



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월30일
(11) 등록번호 10-2307037
(24) 등록일자 2021년09월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/40 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) C07D 271/06 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/40 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7011768
(22) 출원일자(국제) 2015년09월28일
심사청구일자 2020년09월23일
(85) 번역문제출일자 2017년04월28일
(65) 공개번호 10-2017-0063898
(43) 공개일자 2017년06월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/052611
(87) 국제공개번호 WO 2016/053855
국제공개일자 2016년04월07일
(30) 우선권주장
62/056,946 2014년09월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20130272962 A1
(뒷면에 계속)
- (73) 특허권자
더 스크립스 리서치 인스티튜트
미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파
인 로드 10550
- (72) 발명자
로버츠 에드워드
미국, 캘리포니아 92028, 폴브룩, 롤링 뷰 레인 1
로센 휴
미국, 캘리포니아 92037, 라호야, 프레스트윅 드
라이브 8579
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인인벤싱크
- 전체 청구항 수 : 총 10 항
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 심폐 장애들의 치료를 위한 스펅고신-1-포스페이트 수용체 조절제들

(57) 요약

본 발명은 고혈압 (악성 고혈압을 포함), 후두염, 심근 경색증, 심장 부정맥, 울혈성 심부전증, 관상동맥 심장 질환, 죽상동맥 경화증, 협심증, 부정맥, 심근병증 (비대성 심근병증을 포함), 심부전, 심장마비, 기관지염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 크루프, 폐기종, 흉막염, 폐 섬유증, 폐렴, 폐 색전증, 폐 고혈압, 중피종, 심실 전도 이상, 완전 심 블록, 성인 호흡 곤란 증후군, 패혈증 증후군, 특발성 폐 섬유증, 피부경화증, 전신성 경화증, 후복막 섬유증, 켈로이드 형성의 방지, 또는 경변증과 같은, 심폐 질환들의 치료를 위해 스펅고신-1-포스페이트 수용체 조절제들로서 효과적인 화합물들을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/47 (2013.01)
C07D 271/06 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)

(72) 발명자

얼바노 마리안젤라

미국, 캘리포니아 92014, 텔 마, 스트랫포드 코트
 425, 아파트 10

구에레로 미구엘 에이.

미국, 캘리포니아 92122, 샌디에이고, 카미노 키오
 스코 8017

(56) 선행기술조사문헌

JP2009519233 A
 JP2010536925 A
 US03916000 A

European J. Organic Chemistry, Vol. 2008, No.
 21, pp. 3623-3626 (2008.07.01.)

J. Am. chemical Society, Vol. 132, No. 38, pp.
 13191-13193 (2010.09.29.)

European J. Orgnic Chemistry, Vol. 2008, No.
 25, pp. 4367-4371 (2007.07.17.)

Organic Letters, Vol. 14 (23), pp. 6046-6049
 (2013.12.06.)

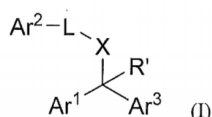
US06028103 A

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 심혈관 및 폐 기관계들 (pulmonary systems) 의 질환, 패혈증 및 전신 경화증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 질환을 앓고 있는 환자의 치료용 조성물 있어서,



여기서,

Ar^1 은 (C1-C4)알킬, 할로, 할로(C1-C4)알킬, OH, 및 (C1-C4)알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 최대 3 개의 치환기들로 선택 가능하게 단일 치환 또는 다중-치환된 페닐이고;

Ar^2 는 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 Ar^2 는 (C1-C4)알킬, 모노하이드록시(C1-C4)알콕시, 할로, 시아노, (C1-C4)알콕시, (C1-C6)알콕시카르보닐(CH₂)₀₋₂, 할로(C1-C4)알킬, OH, 모노하이드록시(C1-C4)알킬, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂, (C1-C4)C(=O)N(R), (5-원자 내지 10-원자) 헤테로사이클릴, (5-원자 내지 10-원자) 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 최대 3 개의 치환기들로 선택 가능하게 치환되고;

Ar^3 은 (C1-C4)알킬, (C2-C4)알케닐, 할로, 할로(C1-C4)알킬, OH, (C1-C4)알콕시, (C1-C6)알콕시카르보닐(CH₂)₀₋₂, 카르복시(CH₂)₀₋₂, 모노하이드록시(C1-C4)알킬, NR₂(CH₂)₀₋₂, (C3-C10)사이클로알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 최대 3 개의 치환기들로 선택 가능하게 치환된 피리딜이고;

R'는 H이고;

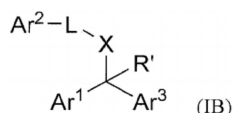
X는 N (R)이고 L은 C(=O)이고; 그리고

R은 H 또는 (C1-C4)알킬인, 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은 화학식 (IB) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

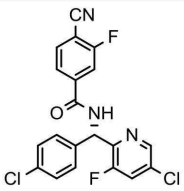
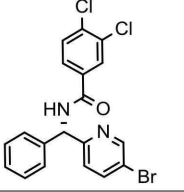
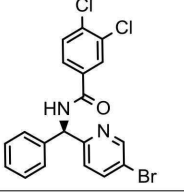
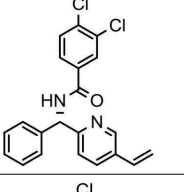
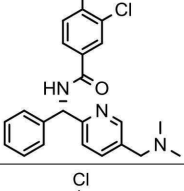
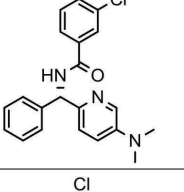
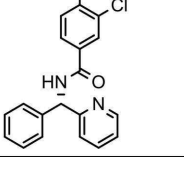


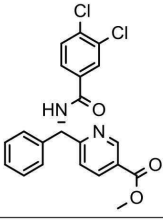
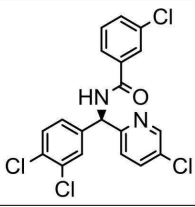
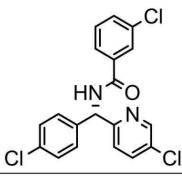
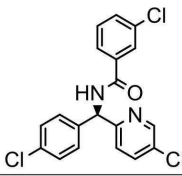
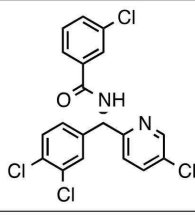
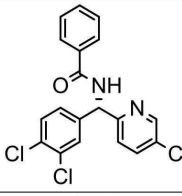
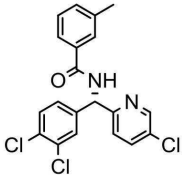
Ar^1 및 Ar^2 는 페닐인, 조성물.

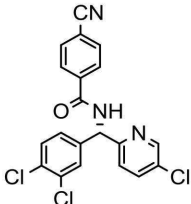
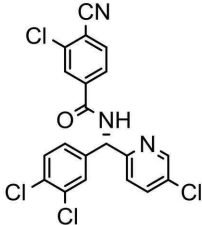
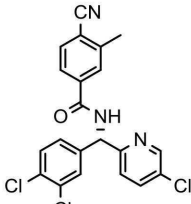
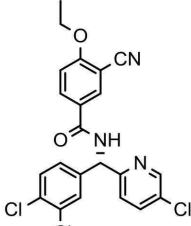
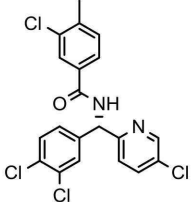
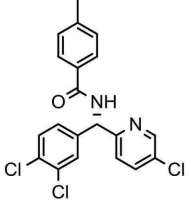
청구항 3

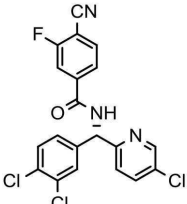
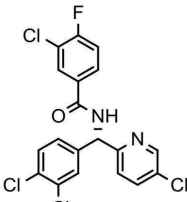
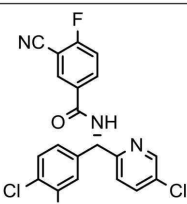
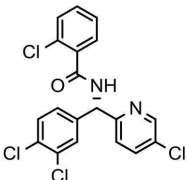
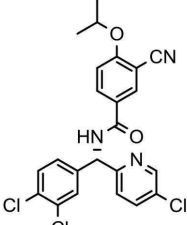
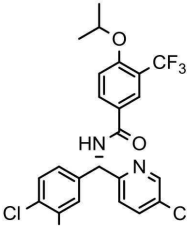
제 1 항에 있어서,

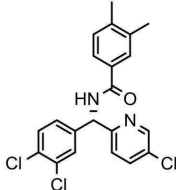
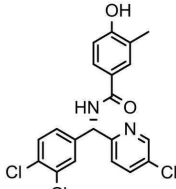
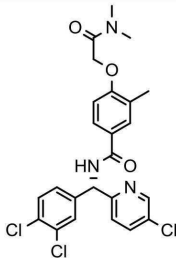
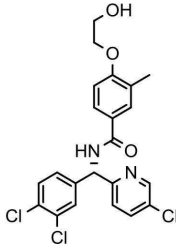
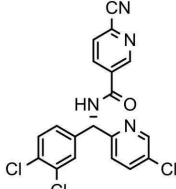
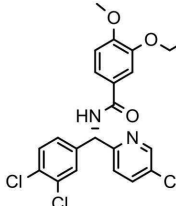
상기 화학식 (I) 의 화합물은 하기 표로부터 선택되는, 조성물.

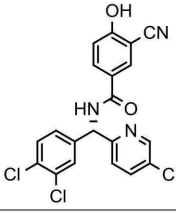
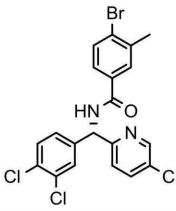
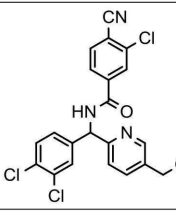
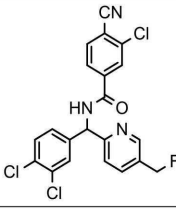
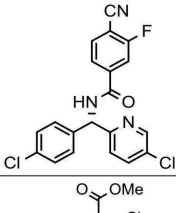
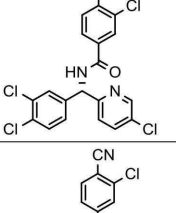
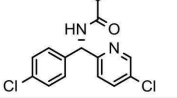
52595	
52331	
52332	
52394 IB	
52396 IB	
52397 IB	
52398 IB	

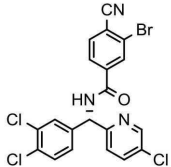
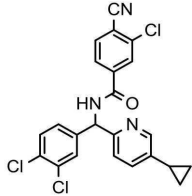
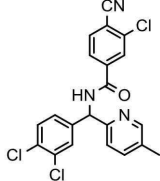
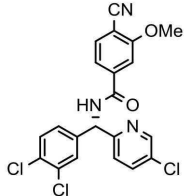
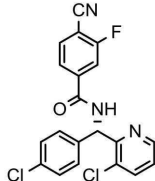
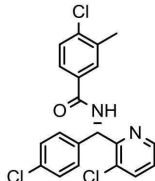
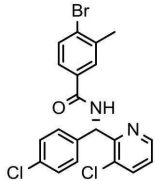
<p>52399 IB</p>	
<p>52433 IB</p>	
<p>52434 IB</p>	
<p>52435 IB</p>	
<p>52442 IB</p>	
<p>52458 IB</p>	
<p>52459 IB</p>	

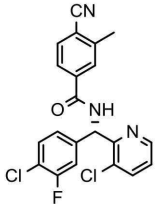
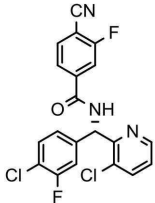
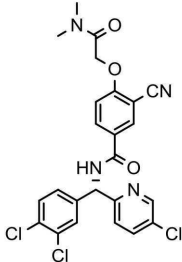
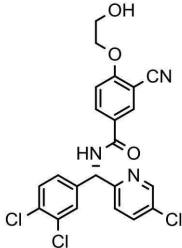
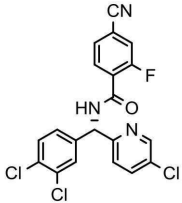
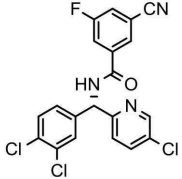
52460 IB	
52464 IB	
52474 IB	
52475 IB	
52483 IB	
52484 IB	

52486 IB	
52487 IB	
52488 IB	
52491 IB	
52504 IB	
52505 IB	

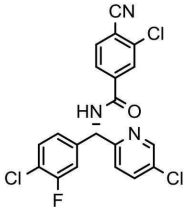
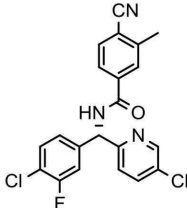
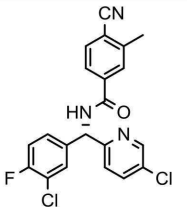
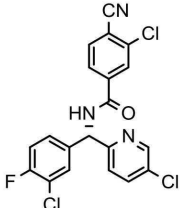
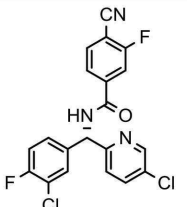
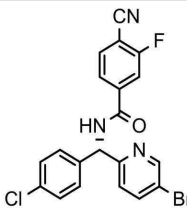
52506 IB	
52507 IB	
52508 IB	
52509 IB	
52511 IC	
52512 IB	

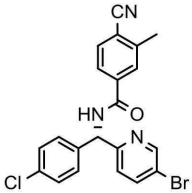
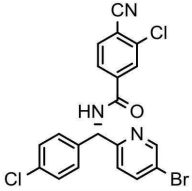
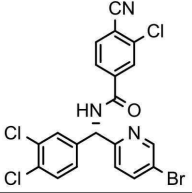
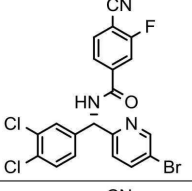
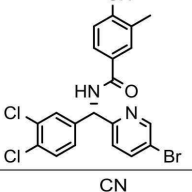
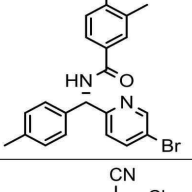
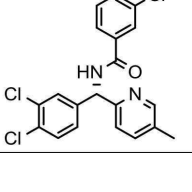
<p>52514 IB</p>	
<p>52520 IB</p>	
<p>52522 IB</p>	
<p>52523 IB</p>	
<p>52524 IB</p>	
<p>52525 IB</p>	
<p>52526 IB</p>	

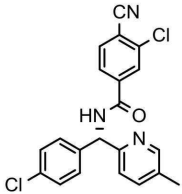
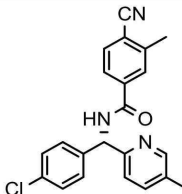
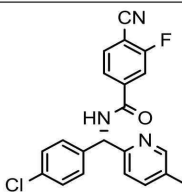
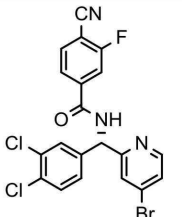
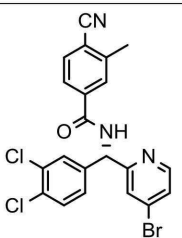
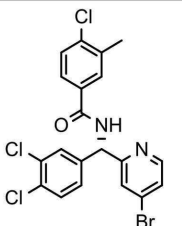
52527 IB	
52528 IB	
52529 IB	
52530 IB	
52543 IB	
52544 IB	
52545 IB	

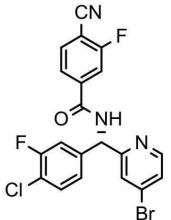
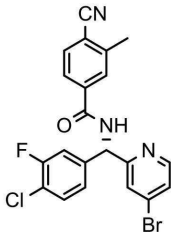
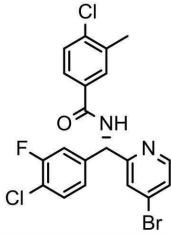
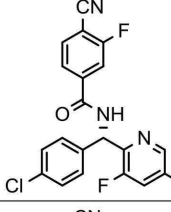
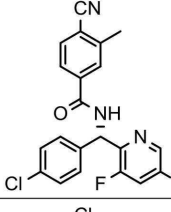
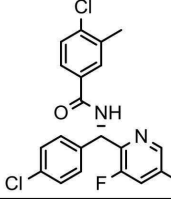
52547 IB	
52548 IB	
52551 IB	
52552 IB	
52555 IB	
52556 IB	

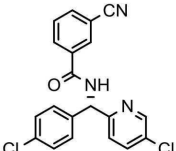
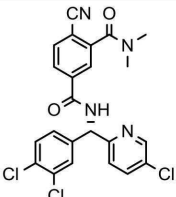

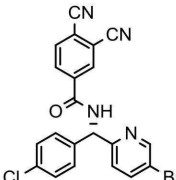
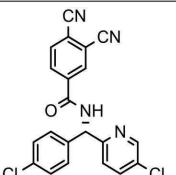
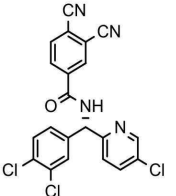
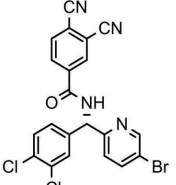
52558 IB	
52559 IB	
52560 IB	
52562 IB	
52563 IB	
52564 IB	
52571 IB	

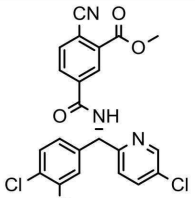
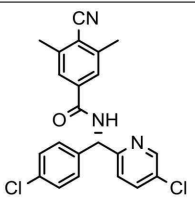
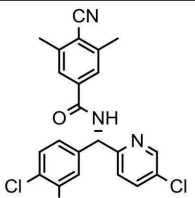
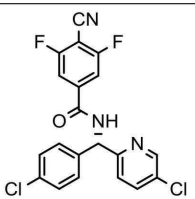
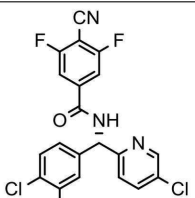
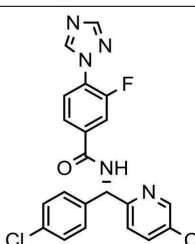
52572 IB	
52573 IB	
52574 IB	
52575 IB	
52576 IB	
52577 IB	

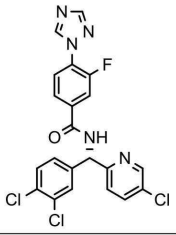
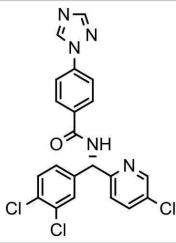
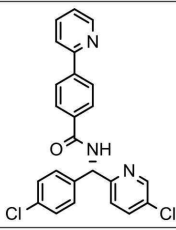
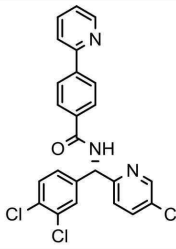
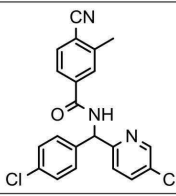
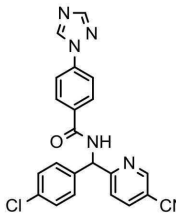
52578 IB	
52579 IB	
52580 IB	
52581 IB	
52582 IB	
52583 IB	
52584 IB	

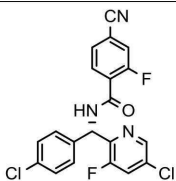
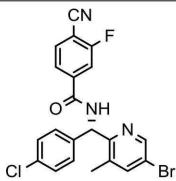
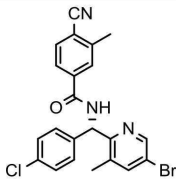
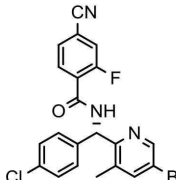
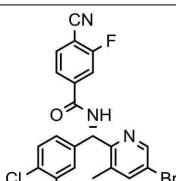
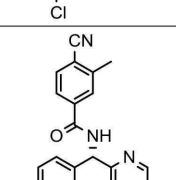
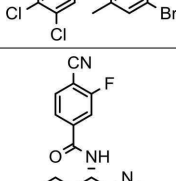
52585 IB	
52586 IB	
52587 IB	
52589 IB	
52590 IB	
52591 IB	

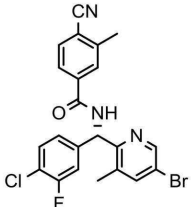
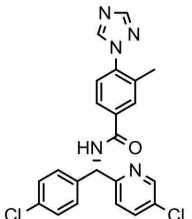
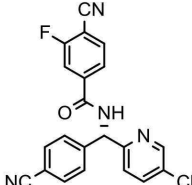
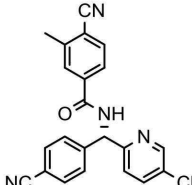
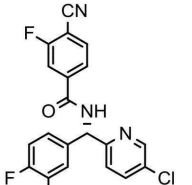
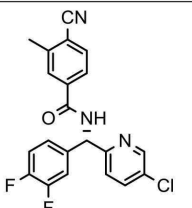
<p>52592 IB</p>	
<p>52593 IB</p>	
<p>52594 IB</p>	
<p>52595 IB</p>	
<p>52596 IB</p>	
<p>52597 IB</p>	

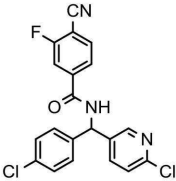
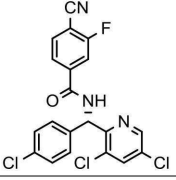
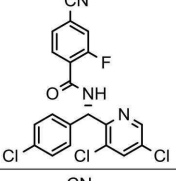
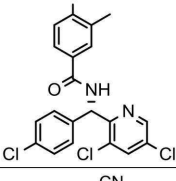
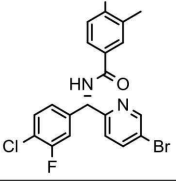
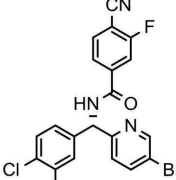
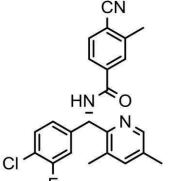
52598 IB	
52599 IB	
52600 IB	
52601 IB	
52602 IB	
52603 IB	
52604 IB	

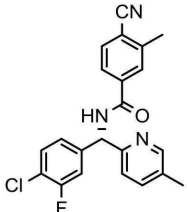
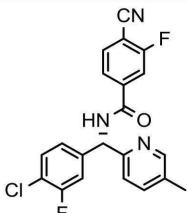
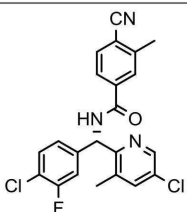
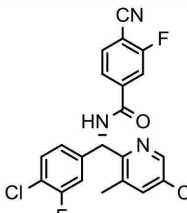
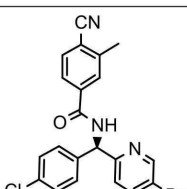
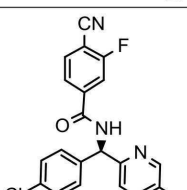
52605 IB	
52606 IB	
52607 IB	
52608 IB	
52609 IB	
52614 IB	

