 3.05 – 2.88 (m, 2H).	D
132		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.56 (m, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 9H), 3.32 – 3.23 (m, 2H).	D
133		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.71 (m, 9H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H).	D
134		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70 – 3.48 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	A
135		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 6H), 3.74 – 3.38 (m, 8H).	B
136		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 9H).	B
137		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 6H), 3.77 – 3.40 (m, 4H), 2.86 – 2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).	B
138		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 6H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 4H), 2.28 (s, 6H).	B
139		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J =	C

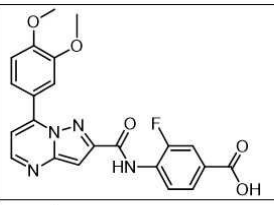
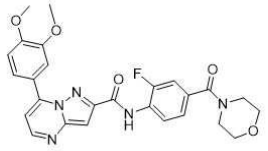
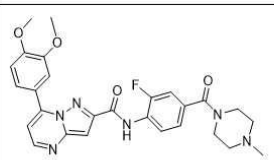
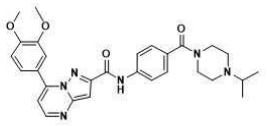
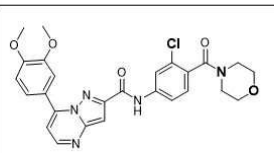
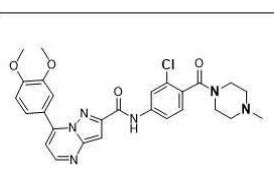
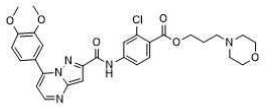
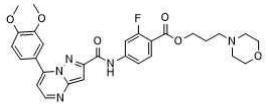
[1055]

		8.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 3.61 – 3.55 (m, 4H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.50 – 2.38 (m, 6H).	
140		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 3H), 7.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 6H), 3.86 (s, 3H).	B
141		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.77 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 6H), 3.85 (s, 3H).	B
142		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.95 – 8.84 (m, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 – 8.29 (m, 2H), 8.00 – 7.83 (m, 2H), 7.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 – 3.77 (m, 6H), 3.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 4H), 1.94 – 1.85 (m, 2H).	B
143		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.97 – 7.69 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 13.9, 4.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 34.4, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 3H), 3.90 – 3.84 (m, 6H), 3.82 – 3.63 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H).	D
144		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 6H), 1.89 – 1.77 (m, 6H).	A
145		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 – 8.64 (m, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 6H), 3.81 – 3.50 (m, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 9H).	D
146		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 4H), 2.22 – 2.14 (m, 4H), 0.96 – 0.88 (m, 6H).	C
147		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 6H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 6H).	C

[1056]

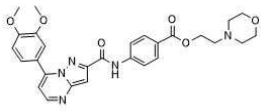
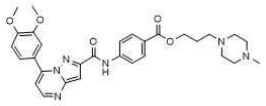
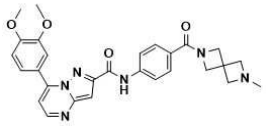
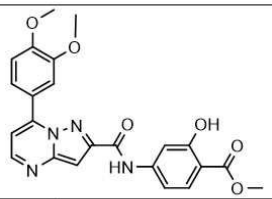
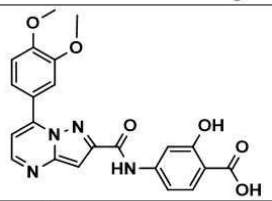
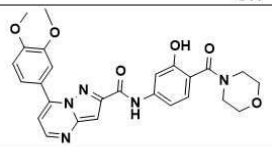
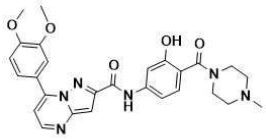
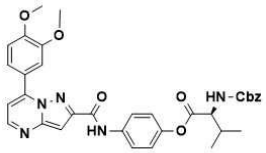
148		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.12 – 4.87 (m, 1H), 4.49 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 3.97 (m, 1H), 3.96 – 3.72 (m, 7H), 3.70 – 3.44 (m, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 2H).	D
149		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.93 (m, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.04 – 3.73 (m, 6H), 2.06 – 1.89 (m, 6H), 1.88 – 1.70 (m, 6H).	A
150		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.14 – 4.94 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 4.10 – 3.82 (m, 8H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 2.13 – 1.65 (m, 2H).	D
151		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.63 – 3.48 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 6H), 1.94 – 1.84 (m, 6H).	A
152		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 8H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H).	D
153		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 – 6.62 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H).	D
154		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 5H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 2H).	D
155		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.74 – 8.55 (m, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 4H), 7.40 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 7.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (m, 6H), 3.02 – 2.92 (m, 2H).	D

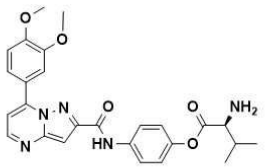
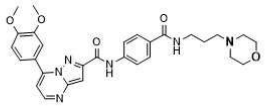
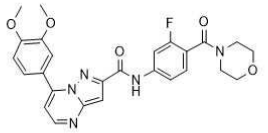
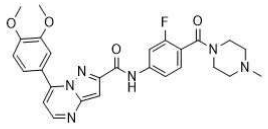
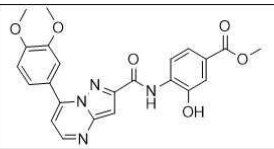
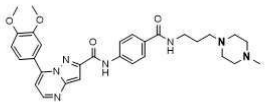
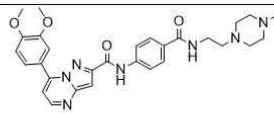
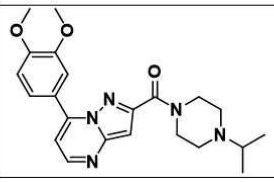
[1057]

156		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H).	B
157		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 3.72 – 3.38 (m, 8H).	B
158		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 6H), 3.72 – 3.39 (m, 4H), 2.44 – 2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	B
159		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 6H), 3.71 – 3.39 (m, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 4H), 1.07 – 0.91 (m, 6H).	C
160		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 6H), 3.75 – 3.61 (m, 4H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H).	B
161		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 6H), 3.76 – 3.51 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 3H).	B
162		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 3H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 4H), 1.91 – 1.78 (m, 2H).	B
163		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 6H), 3.63 – 3.47 (m, 4H), 2.45 – 2.26 (m, 6H), 1.97 – 1.75 (m, 2H).	B

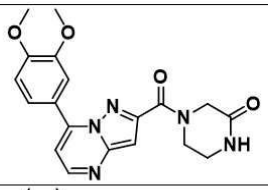
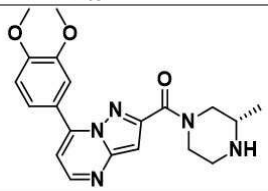
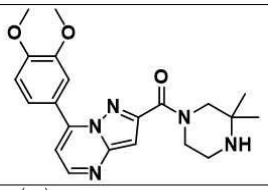
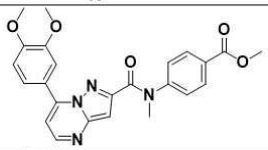
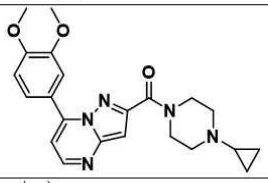
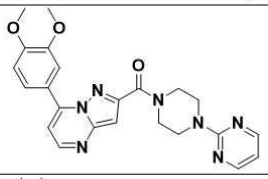
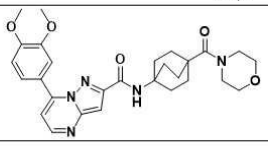
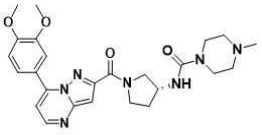
[1058]

[1059]

164		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 6H), 3.65 – 3.49 (m, 4H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 4H).	C
165		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.11 – 7.83 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 6H), 2.50 – 2.21 (m, 10H), 2.16 (s, 3H), 1.94 – 1.74 (m, 2H).	C
166		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 2.17 (s, 3H).	C
167		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 – 10.48 (m, 2H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 9H).	B
168		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.79 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H).	B
169		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 3.68 – 3.36 (m, 8H).	B
170		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 3.65 – 3.35 (m, 4H), 2.38 – 2.24 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).	B
171		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 6H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.12 – 5.07 (m, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	C

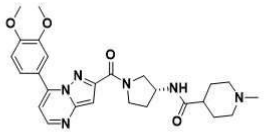
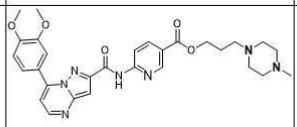
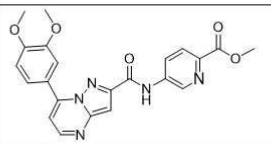
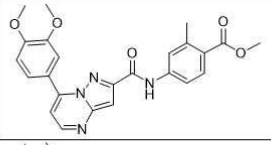
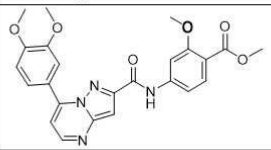
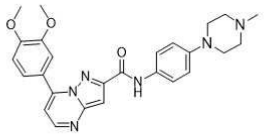
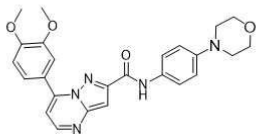
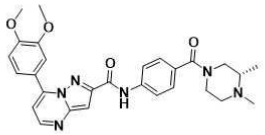
172		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 3.73 – 3.71 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	C
173		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 – 8.36 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.77 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 6H), 3.64 – 3.47 (m, 4H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.44 – 2.18 (m, 6H), 1.76 – 1.58 (m, 2H).	C
174		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 6H), 3.73 – 3.58 (m, 4H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 2H).	B
175		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).	B
176		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 6H), 3.82 (s, 3H).	B
177		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57 – 8.36 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.75 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 6H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.50 – 2.27 (m, 10H), 2.24 (s, 3H), 1.75 – 1.58 (m, 2H).	C
178		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 1H), 8.10 - 7.70 (m, 6H), 7.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.0 - 3.8 (m, 6H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.48 - 2.00 (m, 13H).	C
179		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	D

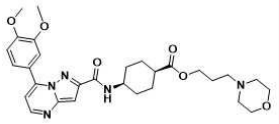
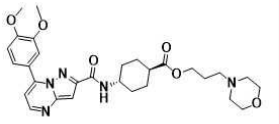
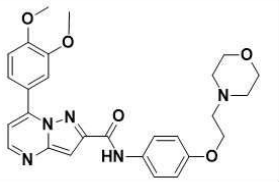
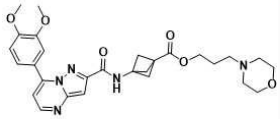
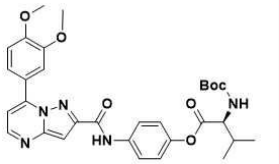
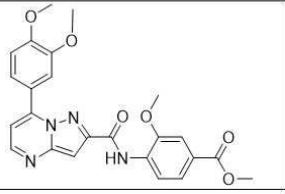
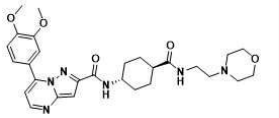
[1060]

180		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 – 8.07 (m, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 7H), 3.32 – 3.21 (m, 2H).	D
181		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.69 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.43 – 4.18 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.15 – 2.90 (m, 1H), 2.87 – 2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 1.05 – 0.80 (m, 3H).	D
182		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 6H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.27 – 1.95 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).	D
183		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 – 3.77 (m, 6H), 3.48 (s, 3H).	B
184		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 0.48 – 0.40 (m, 2H), 0.37 – 0.28 (m, 2H).	D
185		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 8H), 3.81 – 3.69 (m, 4H).	D
186		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 6H), 3.62 – 3.51 (m, 8H), 2.05 – 1.87 (m, 12H).	A
187		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.53 (m, 1H), 4.33 – 4.11 (m, 2H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 6H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.39 (m, 4H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 2.31 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H).	D

[1061]

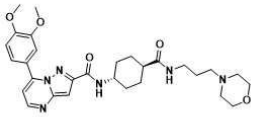
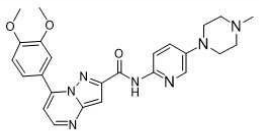
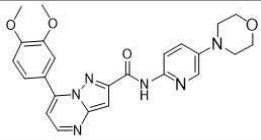
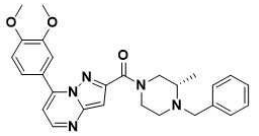
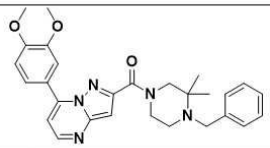
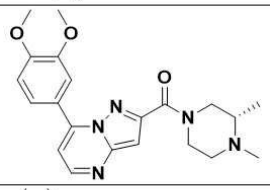
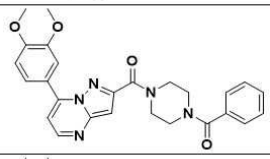
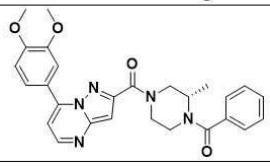
[1062]

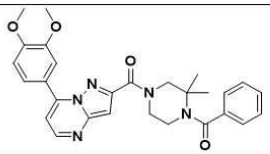
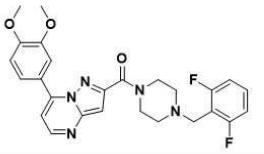
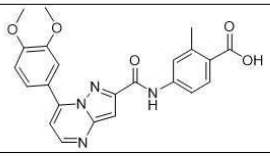
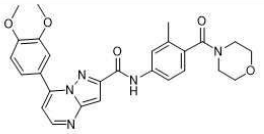
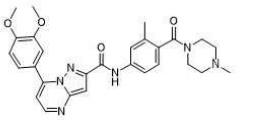
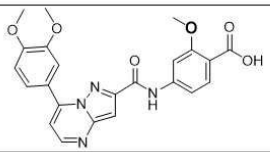
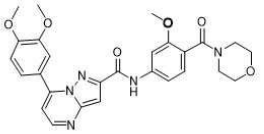
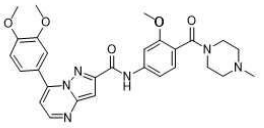
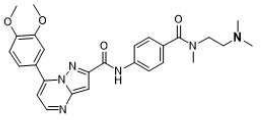
188		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 1H), 7.89 – 7.67 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.80 – 3.54 (m, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.11 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.66 – 1.43 (m, 4H).	D
189		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 – 8.27 (m, 2H), 8.03 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 6H), 2.49 – 2.18 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 1.95 – 1.81 (m, 2H).	B
190		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 9H).	B
191		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).	B
192		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).	B
193		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 – 3.76 (m, 6H), 3.22 – 3.01 (m, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).	C
194		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 6H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 3.13 – 2.97 (m, 4H).	C
195		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.07 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 6H), 3.69 – 3.42 (m, 1H), 3.08 – 2.58 (m, 3H), 2.34 – 1.91 (m, 5H), 1.14 – 0.86 (m, 3H).	C

196		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 7H), 3.59 – 3.51 (m, 4H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 6H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.57 (m, 8H).	A
197		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 6H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 4H), 2.41 – 2.22 (m, 7H), 2.01 – 1.85 (m, 4H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 4H).	A
198		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 6H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 4H).	C
199		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 6H), 3.61 – 3.51 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, J = 8.1 Hz, 12H), 1.80 – 1.70 (m, 2H).	B
200		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 6H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	C
201		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 12H).	B
202		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 4H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 6H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 4H).	A

[1063]

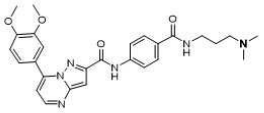
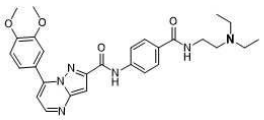
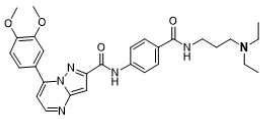
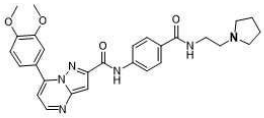
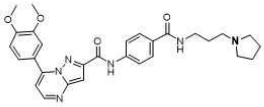
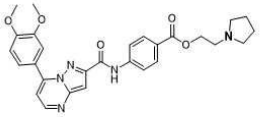
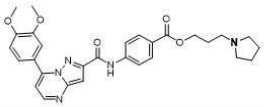
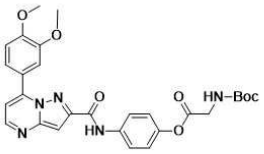
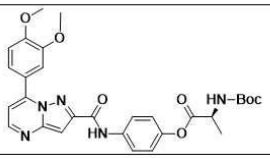
[1064]

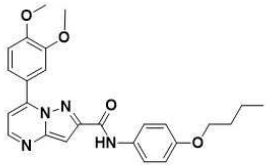
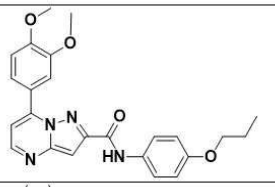
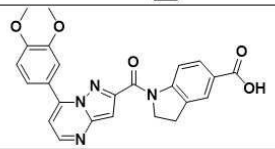
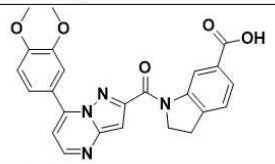
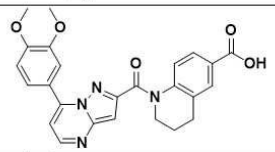
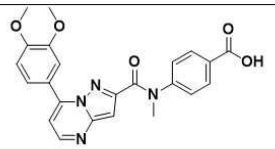
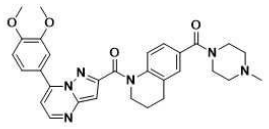
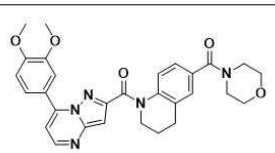
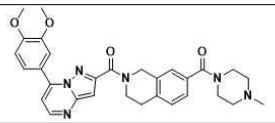
203		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 6H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 4H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.50 – 2.29 (m, 6H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 4H).	A
204		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 6H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 2.48 – 2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).	C
205		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.03 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 6H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.20 – 3.07 (m, 4H).	B
206		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 – 8.60 (m, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.21 – 3.74 (m, 9H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.19 – 0.97 (m, 3H).	D
207		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 – 8.59 (m, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 7.27 – 7.11 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 6H), 3.76 – 3.55 (m, 3H), 3.54 – 3.41 (m, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	D
208		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s,3H) 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.07 – 0.90 (m, 3H).	D
209		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.66 (m, 2H), 7.54 – 7.31 (m, 6H), 7.28 – 7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.03 – 3.56 (m, 12H), 3.56 – 3.40 (m, 2H).	D
210		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 - 8.54 (m, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 4.98 - 4.47 (m, 3H), 4.05 - 3.79 (m, 7H), 3.54 - 2.83 (m, 3H), 1.38 - 1.14 (m, 3H).	D

211		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 – 8.60 (m, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 6H), 7.24 – 7.00 (m, 2H), 4.14 – 3.77 (m, 8H), 3.71 – 3.48 (m, 4H), 1.64 – 1.35 (m, 6H).	D
212		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 4H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H).	D
213		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 – 12.43 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 6H), 2.55 (s, 3H).	B
214		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).	B
215		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 6H), 3.74 – 3.53 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 8H).	B
216		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 6H), 3.83 (s, 3H).	B
217		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 – 7.88 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.28 – 7.10 (m, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 2H).	B
218		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.87 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.73 – 3.45 (m, 2H), 3.25 – 3.03 (m, 2H), 2.37 – 2.14 (m, 7H).	B
219		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 6H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.49 – 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	C

[1065]