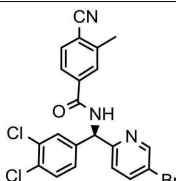
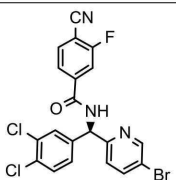
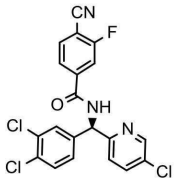
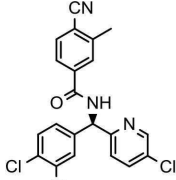
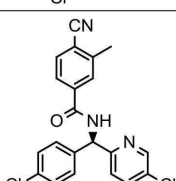
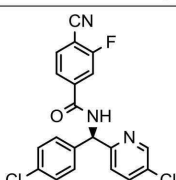
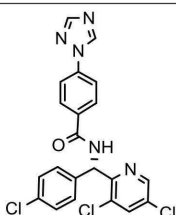
<p>52616 IB</p>	
<p>52617 IB</p>	
<p>52618 IB</p>	
<p>52619 IB</p>	
<p>52620 IB</p>	
<p>52621 IB</p>	

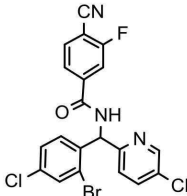
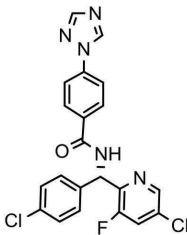
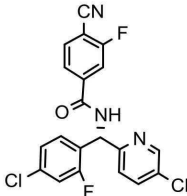
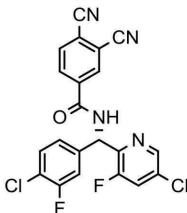
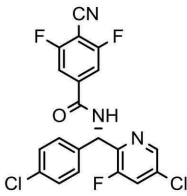
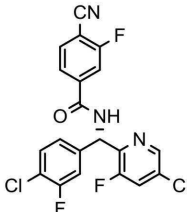
52627 IB	
52628 IB	
52629 IB	
52630 IB	
52631 IB	
52632 IB	
52633 IB	

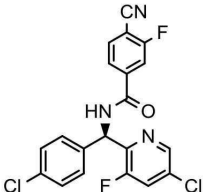
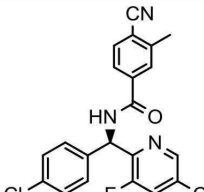
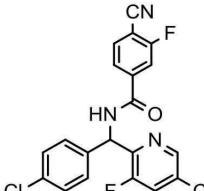
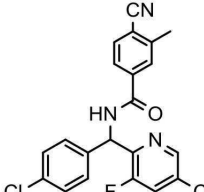
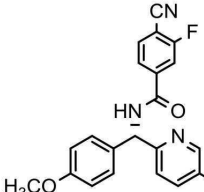
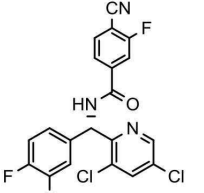
52634 IB	
52637 IB	
52649 IB	
52650 IB	
52651 IB	
52652 IB	

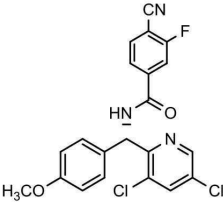
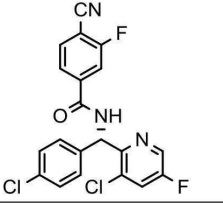
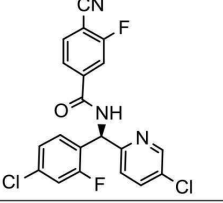
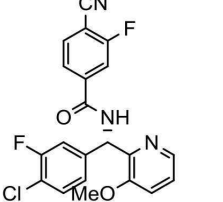
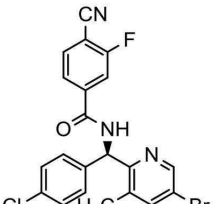
52653 IB	
52664 IB	
52665 IB	
52666 IB	
52670 IB	
52671 IB	
52672 IB	

52673 IB	
52674 IB	
52677 IB	
52678 IB	
52683 IB	
52684 IB	

52685 IB	
52686 IB	
52705 IB	
52706 IB	
52707 IB	
52708 IB	
52709 IB	

<p>52710 IB</p>	
<p>52711 IB</p>	
<p>52715 IB</p>	
<p>52716 IB</p>	
<p>52717 IB</p>	
<p>52718 IB</p>	

52721 IB	
52722 IB	
52723 IB	
52724 IB	
52725 IB	
52727 IB	

52729 IB	
52731 IB	
52735 IB	
52740 IB	
52744 IB	

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환인, 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 관상 죽상동맥 경화증인, 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 기관지 수축, 폐 섬유증, 관상 동맥 협착, 수지상 세포들에 의한 사이토카인 증폭, 또는 파종성 혈관내 응고증의 발생을 특징으로 하는 임상 증후군을 포함하는, 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 질환은 패혈증이고,

상기 질환은 인플루엔자 (influenza) 감염에 의한 염증을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 심혈관 질환, 고혈압, 후두염, 심근 경색증, 심장 부정맥, 울혈성 심부전증, 관상동맥 심장 질환, 죽상동맥 경화증, 협심증, 부정맥, 심근병증, 심부전, 심장마비, 기관지염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 크루프 (croup), 폐기종, 흉막염, 폐 섬유증, 폐렴, 폐 색전증, 폐 고혈압, 중피종, 심실 전도 이상, 완전 심 블록 (complete heart block), 성인 호흡 곤란 증후군, 패혈증 증후군, 및 특발성 폐 섬유증으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 악성 고혈압인, 조성물.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

상기 질환은 심혈관 및 폐 기관계들의 질환이고,

상기 질환은 비대성 심근병증인, 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001]

스핑고신-1-포스페이트 수용체들 (S1PRs: sphingosine-1-phosphate receptors) 의 아형 (subtype) 3 형의 길항 작용은 천식, 만성 폐쇄성 폐질환들에 대한 치료적 효용뿐만 아니라, 수용체 발현 및 유전자 결실의 약리학적 길항작용 효과들에 기초한 추가적인 치료적 효용을 갖는 것으로 제안된다. 스핑고신-1-포스페이트 (S1P) 에 대한 5 개의 높은 친화성 G-프로틴 (protein) 결합된 수용체들이 확인되었고 (1) S1PR₁의 결정구조가 해석되었다 (2). 이러한 수용체들의 클러스터 (cluster) 는, 비-선택적 S1PR 작용제 (agonist) 핑골리모드 (fingolimod) 가 림프구 기능을 변화시킴으로써 재발-완화 (relapsing-remitting) 다발성 경화증의 치료를 위한 효과적인 경구 요법이기 때문에, 중요하다. 공간 분포, 결합 (coupling) 및 기능이 다른 다양한 S1P 수용체 아형들은 단독으로 또는 조합으로, 동맥의 중막의 배아 형성, 혈압 조절 및 심장기능에서 복잡한 역할들을 수행할 수 있다. 인간에게서 FTY720 (핑골리모드) 는 상당한 동성 서맥 (sinus bradycardia), 심블록 (heart block) 및 QTc 간격의 연장과 관련이 있다 (3, 4). 동성 서맥의 아트로핀 전환 (Atropine reversal) (5) 및, 인간에서의 S1PR₁-선택적 작용제 (6) 뿐만 아니라 설치류에서의 S1PR₁-선택적 작용제 (7) 를 사용한 동성 서맥의 논증은 동방-결절 (SA: sino-atrial) 효과들이 있음을 시사했고 심실 전도의 변화들로 인한, 이러한 이벤트들은 명확하게 규제된다. S1PR₃가 결핍된 마우스들은, 폐 및 심장 섬유증 (8-10), 심장 부정맥 (11) 을 포함하는 S1PR₃ 작용제들에 의해 생성된 다양한 약리학적 효과들에 대한 내성이 있을 뿐만 아니라 사이토카인 폭풍 (cytokine storm) 및

패혈증 증후군과 같은 복잡한 병리학에 내성이 있다.

[0002] 패혈증 증후군은 감염의 결과이고, 통제되지 않은 전신성 염증 상태를 특징으로 하며, 미국에서 연간 약 200,000 명의 사람들이 사망한다 (12, 13). 글로벌 추정치들 (global estimates) 에 따르면, 패혈증의 발병률은 100,000 명당 140 건 내지 240 건들의 범위로 추정되며, 치사율은 30 %로 높다. 순환 허탈 (circulatory collapse) 및 종말-기관 기능부전들 (end-organ failures) 과 관련이 있을 경우, 치사율은 50 % 내지 80 %의 범위로 유지된다 (14, 15). 1979-2000 역학 패혈증 연구는 미국에서 연간 170억의 패혈증 치료 비용을 추정하였고 (16), 오늘날 건강관리 비용의 증가로 인해, 이 값은 보다 높아질 것이다. 패혈증에 대한 조기 개입 및 현대적 지원 치료 사례들은 전반적인 패혈증 생존률이 37 % 내지 30 %로 약간 증가하였지만 (17-21), 이러한 건강관리 부담에 맞서도록 새로운 치료적 전략들의 개발을 요구하는, 명백히 여전히 충족되지 않은 의학적 필요들이 있다.

[0003] 병원체 부담을 변경하기 위한 조치들, 및 집중적인 지원 치료에도 불구하고, 패혈증 증후군은, 친-염증성 사이토카인들 (pro-inflammatory cytokines) 과 숙주 보호에 필수적인 염증 요소들 사이의 불균형이 반영된, 높은 질환률, 사망률 및 상당한 비용 부담을 갖고 있다 (22). 전신성 염증을 조절하는 주요 요소들에 대한 특징을 정의하는 최근 연구는, 동물 모델들에서 유전적으로 검증된 치료적 개입을 위한, 새로운 화학적으로 다루기 쉬운 표적들을 정의했다. 우리의 최근 연구는, 숙주 반응들 및 사이토카인 폭풍을 파기하지 않는 둔화 (blunting) 가, 항 바이러스 면역 반응들의 절제 동안에 면역 병리학에 대한 중요한 보호를 제공한다는 것을 입증하였다 (23-25). 박테리아 감염들에서 우리는, 수용체의 유전적 결실 (26), 뿐만 아니라 조기 선택적, 중성 길항제들 (antagonists) 의 사용에 의해 수지상 세포들 (DC: dendritic cells) 상에 S1PR₃를 통한 S1P 신호 전달이, 전신성 염증 및 패혈증의 엄격한 모델, 즉, LPS-유도된 염증 및 맹장 결찰 천자 (CLP: cecal ligation puncture) 모델들에서의 치사율을 악화시킨다는 것을 입증하였다.

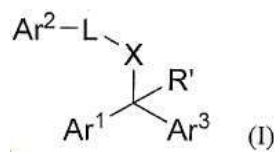
[0004] 패혈증 증후군은, 항균 요법들 및 집중 지원 치료를 넘어서는, 효과적인 치료 옵션들이 존재하지 않기에, 상당한 충족되지 않은 의학적 필요가 있다. 이러한 의학적 과제 뒤에는, 종말-기관 기능부전의 마지막 공통 경로들에서 합쳐지는, 복잡한, 복잡한 병리학적 종말점들이 놓여있고, 환자 아집단들 (subsets) 의 잠재적 식별들은 진행중인 연구이다. 그렇더라도, 공유된 임계 경로에 대한 새로운 기계론적 통찰력과 결합된, 충족되지 않은 의학적 필요의 중요성은, 메카니즘-기반 개입들에 대한 새로운 기회를 제공한다. 심각한 패혈증의 특징적인 병리학적 증상들은 심한 염증, 조절장애 (dysregulate) 응고, 조직 미세혈관 부종, 심혈관 허탈, 신장 기능장애 및 궁극적으로 사망을 포함한다. 추가적 장-기간 결과는 폐의 섬유증이다. 이러한 증상들은 주로 병원체의 침입에 반응하는 숙주의 면역 시스템의 고-활성화가 원인이다 (27, 28). 숙주의 면역 과다 활성화의 시작 및 진행을 조절하는 요인(들)을 이해하는 것은 패혈증에 대한 새로운 효과적인 요법들의 설계와 관련이 있다. 다양한 증거들은, 생리학 및 질환에서 면역 세포 수송 및 심혈관 기능을 조절하는 데 있어서 S1PR들의 중요한 역할들을 지지한다 (29, 30). S1P는, 세라마이드 (ceramide) 경로에서 유래한 순환성 생리활성 리소포스포리피드 (lysophospholipid) 이고 (도 1), S1PR₁₋₅로 지칭되는, 5 개의 밀접하게 연관된 G-프로틴 결합된 수용체들에 바인딩하여 (bind) 활성화시킨다. 흥미롭게도, 다발성 경화증 (MS), 관상 죽상 동맥 경화증 및 루푸스 (lupus) 와 같은, 활성 염증성 성분을 갖는, 인간 질환들은 혈장 또는 국소 S1P의 레벨을 상승시킨다 (31-34). 패혈증의 경우, 심지어 질환 대상자들에서 주요 S1P 캐리어 (carrier) 리포프로틴 (lipoprotein), 아포프로틴 M (apoprotein M) 의 혈장 상승이 존재하고, 현재 나쁜 예후 (poor prognosis) 에 대한 위험 요인이 존재한다 (35, 36). 따라서, S1P 신호 전달 톤 (tone) 이 패혈증에서 결과적으로 변형될 확률이 크다. 패혈증의 내피 성분의 의도된 표적인, 자이그리스 (Xigris) 의 중단 때문에 (37), 면역억제 (immunosuppressive) 코르티코스테로이드 (corticosteroidal) 요법이 패혈증에서 발생하는 부신기능부전으로 인한 논란이 있을 수 있기 때문에 (38, 39), 패혈증과 맞설 수 있는 무기가 제한된다. DC들, 혈관 평활근, 관상 동맥 평활근 및 기관지 평활근에 대한, 전신성 선택적 소 분자 길항제, S1PR₃의 억제제, 기관지 수축, 폐 섬유증, 관상 동맥 협착, 수지상 세포들에 의한 사이토카인 증폭을 특징으로 하는 다중 임상 증후군들에서 치료 결과의 개선뿐만 아니라, S1PR₃ 신호 전달이 친염증 신호, 섬유증 및 나쁜 패혈증 결과에 기여한다는 것을 제시하는 데이터에 기초한, 파종성 혈관내 응고증의 발생에 기여할 수 있다.

[0005] 이전 발견들은 (S1PR₃ 녹아웃들 (knockouts) 로부터 이르게 되는) S1PR₃ 결핍 DC들이, 90 % 치사량 (LD90) 의 LPS가 투여된 마우스들 또는 다균성 패혈증의 맹장 결찰 천자 (CLP) 모델 마우스들의 생존율을 현저하게 향상시킨 것으로 나타낸다 (26). 가장 중요하게, 이 연구는 혈액에서 B-림프구들 및 T-림프구들을 격리하고 (40), 국소성 염증의 동물 모델들에서 염증을 완화시키는데 유용한 (41), 선택적 S1P₁ 작용제인, AUY954로 치료하는 것

을 지적하였고, 같은 연구에서 어떠한 보호도 추론하지 않았다. 유사한 전달 방법들을 사용하는 또 다른 보고서는 DC들에서의 S1PR₃ 결핍이 신 허혈/재관류 연구들에서 친염증성 매개체들을 현저하게 둔화시키고 마우스들에서 신장 면역 병리학을 낮추는 것만을 제시하였다 (42). 흥미롭게도, 저자들은 신 허혈/재관류에서의 S1PR₃ 결핍의 이점의 하류 매개체로서의 IL-4 신호 전달을 추가로 암시한다. 더 나아가, 골수 유래 DC들 (BMDC: bone marrow derived DCs) 에서 S1PR₃의 siRNA 킥다운 (knockdown) 은 트랜스웰 (transwell) DC 이동 (migration), 및 장간막 림프절로의 이동을 크게 감소시켰고 (43), S1PR₃가 DC 이동에 직접적으로 관련되어 있음을 시사한다. 전반적으로, 사용 가능한 증거는, 전신성 S1PR₃ 길항제와 함께 제안된, S1PR₃ DC 신호전달을 하향-조절하는 것이, 패혈증 증후군에서 새로운 치료적 기회를 개시할 수도 있음을 강하게 시사한다. 이러한 데이터는 S1PR₃ 길항제가 패혈증 치료의 조기 관리 동안 가치가 있을 수도 있음을 강하게 시사하며, 생존 향상을 위한 잠재성을 갖는 치료적 범위 (therapeutic window) 로서 특징지어진다 (44, 45).

발명의 내용

다양한 실시예들에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물로서,



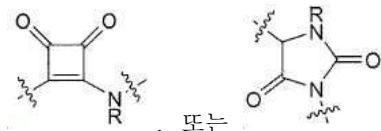
Ar¹, Ar², 및 Ar³ 각각은 독립적으로 선택된 (C6-C10)아릴 고리 (aryl ring) 시스템 또는 5-원자 (membered) 내지 10-원자 헤테로아릴 (heteroaryl) 고리 시스템이고, Ar¹, Ar², 또는 Ar³의 모든 (any) 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템은 선택적으로 사이클로알킬 (cycloalkyl) 또는 헤테로사이클릴 (heterocyclyl) 고리와 축합되고; Ar¹, Ar², 또는 Ar³의 모든 아릴 또는 헤테로아릴 각각은 선택적으로 독립적으로, (C1-C4)알킬, (C2-C4)알케닐 (alkenyl), 할로 (halo), 할로(C1-C4)알킬, OH, 모노하이드록시(C1-C4)알킬, 디하이드록시(C2-C4)알킬, 모노하이드록시(C1-C4)알콕시 (alkoxy), 디하이드록시(C2-C4)알콕시, (C1-C4)알콕시, (C2-C6)아실 (acyl), (C1-C6)알콕시카르보닐(CH₂)₀₋₂, 카르복실릭(CH₂)₀₋₂, 옥소 (oxo), 시아노 (cyano), NR₂(CH₂)₀₋₂, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂, (C1-C4)C(=O)N(R), (C1-C4)OC(=O)N(R), C=NOR, (C3-C10)사이클로알킬, (5-원자 내지 10-원자) 헤테로사이클릴, (C6-C10)아릴, 및 (5-원자 내지 10-원자) 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환기들로 단일-치환 또는 3 개 이하의 다중-치환되고; Ar¹, Ar², 또는 Ar³의 모든 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 치환기는 그 자체가 선택적으로, (C1-C4)알킬, (C2-C4)알케닐, 할로, 할로(C1-C4)알킬, OH, 모노하이드록시(C1-C4)알킬, 디하이드록시(C2-C4)알킬, 모노하이드록시(C1-C4)알콕시, 디하이드록시(C2-C4)알콕시, (C1-C4)알콕시, (C2-C6)아실, (C1-C6)알콕시카르보닐(CH₂)₀₋₂, 카르복실릭(CH₂)₀₋₂, 옥소, 시아노, NR₂(CH₂)₀₋₂, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂, NR₂C(=O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂, (C1-C4)C(=O)N(R), (C1-C4)OC(=O)N(R), 및 C=NOR으로 구성된 그룹으로부터 선택된 3 개 이하의 이차 치환기들로 치환되고;

R 각각은 독립적으로 H, (C1-C4)알킬, 하이드록시(C2-C4)알킬, 시아노, 또는 ((C1-C4)알킬-O)₁₋₂(C1-C4)알킬, 또는 2 개의 R 기들이 모두 결합된 원자와 함께 고리를 형성할 수 있고;

R' 각각은 독립적으로 H, (C1-C4)알킬, 하이드록시(C2-C4)알킬, (CH₂)₀₋₂C(=O)O(C1-C4)알킬, 또는 (C3-C6)사이클로알킬이고;

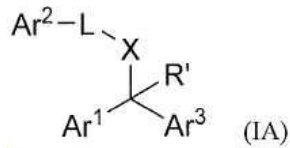
X는 본딩 (bond), (CH₂)₁₋₂, (CH₂)₀₋₂N(R)(CH₂)₀₋₂, (CH₂)₀₋₂O(CH₂)₀₋₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(=O)(CH₂)₀₋₂, (CH₂)₀₋₂C(=O)N(R)(CH₂)₀₋₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(=O)O(CH₂)₀₋₂, 또는 (CH₂)₀₋₂OC(=O)N(R)(CH₂)₀₋₂ 이고;

L은 본딩, NR, C(=O), SO₂, C(=NR), C(=O)CR₂, C(=O)CH(N(R))C(=O)(C1-C4) 알킬, C(=O)CH(N(R))C(=O)O(C1-C4) 알킬, C(=O)CH(NR₂), C(=O)CR(할로)이고, 또는



[0013] , 또는 이고, 물결 라인들은 본딩 지점들, 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염을 나타내는, 화학식 (I) 의 화합물을 제공한다.

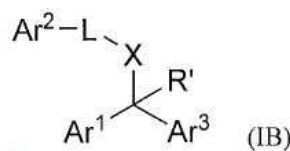
[0014] 예를 들어, 상기 화합물은,



[0015]

[0016] Ar^1 , Ar^2 , 및 Ar^3 각각은 독립적으로 선택된 아릴이고; X, L, R 및 R'는 본 명세서에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IA) 의 화합물일 수 있다.

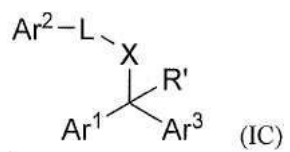
[0017] 예를 들어, 상기 화합물은,



[0018]

[0019] Ar^1 및 Ar^2 은 독립적으로 선택된 아릴이고 Ar^3 은 헤테로아릴이고; X, L, R 및 R'는 본 명세서에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IB) 의 화합물일 수 있다.

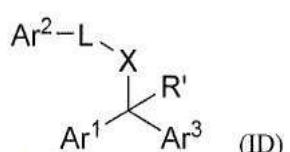
[0020] 예를 들어, 상기 화합물은,



[0021]

[0022] Ar^1 은 아릴이고, Ar^2 및 Ar^3 은 독립적으로 선택된 헤테로아릴이고; X, L, R 및 R'는 본 명세서에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IC) 의 화합물일 수 있다.

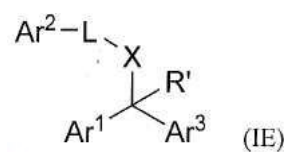
[0023] 예를 들어, 상기 화합물은,



[0024]

[0025] Ar^1 및 Ar^3 은 독립적으로 선택된 아릴이고, Ar^2 는 헤테로아릴이고; X, L, R 및 R'는 본 명세서에서 규정된 바와 같은, 화학식 (ID) 의 화합물일 수 있다.