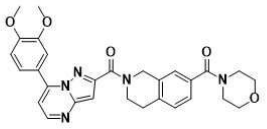
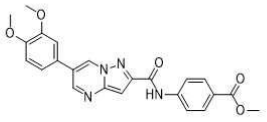
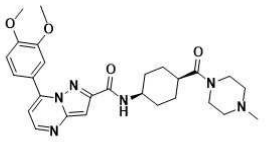
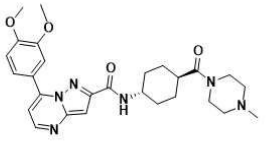
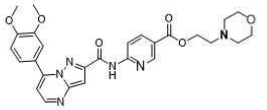
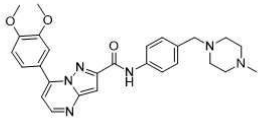
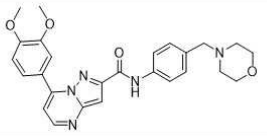
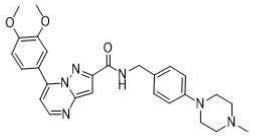
[1066]

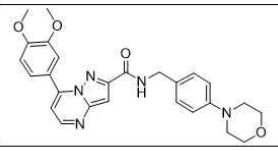
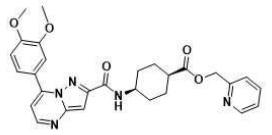
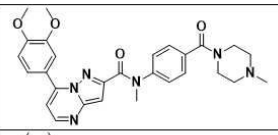
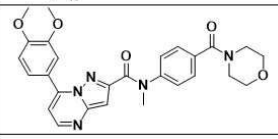
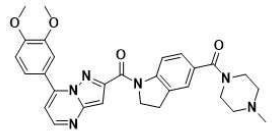
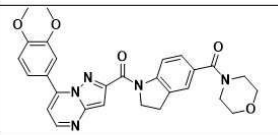
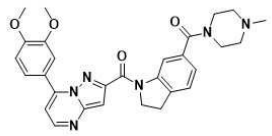
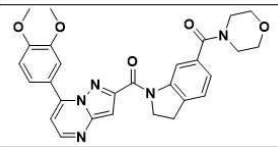
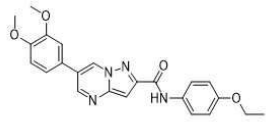
220		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.63 – 8.44 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 8H), 1.91 – 1.67 (m, 2H).	C
221		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.79 (m, 4H), 7.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 6H), 3.73 – 3.51 (m, 2H), 3.32 – 3.00 (m, 6H), 1.38 – 0.97 (m, 6H).	C
222		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 – 8.52 (m, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.82 (m, 5H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.77 (m, 6H), 3.16 – 2.79 (m, 6H), 1.95 – 1.71 (m, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 6H).	C
223		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.67 – 8.54 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.79 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 6H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.16 – 2.91 (m, 6H), 1.95 – 1.74 (m, 4H).	C
224		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.68 – 8.47 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.79 (m, 5H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 – 3.74 (m, 6H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 2.89 (m, 6H), 2.06 – 1.74 (m, 6H).	C
225		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 – 7.82 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 6H), 2.90 – 2.70 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 1.79 – 1.56 (m, 4H).	C
226		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 – 7.87 (m, 6H), 7.62 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 2H), 4.01 - 3.74 (m, 6H), 3.20 – 2.70 (m, 6H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.67 (m, 4H).	C
227		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).	C
228		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 17.9, 5.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 12H).	C

229		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 6H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	C
230		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 8H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	C
231		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 8.76 – 8.62 (m, 1H), 8.39 – 8.17 (m, 1H), 7.96 – 7.71 (m, 4H), 7.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.12 (m, 2H), 4.81 – 4.44 (m, 2H), 3.93 – 3.78 (m, 6H), 3.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H).	D
232		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 – 8.65 (m, 1H), 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 4.66 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 6H), 3.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H).	D
233		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.84 (m, 8H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H).	D
234		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).	B
235		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 3.94 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 – 3.36 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.40 – 2.06 (m, 7H), 2.02 – 1.90 (m, 2H).	D
236		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 6.99 (m, 4H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 – 3.38 (m, 8H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 2H).	D
237		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 15.8, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.04 (t, J =	D

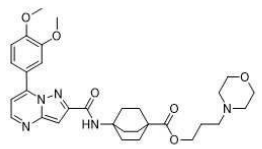
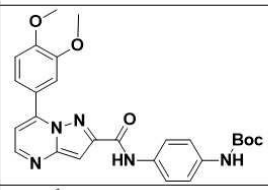
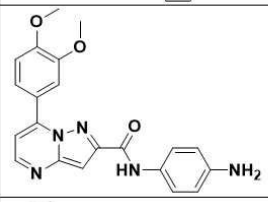
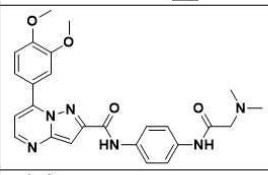
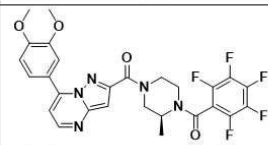
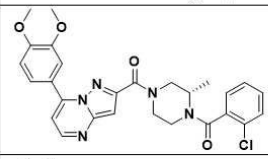
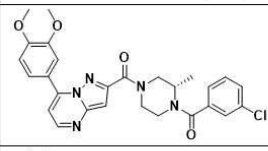
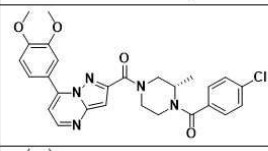
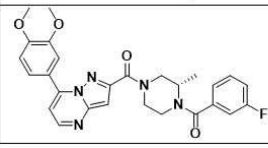
[1067]

[1068]

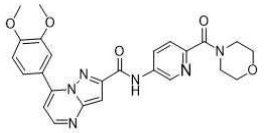
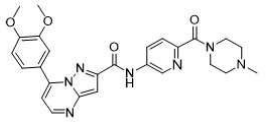
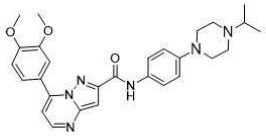
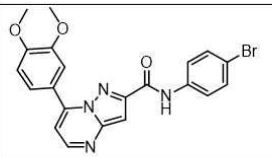
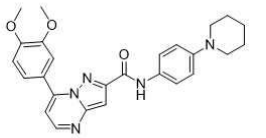
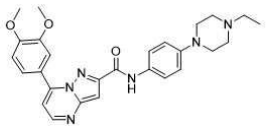
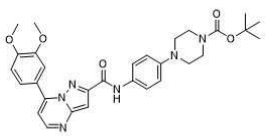
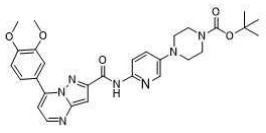
		5.7 Hz, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 7H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.43 – 2.10 (m, 7H).	
238		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 15.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.13 (m, 4H), 7.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 – 3.72 (m, 7H), 3.72 – 3.35 (m, 8H), 3.02 – 2.85 (m, 2H).	D
239		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.83 (m, 6H).	G
240		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 4H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.50 (m, 2H).	A
241		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 6H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 4H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 4H).	A
242		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94-3.88 (m, 6H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H).	B
243		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.79 (m, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.49 – 2.21 (m, 8H), 2.18 (s, 3H).	B
244		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.78 (m, 6H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.43 – 2.20 (m, 4H).	B
245		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 – 8.76 (m, 1H), 8.64 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.15 – 2.98 (m, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	B

246		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 – 8.77 (m, 1H), 8.64 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.06 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 6H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.17 – 2.98 (m, 4H).	B
247		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.57 – 8.52 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 6H).	A
248		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 – 3.42 (m, 5H), 3.25 – 3.07 (m, 2H), 2.42 – 1.97 (m, 7H).	B
249		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.27 (m, 7H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 – 3.34 (m, 9H), 3.30 - 3.00 (m, 2H).	B
250		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.33 – 8.15 (m, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 3H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 6H), 3.62 – 3.36 (m, 4H), 3.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).	D
251		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.33 – 8.19 (m, 1H), 7.96 – 7.70 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.14 (m, 4H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.02 – 3.72 (m, 6H), 3.70 – 3.40 (m, 8H), 3.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H).	D
252		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 – 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 – 4.53 (m, 2H), 4.01 – 3.74 (m, 6H), 3.72 – 3.35 (m, 4H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	D
253		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 – 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.74 – 4.50 (m, 2H), 3.96 – 3.76 (m, 6H), 3.77 – 3.39 (m, 8H), 3.26 – 3.18 (m, 2H).	D
254		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.45 – 9.42 (m, 1H), 9.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	G

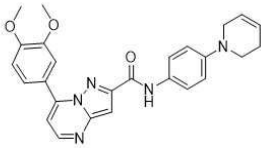
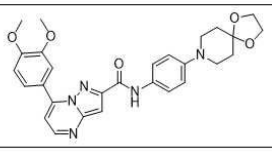
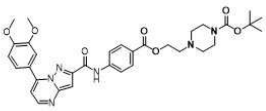
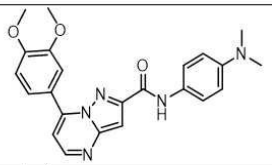
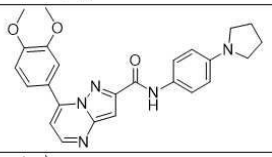
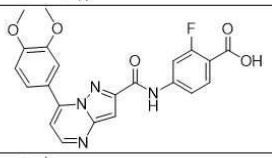
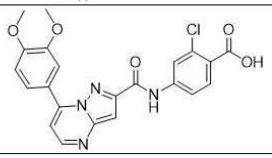
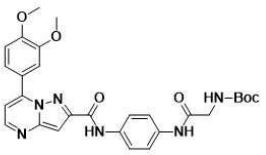
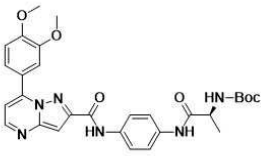
[1069]

255		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.86 (m, 6H), 3.59 – 3.54 (m, 4H), 2.38 – 2.30 (m, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 6H), 1.90 – 1.80 (m, 6H), 1.76 – 1.69 (m, 2H).	A
256		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).	C
257		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 6H).	C
258		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 3.13 (s, 2H), 2.33 (s, 6H).	C
259		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.58 (m, 1H), 7.93 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.00 (m, 2H), 4.94 – 4.15 (m, 3H), 3.95 – 3.70 (m, 6H), 3.65 – 3.36 (m, 2H), 3.29 – 3.14 (m, 1H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 1.33 – 0.97 (m, 3H).	D
260		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 – 8.57 (m, 1H), 7.92 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.29 (m, 5H), 7.27 – 6.97 (m, 2H), 5.00 – 4.16 (m, 3H), 3.99 – 3.67 (m, 6H), 3.61 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 2.91 (m, 3H), 1.37 – 0.89 (m, 3H).	D
261		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.15 (m, 3H), 3.97 – 3.69 (m, 6H), 3.59 – 3.36 (m, 1H), 3.30 – 2.90 (m, 3H), 1.37 – 0.99 (m, 3H).	D
262		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.15 (m, 3H), 3.95 – 3.67 (m, 6H), 3.58 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 2.89 (m, 3H), 1.28 – 1.00 (m, 3H).	D
263		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 24.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.11 (m, 5H), 7.05 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 4.43 (m, 3H), 3.84 (m, 6H), 3.60 – 2.91 (m, 4H), 1.15 (m, 3H).	D