[0026] 예를 들어, 상기 화합물은,



[0027]

[0028] Ar^1 및 Ar^3 은 독립적으로 선택된 헤테로아릴이고, Ar^2 는 아릴이고; X, L, R 및 R'는 본 명세서에서 규정된 바와 같은, 화학식 (IE) 의 화합물일 수 있다.

[0029] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 약학적으로 허용가능한 첨가제

를 제공한다.

[0030] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 추가로, 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 심폐 질환으로 고통 받는 환자의 심폐 질환의 치료 방법을 제공한다. 예를 들어, 상기 질환은 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환 일 수 있고; 또는, 상기 질환은 폐혈증을 포함할 수 있고; 또는, 상기 질환이 관상 죽상동맥 경화증인, 질환이다. 다양한 실시예들에서, 본 발명은, 기관지 수축, 폐 섬유증, 관상 동맥 협착, 수지상 세포들에 의한 사이토카인 증폭, 또는 과중성 혈관내 응고증의 발생을 특징으로 하는 임상 증후군을 포함하는 질환에 대한 치료방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 질환에 대한 치료 방법으로서, 상기 질환은 인플루엔자 감염에 의한 염증을 포함하고, 또는 상기 질환은 심혈관 질환, 고혈압 (악성 고혈압을 포함), 후두염, 심근 경색증, 심장 부정맥, 울혈성 심부전증, 관상동맥 심장 질환, 죽상동맥 경화증, 협심증, 부정맥, 심근병증 (비대성 심근병증을 포함), 심부전, 심장마비, 기관지염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 크루프 (croup), 폐기종, 흉막염, 폐 섬유증, 폐렴, 폐 색전증, 폐 고혈압, 중피종, 심실 전도 이상, 완전 심 블록 (complete heart block), 성인 호흡 곤란 증후군, 폐혈증 증후군, 특발성 폐 섬유증, 피부경화증, 전신성 경화증, 후복막 섬유증, 켈로이드 (keloid) 형성의 방지, 또는 경변증인, 상기 질환으로 고통 받는 환자에 대한 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0031] 이에 따라, 본 발명은, 다양한 실시예들에서, 임의의 상기-열거된 의학적 상태들의 치료를 위한, 약학적 조성물과 같은, 본 발명의 화합물의 용법을 포함하는, 의학적 용법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 정의들

[0033] 명세서 및 첨부된 청구항들에 사용된 바와 같이, 단수 형태들 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수형 대상들을 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 용어 "약 (about)"은, 수치 또는 범위를 언급할 때, 예를 들어, 규정된 값 또는 범위의 규정된 한계의 10 % 내, 또는 5 % 내에서, 그 값 또는 범위에서 변동 정도를 허락한다.

[0035] 용어 "질환 (disease)" 또는 "장애 (disorder)" 또는 "나쁜 상태 (malcondition)"는 상호교환적으로 사용되고, 예를 들어, 본 발명의 합성 리간드의 유효량 또는 농도를 사용하여, 스펅고신-1-포스페이트 수용체에 작용함으로써 치료적으로 유의한 효과를 달성할 수 있도록, 질환 또는 나쁜 상태 또는 그의 증상들에 수반되는 생화학적 매커니즘들에서, 스펅고신-1-포스페이트 수용체가 역할을 하는 질환들 또는 상태들을 지칭하는데 사용된다. 스펅고신-1-포스페이트 수용체에 대한 "작용 (acting on)", 또는 스펅고신-1-포스페이트 수용체를 "조절 (modulating)" 하는 것은, 스펅고신-1-포스페이트 수용체에 바인딩하는 것 그리고/또는 스펅고신-1-포스페이트 수용체의 생리활성을 억제하는 것 그리고/또는 인 비보 (*in vivo*) 스펅고신-1-포스페이트-수용체의 생리활성을 알로스테릭적으로 (allosterically) 조절하는 것을 포함할 수 있다.

[0036] 장애로부터 고통 받는 개인에 대한 요법을 기술하는데 사용될 때 "유효량 (effective amount)"이란 표현은, 스펅고신-1-포스페이트 수용체가 장애에 수반되는 개인의 조직들에서 스펅고신-1-포스페이트 수용체를 억제하거나 그렇지 않으면 스펅고신-1-포스페이트 수용체에 작용하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양 또는 농도를 지칭하고, 이러한 억제 또는 다른 작용은 유의한 치료적 효과를 생산하기에 충분한 정도까지 발생한다.

[0037] 본 명세서의 의미 내에서 "치료하는 (treating)" 또는 "치료 (treatment)"는 장애 또는 질환과 관련된 증상들의 완화, 또는 추가 진행 또는 이러한 증상들의 악화의 억제, 또는 질환 또는 장애의 예방 (prophylaxis) 또는 방지 (prevention), 또는 질환 또는 장애의 치유하는 것을 지칭한다. 유사하게, 본 명세서에서 사용된, 본 발명의 화합물의 "유효량" 또는 "치료적으로 유효량"은, 장애 또는 상태와 관련된 증상들을 전체 또는 부분적으로 완화하는, 또는 이러한 증상들의 추가 진행 또는 악화를 중단하거나 지연시키는, 또는 방지하거나, 또는 장애 또는 상태에 대한 예방을 제공하는, 화합물의 양을 지칭한다. 특히, "치료적으로 유효량"은 요망되는 치료적 결과를 달성하도록, 필요한 투여량들 (dosages) 및 기간들 동안 효과적인 양을 지칭한다. 치료적으로 유효량은 또한, 본 발명의 화합물들의 임의의 독성 또는 유해한 효과들이 치료적으로 유의한 효과들보다 큰 것이다.

[0038] 다양한 실시예들의 기술들이 용어 "포함하는 (comprising)"을 사용하면, 당업자는 몇몇 특정한 예들에서, 실시예가 "본질적으로 구성된 (consisting essentially of)" 또는 "구성된 (consisting of)"의 용어를 사용하여 대안적으로 기술될 수 있다는 것을 이해할 것이라는 것이 더 이해되어야 한다.

[0039] "화학적으로 실현 가능한 (chemically feasible)"이란 일반적으로 이해되는 유기 구조의 규칙들을 위반하지 않

는 본딩 배열 또는 화합물로 의미된다; 예를 들어, 특정 상황들에 포함될 청구범위의 정의 내의 구조, 예를 들어, 자연에서 존재하지 않는 5 가 (pentavalent) 의 탄소 원자는, 청구범위 내에 있지 않은 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에 개시된 구조들은, 모든 이들의 실시예들에서, 오직 "화학적으로 실현 가능한" 구조들을 포함하도록 유도되고, 화학적으로 실현 가능하지 않은 임의의 열거된 구조들, 예를 들어, 가변 원자들 또는 기들로 도식된 구조는 본 명세서에서 개시되거나 청구되도록 의도되지 않는다.

[0040] 치환기가 특정된 아이덴티티 (identity) 의 원자 또는 원자들, 또는 "본딩 (a bond)"로 특정될 때, 배열은 치환기가 특정된 치환기와 바로 옆에 인접한 기들이 화학적으로 실현 가능한 본딩 배열로 서로 직접 연결되는 "본딩"일 때로 지칭된다.

[0041] 특정 입체화학 (stereochemistry) 또는 이성질체의 (isomeric) 형태가 구체적으로 나타나지 않는 한, 모든 단일 거울상이성질체 (enantiomer), 부분입체이성질체 (diastereomeric) 및 라세믹 (racemic) 형태들의 구조가 의도된다. 몇몇의 사례에서, 각각의 입체이성질체 (stereoisomer) 가 구체적으로 청구된 화합물들 중에 기재되어 있지만, 입체화학적 지정 (designation) 은 대안적인 이성질체의 형태들이 덜 바람직하고, 요망되지 않거나, 또는 청구되지 않는다는 것을 의미하지 않는다. 본 발명에서 사용되는 화합물들은, 상기 서술들에서 명백한 바와 같이 임의의 농축도로, 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 농축되거나 분해된 광학 이성질체들을 포함할 수 있다. 각각의 광학 이성질체들뿐만 아니라, 라세믹 및 부분입체이성질체 혼합물들은 모두 이들의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너들 (partners) 이 실질적으로 없도록 분리되거나 합성될 수 있고, 이들은 모두 본 발명의 범위 내에 있다.

[0042] 본 명세서에서 사용된, 용어들 "안정한 (stable) 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 분리하여 생존하기에 충분하게 견고하고, 효능있는 치료적 제제로 제형화된 화합물을 나타내는 것으로 여겨진다. 안정한 화합물들만이 본 명세서에서 고려된다.

[0043] 기가 언급될 때, 상기 기는 2 이상의 분자 구조, 예를 들어, 카르복사마이드 (carboxamide) 기 $C(=O)NR$ 를 야기하는 구조 내에서 2 이상의 배향으로 존재할 수 있고, 그 문맥이 분자 구조 내 기의 배향을 명확하게 제한하지 않는 한, 상기 기는, 임의의 가능한 배향, 예를 들어, $X-C(=O)N(R)-Y$ 또는 $X-N(R)C(=O)-Y$ 로 존재할 수 있는 것으로 이해된다.

[0044] 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기들과 같은 치환된 고리 기들은, 또한 수소 원자에 대한 본딩이 탄소 원자에 대한 본딩, 또는 상기 규정된 바와 같은 치환기들로 치환된, 고리들 및 축합된 고리 시스템들을 포함한다. 그러므로, 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기들은 또한 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기들, 또는 상기 나열된 치환기들 또는 당업자에게 공지된 다른 치환기들로 치환될 수 있다.

[0045] 본 명세서에서 용어로서 사용된 "고리 시스템들 (ring systems)"은 한 개, 2 개, 세 개 이상의 고리들을 포함하는 모이어티 (moiety) 로 의미되고, 이는 비-고리 기들 또는 다른 고리 시스템들로 치환될 수 있고, 양자는 전체적으로 포화, 부분적으로 불포화, 전체적으로 불포화될 수 있고, 또는 방향족일 수 있고, 고리 시스템이 2 이상의 고리를 포함할 때, 상기 고리들은 축합되고, 브리징 (bridging), 또는 스피로사이클릭 (spirocyclic) 할 수 있다.

[0046] 고리 시스템들은 상기 기술된 바와 같은 치환기로, 단일-치환 또는 독립적으로 다중-치환될 수 있다. "스피로사이클릭"은 구조의 분류로서, 2 개의 고리들이 당업계에 잘 공지된, 단일 사면체 (tetrahedral) 탄소 원자에서 축합된, 구조의 분류를 의미한다.

[0047] 하나 이상의 치환기들을 포함하는, 본 명세서에서 기술된 임의의 기들에 관해서, 물론, 이러한 기들은 입체적으로 비실현적인 (sterically impractical) 그리고/또는 합성적으로 비-실현가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴들을 포함하지 않는 것으로 이해된다. 게다가, 개시된 주제의 화합물들은, 이들 화합물들의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체들을 포함한다.

[0048] 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 등의 기 내에 탄소 원자들의 수가 범위로 특정될 때, 탄소 원자들의 수를 나타내는 개별 진정수 각각이 의도된다. 예를 들어, (C_1-C_4) 알킬 기의 기재는 알킬기가, 메틸 (methyl), 에틸 (ethyl), 프로필 (propyl), 아이소프로필 (isopropyl), 세크-부틸 (sec-butyl), 아이소부틸 (isobutyl), 또는 터트-부틸 (tert-butyl) 의 임의의 것일 수 있음을 나타낸다. 탄소 원자들의 수의 사양 (specification) 은 정수가 되어야 하는 것으로 이해된다.

- [0049] 고리 내의 원자들의 수, 예를 들어, 3-원자 내지 9-원자 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리가 특정될 때, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리는 임의의 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 또는 9 개의 원자들을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 고리는 카르보실릭(carbocyclic)이다; 헤테로사이클릴 고리는 둘 이상의 본딩들을 형성할 수 있는, 탄소 이외에 임의의 원소의 원자들, 예를 들어 질소, 산소, 황, 등을 포함할 수 있다. 고리에서 원자들의 수는 반드시 정수가 되어야 하는 것으로 이해된다.
- [0050] 알킬 기들은 1 개 내지 약 20 개의 탄소 원자들, 전형적으로 1 개 내지 12 개의 탄소들 또는, 일부 실시예들에서, 1 개 내지 8 개의 탄소 원자들을 갖는, 직쇄(straight chain) 및 분지 탄소-계(branched carbon-based) 기들을 포함한다. 직쇄 알킬 기들의 예들은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸(pentyl), n-헥실(hexyl), n-헵틸(heptyl), 및 n-옥틸(octyl) 기들과 같은, 1 개 내지 8 개의 탄소 원자들을 갖는 기들을 포함한다. 분지된 알킬기들의 예들은, 아이소프로필, 아이소-부틸, 세크-부틸, t-부틸, 네오펜틸(neopentyl), 아이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필(dimethylpropyl) 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "알킬"은 n-알킬, 아이소알킬 및 안테아이소알킬(anteisoalkyl) 기들뿐만 아니라 알킬의 다른 분지쇄(branched chain) 형태를 아우른다. 대표적인 치환된 알킬 기들은 상기 나열된 임의의 치환기들, 예를 들어, 아미노, 하이드록시, 시아노, 카르보실릭, 나이트로, 티오(thio), 알콕시 및 할로젠(halogen) 기들로 2 번 이상 치환될 수 있다. 모범적인 알킬 기들은, 본 명세서에서 각각 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₃알킬로 지칭되는, 1 개 내지 6 개, 1 개 내지 4 개, 또는 1 개 내지 3 개의 탄소 원자들의 직쇄 탄화수소들 또는 분지 탄화수소들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 모범적인 알킬 기들은, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 아이소부틸, t-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0051] 사이클로알킬 기들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸 기들을 포함하는, 하나 이상의 카르보사이클릭 고리를 포함하는 기들이지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시예들에서, 사이클로알킬 기는 3 개 내지 약 8 개 내지 12 개의 고리원자들을 가질 수 있고, 반면에 다른 실시예들에서 고리 탄소 원자들의 수는 3 내지 4, 5, 6, 또는 7의 범위이다. 사이클로알킬 기들은 추가로 노르보닐(norbornyl), 아다만틸(adamantyl), 보르닐(bornyl), 캄페닐(camphenyl), 아이소캄페닐(isocamphenyl), 및 카레닐(carenyl) 기들과 같은 폴리사이클릭(polycyclic) 사이클로알킬 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 데카리닐(decalinyl)과 같은 축합된 고리들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 사이클로알킬 기들은 또한 상기 규정된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹들로 치환된 고리들을 포함한다.
- [0052] 알케닐 기들은 2 개의 탄소 원자들 사이에 존재하는 적어도 하나의 이중 본딩을 제외하고, 상기 규정된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 및 사이클릭 알킬 기들을 포함한다. 따라서, 알케닐 기들은 2 개 내지 약 20 개의 탄소 원자들, 및 전형적으로 2 개 내지 12 개의 탄소들 또는, 일부 실시예들에서, 2 개 내지 8 개의 탄소 원자들을 갖는다. 예들은 그중에서도 비닐(vinyl), $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 사이클로헥세닐(cyclohexenyl), 사이클로펜테닐(cyclopentenyl), 사이클로헥사디에닐(cyclohexadienyl), 부타디에닐(butadienyl), 펜타디에닐(pentadienyl), 및 헥사디에닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 모범적인 알케닐 기들은 본 명세서에서 각각 C₂₋₆알케닐, C₃₋₄알케닐로 지칭되는, 2 개 내지 6 개 또는 3 개 내지 4 개의 탄소 원자들의 직쇄기 또는 분지쇄기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 모범적인 알케닐 기들은 비닐, 알릴(allyl), 부테닐, 펜테닐, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0053] 아릴 기들은 고리에 헤테로원자들(heteroatoms)을 포함하지 않는 사이클릭 방향족 탄화수소들이다. 당업계에 잘 공지된바와 같이, 방향족 화합물은 n이 정수인 $4n+2\pi$ 전자들을 포함하는 다중-불포화 사이클릭 시스템이다. 따라서, 아릴 기들은 페닐, 아주레닐(azulenyl), 헵타레닐(heptalenyl), 비페닐(biphenyl), 인다세닐(indacenyl), 플루오레닐(fluorenyl), 페난트레닐(phenanthrenyl), 트리페닐레닐(triphenylenyl), 피레닐(pyrenyl), 나프타세닐(naphthacenyl), 크리세닐(chrysenyl), 비페닐레닐(biphenylenyl), 안트라세닐(anthracenyl), 및 나프틸 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시예들에서, 아릴 기들은, 기들의 고리 부분들에 약 6 개 내지 약 14 개의 탄소들을 포함한다. 아릴 기들은 상기 규정된 바와 같이, 비치환되거나 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 아릴 기들은, 상기 나열된 것과 같은 탄소 기들 또는 비-탄소 기들로 치환될 수 있는, 단일-치환되거나 2-치환된 페닐, 3-치환된 페닐, 4-치환된 페닐, 5-치환된 페닐, 또는 6-치환된 페닐 또는 2-치환된 나프틸 내지 8-치환된 나프틸 기들과 같이, 2 번 이상 치환될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0054] 또한 아릴알킬으로 일컫는, 아르알킬 (aralkyl) 기들은, 알킬 기의 수소 본딩 또는 탄소 본딩이 상기 규정된 바와 같은 아릴 기에 대한 본딩으로 대체된, 상기 규정된 바와 같은 알킬 기들이다. 대표적인 아르알킬 기들은 벤질 및 페닐에틸 기들 및 4-에틸-인다닐 (4-ethyl-indanyl) 과 같은 축합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기들을 포함한다. 아르알케닐 기는 알킬 기의 수소 본딩 또는 탄소 본딩이 상기 규정된 바와 같은 아릴 기에 대한 본딩으로 대체된, 상기 규정된 바와 같은 알케닐 기들이다.
- [0055] 헤테로사이클릴 기들 또는 용어 "헤테로사이클릴"은 3 개 이상의 고리원자들을 포함하는 방향족 화합물들 및 비-방향족 고리 화합물들을 포함하고, 그중 하나 이상의 고리원자가 N, O, 및 S와 같은 헤테로원자이지만, 이에 제한되지 않는다. 따라서 헤테로사이클릴은 사이클로헤테로알킬, 또는 헤테로아릴, 또는 폴리사이클릭인 경우, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시예들에서, 헤테로사이클릴 기들은 3 개 내지 약 20 개의 고리원자들을 포함하고, 반면에 다른 이러한 기들은 3 개 내지 약 15 개의 고리원자들을 갖는다. C₂-헤테로사이클릴로 지정된 헤테로사이클릴 기는 2 개의 탄소 원자들과 3 개의 헤테로원자들을 갖는 5-고리, 2 개의 탄소 원자들과 4 개의 헤테로원자들을 갖는 6-고리 등등이 될 수 있다. 비슷하게 C₄-헤테로사이클릴은 1 개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2 개의 헤테로원자들을 갖는 6-고리 등등이 될 수 있다. 탄소 원자들의 수에 헤테로원자들의 수를 더한 것은 고리 원자들의 총 수와 동등한 것으로 합산된다. 고리 크기들은 또한 고리 내의 원자들의 총 수, 예를 들어, 탄소 및 비-탄소 고리 원자 모두를 카운팅한 3-원자 내지 10-원자 헤테로사이클릴 기로 표현될 수 있다. 헤테로사이클릴 고리는 또한 하나 이상의 이중 본딩들을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 헤테로사이클릴 기의 일 실시예이다. 용어 "헤테로사이클릴 기"는 축합된 방향족 기들 및 비-방향족 기들을 포함하는 축합된 고리 종들을 포함한다. 예를 들어, 디옥솔아닐 (dioxolanyl) 고리 시스템 및 벤즈디옥솔아닐 (benzdioxolanyl) 고리 시스템 (메틸렌디옥시페닐 고리 시스템 (methylenedioxyphenyl ring system)) 은 모두 본 명세서에서 의미하는 헤테로사이클릴 기들이기도 하다. 이 용어는 또한 폴리사이클릭, 예를 들어, 퀴누클리디 (quinuclidyl) 과 같은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 바이사이클로-고리 시스템들 (bicyclo-ring systems) 및 트리사이클로-고리 시스템들 (tricyclo-ring systems) 을 포함한다.
- [0056] 헤테로사이클릴 기들은 상기 논의된 바와 같이, 비치환될 수 있고, 또는 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 기들은 피롤리디닐 (pyrrolidinyl), 피페리디닐 (piperidinyl), 피페라지닐 (piperazinyl), 모르폴리닐 (morpholinyl), 피롤릴 (pyrrolyl), 피라졸릴 (pyrazolyl), 트리아졸릴 (triazolyl), 테트라졸릴 (tetrazolyl), 옥사졸릴 (oxazolyl), 아이소옥사졸릴 (isoxazolyl), 티아졸릴 (thiazolyl), 피리디닐 (pyridinyl), 티오펜 (thiophenyl), 벤조티오펜 (benzothiophenyl), 벤조푸라닐 (benzofuranyl), 디하이드로벤조푸라닐 (dihydrobenzofuranyl), 인돌릴 (indolyl), 디하이드로인돌릴 (dihydroindolyl), 아자인돌릴 (azaindolyl), 인다졸릴 (indazolyl), 벤지미다졸릴 (benzimidazolyl), 아자벤지미다졸릴 (azabenzimidazolyl), 벤조옥사졸릴 (benzoxazolyl), 벤조티아졸릴 (benzothiazolyl), 벤조티아디아졸릴 (benzothiadiazolyl), 이미다조피리디닐 (imidazopyridinyl), 아이소옥사졸로피리디닐 (isoxazolopyridinyl), 티아나프탈레닐 (thianaphthalenyl), 퓨리닐 (purinyl), 잔티닐 (xanthinyl), 아데니닐 (adeninyl), 구아니닐 (guaninyl), 퀴놀리닐 (quinolinyl), 아이소퀴놀리닐 (isoquinolinyl), 테트라하이드로퀴놀리닐 (tetrahydroquinolinyl), 퀴노옥살리닐 (quinoxalinyl), 및 퀴나졸리닐 (quinazolinyl) 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기들은 상기 나열된 것과 같은 기들로 단일-치환되거나 2-치환된, 3-치환된, 4-치환된, 5-치환된, 또는 6-치환된, 또는 이치환된 (disubstituted), 피페리디닐 기들 또는 퀴놀리닐 기들과 같이, 2 번 이상 치환될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0057] 헤테로아릴 기들은 5 개 이상의 고리원자들을 포함하는 방향족 고리 화합물들이고, 그 중 하나 이상의 고리가 N, O, 및 S 와 같은 헤테로원자이지만, 이에 제한되지 않는다; 예를 들어, 헤테로아릴 고리들은 5 개 내지 약 8 개 내지 12 개의 고리원자들을 가질 수 있다. 헤테로아릴 기는 방향족 전자적 구조를 소유한 다양한 헤테로사이클릴 기이고, n이 정수인 $4n+2\pi$ 전자들을 포함하는 다중-불포화 사이클릭 시스템이다. C₂-헤테로아릴로서 지정된 헤테로아릴 기는 2 개의 탄소 원자들과 3 개의 헤테로원자들을 갖는 5-고리 (즉, 5-원자 고리), 2 개의 탄소 원자들과 4 개의 헤테로원자들을 갖는 6-고리 (즉, 6-원자 고리) 등등이 될 수 있다. 비슷하게 C₄-헤테로아릴은 1 개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2 개의 헤테로원자들을 갖는 6-고리 등등이 될 수 있다. 탄소 원자들의 수에 헤테로원자들의 수를 더한 것은 고리 원자들의 총 수와 동등한 것으로 합산된다. 헤테로아릴 기들은 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴 (thiadiazolyl), 피리디닐, 피리미디닐 (pyrimidinyl), 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤지미다졸릴, 아자벤지미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리

디닐, 아이소옥사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴노옥살리닐, 및 퀴나졸리닐 기들과 같은 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 기들은 비치환될 수 있고, 또는 상기 논의된 바와 같은 치환기들로 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로아릴 기들은 상기 열거된 것들과 같은 독립적으로 선택된 기들로 2 번 이상 치환될 수 있다.

[0058]

아릴 및 헤테로아릴 기들의 추가적 예들은 페닐, 비페닐, 인데닐 (indenyl), 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), N-하이드로옥시테트라졸릴 (N-hydroxytetrazolyl), N-하이드로옥시트리아졸릴 (N-hydroxytriazolyl), N-하이드록시이미다졸릴 (N-hydroxyimidazolyl), 안트라세닐 (anthracenyl) (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오펜 (2-티에닐 (2-thienyl), 3-티에닐), 푸릴 (furyl) (2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴 (oxadiazolyl), 아이소옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 플로로레닐, 잔테닐 (xanthenyl), 아이소인다닐 (isoindanyl), 벤지드릴 (benzhydryl), 아크리디닐 (acridinyl), 티아졸릴, 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디 (2-피리미디, 4-피리미디, 5-피리미디, 6-피리미디), 피라지닐 (pyrazinyl), 피리다지닐 (pyridazinyl) (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴 (quinolyl) (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 아이소퀴놀릴 (isoquinolyl) (1-아이소퀴놀릴, 3-아이소퀴놀릴, 4-아이소퀴놀릴, 5-아이소퀴놀릴, 6-아이소퀴놀릴, 7-아이소퀴놀릴, 8-아이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디하이드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오펜 (2-벤조[b]티오펜, 3-벤조[b]티오펜, 4-벤조[b]티오펜, 5-벤조[b]티오펜, 6-벤조[b]티오펜, 7-벤조[b]티오펜), 2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜, (2-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 3-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 4-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 5-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 6-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 7-(2,3-디하이드로-벤조[b]티오펜), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤지미다졸릴 (1-벤지미다졸릴, 2-벤지미다졸릴, 4-벤지미다졸릴, 5-벤지미다졸릴, 6-벤지미다졸릴, 7-벤지미다졸릴, 8-벤지미다졸릴), 벤조옥사졸릴 (1-벤조옥사졸릴, 2-벤조옥사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카르바졸릴 (carbazolyl) (1-카르바졸릴, 2-카르바졸릴, 3-카르바졸릴, 4-카르바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀 (5H-dibenz[b,f]azepine) (5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀 (10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine) (10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디하이드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일)등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0059]

질소를 포함하는 임의의 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 N-옥사이드, N-메토 염 (metho salt) 또는 이들의 다른 N-4중화된 염이 될 수 있다; 양이온성 N-4중화된 염이 존재할 때, 음이온성 반대 이온 (counterion) 이 전하 균형을 위해 존재하는 것으로 이해된다. 황을 포함하는 임의의 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 설포옥사이드 (sulfoxide) 또는 설폰 (sulfone) 또는 S-메토 염 또는 이들의 다른 S-알킬화된 염이 될 수 있다; 양이온성 S-알킬화된 염이 존재할 때, 음이온성 반대 이온이 전하 균형을 위해 존재하는 것으로 이해된다.

[0060]

용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 상기 규정된 바와 같은 사이클로알킬 기를 포함하는, 알킬기와 연결된 산소 분자를 지칭한다. 선형 알콕시 기들의 예들은 메톡시 (methoxy), 에톡시 (ethoxy), n-프로폭시 (n-propoxy), n-부톡시 (n-butoxy), n-펜틸옥시 (n-pentyloxy), n-헥실옥시 (n-hexyloxy), 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 분지 알콕시의 예들은 아이소프로폭시 (isopropoxy), 섉-부톡시 (sec-butoxy), 터트-부톡시 (tert-butoxy), 아이소펜틸옥시 (isopentyloxy), 아이소헥실옥시 (isohexyloxy), 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 모범적인 알콕시 기들은 본 명세서에서 각각 C₁₋₆알콕시, 및 C₂₋₆알콕시로 지칭되는 1 개 내지 6 개 또는 2 개 내지 6 개의 탄소 원자들의 알콕시 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 모범적인 알콕시 기들은 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0061]

알콕시 기는 산소 원자에 본당된 1 개 내지 약 12 개 내지 20 개의 탄소 원자들을 포함할 수 있고, 추가로 이중

본딩들 또는 삼중 본딩들을 포함할 수 있고, 또한 헤테로원자들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 알릴옥시 (allyloxy) 기는 본 명세서에서 의미하는 알콕시 기이다. 메톡시에톡시 기는 또한 본 명세서에 의미하는 알콕시 기이며, 구조들의 인접한 2 개의 원자들이 그와 치환된 문맥에서 메틸엔디옥시 (methylenedioxy) 기이다.

[0062] 자체들 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 용어들 "할로" 또는 "할로겐" 또는 "할라이드 (halide)"는, 달리 언급되지 않는 한, 불소 (fluorine), 염소 (chlorine), 브롬 (bromine), 또는 요오드 (iodine) 원자, 바람직하게, 불소, 염소 또는 브롬을 의미한다.

[0063] "할로알킬" 기는 단일-할로 알킬 기들, 폴리-할로 알킬 기들로서, 모든 할로 원자들이 동일하거나 다를 수 있는 폴리-할로 알킬 기, 및 퍼-할로 알킬 (per-halo alkyl) 기들로서, 모든 수소 원자들이 불소 그리고/또는 염소 원자들과 같은, 동일하거나 다른 할로겐 원자들로 대체되는 퍼-할로 알킬 기들을 포함한다. 할로알킬의 예들은 트리플루오로메틸 (trifluoromethyl), 1,1-디클로로에틸 (1,1-dichloroethyl), 1,2-디클로로에틸 (1,2-dichloroethyl), 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필 (1,3-dibromo-3,3-difluoropropyl), 퍼플루오로부틸 (perfluorobutyl), 등을 포함한다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아실" 기는, 카르보닐 탄소 원자를 통해 본딩되는 카르보닐 모이어티를 함유하는 기를 지칭한다. 카르보닐 탄소 원자는 또한, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 (cycloalkylalkyl), 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 (heterocyclalkyl), 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 기 또는 등의 일부분이 될 수 있는, 또 다른 탄소 원자에 본딩된다. 특별한 경우로서, 카르보닐 탄소 원자가 수소 원자에 본딩된 특별한 경우에, 기는 "포르밀 (formyl)" 기이고, 또한 본 명세서에서 규정된 바와 같은 바와 같이 아실 기의 예이다. 아실 기는 카르보닐 기에 본딩된 0 개 내지 약 12 개 내지 20 개의 추가적인 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아실기는 본 명세서에서 의미하는 이중 본딩들 또는 삼중 본딩들을 포함할 수 있다. 아크릴로일 (acryloyl) 기는 아실기를 포함하는 이중 본딩의 예이다. 아실기는 또한 본 명세서에서 의미하는 헤테로원자들을 포함할 수 있다. 니코티노일 (nicotinoyl) 기 (피리디닐-3-카르보닐) 기는 본 명세서에서 의미하는 아실기의 예이다. 다른 예들은 아세틸, 벤조일 (benzoyl), 페닐아세틸 (phenylacetyl), 피리딜아세틸 (pyridylacetyl), 신나모일 (cinnamoyl), 및 아크릴로일 기들 등을 포함한다. 기가 할로젠을 포함하는 카르보닐 탄소 원자에 본딩된 탄소 원자를 포함할 때, 이 기는 "할로아실 (haloacyl)" 기를 일컫는다. 예는 트리플루오로아세틸 (trifluoroacetyl) 기이다.

[0065] 용어 "아민 (amine)"은 예를 들어, 화학식 $N(\text{기})_3$ 를 갖는 1차, 2차, 및 3차 아민들이고, 기 각각은 독립적으로 알킬, 아릴, 등과 같은 H 또는 비-H가 될 수 있는, 아민들이다. 아민들은 $R-NH_2$ 로서 R이 탄소-계의 모이어티, 예를 들어, 알킬아민들 (alkylamines), 아릴아민들 (arylamine), 알킬아릴아민들 (alkylarylamines)인 $R-NH_2$; R_2NH 로서, 디알킬아민들 (dialkylamines), 디아릴아민들 (diarylamines), 아르알킬아민들 (aralkylamines), 헤테로사이클릴아민들 (heterocyclamines), 등과 같은 R 각각이 독립적으로 선택된, 탄소-계의 모이어티인 R_2NH ; 및 R_3N 로서, 트리알킬아민들 (trialkylamines), 디알킬아릴아민들 (dialkylarylamines), 알킬디아릴아민들 (alkyldiarylamines), 트리아릴아민들 (triarylamines), 등과 같은 R 각각이 독립적으로 선택된 탄소-계의 모이어티인 R_3N 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "아민"은 또한 아민 염들 및 4중화된 (quaternarized) 아민들과 같은 양으로 하전된 (양이온) 형태들을 포함한다.

[0066] "아미노" 기는 $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, 또는 $-NR_3^+$ 형태의 치환기로서, R 각각은 독립적으로 선택된 탄소-계의 기인 $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, 또는 $-NR_3^+$ 형태의 치환기, 및 양성자화 (protonated) 될 수 없는 $-NR_3^+$ 를 제외한, 각각의 양성자화된 형태의 기이다. 이에 따라, 아미노 기와 치환된 임의의 화합물은 아민으로서 보여질 수 있다. 본 명세서에서 의미하는 "아미노 기"는 1차, 2차, 3차 또는 4차 아미노 기가 될 수 있다. "알킬아미노 (alkylamino)" 기는 모노알킬아미노 (monoalkylamino), 디알킬아미노 (dialkylamino), 및 트리알킬아미노 (trialkylamino) (트리알킬암모늄 (trialkylammonium)) 기를 포함한다.

[0067] "암모늄" 이온은 비치환된 암모늄 이온 NH_4^+ 을 포함하지만, 달리 명시되지 않는 한, 이는 또한 임의의 아민들의 양성자화된 형태들 또는 4중화된 형태들을 포함한다. 따라서, 트리메틸암모늄 하이드로클로라이드 (trimethylammonium hydrochloride) 및 테트라메틸암모늄 클로라이드 (tetramethylammonium chloride) 는, 본 명세서에서 의미하는, 암모늄 이온들 및 아민들 모두이다.

- [0068] 용어 "아마이드" (또는 "아미도 (amido)") 는 C-아마이드 및 N-아마이드 기들, 즉, 각각 $-C(O)NR_2$ 기들 및 $-NRC(O)R$ 기들을 포함한다. 아마이드 기들은 그러므로 1차 카르복사마이드 기들 ($-C(O)NH_2$) 및 포름아마이드 (formamide) 기들 ($-NHC(O)H$) 을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "카르복사마이드" 기는 R이 H, 알킬, 아릴, 등이 될 수 있는 화학식 $C(O)NR_2$ 의 기이다.
- [0069] 당업계에 잘 공지된 화학적 기들에 대한 표준 약어들이 사용된다; 예를 들어, Me = 메틸, Et = 에틸, i-Pr = 아이소프로필, Bu = 부틸, t-Bu = 터트-부틸, Ph = 페닐, Bn = 벤질, Ac = 아세틸, Bz = 벤조일, 등.
- [0070] 당업계에 잘 공지된 "염"은 카르복실릭 산 (carboxylic acid), 술폰릭 산 (sulfonic acid), 또는 아민과 같은 유기 화합물을 이온성 형태로, 반대 이온과 조합으로서, 포함한다. 예를 들어, 음이온성 형태의 산들은 금속 양이온들과 같은 양이온들, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 등; NH_4^+ 와 같은 암모늄 염들, 또는 테트라메틸암모늄과 같은 테트라알킬암모늄 (tetraalkylammonium) 염들을 포함하는, 다양한 아민들의 양이온들, 또는 트리메틸설포늄 (trimethylsulfonium), 등과 같은 다른 양이온들과 염들을 형성할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 (pharmaceutically acceptable)" 또는 "약리학적으로 허용가능한 (pharmacologically acceptable)" 염은 인간의 소비를 위해 승인되었으며 클로라이드 염 또는 나트륨 염과 같은, 일반적으로 무-독성인 이온으로부터 형성된 염이다. "양쪽성 이온 (zwitterion)"은, 하나는 음이온을 형성하고, 다른 하나는 양이온을 형성하여, 서로 균형을 제공하는, 적어도 2 개의 이온화 가능한 기들을 가진, 분자 내에 형성될 수 있는 것과 같은 내부 염이다. 예를 들어, 글라이신 (glycine) 과 같은 아미노 산들은 양쪽성 이온의 형태로 존재할 수 있다. "양쪽성 이온"은 본 명세서에서 의미하는 염이다. 본 발명의 화합물들은 염들의 형태를 취할 수도 있다. 용어 "염들 (salts)"은 본 발명의 화합물들인 자유산들 또는 자유 염기들의 부가 염들을 포괄한다. 염들은 "약학적으로-허용가능한 염들"이 될 수 있다. 용어 "약학적으로-허용가능한 염"은 약학적 응용들에서 유용성을 제공하는 범위 내에서 독성 프로파일들 (profiles) 을 소유한 염들을 지칭한다. 약학적으로 허용불가능한 염들은 그럼에도 불구하고, 예를 들어, 본 발명의 화합물들의 합성, 정제 또는 제제의 과정에서의 유용성과 같은 본 발명의 실시예에 유용성을 갖는, 높은 결정도와 같은 성질들을 소유할 수도 있다.
- [0071] "약학적으로 또는 약리학적으로 허용가능한"은 동물, 또는 인간에게 적절하게 투여되었을 때, 이상 반응, 알레르기 반응 또는 다른 부반응 (untoward reaction) 을 일으키지 않는 분자 엔티티들 (entities) 및 조성물들을 포함한다. 인간 투여의 경우, 조제들은 FDA 청의 생물학들 (FDA Office of Biologies) 표준들에 따른 무균성 (sterility), 발열성 (pyrogenicity), 및 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족해야 한다.
- [0072] 적합한 약학적으로-허용가능한 산 부가염들은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 조제될 수도 있다. 무기산들의 예들은 하이드로클로릭 (hydrochloric), 하이드로브로믹 (hydrobromic), 하이드라이오딕 (hydriodic), 나이트릭 (nitric), 카르보닉 (carbonic), 설퍼릭 (sulfuric), 및 포스포릭 산들을 포함한다. 적절한 유기산들은 유기산들의 지방족 (aliphatic), 사이클로지방족 (cycloaliphatic), 방향족 (aromatic), 방향지방족 (araliphatic), 헤테로사이클릭 (heterocyclic), 카르복실릭 (carboxylic) 및 술폰릭 계열들로부터 선택될 수도 있고, 이들의 예들은 포르믹 (formic), 아세트 (acetic), 프로피오닉 (propionic), 숙시닉 (succinic), 글리콜릭 (glycolic), 글루코닉 (gluconic), 락틱 (lactic), 말릭 (malic), 타르타릭 (tartaric), 시트릭 (citric), 아스코르빅 (ascorbic), 글루쿠로닉 (glucuronic), 말레익 (maleic), 푸마릭 (fumaric), 피루빅 (pyruvic), 아스파틱 (aspartic), 글루타믹 (glutamic), 벤조익 (benzoic), 안트라닐릭 (anthranilic), 4-하이드록시벤조익 (4-hydroxybenzoic), 페닐아세트 (phenylacetic), 만델릭 (mandelic), 엠보닉 (embonic) (파모익 (pamoic)), 메탄술폰릭 (methanesulfonic), 에탄술폰릭 (ethanesulfonic), 벤젠술폰릭 (benzenesulfonic), 판토텐 (pantothenic), 트리플루오로메탄술폰릭 (trifluoromethanesulfonic), 2-하이드록시에탄술폰릭 (2-hydroxyethanesulfonic), p-톨루엔술폰릭 (p-toluenesulfonic), 설파닐릭 (sulfanilic), 사이클로헥실아미노술폰릭 (cyclohexylaminosulfonic), 스테아릭 (stearic), 아르기닉 (alginic), β -하이드록시부티릭 (β -hydroxybutyric), 살리실릭 (salicylic), 갈락타릭 (galactaric) 및 갈락투로닉 (galacturonic) 산을 포함한다. 약학적으로 허용불가능한 산 부가 염들의 예들은 예를 들어, 퍼클로레이트들 (perchlorates) 및 테트라플루오로보레이트들 (tetrafluoroborates) 을 포함한다.
- [0073] 예를 들어, 알킬 기에서 탄소 원자들의 수 또는 고리상에서 치환기의 수와 같은 필수적으로 정수인 변수의 값이 범위로, 예를 들어, 0 내지 4로 기술된 경우, 의미하는 것은 값이 0과 4 사이의 임의의 정수, 즉, 0, 1, 2, 3, 또는 4가 될 수 있다는 것이다.
- [0074] 다양한 실시예들에서, 본 발명의 방법들에서 사용되는 바와 같은 화합물 또는 화합물들의 세트는 상기-나열된

실시예들의 임의의 조합들 및/또는 서브-조합들 중 임의의 하나가 될 수 있다.

[0075] 다양한 실시예들에서, 임의의 예들에 도시된 바와 같은 또는 모범적인 화합물들 중에서 화합물이 제공된다. 단서들은 상기 개시된 실시예들 중 임의의 하나 이상의 실시예들 또는 종들이 이러한 범주들 또는 실시예들로부터 제외될 수도 있는, 임의의 개시된 범주들 또는 실시예들에 적용될 수도 있다.

[0076] 본 명세서에서 기술된 화합물들은 본 명세서에서 포함된 교시들 (teachings) 및 당업계에 공지된 합성 절차에 기초한 다수의 방법들로 조제될 수 있다. 이하의 기술된 합성 방법들의 기술에서, 용매, 반응 분위기 (atmosphere), 반응 온도, 실험의 기간 및 정밀 검사 절차들 (workup procedures) 의 선택을 포함하는 모든 제안된 반응 조건들은, 달리 나타내지 않는 한, 그 반응들에 대한 표준 조건들로 선택될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 분자의 다양한 부분들에 존재하는 작용성은 시약들 및 제안된 반응들과 호환 가능해야 하는 것이 유기 합성 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다. 반응 조건들과 호환 가능하지 않는 치환기들은 당업자에게 명백할 것이고, 그러므로 대안적인 방법들이 나타난다. 예들에 대한 시재료들 (starting materials) 은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 공지된 재료들로부터 표준 방법들에 의해 용이하게 조제된다. 모든 상업적으로 입수가능한 화합물질들은 Aldrich, Alfa Aesare, Wako, Acros, Fisher, Fluka, Maybridge 또는 등에서 취득되고 특별히 공지된 경우를 제외하고, 추가 정제 없이 사용된다. 건조 용매들은 예를 들어, 활성화된 알루미늄 클립들을 통과 시킴으로써 취득된다.

[0077] 본 발명은 추가로 본 발명의 분리된 화합물들을 포괄한다. 표현 "단리된 화합물 (isolated compound)"은 본 발명의 화합물의 조제, 또는 본 발명의 화합물들의 혼합물로서, 단리된 화합물이 화합물 또는 화합물들의 합성에서 사용된 시약들 및/또는 형성된 부산물들 (byproducts) 로부터 분리된 본 발명의 화합물의 조제, 또는 본 발명의 화합물들의 혼합물을 지칭한다. "단리된"은 그 조제가 기술적으로 순수 (균질 (homogeneous)) 하다는 것을 의미하지 않지만, 치료적으로 사용될 수 있는 형태로의 화합물에 대해 충분히 순수하다. 바람직하게 "단리된 화합물"은 총 중량의 적어도 10 퍼센트 중량의 양으로 존재하는, 명명된 화합물 또는 본 발명의 화합물들의 혼합물을 함유하는 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물들의 혼합물의 조제를 지칭한다. 조제는 바람직하게, 총 중량의 적어도 50 퍼센트 중량; 보다 바람직하게, 총 중량의 적어도 80 퍼센트 중량; 가장 바람직하게 조제의 총 중량의 적어도 90 퍼센트 중량, 적어도 95 퍼센트 중량, 또는 적어도 98 퍼센트 중량의 양으로 존재하는, 명명된 화합물 또는 화합물들의 혼합물들을 함유한다.

[0078] 본 발명의 화합물들 및 중간물질들 (intermediates) 은 이들 반응 혼합물로부터 단리될 수도 있고, 여과, 액체-액체 추출, 고체상 추출, 증류, 재결정화 또는, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (flash column chromatography), 또는 HPLC를 포함하는 크로마토그래피와 같은 표준 기법들에 의해 정제될 수도 있다.