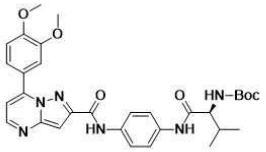
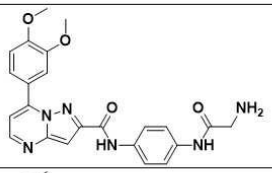
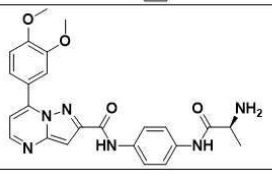
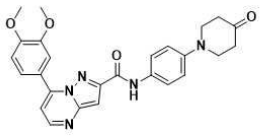
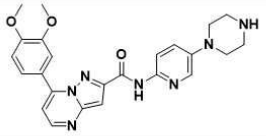
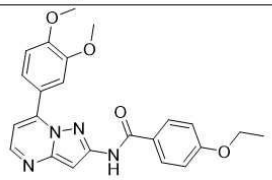
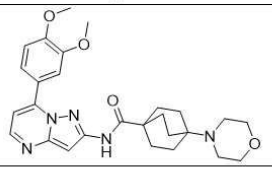
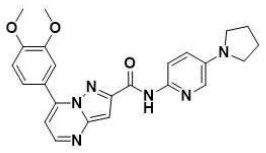
[1070]

264		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 – 8.61 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 6H), 3.74 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.51 (m, 4H).	C
265		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.72 (m, 6H), 3.73 – 3.56 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).	C
266		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.06 – 3.72 (m, 6H), 3.22 – 2.99 (m, 4H), 2.84 – 2.54 (m, 5H), 1.18 – 0.86 (m, 6H).	B
268		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.70 (m, 6H).	B
269		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.00 – 3.79 (m, 6H), 3.19 – 3.01 (m, 4H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 2H).	B
270		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 – 3.76 (m, 6H), 3.25 – 3.03 (m, 4H), 2.49 – 2.32 (m, 4H), 1.18 - 0.93 (m, 3H).	B
271		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 6H), 3.55 – 3.43 (m, 4H), 3.15 – 2.96 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).	B
272		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.54 – 3.43 (m, 4H), 3.19 – 3.03 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).	B

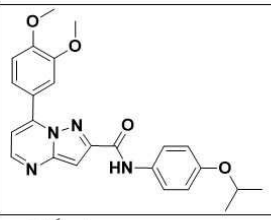
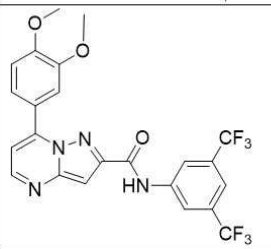
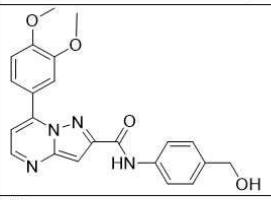
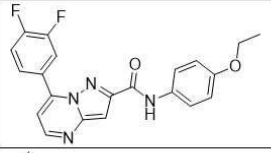
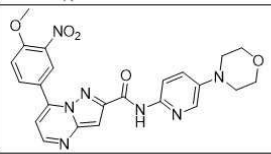
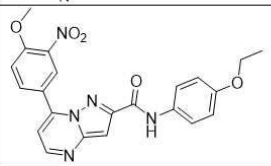
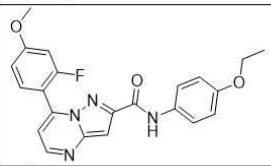
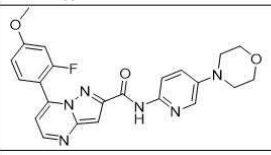
[1071]

273		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.96 – 5.69 (m, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 6H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.31 – 2.14 (m, 2H).	B
274		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.07 – 3.73 (m, 10H), 3.31 – 3.16 (m, 4H), 1.86 – 1.65 (m, 4H).	B
275		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 – 7.81 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.25 (m, 2H), 4.01 – 3.76 (m, 6H), 3.33 – 3.26 (m, 4H), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).	C
276		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.99 – 3.81 (m, 6H), 2.89 (s, 6H).	C
277		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.10 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.97 – 3.75 (m, 6H), 3.29 – 3.13 (m, 4H), 2.06 – 1.87 (m, 4H).	B
278		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 6H).	B
279		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 6H).	B
280		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 6H), 3.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).	C
281		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	C

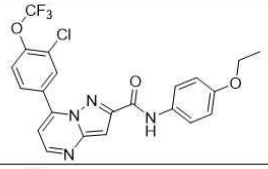
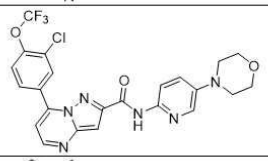
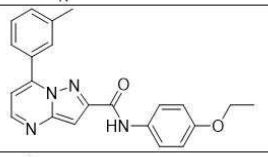
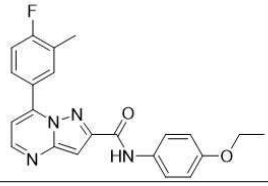
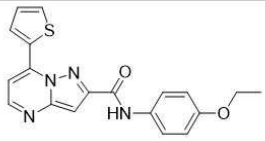
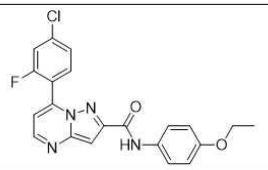
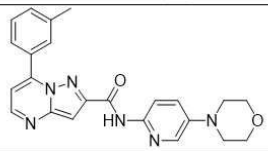
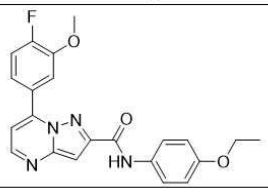
[1072]

282		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 7H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	C
283		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.29 -3.27 (m, 2H).	C
284		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 3.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	C
285		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 6H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 6.0 Hz, 4H).	B
286		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 6H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H).	B
287		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.12 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 6H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	F
288		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 -7.13 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 6H), 3.55 - 3.49 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 6H).	F
289		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 6H), 3.31-3.25 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 4H).	B

[1073]

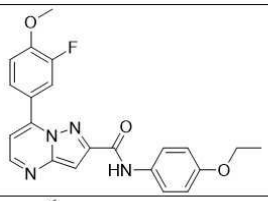
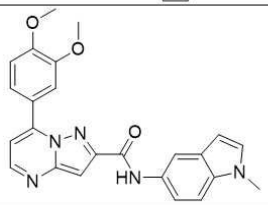
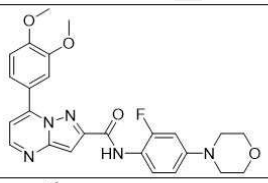
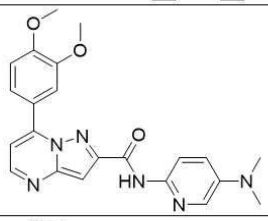
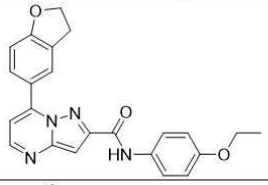
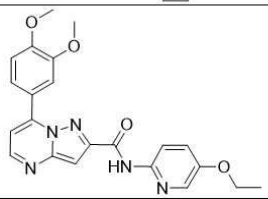
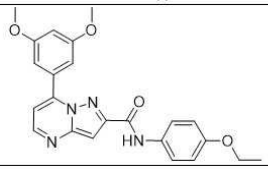
290		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 6H), 1.28 - 1.24 (m, 6H).	C
291		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 6H).	B
292		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7. 76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 6H).	C
293		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	B
294		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 4H).	B
295		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 5H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
296		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H).	C
297		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.5	B

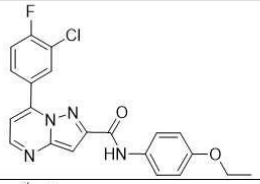
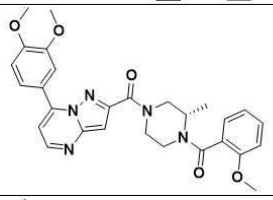
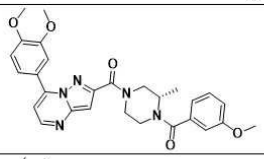
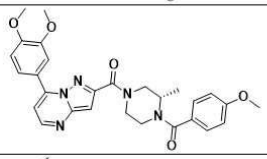
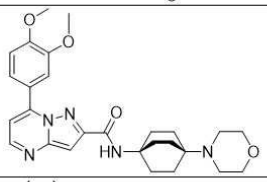
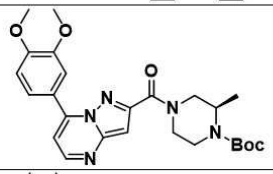
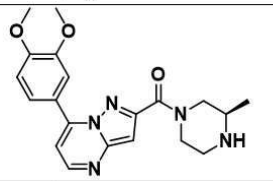
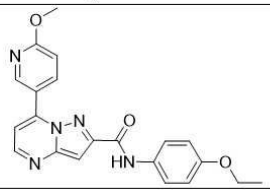
[1074]

		Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 -3.71 (m, 4H), 3.17 - 3.11 (m, 4H).	
298		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
299		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7. 2,2 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 4H).	B
301		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	B
302		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
303		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
304		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
306		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.40-7.39 (m, 2H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H).	B
307		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C