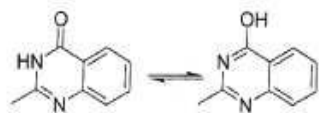
[0079] *호변이성 (Tautomerism)*

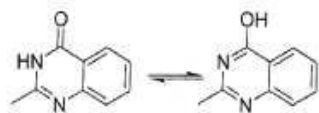
[0080] 본 발명에서 화학식 (I) 의 화합물 또는 이들의 염은 호변이성 현상을 보일 수도 있으며, 이로써 두 원자들 사이에서 수소 원자를 교환함으로써 상호교환이 용이할 수 있는 2 개의 화학적 화합물들과 공유 본딩을 형성하는 것으로 이해될 것이다. 호변이성의 화합물들은 서로 이동 평형 (mobile equilibrium) 으로 존재하기 때문에 동일한 화합물의 상이한 이성질체 형태들로서 간주될 수도 있다. 본 명세서 내의 수식 도면들 (formulae drawings) 은 가능한 호변이성의 형태들 중 하나만을 나타낼 수 있는 것으로 이해될 것이다. 그러나, 또한 본 발명은 임의의 호변이성의 형태를 아우르는 것으로 이해될 것이고 단지 수식 도면들 내에 활용된 임의의 하나의 호변이성의 형태들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서 내의 수식 도면들은 가능한 호변이성의 형태들의 하나만을 나타낼 수 있고 본 명세서는 본 명세서에서 그래픽으로 도시되는 것이 편의를 갖는 형태들뿐만 아니라 화합물들의 모든 가능한 호변이성의 형태들을 아우르는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 호변이성은 물결 라인에 의해 나타내지는 바와 같이 본딩된 피라졸릴 (pyrazolyl) 기에 의해 보여질 수도 있다. 치환기들은 4-피라졸릴 기로 일컬어지는 반면에, 상이한 질소 원자가 구조 각각에서 수소원자를 지니고 있는 것이 명백하다.



[0081]

[0082] 이러한 호변이성은 3-메틸, 5-메틸, 또는 3,5-디메틸피라졸들 (3,5-dimethylpyrazoles), 등과 같은 치환된 피라졸들을 사용하여 발생할 수 있다. 호변이성의 또 다른 예는 고리 질소 원자에 인접한 고리 산소 원자를 갖는 헤테로사이클릭 화합물들에서 보여지는 것과 같은 아미도-이미도 (사이클릭일 때는 락탐-락탐 (lactam-lactim))



호변이성이다. 예를 들어, 평형:  은 호변이성의 예이다. 이에 따라, 하나의 호변이체 (tautomer)로서 본 명세서에서 묘사된 구조는 또한 다른 호변이체를 포함하도록 의도된다.

[0083] 광학 이성 (Optical Isomerism)

[0084] 본 발명의 화합물들이 하나 이상의 키랄 중심들 (chiral centers)을 포함할 때, 화합물들은 단일 및 실질적으로 순수한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태들 또는 라세믹 혼합물들로서 존재할 수도, 분리될 수도 있다. 본 발명은 그러므로 본 발명의 화합물들의 임의의 가능한 거울상이성질체들, 부분입체이성질체들 (diastereomers), 라세메이트들 (racemates) 또는 그 혼합물들을 포함한다.

[0085] 본 발명의 화합물들, 또는 본 발명의 실시 방법들에서 사용된 화합물들은, 하나 이상의 키랄 중심들을 포함할 수도 있고, 그러므로 입체이성질체들로서 존재할 수도 있다. 용어 "입체이성질체들"은 본 명세서에서 사용될 때 모두 거울상이성질체들 또는 부분입체이성질체들로 구성된다. 이러한 화합물들은 입체 발생 탄소 원자 주위의 치환기들의 배열에 의존적으로, 심볼들 (symbols) "(+)," "(-)," "R" 또는 "S"에 의해 지정될 수도 있지만, 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 의미할 수도 있는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 이러한 화합물들의 다양한 입체이성질체들 및 그 혼합물들을 아우른다. 거울상이성질체들 또는 부분입체이성질체들의 혼합물들은 명명법 (nomenclature)에서 "(±)"로 지정될 수도 있지만, 당업자는 구조가 암시적으로 키랄 중심을 의미할 수도 있는 것을 인식할 것이다.

[0086] 개시의 화합물들은 하나 이상의 이중 본딩들을 포함할 수도 있고, 따라서 탄소-탄소 이중 본딩 주위의 치환기들의 배열로 인한 기하 이성질체들 (geometric isomers)로서 존재한다. 심볼은 = 본 명세서에서 기술된 바와 같이 단일, 이중 또는 삼중 본딩이 될 수도 있는 본딩을 의미한다. 탄소-탄소 본딩 주위의 치환기들은 "Z" 배열 또는 "E" 배열로서, 용어 "Z" 및 "E"가 IUPAC 표준들에 따라 사용되는 "Z" 배열 또는 "E" 배열에 있는 것으로 지정된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 본딩들을 묘사하는 구조들은 "E" 이성질체들 및 "Z" 이성질체들 모두를 아우른다. 탄소-탄소 이중 본딩 주위의 치환기들은 대안적으로 "시스 (cis)" 또는 "트랜스 (trans)"로서 지칭될 수 있고, "시스"는 이중 본딩의 동일한 면 상의 치환기들을 대표하고 "트랜스"는 이중 본딩의 반대 면들 상의 치환기들을 대표한다.

[0087] 본 발명의 화합물들, 또는 본 발명의 실시 방법들에서 사용된 화합물들은, 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 포함할 수도 있고 그러므로, 고리 주위의 치환기들의 배열로 인한 기하 이성질체들로서 존재한다. 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리 주위의 치환기들의 배열은 "Z" 배열 또는 "E" 배열로서, 용어 "Z" 및 "E"가 IUPAC 표준들에 따라 사용되는 "Z" 배열 또는 "E" 배열에 있는 것으로 지정된다. 달리 명시되지 않는 한, 카르보사이클릭 고리들 또는 헤테로사이클릭 고리들을 묘사하는 구조들은 "Z" 이성질체들 및 "E" 이성질체들 모두를 아우른다. 카르보실릭 고리들 또는 헤테로사이클릭 고리들 주위의 치환기들은 또한 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수도 있고, 용어 "시스"는 고리의 평면의 동일한 면 상의 치환기들을 대표하고 용어 "트랜스"는 고리의 평면의 반대 면들 상의 치환기들을 대표한다. 화합물들의 혼합물들로서, 치환기들이 고리의 평면의 동일한 면들 및 반대 면들 상 모두에 배치된 화합물들의 혼합물들은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0088] 고려된 화합물들의 각각의 거울상이성질체들 및 부분입체이성질체는 비대칭적 중심들 또는 입체 중심들을 포함하는 상업적으로 입수가능한 시재료들로부터 합성적으로, 또는 라세믹 혼합물들의 조제에 이어 통상의 당업자에게 잘 공지된 분해 방법들에 의해 조제될 수 있다. 이러한 분해 방법들은 예를 들어 (1) 키랄 보조기 (chiral auxiliary)에 거울상이성질체들의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체들의 혼합으로 인한 분리 (separation) 및 보조기로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 유리 (liberation), (2) 광학적으로 활성화된 분해 제제를 사용하는 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 컬럼들 상에 광학 거울상이성질체들의 혼합물의 직접적 분리 또는 (4) 입체선택적 화학적 시약들 또는 효소적 시약들을 사용한 키네틱 분해 (kinetic resolution)이다. 라세믹 혼합물들은 또한, 키랄-상 액체 크로마토그래피 또는 키랄 용매에서 화합물을 결정화하는 것과 같은 잘 공지된 방법들에 의해 이들의 성분 거울상이성질체들로 분해될 수 있다. 입체선택적 합성들, 단일 반응물 (reactant)이 새로운 입체 중심의 생성 동안 또는 기존의 입체중심의 변형 동안 입체이성질체들의 불균일 혼합물을 형성하는, 화학적 반응 또는 효소적 반응은 당업계에 잘 공지되어 있다. 입체선택적 합성들은 에난티오-변형들 (enantio-transformations) 및 부분입체선택적 변형들 (diastereoselective

transformations) 모두를 아우르고, 키랄 보조기들의 사용을 수반할 수도 있다. 예를 들어, Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley- VCH: Weinheim, 2009를 보아라.

[0089] 키랄 중심의 존재로 인한 이성질체들은 "거울상이성질체들"이라 불리는 비-중첩 (non-superimposable) 이성질체들의 한 쌍을 포함한다. 순수한 화합물의 단일 거울상이성질체들은 광학적으로 활성화되고, 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전시킬 수 있다. 단일 거울상이성질체들은 *Cahn-Ingold-Prelog* 시스템에 따라 지정된다. 치환기들의 우선 순위는 보다 높은 우선 순위 랭킹을 가지는 체계적 절차에 의해 결정된, 원자량이 높은, 원자량들에 기초하여 순위가 매겨진다. 4 개의 기들의 우선 순위 랭킹이 결정되면, 분자는 가장 낮은 랭킹의 기들이 뷰어 (viewer) 로 부터 멀어지도록 배향된다. 그런 다음, 다른 기들의 내림차순 랭킹이 시계 방향으로 진행되는 경우, 분자는 (*R*) 절대 배열 (absolute configuration) 을 갖는 것으로 지정되고, 다른 기들의 내림차순 순위가 시계 반대방향으로 진행되는 경우, 분자는 (*S*) 절대 배열을 갖는 것으로 지정된다. 하기 스킴 (Scheme) 의 예에서, *Cahn-Ingold-Prelog* 랭킹은 $A > B > C > D$ 이다. 가장 낮은 랭킹의 원자, D는 뷰어로부터 멀어지도록 배향된다. 실선 웨지 (solid wedge) 는 종이의 평면으로부터 뷰어 쪽으로 돌출한 것에 의해 본딩된 원자를 나타내고, 점선으로 된 웨지 (dashed wedge) 는 종이의 평면으로부터 뷰어로부터 이격되어 돌출한 것에 의해 본딩된 원자를 나타내고, 즉, "종이의 (of the paper)" 평면은 하기 도시된 (*R*) 배열에 대한 A, C, 및 키랄 탄소 원자에 의해 정의된다.

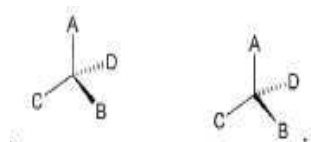


[0090]

[0091] (*R*) 배열 (*S*) 배열

[0092] 상기 도시된 A-D 원자들을 갖는 탄소 원자는 "키랄" 탄소 원자로서 알려져 있고, 분자 내의 이러한 탄소 원자의 위치는 "키랄 중심"으로 일컫는다. 본 발명의 화합물들은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수도 있고, 키랄 중심 각각에서의 배열은 동일한 방식으로 기술된다.

[0093] 실선 웨지들 및 점선으로 된 웨지들을 사용하여 키랄 구조들을 묘사하기 위한 다양한 관습들이 있다. 예를 들어, 상기 도시된 (*R*) 배열의 경우, 다음 두 가지 묘사들이 동일하다:



[0094]

[0095] 본 발명은 부분입체이성질체들뿐만 아니라, 이들의 라세믹 및 분해된, 부분입체이성질체로 그리고 거울상이성질체적으로 순수한 형태들 및 이들의 염들을 아우르는 것으로 의미된다. 부분입체이성질체 쌍들은 정상 상 및 역상 크로마토그래피, 및 결정화를 포함하는 공지된 분리 기법들에 의해 분해될 수도 있다.

[0096] "단리된 광학 이성질체" 또는 "단리된 거울상이성질체"는 동일한 화학식의 대응하는 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게, 분리된 이성질체는 중량으로 적어도 약 80 %, 보다 바람직하게 적어도 90 % 거울상이성질체적으로 순수한, 보다 더 바람직하게 적어도 98 % 거울상이성질체적으로 순수한, 가장 바람직하게 적어도 약 99 % 거울상이성질체적으로 순수하다. "거울상이성질체적 순도 (enantiomeric purity)"에 의한 화합물의 광학 이성질체들의 거울상이성질체적 혼합물에서 지배적인 거울상이성질체의 퍼센트로 의미된다. 순수한 단일 거울상이성질체는 100 % 거울상이성질체적 순도를 가진다.

[0097] 단리된 광학 이성질체들은 잘 공지된 키랄 분리 기법들에 의한 라세믹 혼합물로부터 정제될 수도 있다. 이러한 방법에 따르면, 본 발명의 화합물의 라세믹 혼합물, 또는 이들의 키랄 중간물질은, 일련의 컬럼들의 DAICEL[®] CHIRALPAK[®] 패밀리 (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan) 의 구성과 같은 적합한 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC에 의해 99 wt.% 순수한 광학 이성질체들로 분리된다. 이 컬럼은 제조자들의 지시들에 따라 작동된다.

[0098] 분리하고 실질적으로 순수한 광학 이성질체들을 수득하는 다른 잘 공지된 방법은 고전적인 분해이고, 이에 따라 양성자화된 아민 또는 카르복실레이트 (carboxylate) 기와 같은 이온화된 작용 기를 함유하는 키랄 라세믹 화합물이 반대로 이온화된 키랄 비라세믹 (nonracemic) 첨가제와 부분입체이성질체 염들을 형성한다. 그 결과로 생

성된 부분입체이성질체 염 형태들은 그 다음 차별 용해도 (differential solubility) 와 같은 표준 물리적 수단에 의해 분리될 수 있고, 그 다음 키랄 비라세믹 첨가제는 표준 화학 수단에 의해 제거되거나 대안적으로 반대이온 (counter ion) 으로 교환될 수도 있고, 또는 대안적으로 부분입체이성질체 염 형태는 치료적 제제로서 또는 치료적 제제에 대한 전구물질 (precursor) 로서 사용되는 염으로서 유지될 수도 있다.

[0099] 본 발명의 실시예의 또 다른 양상은 본 발명의 화합물들의 조성물들을 단독으로 또는 또 다른 약제 (medicament) 와 함께 조합하여 제공한다. 본 명세서에서 제시한 바와 같이 본 발명의 화합물들은 입체이성질체들, 호변이체들, 용매화물들 (solvates), 전구약물들 (prodrugs), 약학적으로 허용가능한 염들 및 그 혼합물들을 포함한다. 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물들은, 예를 들어, 본 명세서에서 참조로서 인용된 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Ed., 1995, 또는 그 이후의 판들에서 기술된 종래 기법들에 의해 조제될 수 있다. 조성물들은 종래 형태들, 예를 들어 캡슐들 (capsules), 정들 (tablets), 에어로졸들 (aerosols), 수용액들 (solutions), 현탁액들 (suspensions) 또는 국소 도포들 (topical applications) 로 나타날 수 있다.

[0100] 본 발명의 화합물들은 포유동물, 특별히 치료, 예방, 제거, 나쁜 상태의 경감 또는 개선과 같은 필요에 있는 인간에게 투여될 수 있다. 이러한 포유동물들은 또한 동물들, 가축들 예를 들어, 가정용 애완 동물들, 농장 동물들과, 야생 동물과 같은 비-가축들 모두를 포함한다.

[0101] 본 발명의 화합물들은 넓은 투여량들 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간들의 치료에 있어서, 하루당 약 0.05 mg 내지 약 5000 mg, 바람직하게 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 및 보다 바람직하게 약 2 mg 내지 약 2000 mg 사이의 투여량이 사용될 수 있다. 전형적인 투여량은 하루당 약 10 mg 내지 약 1000 mg이다. 환자에 대한 식이요법 (regimen) 을 선택하는 것에 있어서, 투여량을 줄이도록 조건이 제어하에 있을 때, 보다 높은 투여량으로 시작해야 하는 필요가 종종 있을 수 있다. 정확한 투여량은 화합물의 활성도, 투여의 방식, 요망되는 요법, 투여된 형태, 치료될 대상 및 치료될 대상의 체중, 및 담당 의사 또는 수의사의 선호 및 경험에 의존적일 것이다.

[0102] 일반적으로, 본 발명의 화합물들은 단위 투여량당 약학적으로 허용가능한 케리어와 함께 약 0.05 mg 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 포함하는 단위 투여량 형태로 디스펜싱된다 (dispense).

[0103] 통상적으로, 경구, 비강, 폐내 또는 경피 투여에 적합한 투여량 형태들은 약 125 μ g 내지 약 1250 mg, 바람직하게 약 250 μ g 내지 약 500 mg, 보다 바람직하게 약 2.5 mg 내지 약 250 mg의 화합물들을 약학적으로 허용가능한 케리어 또는 희석제와 함께 혼합한 것을 포함한다.

[0104] 투여량 형태들은 매일 또는 매일 2 번 또는 세 번과 같은, 하루에 2 번 이상 투여될 수 있다. 대안적으로 투여량 형태들은 처방한 의사에 의해 권장되는 것이 발견되는 경우, 하루 걸러, 또는 매주와 같은, 매일보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다.

[0105] 평가들

[0106] 스펅고신-1-포스페이트 수용체의 억제에 대한 유효성 및 상기 기술된 또는 과학 문헌에서 발견된 절차들을 사용하는 다양한 세포적 분석에서, 본 명세서에서 개시되고 청구된 임의의 화합물을 평가하는 것은 통상의 기술 내에 있다. 이에 따라, 통상의 기술자들은 과도한 실험을 하지 않고, 임의의 청구된 화합물들을 조제하고 평가할 수 있다.

[0107] 스펅고신-1-포스페이트 수용체의 효과적인 억제제인 것으로 발견된 임의의 화합물은 투여량들 및 치료 식이요법들의 선택을 안내하기 위해 연구자 (investigator) 의 기술 및 경험을 사용한, 동물 모델들 및 인간 임상 연구들에서 비슷하게 시험될 수 있다.

[0108] 다양한 실시예들에서, 화합물은 하기 표들 1, 2, 또는 3에서 도시된 것들 중 임의의 것이다. 이러한 화합물들은 적절하게 선택된 전구물질들, 중간물질들, 시약들 및 반응 메카니즘들의 사용을 포함하는, 유기 합성 분야의 당업자의 지식과 조합하여 본 명세서에 개시된 합성 방법들에 의해 조제될 수 있다.

[0109] 본 발명은 당업자가 이를 만들고 사용하기에 충분히 자세하게 기술되고 예시된 반면에, 다양한 대안들, 변형들, 및 개선들은 청구범위들의 사상 및 범위로부터 벗어나는 것 없이 당업자에게 명백해질 것이다.

[0110] 본 명세서에서 참조되는 모든 특허들 및 간행물들은 개별적인 간행물 각각이 구체적으로 그리고 개별적으로 전체적으로 본 명세서에서 참조에 의해 인용되도록 나타내진 것처럼 동일한 정도로, 본 명세서에서 참조로서 인용

된다.

[0111] 채택된 용어들 및 표현들은 제한이 아닌, 기술의 용어로서 사용되었고, 도시되고 기술된 특징들 또는 그 일부들의 임의의 등가물들을 배제하는 이러한 용어들 및 표현들의 사용에 있어 의도는 없지만, 청구된 본 발명의 범위 내에서 다양한 변형들이 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본 발명의 바람직한 실시예들 및 선택적 특징들에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본 명세서에서 개시된 개념들의 변형 및 변화는 당업자에 의해 의존될 수도 있고, 이러한 변형들 및 변화들은 첨부된 청구범위들에 의해 규정된 바와 같은 이러한 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

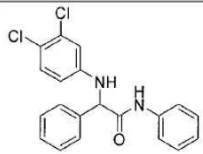
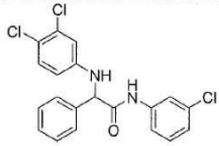
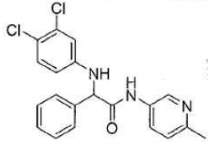
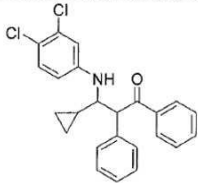
[0112] 기술 (Description)

[0113] 간행된 도구 화합물들은 가치있는 개념의 증명 (proof-of-concept) 을 제공하였지만, 아미노-포스페이트 에스테르들인 스펅고리피드 유사체들 (analog) 은, 일반적으로 최적의 유용성을 위해 필요한 키네틱들 (kinetics) 및 안정성을 갖지 않는다. 우리의 최근 간행물들은 S1PR₃ 바인딩 포켓들 (pockets) 로부터 S1PR₁을 분리하는 주요 측면들을 문서화하였다 (7, 46). S1PR₁ 조절제들의 전신성 "면역억제" 작용들이 국한된 환경들 (localized environments), 예를 들어 EAE에서 CNS의 염증 또는 인플루엔자 감염에 의한 폐 염증에서 이론적으로 염증을 약화시키는 것에 유용하게 될지라도 (25, 47), S1PR₁ 작용제들은 서맥에 의한 패혈증에서 서맥 (6, 7) 및 폐 미세혈관 침투성을 증가시키는 이들의 잠재성 (48)(49) 때문에, 패혈증에서 위험들을 초래할 가능성이 있다. 따라서, S1PR₁ 친화성이 결여된 선택적 S1PR₃ 길항제를 사용하여 패혈증에서 전신성 염증을 약화시키는 것이 목표된다.

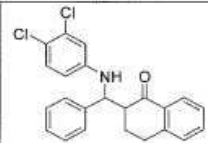
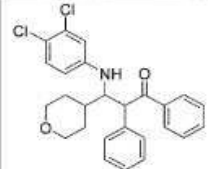
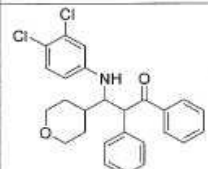
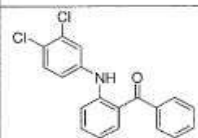
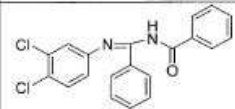
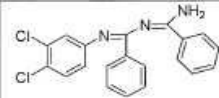
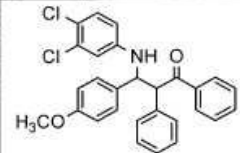
[0114] 최근에, 우리는, 매우 유사한 S1PR₁ 아형의 우리의 공개된 X-레이 구조들에 기초한 S1PR₃의 모델을 기술하였다 (2) (Jo et al, 2012 및 이의 참조문헌들). 부위-특이적 돌연변이 유도 (site-directed mutagenesis), 리간드 경쟁 바인딩, 기능 분석들, 및 분자 모델링 (modeling) 의 조합을 사용하여, 우리는 내생성 판-S1P (pan-S1P) 수용체 작용제, S1P가 예상대로 오르토입체성 (orthosteric) 부위에 바인딩하고 (50), 새로운 S1PR₃ 선택적 작용제 CYM-5541이 알로스테릭 (allosteric) 부위에 바인딩하므로 알로스테릭 작용제이고 S1PR₃ 선택적 길항제이고, SPM-242는 오르토입체성 부위들 및 알로스테릭 부위들 모두에 바인딩을 위해 경쟁하고 "바이토픽 (bitopic)"이라고 하는 것을 입증하였다. SPM-242 및 CYM-5541의 S1PR₃ 선택성은 S1P 수용체 패밀리의 덜 보존된, (비-오르토입체성) 영역들에 바인딩하는 것으로 결론지어졌다. 약물-유사 S1PR₃ 길항제에 대한 우리의 탐구에서, 우리는 알로스테릭 작용제 CYM-5541을 우리의 출발점으로서 사용하기로 선택했다. 우리는 상대적으로 저 분자량의 CYM-5541 스캐폴드 (scaffold) 상에 다른 "약물-친화적 (drug-friendly)" 작용 기들 (-OH, -NR₂, 등) 을 붙임으로써, 우리는 Asn-95, Ser-99, Gln-281, Glu-115 및 Arg-114와 같은 펩타이드 백본 (backbone) 또는 인접한 측-쇄들에 대한 수소 본딩과 같은 수용체 상에 보조 바인딩 기들을 픽 업 (pick up) 할 수 있어야 한다고 가설했고, 결과는 향상된 용해도 특성들을 갖는 새로운 바이토픽 리간드이다.