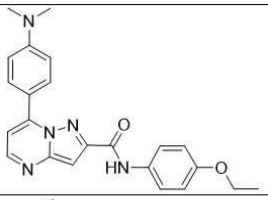
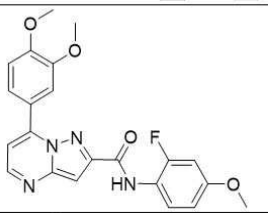
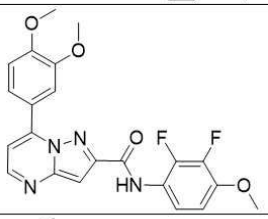
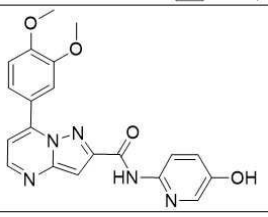
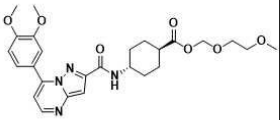
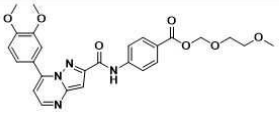
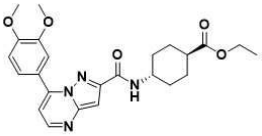
[1075]

[1076]

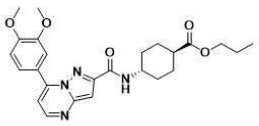
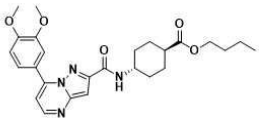
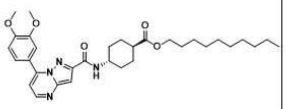
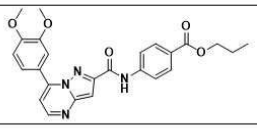
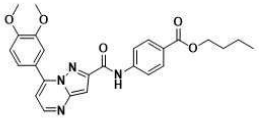
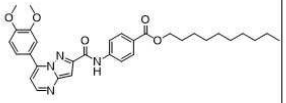
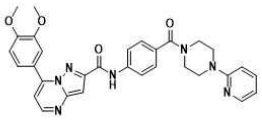
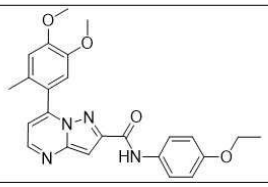
308		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
309		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).	C
311		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H).	B
312		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 6H), 2.92 (s, 6H).	B
313		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
314		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 6H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	B
315		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.78 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C

316		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
317		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.52 (m, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 6.83 (m, 6H), 5.23 - 4.36 (m, 3H), 4.05 - 3.74 (m, 10H), 3.70 - 2.77 (m, 3H), 1.39 - 1.07 (m, 3H).	D
318		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.53 (m, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 5H), 4.95 - 4.47 (m, 3H), 4.04 - 3.78 (m, 10H), 3.63 - 2.69 (m, 3H), 1.41 - 1.19 (m, 3H).	D
319		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.90 (m, 4H) , 4.86 - 4.42 (m, 3H), 4.03 - 3.79 (m, 10H), 3.46 - 2.86 (m, 3H), 1.38 - 1.19 (m, 3H).	D
320		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 2.12 - 2.06 (m, 6H), 1.78 - 1.69 (m, 6H).	A
321		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 - 8.53 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 4.70 - 4.18 (m, 3H), 4.03 - 3.80 (m, 7H), 3.43 - 2.87 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 9H), 1.24 - 1.08 (m, 3H).	D
322		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 4.71 - 4.43 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 6H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 3.01 - 2.45 (m, 4H), 1.18 - 0.95 (m, 3H).	D
323		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.74 - 8.63 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 5H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C

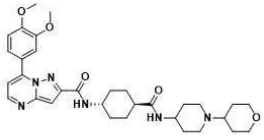
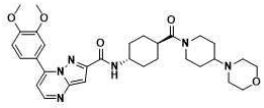
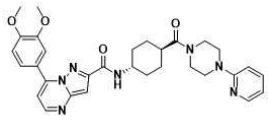
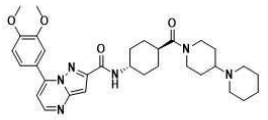
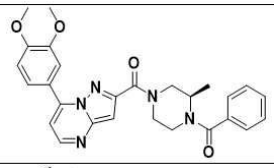
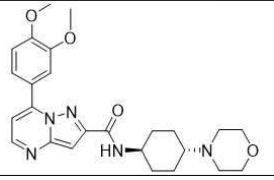
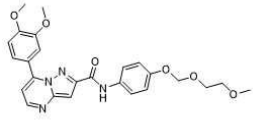
[1077]

324		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
325		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.87 (m, 2H), 7.67 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 6H), 3.79 (s, 3H).	C
326		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 9H).	C
327		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 - 9.67 (m, 2H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 3H), 7.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H).	B
328		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.37 (m, 4H).	A
329		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 5H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 6H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).	C
330		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 6H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	A

[1078]

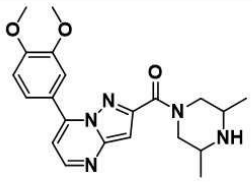
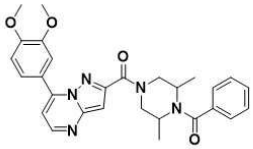
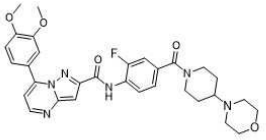
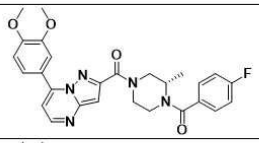
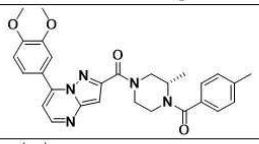
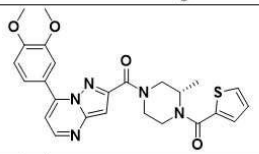
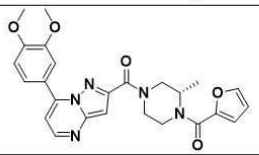
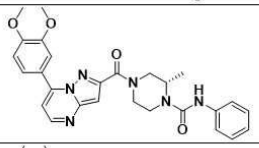
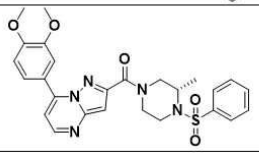
331		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 6H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	A
332		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 6H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	A
333		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 14H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	A
335		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	C
336		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 6H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	C
337		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.13 (m, 14H), 0.94 - 0.79 (m, 3H).	C
338		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 6H), 3.81 - 3.43 (m, 8H).	C
339		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C

[1079]

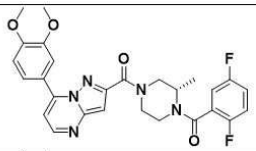
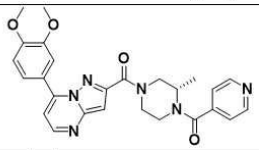
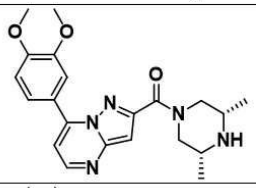
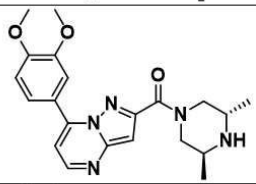
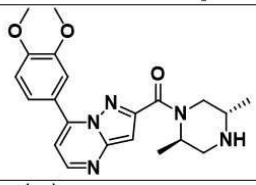
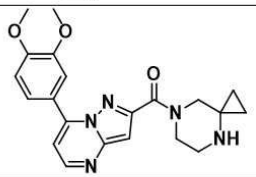
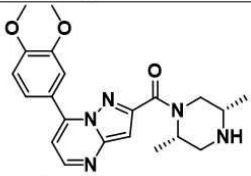
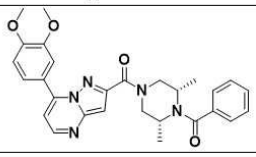
340		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 8H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.03 - 2.81 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 6H), 1.57 - 1.28 (m, 8H).	A
341		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 6H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 1.66 (m, 6H), 1.54 - 1.39 (m, 4H), 1.36 - 1.07 (m, 4H).	A
342		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 6H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.41 (m, 8H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 4H).	A
343		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 6H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 7H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 6H), 1.59 - 1.35 (m, 7H).	A
344		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 5.04 - 4.44 (m, 3H), 4.07 - 3.85 (m, 7H), 3.51 - 2.85 (m, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 3H).	D
345		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 7H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.77 - 2.63 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 4H).	A
346		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.18 (s, 3H).	C

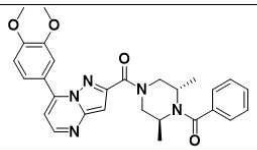
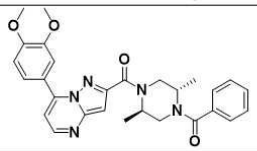
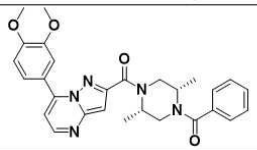
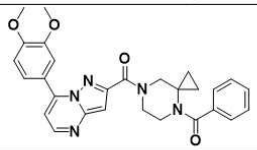
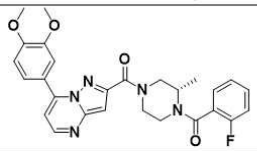
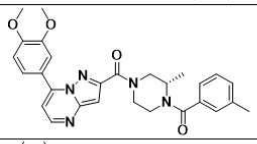
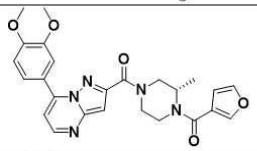
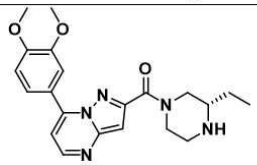
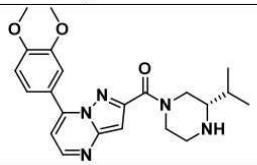
[1080]

[1081]

347		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 6H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	D
348		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.86 - 4.22 (4H), 4.02 - 3.90 (m, 6H) 3.45 -3.30 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 3H).	D
349		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 2H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 6H), 3.95 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.16 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 2H).	B
350		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.24 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H).	D
351		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.25 (m, 3H), 3.94 - 3.72 (m, 6H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 2.93 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 - 1.01 (m, 3H).	D
352		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 - 8.63 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 23.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.03 (m, 5H), 3.94 - 3.80 (m, 6H), 3.53 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 3H).	D
353		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.78 - 4.10 (m, 5H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 1H), 1.30 - 1.12 (m, 3H).	D
354		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 - 8.63 (m, 1H), 8.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 3H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 6H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 2.93 (m, 2H), 1.20 - 1.02 (m, 3H).	D
355		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 4H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 4.46 - 3.97 (m, 3H), 3.95 - 3.77 (m, 6H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.31 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.77 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 3H).	D

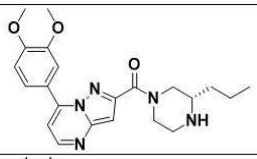
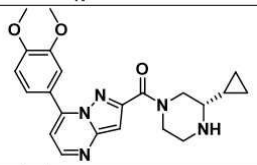
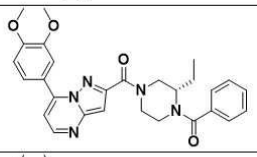
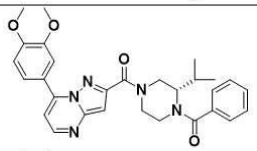
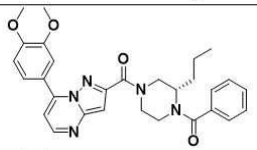
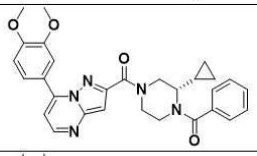
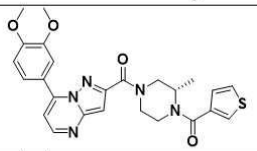
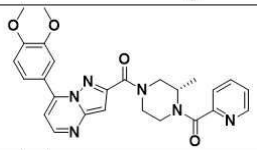
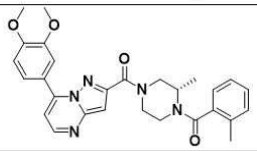
[1082]

356		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 - 8.62 (m, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.00 (m, 2H), 4.94 - 4.19 (m, 3H), 3.97 - 3.71 (m, 6H), 3.71 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 2.90 (m, 3H), 1.32 - 1.02 (m, 3H).	D
357		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.59 (m, 3H), 7.90 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 6.98 (m, 2H), 4.93 - 4.15 (m, 4H), 3.95 - 3.68 (m, 6H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 3.19 - 2.91 (m, 2H), 1.33 - 1.00 (m, 3H).	D
358		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 6H), 2.89 - 2.61 (m, 3H), 2.36 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	D
359		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.97 - 3.65 (m, 8H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	D
360		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.73 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 6H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	D
361		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 18.4, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 3.80 - 3.50 (m, 4H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H), 0.42 - 0.34 (m, 2H).	D
362		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.70 (m, 2H), 7.37 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.72 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 2.93 - 2.53 (m, 4H), 1.37 - 1.20 (m, 3H), 1.13 - 0.88 (m, 3H).	D
363		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.59 - 4.21 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 1.34 - 1.04 (m, 6H).	D

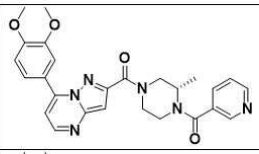
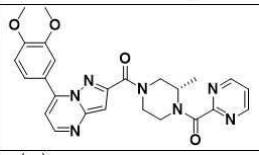
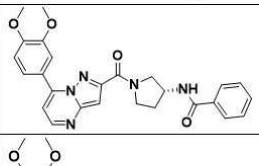
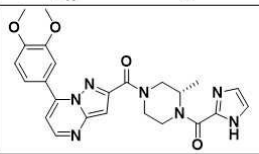
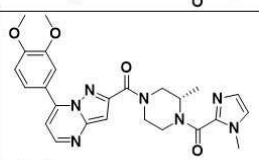
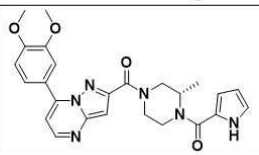
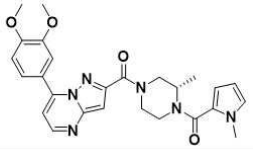
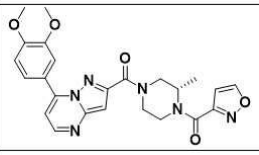
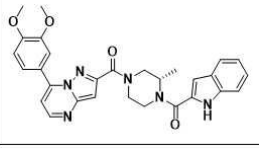
364		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 - 8.57 (m, 1H), 7.97 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 4.48 - 3.98 (m, 4H), 3.96 - 3.63 (m, 8H), 1.35 - 1.00 (m, 6H).	D
365		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 - 8.60 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 34.8, 7.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 6H), 7.26 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 24.4, 8.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.49 (m, 1H), 4.38 - 4.08 (m, 2H), 4.00 - 3.68 (m, 6H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.32 - 3.11 (m, 2H), 1.35 - 1.06 (m, 6H).	D
366		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.19 (m, 6H), 7.19 - 7.00 (m, 2H), 4.83 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.06 (m, 3H), 3.94 - 3.74 (m, 6H), 3.31 - 2.84 (m, 2H), 1.23 - 0.93 (m, 6H).	D
367		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 - 8.62 (m, 1H), 7.95 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 4.07 - 3.53 (m, 12H), 1.02 - 0.42 (m, 4H).	D
368		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.60 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.16 (m, 6H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 4.95 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.23 (m, 2H), 3.96 - 3.69 (m, 6H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 2.87 (m, 3H), 1.31 - 0.98 (m, 3H).	D
369		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.00 (m, 7H), 4.72 - 4.21 (m, 3H), 3.94 - 3.69 (m, 6H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 2.91 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.33 - 0.98 (m, 3H).	D
370		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.80 (m, 6H), 3.48 (dd, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 3.32 - 2.93 (m, 3H), 1.28 - 1.08 (m, 3H).	D
371		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11. 5 , 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 6H), 3.21 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.58 (m, 3H), 1.46 - 1.18 (m, 2H), 0.97 - 0.66 (m, 3H).	D
372		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 - 8.62 (m, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 6H), 3.16 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.54 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 1.68 - 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 - 0.56 (m, 3H).	D

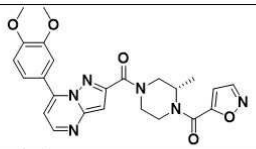
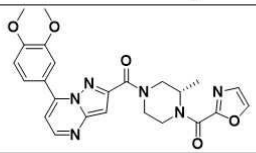
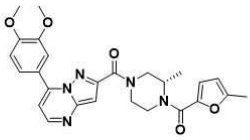
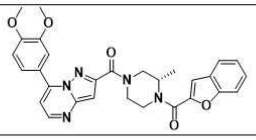
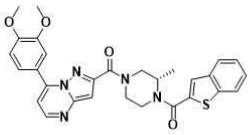
[1083]

[1084]

373		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.37 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.9, 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.16 - 2.57 (m, 5H), 1.45 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 0.99 (m, 2H), 0.95 - 0.66 (m, 3H).	D
374		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.65 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.21 - 2.53 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.84 - -0.31 (m, 4H).	D
375		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 7.29 - 6.98 (m, 2H), 4.80 - 4.21 (m, 3H), 3.99 - 3.63 (m, 6H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 2.85 (m, 3H), 1.80 - 1.39 (m, 2H), 0.83 - 0.33 (m, 3H).	D
376		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 4.82 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.71 (m, 6H), 3.67 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 2.84 (m, 3H), 2.11 - 1.90 (m, 1H), 1.16 - 0.45 (m, 6H).	D
377		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 4.88 - 4.16 (m, 3H), 3.97 - 3.66 (m, 6H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 2.83 (m, 3H), 1.80 - 0.38 (m, 7H).	D
378		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.68 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 6H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.37 (m, 3H), 3.93 - 3.71 (m, 6H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 0.59 - 0.02 (m, 4H).	D
379		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (dd, J = 4.3, 2.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.27 (m, 3H), 3.92 - 3.76 (m, 6H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 1.25 - 1.06 (m, 3H).	D
380		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.54 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 2H), 4.94 - 4.55 (m, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 3.37 (m, 8H), 3.31 - 2.92 (m, 2H), 1.32 - 1.06 (m, 3H).	D
381		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (dd, J = 11.8, 3.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.19 (m, 3H), 3.93 - 3.67 (m, 6H), 3.66 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 2.81 (m, 3H), 2.32 - 2.09 (m, 3H), 1.31 - 0.95 (m, 3H).	D

[1085]

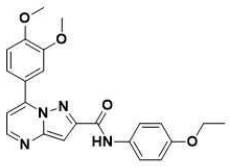
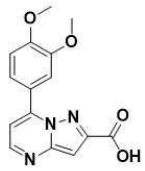
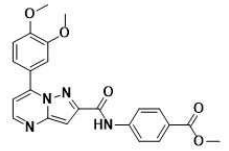
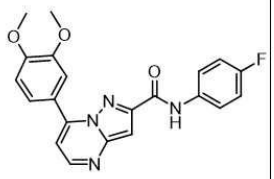
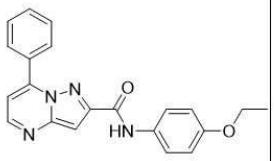
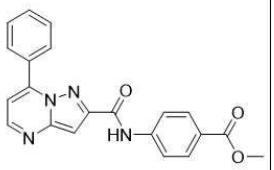
382		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 - 8.59 (m, 3H), 7.93 - 7.65 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.16 (m, 3H), 3.99 - 3.66 (m, 6H), 3.60 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 2.93 (m, 3H), 1.34 - 1.02 (m, 3H).	D
383		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.71 - 8.61 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.00 (m, 2H), 4.92 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 6H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 2.93 (m, 3H), 1.32 - 1.06 (m, 3H).	D
384		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 - 8.61 (m, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 4H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.30 - 1.96 (m, 2H).	D
385		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.23 - 5.63 (m, 1H), 4.94 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 6H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 1.36 - 1.07 (m, 3H).	D
386		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 5.08 - 4.27 (m, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 9H), 3.21 - 3.04 (m, 3H), 1.34 - 1.10 (m, 3H).	D
387		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.49 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.91 - 4.18 (m, 5H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.19 - 2.99 (m, 1H), 1.34 - 1.10 (m, 3H).	D
388		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 22.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 4.78 - 4.04 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.66 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.17 - 2.94 (m, 1H), 1.27 - 1.09 (m, 3H).	D
389		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 - 9.07 (m, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.92 - 4.07 (m, 5H), 3.92 - 3.76 (m, 6H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 2.93 (m, 1H), 1.28 - 1.12 (m, 3H).	D
390		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.65 - 11.59 (m, 1H), 8.67 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.25 (m, 5H), 3.92 - 3.81 (m, 6H), 3.57 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 1.35 - 1.16 (m, 3H).	D