[0115]

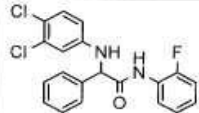
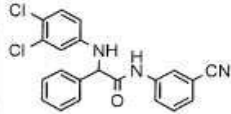
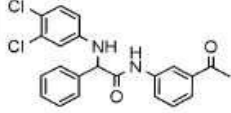
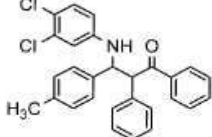
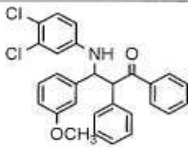
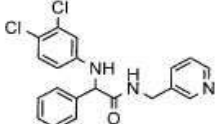
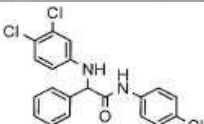
표 1: 본 발명의 특정한 화합물들

Cpd. ID	구조식 (structure)
CYM-52146 I 는 아님 (not I)	
CYM-52147 not I	
CYM-52148 not I	
CYM-52149 not I	

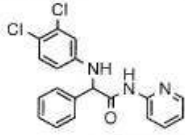
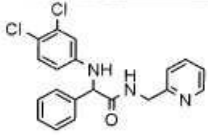
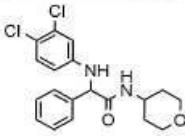
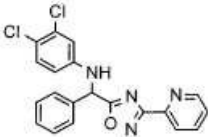
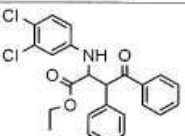
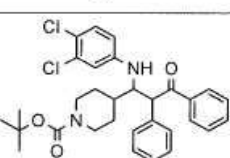
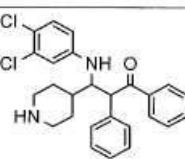
[0116]

CYM52150 IA	
CYM52151 not I	
CYM52152 not I	
CYM52153 not I	
CYM 52154 not I	
CYM 52155 not I	
CYM 52156 not I	

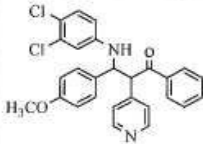
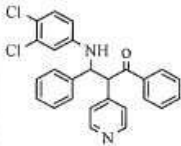
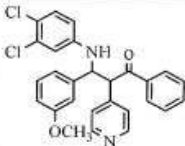
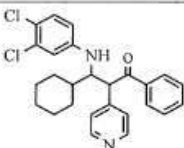
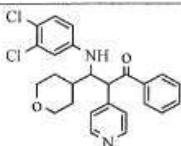
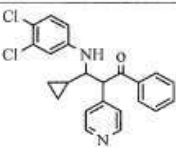
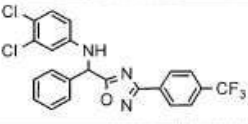
[0117]

CYM 52157 not I	
CYM 52158 not I	
CYM 52159 not I	
CYM 52160 not I	
CYM 52161 not I	
CYM 52162 not I	
CYM 52163 not I	

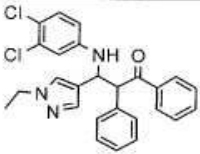
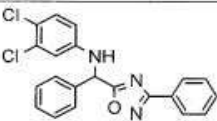
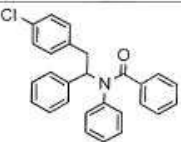
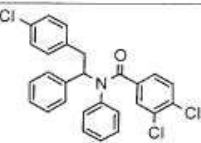
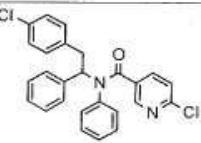
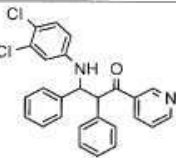
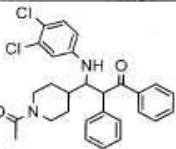
[0118]

CYM 52164 not I	
CYM 52165 not I	
CYM 52166 not I	
CYM 52167 IB	
CYM 52184 not I	
CYM 52197 not I	
CYM 52198 not I	

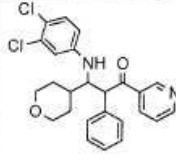
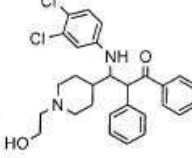
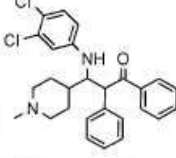
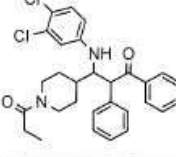
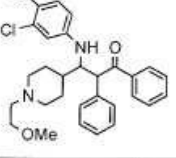
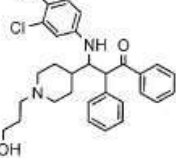
[0119]

CYM 52199 not I	
CYM 52200 not I	
CYM 52201 not I	
CYM 52202 not I	
CYM 52203 not I	
CYM 52204 not I	
CYM 52205 IB	

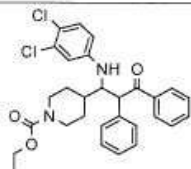
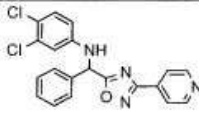
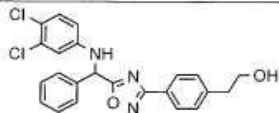
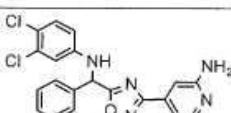
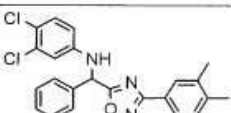
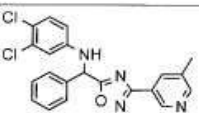
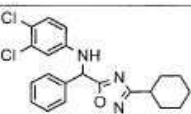
[0120]

CYM 52206 not I	
CYM 52207 IB	
CYM 52208 not I	
CYM 52209 not I	
CYM 52210 not I	
CYM 52211 not I	
CYM 52212 not I	

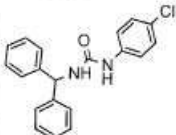
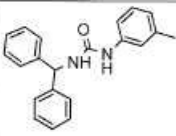
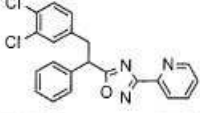
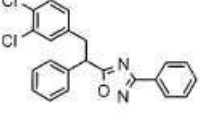
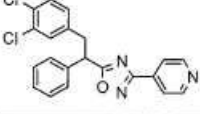
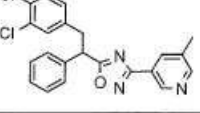
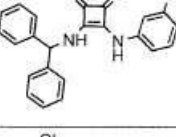
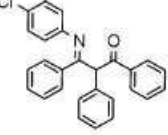
[0121]

CYM 52213 not I	
CYM 52214 not I	
CYM 52215 not I	
CYM 52216 not I	
CYM 52217 not I	
CYM 52218 not I	

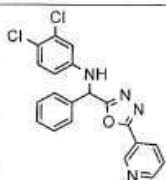
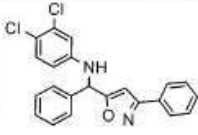
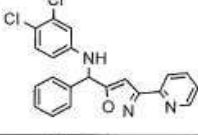
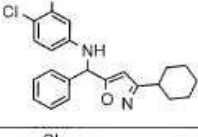
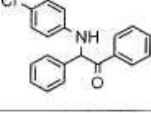
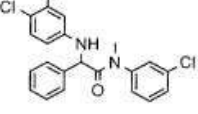
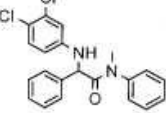
[0122]

CYM 52219 not I	
CYM 52246 IB	
CYM 52247 IB	
CYM 52248 IB	
CYM 52249 IB	
CYM 52250 IB	
CYM 52251 IB	
CYM 52252 IA	

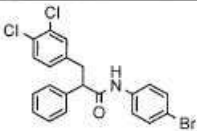
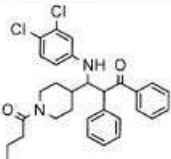
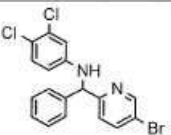
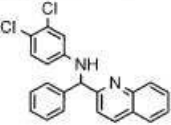
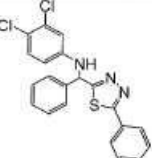
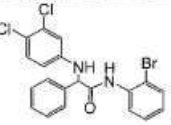
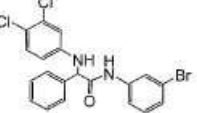
[0123]

CYM 52253 IA	
CYM 52254 IA	
CYM 52255 IB	
CYM 52256 IB	
CYM 52257 IB	
CYM 52258 IB	
CYM 52259 60 IA	
CYM 52260 not I	

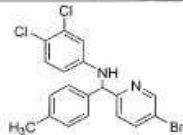
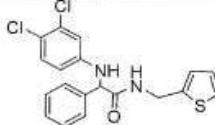
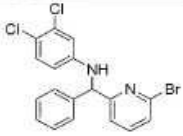
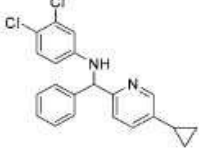
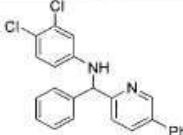
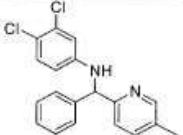
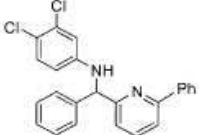
[0124]

CYM 52264 IB	
CYM 52266 IB	
CYM 52267 IB	
CYM 52268 IB	
CYM 52269 not I	
CYM 52270 not I	
CYM 52271 not I	

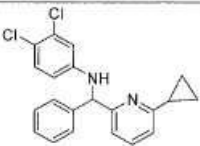
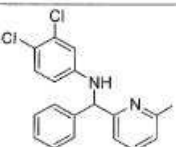
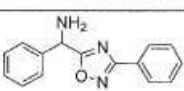
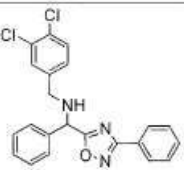
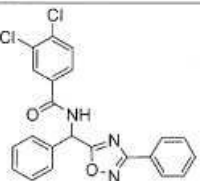
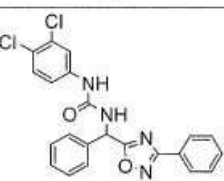
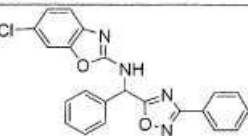
[0125]

CYM 52272 not I	
CYM 52273 not I	
CYM 52274 IB	
CYM 52276 IB	
CYM 52289 IB	
CYM 52290 not I	
CYM 52291 not I	

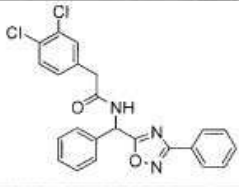
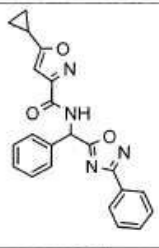
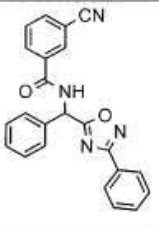
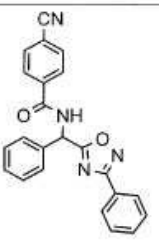
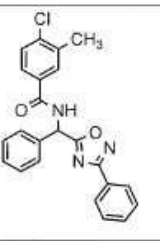
[0126]

CYM 52294 IB	
CYM 52295 not I	
CYM 52296 IB	
CYM 52297 IB	
CYM 52298 IB	
CYM 52299 IB	
CYM 52300 IB	

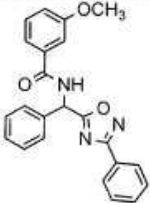
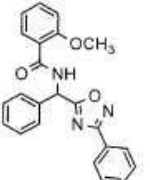
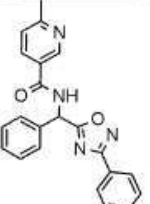
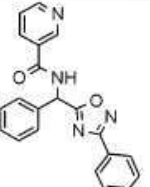
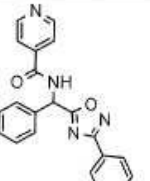
[0127]

CYM 52301 IB	
CYM 52302 IB	
CYM 52303 not I	
CYM 52304 IB	
CYM 52305 IB	
CYM 52306 IB	
CYM 52307 IC	

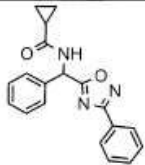
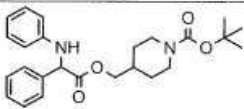
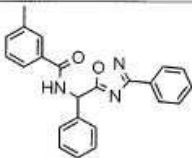
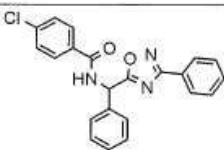
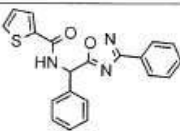
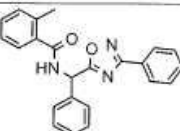
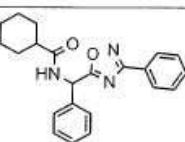
[0128]

<p>CYM 52308 IB</p>	
<p>CYM 52309 IC</p>	
<p>CYM 52310 IB</p>	
<p>CYM 52311 IB</p>	
<p>CYM 52312 IB</p>	

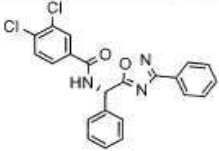
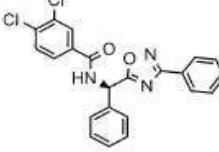
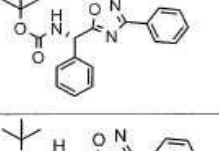
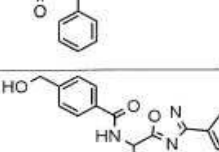
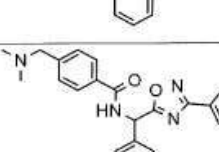
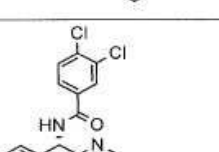

[0129]

<p>CYM 52313 IB</p>	
<p>CYM 52314 IB</p>	
<p>CYM 52315 IC</p>	
<p>CYM 52316 IC</p>	
<p>CYM 52317 IC</p>	

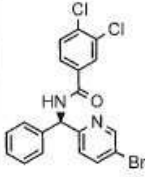
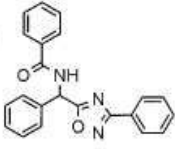
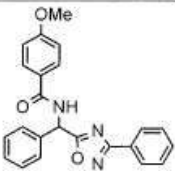
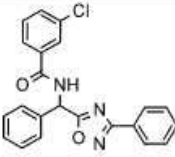
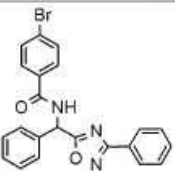
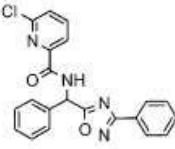
[0130]

CYM 52318 not I	
CYM 52319 not I	
CYM 52320 IB	
CYM 52321 IB	
CYM 52322 IC	
CYM 52323 IB	
CYM 52324 not I	

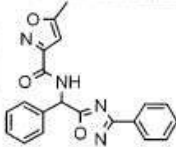
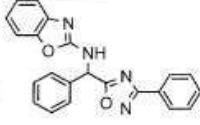
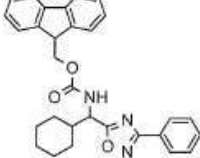
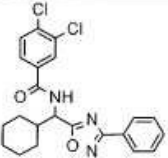
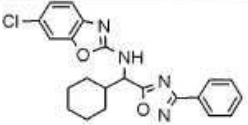
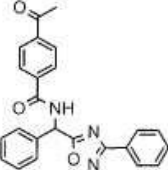
[0131]

CYM 52325 IB	
CYM 52326 IB	
CYM 52327 not I	
CYM 52328 not I	
CYM 52329 IB	
CYM 52330 IB	
CYM 52331 IB	

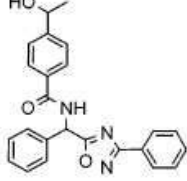
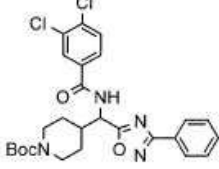
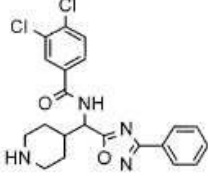
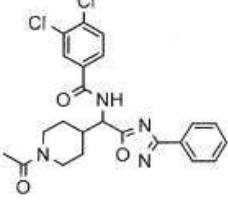
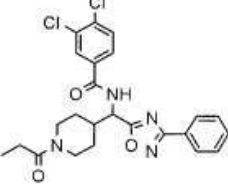
[0132]

<p>CYM 52332</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52333</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52334</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52335</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52336</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52337</p> <p>IC</p>	

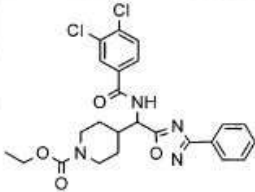
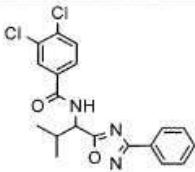
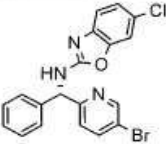
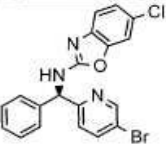
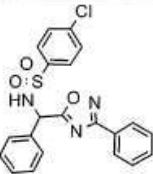
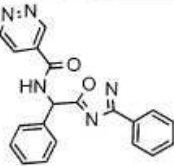
[0133]

CYM 52338 IC	
CYM 52339 IC	
CYM 52340 not I	
CYM 52341 not I	
CYM 52342 not I	
CYM 52343 IB	

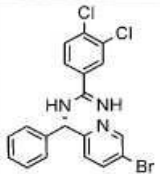
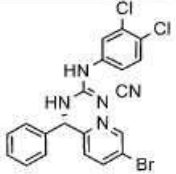
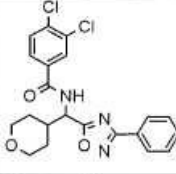
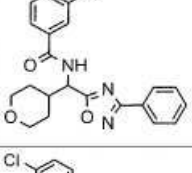
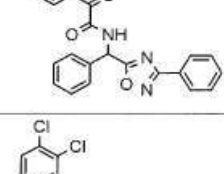
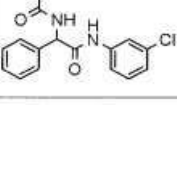
[0134]

<p>CYM 52344</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52345</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52346</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52347</p> <p>not I</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52348</p> <p>not I</p>	

[0135]

<p>CYM 52349</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52350</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52351</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52352</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52353</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52354</p> <p>IC</p>	

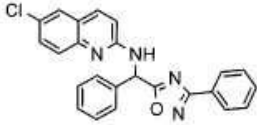
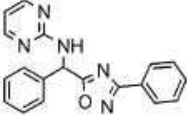
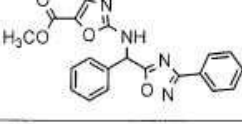
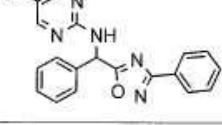
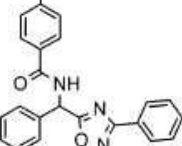
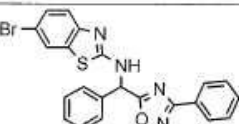
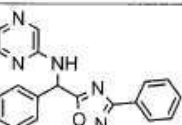
[0136]

CYM 52355 IB	
CYM 52356 IB	
CYM 52357 not I	
CYM 52358 not I	
CYM 52359 IB	
CYM 52360 not I	

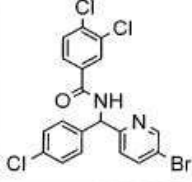


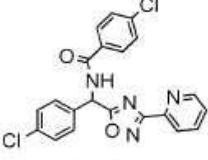
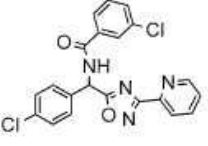
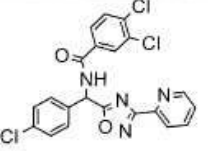
[0137]

CYM 52361 not I	
CYM 52362 not I	
CYM 52363 not I	
CYM 52364 IB	
CYM 52365 IB	
CYM 52366 IC	
CYM 52367 IC	

[0138]

CYM 52368 IC	
CYM 52369 IC	
CYM 52370 IC	
CYM 52371 IC	
CYM 52372 IB	
CYM 52373 IC	
CYM 52374 IC	

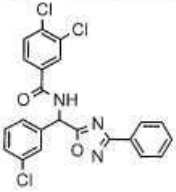
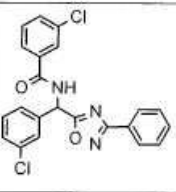
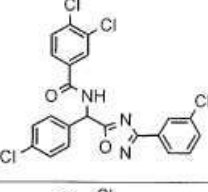
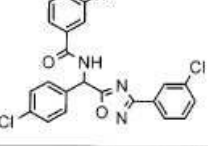
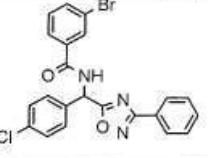
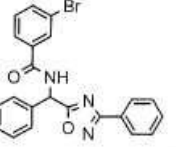
[0139]

<p>CYM 52375</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52376</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52377</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52378</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52379</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52380</p> <p>IB</p>	

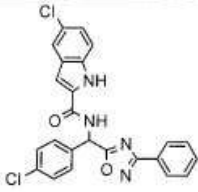
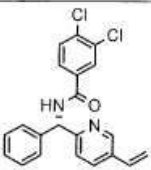
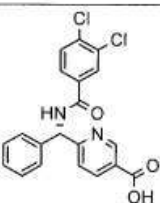
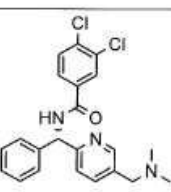
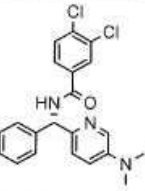
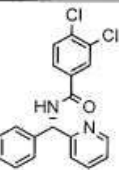
[0140]

CYM 52381 IB	
CYM 52382 IB	
CYM 52383 IB	
CYM 52384 IC	
CYM 52385 not I	
CYM 52386 not I	

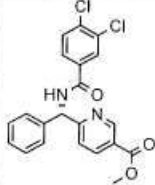
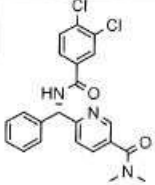
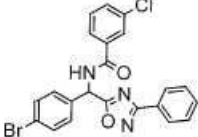
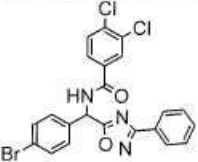
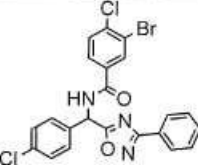
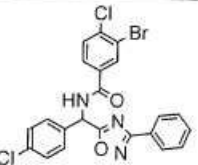
[0141]