391		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.91 - 3.97 (m, 4H), 3.93 - 3.74 (m, 6H), 3.64 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 2.93 (m, 2H), 1.36 - 1.09 (m, 3H).	D
392		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.23 (m, 5H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 3.22 - 2.91 (m, 1H), 1.28 - 1.09 (m, 3H).	D
393		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 22.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.80 - 4.10 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 6H), 3.52 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.30 - 1.11 (m, 3H).	D
394		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 23.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.13 (m, 5H), 3.91 - 3.78 (m, 6H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 1H), 1.36 - 1.14 (m, 3H).	D
395		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.09 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 6H), 3.58 (dd, J = 13.3, 3.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 1H), 1.33 - 1.14 (m, 3H).	D

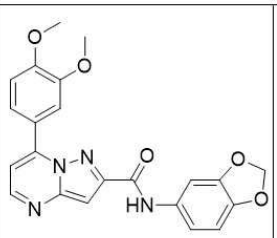
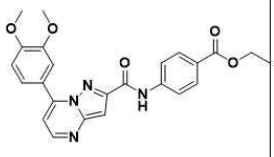
[1086]

[1087] 화합물 구조, 특성 데이터 및 합성 방법

[1088] [표 3B]

3		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 8H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
5		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).	A (실시예 1)
11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 6H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 6H), 3.85 (s, 3H).	C
267		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 3.96 – 3.81 (m, 6H).	B
300		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 5H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	C
305		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).	C

[1089]

310		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.92-3.89 (m, 6H).	C
334		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 6H), 7.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 6H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	C

[1090]

[1091] **실시예 3 - 화합물의 PBS(Phosphate-Buffered Saline) 용해도**

[1092] *재료(Materials)*

[1093] PBS 용액(pH 7.5)은 하기 조성에 따라 제조하여 4℃에서 보관하였다.

시약	함량
81% 0.0667M Na_2HPO_4	162 mL
19% 0.0667 M NaH_2PO_4	38 mL
NaCl	0.8g

[1094]

[1095] 시험 화합물을 PBS(pH 7.5)에 0.5 mg/mL로 용해시키고 90분 동안 와동시켰다. PBS 용액을 0.45, 1.2, 5.0 μM 주사기 필터를 통해 순차적으로 여과하였다.

[1096] *분석*

[1097] 시험 화합물의 농도는 샘플을 적절히 희석하여 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다.

[1098] *데이터*

[1099] PBS에서 다양한 화합물의 용해도는 하기 표 4에 요약되어 있다. 용해도 범위(ng/mL): (A)는 ≥ 10,000ng/mL를 나타냄; (B)는 100 < B < 10,000ng/mL를 의미함; (C)는 100ng/mL 이하를 의미함.

[1100] **화합물들의 PBS 용해도**

[1101] [표 4]

화합물 번호	용해도 범위	화합물 번호	용해도 범위	화합물 번호	용해도 범위
1	C	2	C	3	C
6	C	7	C	8	C
9	B	10	B	11	C
12	C	14	B	15	C
16	A	17	C	18	C
19	A	21	A	28	C
31	C	32	C	33	C
34	C	36	B	39	C
41	C	42	C	43	C
46	C	47	C	48	C
51	C	55	C	56	C
57	C	58	C	62	B
63	B	65	C	69	A
72	A	73	B	75	A
76	B	85	A	86	A
92	C	96	B	97	B
100	B	105	C	106	C
109	C	114	C	121	C
125	C	126	B	127	C
130	C	131	C	132	C
133	C	135	C	136	C
139	C	140	C	141	C
142	C	144	C	145	B
146	C	147	C	149	A
151	A	156	B	157	C

[1102]

158	C	159	B	160	C
161	B	163	C	164	C
165	C	166	C	167	C
168	C	169	C	170	B
178	A	186	A	204	C
210	B	212	B	256	C
257	C	259	B	271	C
272	C	273	C	274	C
276	C	277	C	280	C
281	C	282	C	283	C
284	B				

[1103]

[1104] **실시예 4 - 세포-기반 YFP 분석**

[1105] *재료 및 계측*

[1106] 포스콜린 (Forskolin, Tocris cat. # 1099), 디메틸 설폭사이드 (Sigma cat. # D4540), FLUO star Omega 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech, Ortenberg, Germany), MARS 데이터 분석 소프트웨어 (BMG Labtech), GraphPad Prism 5 (GraphPad 소프트웨어, Inc.)

[1107] *세포 배양 조건*

[1108] 인간 야생형-CFTR 및 할라이드 센서 YFP-H148Q/I152L을 발현하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO-K1) 세포를 구성하고, 10% FBS, 2 mM 글루타민, 100 단위/ml 페니실린 및 100 μg/ml 스트렙토마이신이 보충된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)에서 성장시켰다.

[1109] *실험 절차*

[1110] 인간 야생형-CFTR 및 할라이드 센서 YFP-H148Q/I152L을 발현하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO-K1) 세포를 96-웰 마이크로플레이트에 2×10^4개 세포/웰로 시딩하고 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 각 웰을 PBS로 3회 세척하고, 각 웰에 100 μL PBS를 첨가하였다. 포스콜린 (Forskolin), 시험 화합물(100X)을 각 웰에 첨가하고 37℃에서 10분 동안 배양하였다. CFTR 채널을 통한 I^- 이온 유입(influx)에 의해 영향을 받는 YFP 형광 신호는 다음 단계에 따라 37 ℃, FLUO star Omega 마이크로플레이트 판독기에서 측정되었다.

[1111] i) 기본 2초;

[1112] ii) 각 웰에 140mM I^- 용액 100μL 추가;

[1113] iii) 6초 후 YFP 형광 신호 측정 시작; 및

[1114] iv) 뒤이은 0.4초 간격으로 14초 신호 감지.

[1115] 각 농도에서 형광 신호의 데이터 정규화(normalization)에서 초당 20 μM의 포스콜린 (forskolin)의 형광 신호를 100% 활성으로 사용하였다. 실험은 3회 수행되었고 데이터는 평균화되었다. EC_{50} 값은 MARS 데이터 분석 소프트웨어(BMG Labtech) 및 GraphPad Prism 5로 계산되었다.

[1116] *데이터*

[1117] 화합물의 EC_{50} 농도 범위는 하기 표 5에 요약되어 있다. EC_{50} (nM) 농도 범위: (A)는 EC_{50} < 200 nM을 의미함; (B)는 200 ≤ EC_{50} < 2000nM을 의미함; (C)는 EC_{50} ≥ 2000nM을 의미함.

[1118] 세포 기반 YFP 분석 (EC_{50})

[1119] [표 5]

화합물 번호	농도 범위	화합물 번호	농도 범위	화합물 번호	농도 범위
1	A	2	A	3	A
4	B	5	C	6	A
7	B	8	A	9	A
10	A	11	A	12	B
13	B	14	B	15	A
16	C	17	A	18	B
19	C	20	B	21	C
22	C	23	C	24	C
25	C	26	B	27	C
28	A	29	C	30	C
31	A	32	A	33	B
34	A	35	C	36	B
37	C	38	B	39	B
40	C	41	A	42	A
43	A	44	B	45	C
46	A	47	A	48	A
49	B	50	C	51	A
53	B	54	B	55	A
56	A	57	A	58	A
59	A	60	A	61	C
62	B	63	B	64	A
65	A	68	C	69	B
70	C	71	C	72	B
73	B	74	C	75	C
76	B	77	A	78	B
80	C	81	C	82	C
83	C	84	C	85	B
86	B	87	C	88	C
89	C	90	C	91	C
92	A	93	B	94	C
95	C	96	B	97	B
98	C	99	C	100	B

[1120]

[1121]

101	C	102	C	103	C
104	C	105	A	106	A
107	C	108	C	109	B
110	B	111	B	112	A
113	A	114	A	115	B
116	B	117	C	118	C
119	B	120	A	121	A
122	A	123	C	124	A
125	A	126	B	127	B
128	A	129	B	130	A
131	A	132	A	133	A
134	A	135	A	136	A
137	B	138	C	139	A
140	A	141	A	142	A
144	A	145	B	146	A
147	A	148	C	149	B
150	C	151	A	152	B
153	B	154	B	155	C
156	A	157	A	158	A
159	B	160	B	161	B
162	C	163	B	164	A
165	B	166	B	167	A
168	B	169	A	170	A
171	A	172	A	173	A
174	A	175	A	176	C
177	C	178	B	179	C
180	C	181	C	182	C
183	B	184	B	185	B
186	A	187	C	188	C
189	A	190	B	191	A
192	A	193	A	194	A
195	B	196	B	197	B
198	A	199	B	200	A
201	C	202	C	203	C
204	A	205	A	206	B
207	B	208	C	209	A
210	A	211	B	212	A
213	C	214	C	215	C
216	C	217	C	218	C
219	C	220	C	221	C
222	C	223	C	224	C
225	C	226	C	227	A
228	A	229	A	230	A
231	C	232	C	233	C
234	C	235	C	236	C
237	C	238	C	239	C

[1122]

240	C	241	C	242	A
243	B	244	A	245	C
246	B	247	B	248	C
249	C	250	B	251	B
252	C	253	B	254	C
255	A	256	A	257	A
258	A	259	B	260	B
261	B	262	B	263	B
264	C	265	C	266	A
267	A	268	A	269	A
270	A	271	A	272	A
273	A	274	A	275	A
276	A	277	A	278	C
279	C	280	A	281	A
282	A	283	B	284	A
285	A	286	A	287	B
288	C	289	A	290	B
291	C	292	A	293	C
294	C	295	C	296	C
297	C	298	C	299	C
300	C	301	C	302	C
303	C	304	C	305	C
306	C	307	B	308	B
309	A	310	A	311	A
312	A	313	C	314	A
315	C	316	C	317	B
318	B	319	B	320	B
321	B	322	C	323	C
324	C	325	A	326	B
327	A	328	B	329	A
330	B	331	B	332	B
333	C	334	A	335	A
336	B	337	C	338	A
339	C	340	C	341	C
342	B	343	C	344	B
345	C	346	A	347	C
348	B	349	A	350	A
351	A	352	A	353	A
354	A	355	A	356	A
357	B	358	B	359	B
360	B	361	B	362	B
363	A	364	A	365	A
366	A	367	A	368	A
369	A	370	A	371	B
372	B	373	B	374	B
375	A	376	A	377	A

[1123]

378	A	379	A	380	A
381	A	382	A	383	B
384	A				

[1124] **실시예 5 - 단락 전류 측정(Short-circuit current measurement)**

[1125] *재료 및 계측*

[1126] 포스콜린 (Forskolin, Tocris 카탈로그 # 1099), $CFTR_{inh}$-172 (Tocris 카탈로그 # 3430), 암포테리신 B (Tocris 카탈로그 # 6930), 디메틸 설폭사이드(Sigma 카탈로그 # D4540), EVC4000 다중 채널 V/I Clamp (World Precision Instruments, Sarasota, FL), PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia), Labchart Pro 7, GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.).