<p>CYM 52387</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52388</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52389</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52390</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52391</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52392</p> <p>IB</p>	

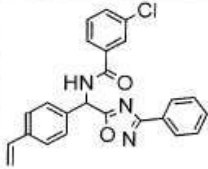
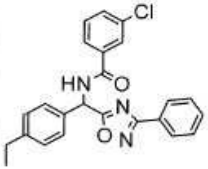
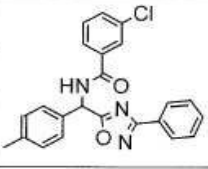
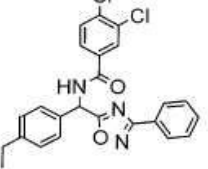
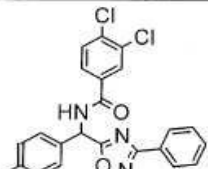
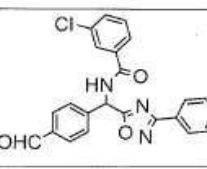
[0142]

CYM 52393 IC	
CYM 52394 IB	
CYM 52395 IB	
CYM 52396 IB	
CYM 52397 IB	
CYM 52398 IB	

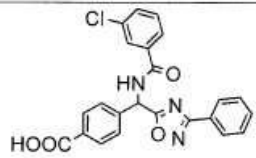
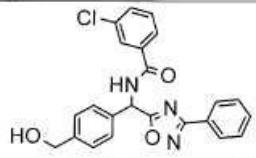
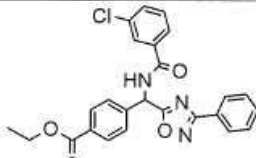
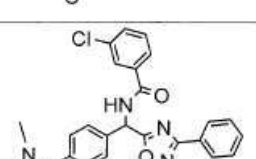
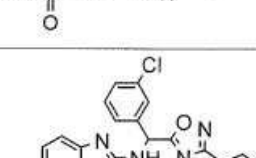
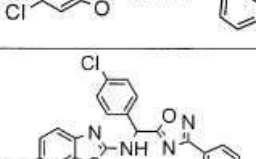
[0143]

<p>CYM 52399 IB</p>	
<p>CYM 52400 IB</p>	
<p>CYM 52401 IB</p>	
<p>CYM 52402 IB</p>	
<p>CYM 52403 IB</p>	
<p>CYM 52404 IB</p>	

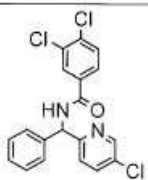
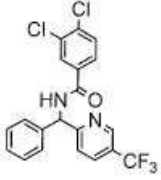
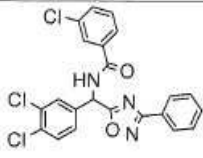
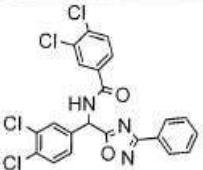
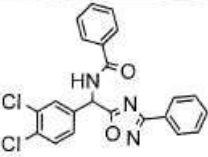
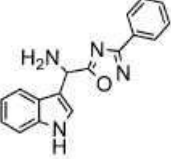
[0144]

CYM 52405 IB	
CYM 52406 IB	
CYM 52407 IB	
CYM 52408 IB	
CYM 52409 IB	
CYM 52410 IB	

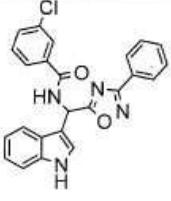
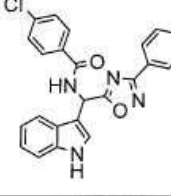
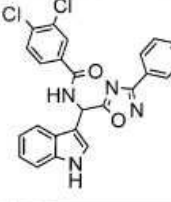
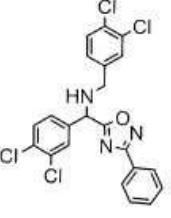
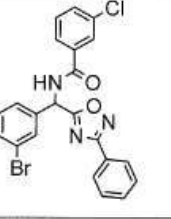
[0145]

CYM 52411 IB	
CYM 52412 IB	
CYM 52413 IB	
CYM 52414 IB	
CYM 52415 IC	
CYM 52416 IC	

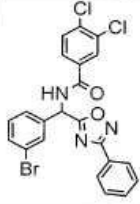
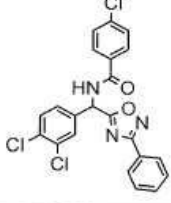
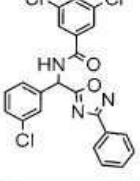
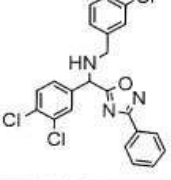
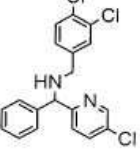
[0146]

CYM 52417 IB	
CYM 52418 IB	
CYM 52419 IB	
CYM 52420 IB	
CYM 52421 IB	
CYM 52422 not I	

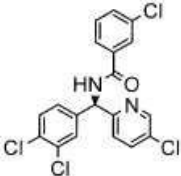
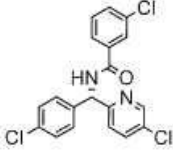
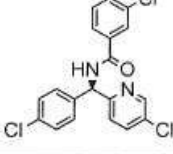
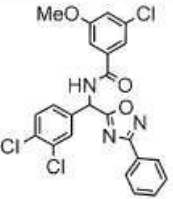
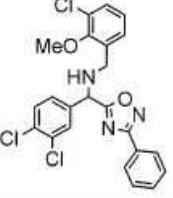
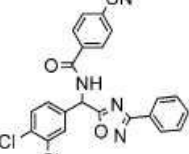
[0147]

<p>CYM 52423</p> <p>IE</p>	
<p>CYM 52424</p> <p>IE</p>	
<p>CYM 52425</p> <p>IE</p>	
<p>CYM 52426</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52427</p> <p>IB</p>	

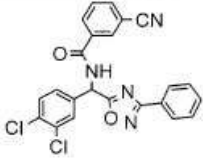
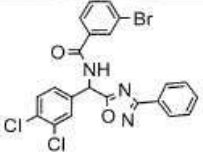
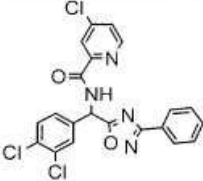
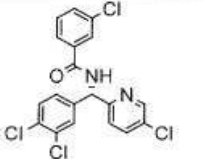
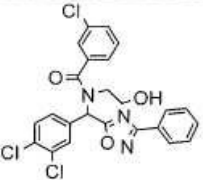
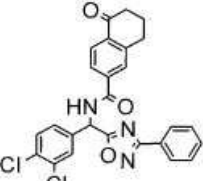
[0148]

<p>CYM 52428</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52429</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52430</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52431</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52432</p> <p>IB</p>	

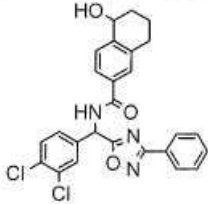
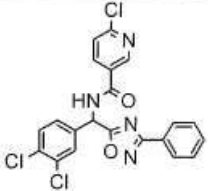
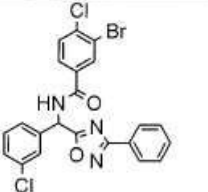
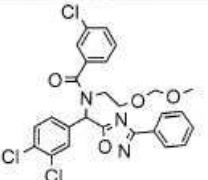
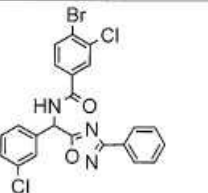
[0149]

CYM 52433 IB	
CYM 52434 IB	
CYM 52435 IB	
CYM 52436 IB	
CYM 52437 IB	
CYM 52438 IB	

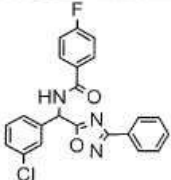
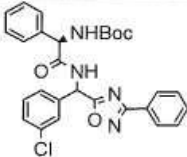
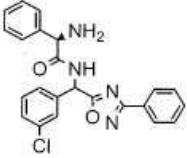
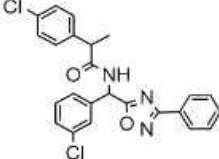
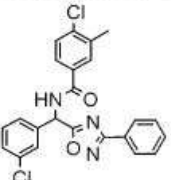

[0150]

<p>CYM 52439</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52440</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52441</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52442</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52443</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52444</p> <p>IB</p>	

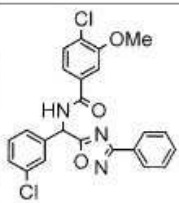
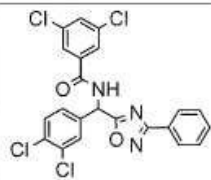
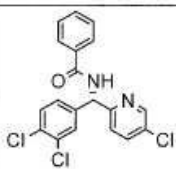
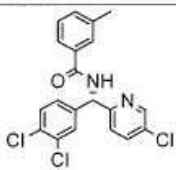
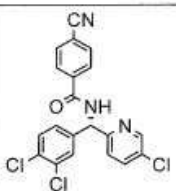
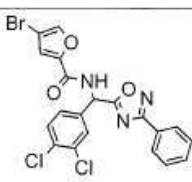
[0151]

<p>CYM 52445</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52446</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52447</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52448</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52449</p> <p>IB</p>	

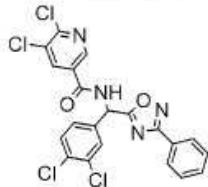
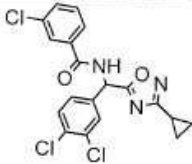
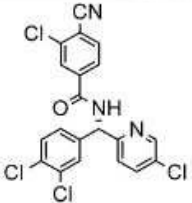
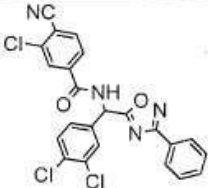
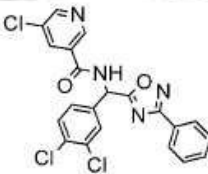
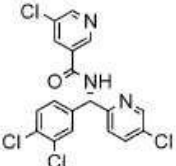
[0152]

CYM 52450 IB	
CYM 52451 IB	
CYM 52452 IB	
CYM 52453 IB	
CYM 52454 IB	
CYM 52455 IB	

[0153]

CYM 52456 IB	
CYM 52457 IB	
CYM 52458 IB	
CYM 52459 IB	
CYM 52460 IB	
CYM 52461 IC	

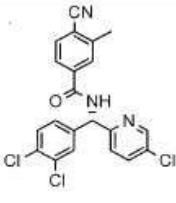
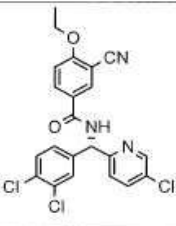
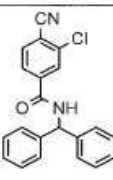
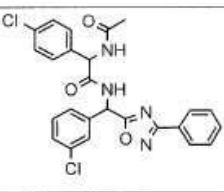
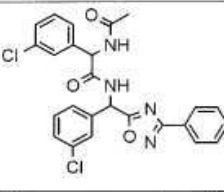
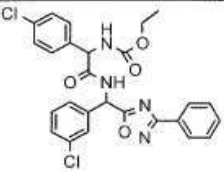
[0154]

<p>CYM 52462</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52463</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52464</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52465</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52466</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52467</p> <p>IC</p>	

[0155]

CYM 52468 IC	
CYM 52469 IB	
CYM 52470 IB	
CYM 52471 IB	
CYM 52472 IB	
CYM 52473 IB	

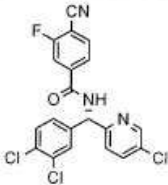
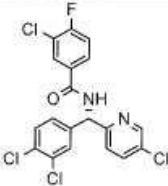
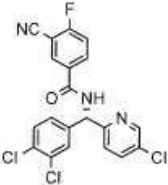
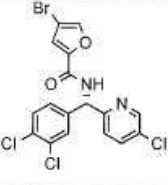
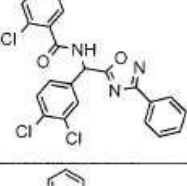
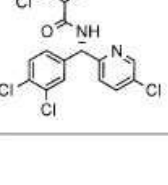
[0156]

<p>CYM 52474 IB</p>	
<p>CYM 52475 IB</p>	
<p>CYM 52476 IA</p>	
<p>CYM 52477 IB</p>	
<p>CYM 52478 IB</p>	
<p>CYM 52479 IB</p>	

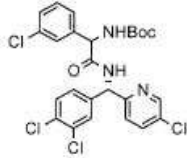
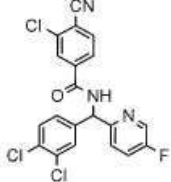
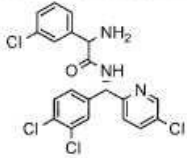
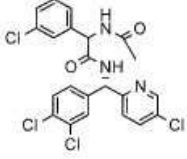
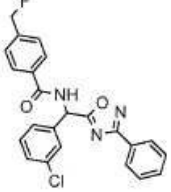
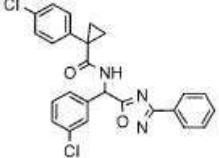
[0157]

CYM 52480 IB	
CYM 52481 IB	
CYM 52482 IB	
CYM 52483 IB	
CYM 52484 IB	
CYM 52485 IC	

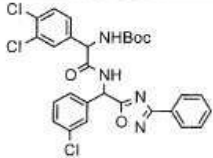
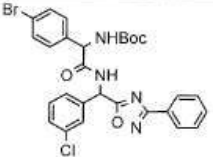
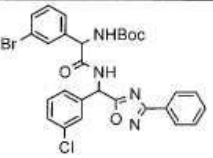
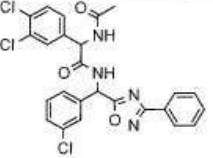
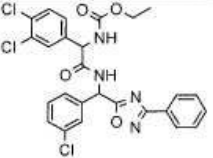
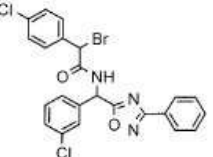
[0158]

CYM 52486 IB	
CYM 52487 IB	
CYM 52488 IB	
CYM 52489 IC	
CYM 52490 IB	
CYM 52491 IB	

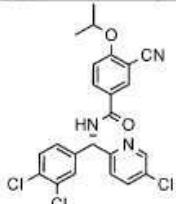
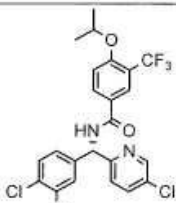
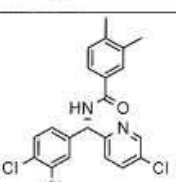
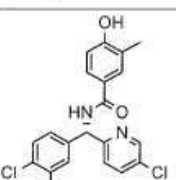
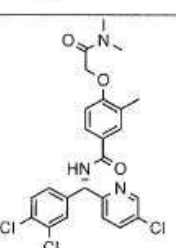
[0159]

<p>CYM 52492</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52493</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52494</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52495</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52496</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52497</p> <p>IB</p>	

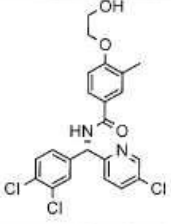
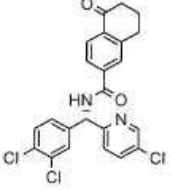
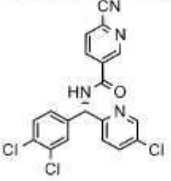
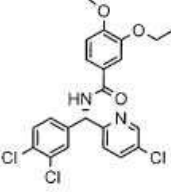
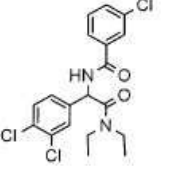
[0160]

<p>CYM 52498 IB</p>	
<p>CYM 52499 IB</p>	
<p>CYM 52500 IB</p>	
<p>CYM 52501 IB</p>	
<p>CYM 52502 IB</p>	
<p>CYM 52503 IB</p>	

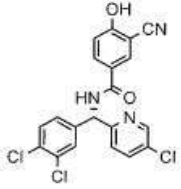
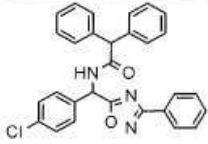
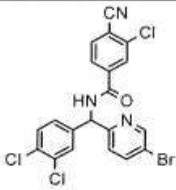
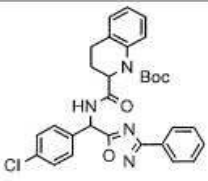
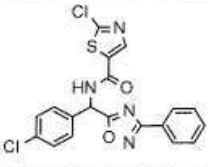
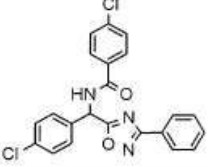
[0161]

<p>CYM 52504</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52505</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52506</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52507</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52508</p> <p>IB</p>	

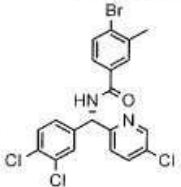
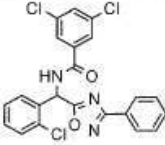
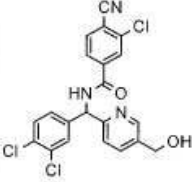
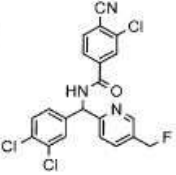
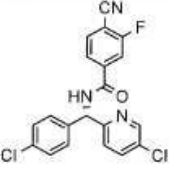
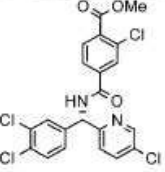
[0162]

<p>CYM 52509 IB</p>	
<p>CYM 52510 IB</p>	
<p>CYM 52511 IC</p>	
<p>CYM 52512 IB</p>	
<p>CYM 52513 not I</p>	

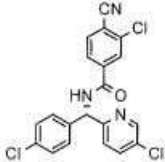

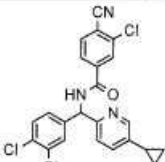
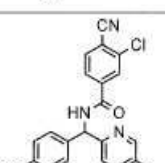
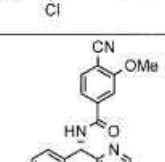
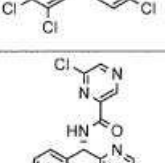
[0163]

<p>CYM 52514</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52515</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52516</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52517</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52518</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52519</p> <p>IB</p>	

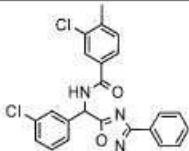
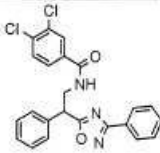
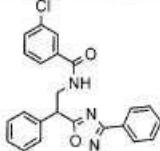
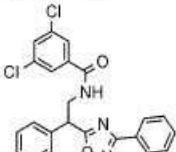
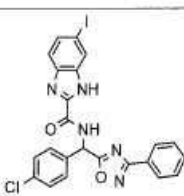
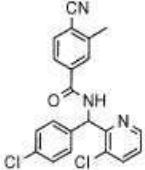
[0164]

<p>CYM 52520</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52521</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52522</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52523</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52524</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52525</p> <p>IB</p>	

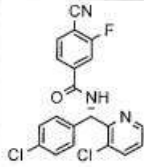
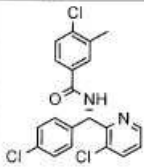
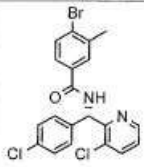
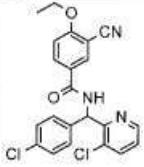
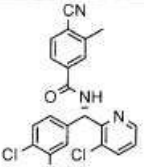
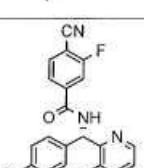
[0165]

<p>CYM52526</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52527</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52528</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52529</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52530</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52531</p> <p>IC</p>	

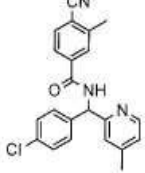
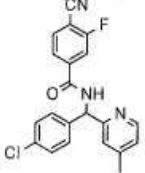
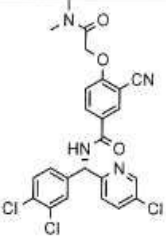
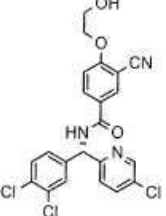
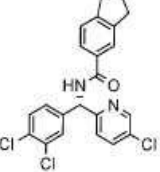
[0166]

CYM52532 IB	
CYM 52533 IB	
CYM 52534 IB	
CYM 52535 IB	
CYM 52536 IC	
CYM 52542 IB	

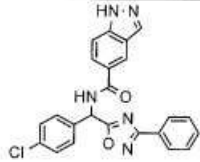
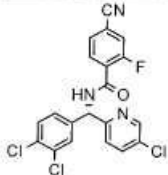
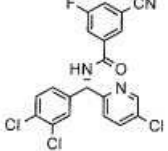
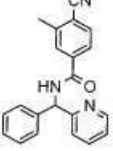
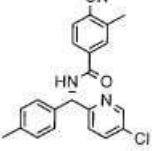
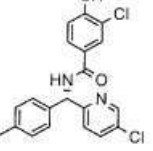
[0167]

CYM 52543 IB	
CYM 52544 IB	
CYM 52545 IB	
CYM 52546 IB	
CYM 52547 IB	
CYM 52548 IB	

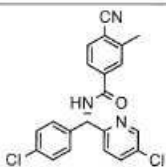
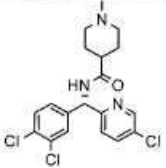
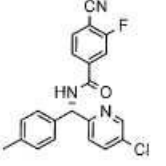
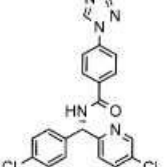
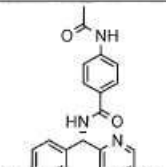
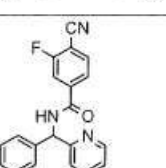
[0168]

<p>CYM 52549 IB</p>	
<p>CYM 52550 IB</p>	
<p>CYM 52551 IB</p>	
<p>CYM 52552 IB</p>	
<p>CYM 52553 IB</p>	

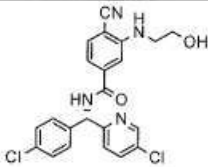
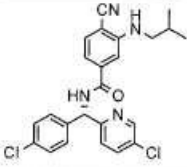
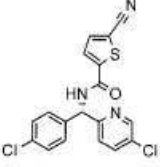
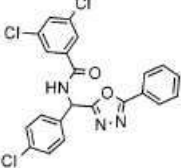
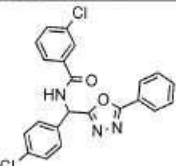
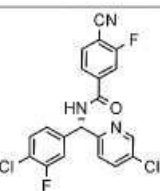
[0169]