[1127] *세포 배양*

[1128] 인간 야생형-CFTR을 발현하는 Fisher 래트 갑상선(FRT) 세포는 Alan Verkman 박사(University of California, San Francisco)에 의해 제공되었고, 10% FBS, 2 mM 글루타민, 100 단위/ml 페니실린 및 100 μg/ml 스트렙토마

이신이 보충된 DMEM/F12 배지(1:1)에서 성장되었다.

[1129] *실험 절차*

[1130] CFTR-발현 FRT 세포를 포함하는 Snapwell 삽입체를 Ussing 챔버 (Physiologic Instruments, San Diego, CA)에 장착하였다. 정단부(Apical) 수조(bath)는 half-Cl^- 용액으로 채우고, 기저측부(basolateral) 수조는 HCO_3-완충 용액으로 채워 세포피질통과성(transepithelial) Cl^- 농도구배 (apical, 64mM; basolateral, 129mM)를 생성하고, 기저측부 막(membrane)은 250 μg/mL 암포테리신 B로 투과되었다. 세포를 20분 동안의 안정화 기간 동안 수조에 담궈 두고, 37 ℃에서 95% O_2 / 5% CO_2로 통기시켰다. 포스콜린 (Forskolin), 테스트 화합물 및 $CFTR_{inh}$-172를 정단부 및 기저측부 수조 용액에 첨가했다. 정점(apical) 막 전류 및 단락 전류는 EVC4000 다중 채널 V/I 클램프 (World Precision Instruments, Sarasota, FL)로 측정하고, PowerLab 4/35 (AD Instruments, Castle Hill, Australia)를 사용하여 기록했다. ADInstruments acquisition 소프트웨어 Labchart Pro 7 소프트웨어로 데이터를 수집하고 분석했다. 샘플링 속도는 4Hz였다. GraphPad Prism 5를 사용한 데이터 정규화(data normalization) 및 EC_{50} 계산에 있어 Forskolin 20 μM의 신호를 100% 활성 신호로 사용했다.

[1131] *데이터*

[1132] EC_{50} 농도 범위는 하기 표 6에 요약되어 있다. EC_{50} (nM) 농도 범위: (A)는 EC_{50} < 200 nM을 의미하고; (B)는 200 ≤ EC_{50} < 2000nM을 의미하고; (C)는 EC_{50} ≥ 2000nM을 의미한다.

[1133] **단락 전류 측정(EC_{50})**

[1134] [표 6]

화합물 번호	농도 범위	화합물 번호	농도 범위	화합물 번호	농도 범위
2	B	3	A	6	A
7	C	8	B	9	C
10	B	11	A	12	C
14	C	15	A	17	A
28	A	31	A	33	C
36	C	41	B	69	C
72	C	78	B	86	C
96	C	97	B	100	B
105	B	106	C	111	C
126	C	127	B	129	C
130	B	131	A	132	B
133	A	135	A	136	A
137	B	140	A	141	A
142	A	144	A	146	A
147	A	149	C	151	B
158	A	159	B	186	B
197	B	198	A	200	A
205	A	210	B	212	C
256	A	257	B	259	B
271	A	274	A	277	A
280	A	285	A	289	A

[1135]

[1136] **실시예 6 - 스코폴라민 유도 눈물량 감소 모델에서의 CFTR 조절제**

[1137] 본 실시예는 스코폴라민에 의해 유도된 눈물량 감소 모델에서 CFTR 조절제 화합물을 투여받은 마우스의 눈물량 변화를 시험한다.

[1138] *재료*

[1139] 7주령 C57BL/6 암컷 마우스를 사용하였다.

[1140] 스코폴라민 하이드로브로마이드는 Sigma Aldrich (Cat No. S0929)에서 구입하여, 식염수에 용해하고 사용 전에

멸균했다.

[1141] Zone-Quick 페놀 레드 스레드(thread)는 Menicon에서 구입했다.

[1142] 인산염 완충 식염수(PBS, pH 7.5, 17% 0.0667M NaH_2PO_4/83% 0.066M Na_2HPO_4)를 준비하였다.

[1143] 본 실험에 사용된 시험 화합물은 1%의 계면활성제를 포함하는 PBS에 용해되었다.

[1144] 스코폴라민(2.5 mg/mL 용액 0.2 ml)을 1일 3회 피하주사하여 마우스의 눈물량 감소를 유도하였다. 동시에, 시험 화합물의 점안액 또는 비히클을 1일 3회 양쪽 눈에 국소 투여하였다. 눈물량은 투여 전(기저(basal) 수준)과 스코폴라민 및 점안액의 마지막 투여 후 1시간 후에 페놀 레드 스레드로 측정하였다. 결과들은 눈물에 의해 붉게 변하는 페놀 레드 스레드의 길이를 측정하여 얻었다. 연구 일정은 도 1과 같이 표현된다.

[1145] *결과*

[1146] 2일째, 스코폴라민을 주사한 마우스의 눈물의 양은 기본 수준의 약 50%로 감소하였다. 이러한 눈물 감소는 비히클 처리된 마우스와 비교하여 일부 시험 화합물이 투여된 마우스에서 완화되는 경향을 보였다.

[1147] 시험 화합물 처리군의 눈물 부피 대 비히클 처리군의 눈물 부피의 비율로서 결과를 표 7에 요약하였다. 테스트 화합물을 두 번 평가한 경우 평균값을 사용했다.

[1148] 눈물량 감소 모델 결과들

[1149] [표 7]

[1150]

화합물 번호	눈물량 비율 (시험 화합물 대 비히클)	화합물 번호	눈물량 비율 (시험 화합물 대 비히클)	화합물 번호	눈물량 비율 (시험 화합물 대 비히클)
2	1.40	3	1.20	6	1.58
9	1.16	10	1.89	15	1.29
36	1.23	69	0.76	72	1.06
96	1.35	97	0.95	126	0.97
140	1.48	141	1.34	144	1.18
147	1.03	149	1.26	151	1.40
158	1.40	159	2.11	186	1.05
197	1.18	205	1.12	210	1.43
212	1.43	257	1.16	259	0.94
271	1.17	272	1.14	273	0.80
274	1.07	276	1.21	280	1.32

[1151] **실시예 7 - 인간 포스포디에스테라아제 4(PDE4) 억제**

[1152] *실험 절차*

[1153] 중국 인간 재조합 PDE4A1A, PDE4B1, PDE4C1 및 PDE4D2는 각 숙주 세포(곤충 Sf9 세포, BPS Bioscience)에서 각각 발현된다. 10 μM 시험 화합물 또는 비히클의 사전 배양은 25 ℃에서 15분 동안 Tris-HCl 완충액 pH 7.2에서, 20 ng/ml PDE4A1A 또는 4 ng/ml PDE4B1 또는 8 ng/ml PDE4C1 또는 5 ng/ml PDE4D2 효소와 함께 진행되었다. 100 nM 플루오레세인(FAM) 표지된 cAMP를 또 다른 30분 인큐베이션 기간 동안 첨가하여 효소 반응을 개시하고 IMAP 결합 용액을 첨가하여 종결시켰다. 구체적으로, IMAP는 PDE 활성을 통해 사이클릭 뉴클레오티드로부터 생성된 뉴클레오티드 모노포스페이트 상의 포스페이트 그룹과 복합체를 이룬다. 형성된 복합체의 양은 470 nm/525 nm에서 분광형광 신호를 판독하여 결정된다.

[1154] *데이터*

[1155] PDE4 억제 효과는 하기 표 8에 요약되어 있다. PDE4 억제(10 uM에서 %) 범위: (A)는 ≥ 80% 억제를 의미하고; (B)는 50% ≤ 억제 < 80%를 의미하고; 및 (C)는 <50% 억제를 의미한다.

[1156] 인간 포스포디에스테라아제 4 (hPDE4) 억제

[1157] [표 8]

화합물 번호	10 μM에서 % 억제 범위			
	PDE4A1A	PDE4B1	PDE4C1	PDE4D2
7	C	C	C	C
10	A	A	A	A
11	A	A	A	A
12	A	B	B	B
15	A	A	A	A
33	B	B	C	B
41	A	A	A	A
96	A	A	B	A
97	A	A	A	A
105	A	A	A	A
129	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
144	A	A	A	A
147	A	A	A	A
151	A	A	A	A
192	A	A	A	A
194	A	A	A	A
198	A	A	A	A
205	A	A	A	A

[1158]

210	A	A	A	A
239	C	C	C	C
257	A	A	A	A
287	B	B	C	B
323	C	B	C	C
352	A	A	A	A
355	A	A	A	A
380	A	A	B	A
384	A	A	B	A

[1159]

[1160] **등가물 및 참조에 의한 통합**

[1161] 본 발명은 특히 바람직한 실시양태 및 다양한 대체 실시양태를 참조하여 도시되고 설명되었지만, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부사항에 있어서 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 통상의 기술자는 이해할 것이다.

[1162] 본 명세서의 본문 내에서 인용된 모든 참고 문헌, 발행된 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1