<p>CYM 52554</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52555</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52556</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52557</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52558</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52559</p> <p>IB</p>	

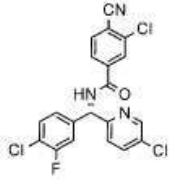
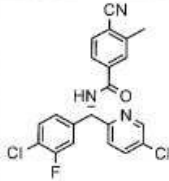
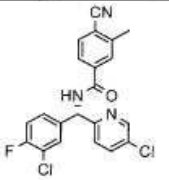
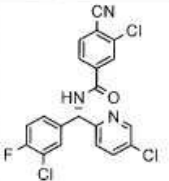
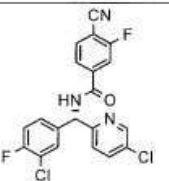

[0170]

CYM 52560 IB	
CYM 52561 not I	
CYM 52562 IB	
CYM 52563 IB	
CYM 52564 IB	
CYM 52565 IB	

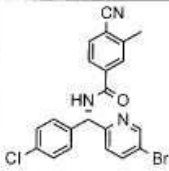
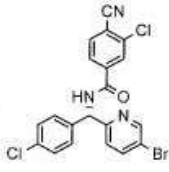
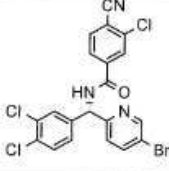
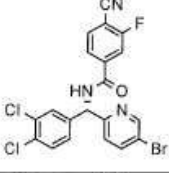
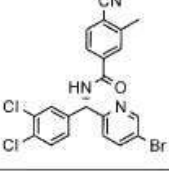
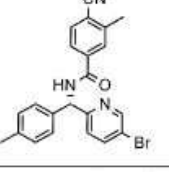
[0171]

CYM 52566 IB	
CYM 52567 IB	
CYM 52568 IC	
CYM 52569 IB	
CYM 52570 IB	
CYM 52571 IB	

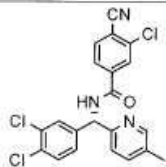
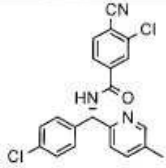
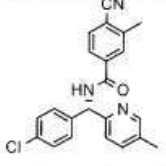
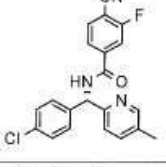
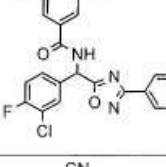

[0172]

CYM 52572 IB	
CYM 52573 IB	
CYM 52574 IB	
CYM 52575 IB	
CYM 52576 IB	
CYM 52577 IB	

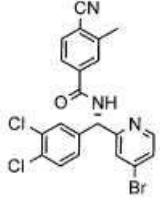
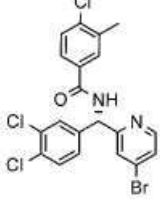
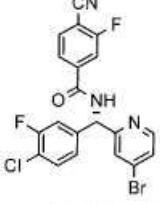
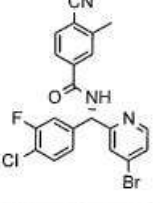

[0173]

CYM 52578 IB	
CYM 52579 IB	
CYM 52580 IB	
CYM 52581 IB	
CYM 52582 IB	
CYM 52583 IB	

[0174]

CYM 52584 IB	
CYM 52585 IB	
CYM 52586 IB	
CYM 52587 IB	
CYM 52588 IB	
CYM 52589 IB	

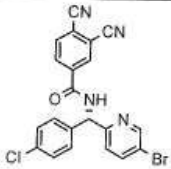
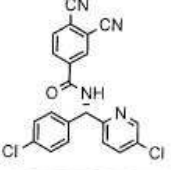
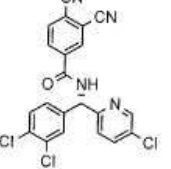
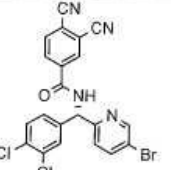
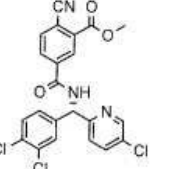
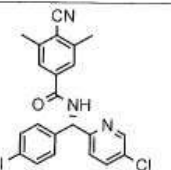
[0175]

<p>CYM 52590</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52591</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52592</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52593</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52594</p> <p>IB</p>	

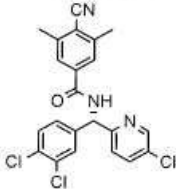
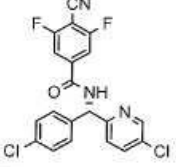
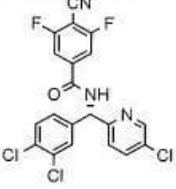
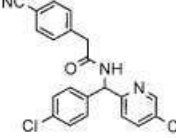
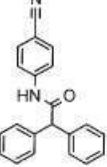
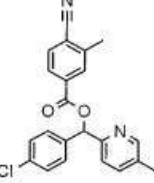
[0176]

CYM 52595 IB	
CYM 52596 IB	
CYM 52597 IB	
CYM 52598 IB	
CYM 52599 IB	
CYM 52600 IB	

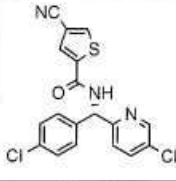
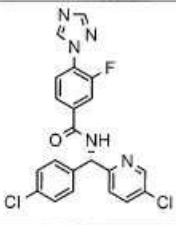
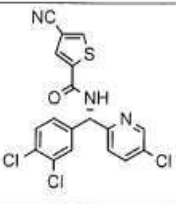
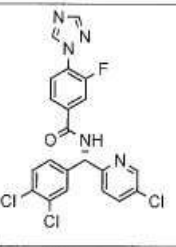
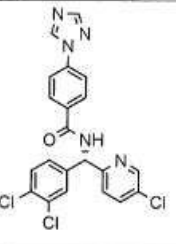
[0177]

<p>CYM 52601</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52602</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52603</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52604</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52605</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52606</p> <p>IB</p>	

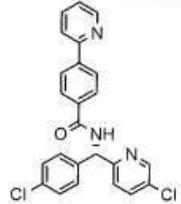
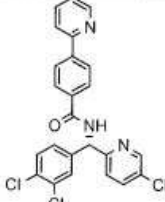
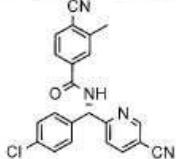
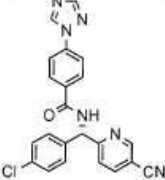
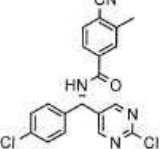
[0178]

<p>CYM 52607</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52608</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52609</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52610</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52611</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52612</p> <p>IB</p>	

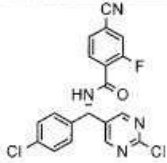
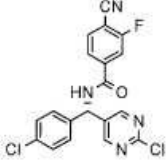
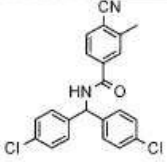
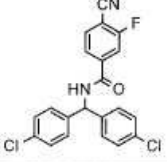
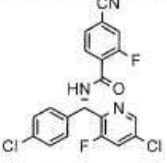
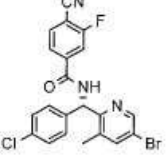
[0179]

<p>CYM 52613 IC</p>	
<p>CYM 52614 IB</p>	
<p>CYM 52615 IC</p>	
<p>CYM 52616 IB</p>	
<p>CYM 52617 IB</p>	

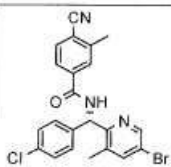
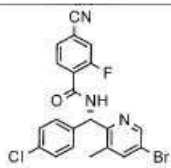
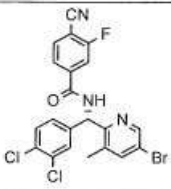
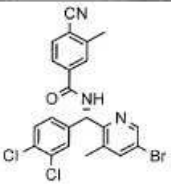
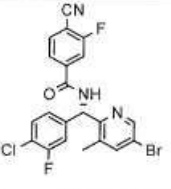
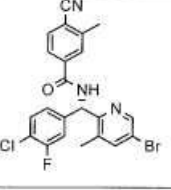
[0180]

<p>CYM 52618</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52619</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52620</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52621</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52622</p> <p>IB</p>	

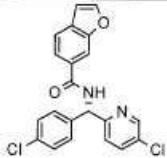
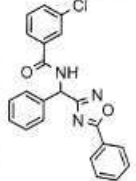
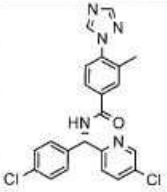
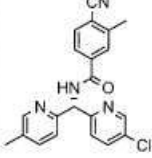
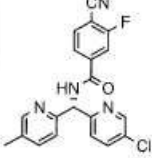
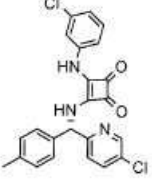
[0181]

CYM 52623 IB	
CYM 52624 IB	
CYM 52625 IA	
CYM 52626 IA	
CYM 52627 IB	
CYM 52628 IB	


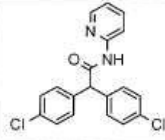
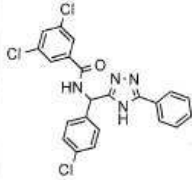
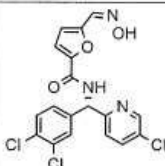
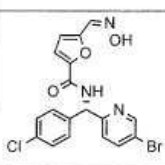
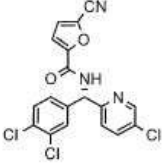
[0182]

CYM 52629 IB	
CYM 52630 IB	
CYM 52631 IB	
CYM 52632 IB	
CYM 52633 IB	
CYM 52634 IB	

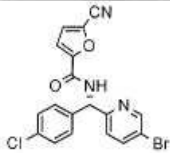
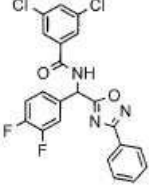
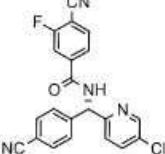
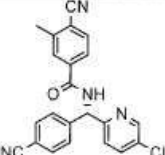
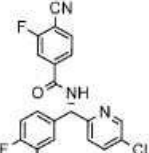
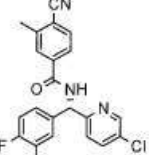
[0183]

CYM 52635 IC	
CYM 52636 IB	
CYM 52637 IB	
CYM 52638 IE	
CYM 52639 IE	
CYM 52640 IB	

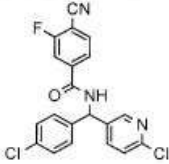
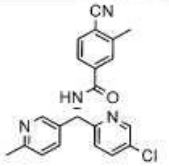
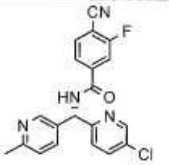
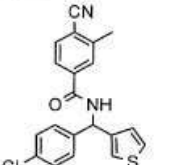
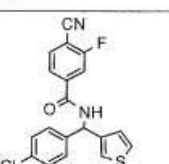
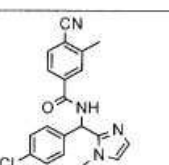
[0184]

CYM 52641 IA	
CYM 52642 ID	
CYM 52643 IB	
CYM 52644 IC	
CYM 52645 IC	
CYM 52646 IC	

[0185]

<p>CYM 52647</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52648</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52649</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52650</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52651</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52652</p> <p>IB</p>	

[0186]

CYM 52653 IB	
CYM 52654 IE	
CYM 52655 IE	
CYM 52656 IB	
CYM 52657 IB	
CYM 52658 IB	

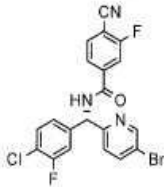
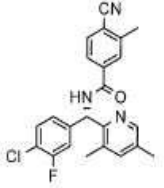
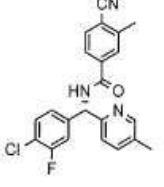
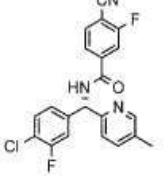
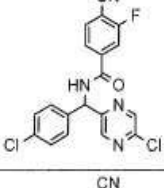
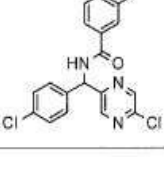
[0187]

CYM 52659 IB	
CYM 52660 IE	
CYM 52661 IE	
CYM 52662 IE	
CYM 52663 IB	
CYM 52664 IB	

[0188]

CYM 52665 IB	
CYM 52666 IB	
CYM 52667 IB	
CYM 52668 IA	
CYM 52669 IA	
CYM 52670 IB	




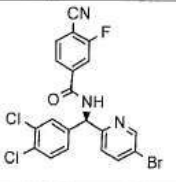
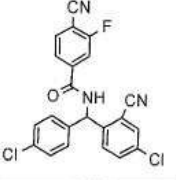
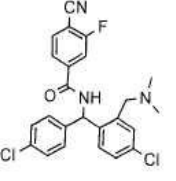
[0189]

CYM 52671 IB	
CYM 52672 IB	
CYM 52673 IB	
CYM 52674 IB	
CYM 52675 IB	
CYM 52676 IB	

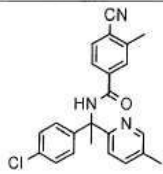
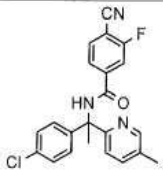
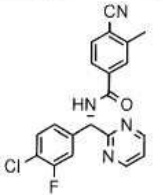
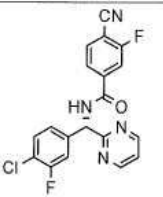
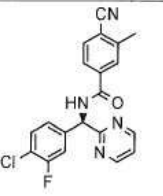
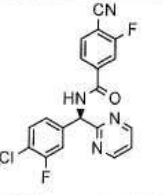
[0190]

CYM 52677 IB	
CYM 52678 IB	
CYM 52679 IB	
CYM 52680 IA	
CYM 52681 IA	
CYM 52682 IA	

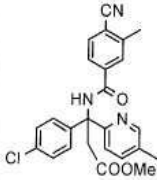
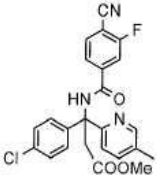
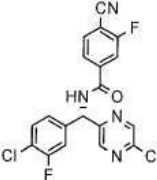
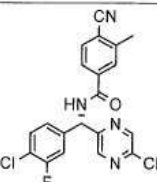
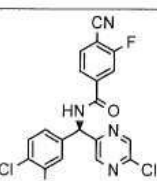
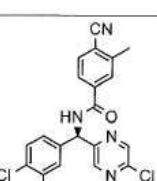
[0191]

CYM 52683 IB	
CYM 52684 IB	
CYM 52685 IB	
CYM 52686 IB	
CYM 52687 IA	
CYM 52688 IA	

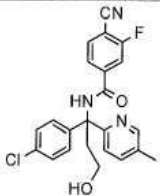
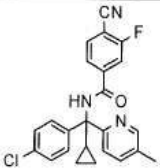
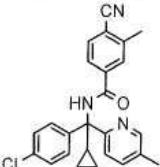
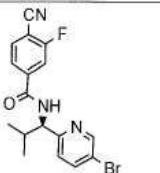
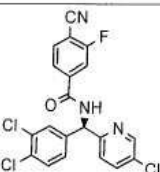
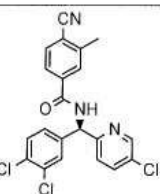
[0192]

CYM 52689 IB	
CYM 52690 IB	
CYM 52691 IB	
CYM 52692 IB	
CYM 52693 IB	
CYM 52694 IB	

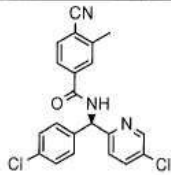
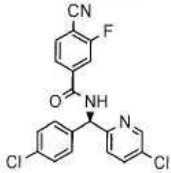
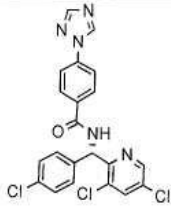
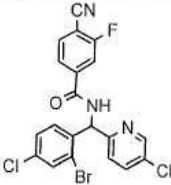
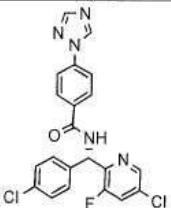
[0193]

<p>CYM 52695</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52696</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52697</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52698</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52699</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52700</p> <p>IB</p>	

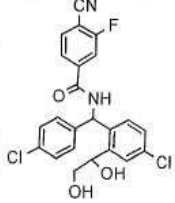
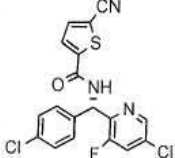
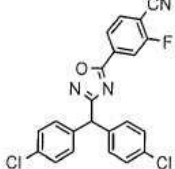
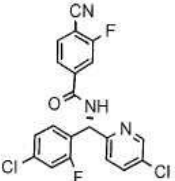
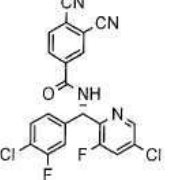
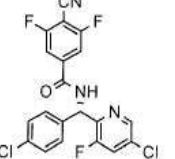
[0194]

<p>CYM 52701</p> <p>Isomer 2</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52702</p> <p>IB</p>	
<p>CY 52703</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52704</p> <p>not I</p>	
<p>CYM 52705</p> <p>IB</p>	
<p>CYM-52706</p> <p>IB</p>	

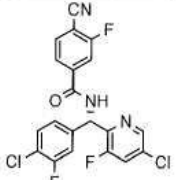
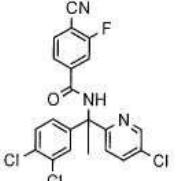
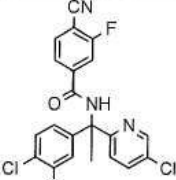
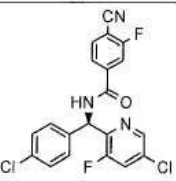
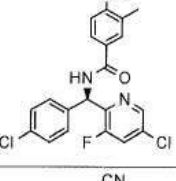
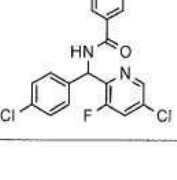
[0195]

CYM-52707 IB	
CYM-52708 IB	
CYM-52709 IB	
CYM-52710 IB	
CYM-52711 IB	

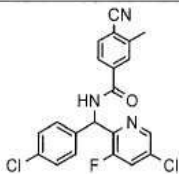
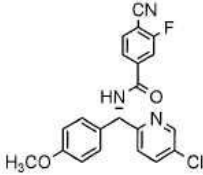
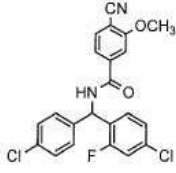
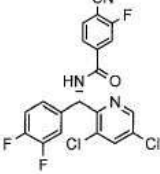
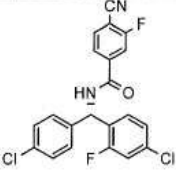
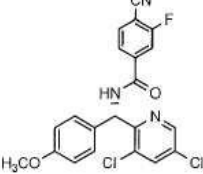
[0196]

<p>CYM-52712 IA</p>	
<p>CYM-52713 IC</p>	
<p>CYM-52714 ID OR IB</p>	
<p>CYM-52715 IB</p>	
<p>CYM52716 IB</p>	
<p>CYM52717 IB</p>	

[0197]

CYM52718 IB	
CYM52719 isomer 1 IB	
CYM52720 isomer 2 IB	
CYM 52721 IB	
CYM 52722 IB	
CYM 52723 IB	


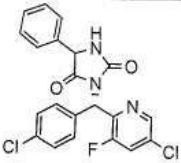
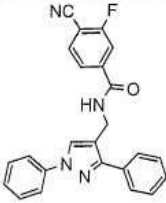
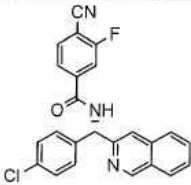
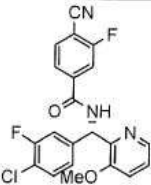
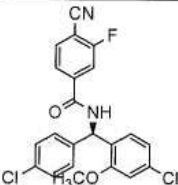
[0198]

CYM 52724 IB	
CYM 52725 IB	
CYM 52726 IA	
CYM 52727 IB	
CYM 52728 IA	
CYM 52729 IB	

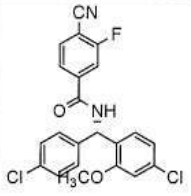
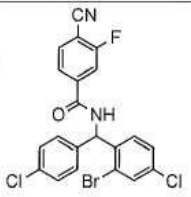

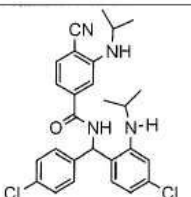
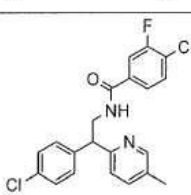
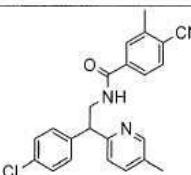
[0199]

CYM 52730 IB	
CYM 52731 IB	
CYM 52732 IB	
CYM 52733 IA	
CYM 52734 IB	
CYM 52735 IB	

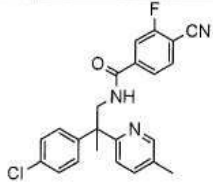

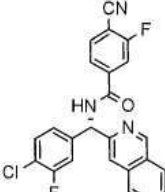
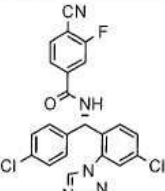
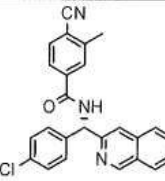
[0200]

CYM 52736 IB	
CYM 52737 IB	
CYM 52738 not I	
CYM 52739 IB	
CYM 52740 IB	
CYM 52741 IA	

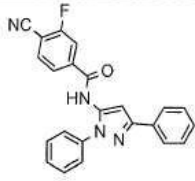
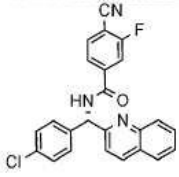
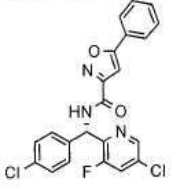
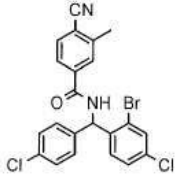
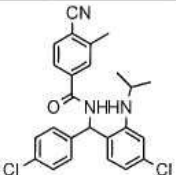
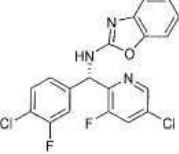
[0201]

<p>CYM 52742</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52743</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52744</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52745</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52746</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52747</p> <p>IB</p>	

[0202]

<p>CYM 52748</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52749</p> <p>IC</p>	
<p>CYM52750</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52751</p> <p>IA</p>	
<p>CYM52752</p> <p>IB</p>	


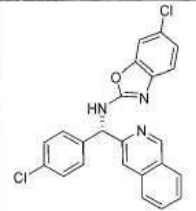
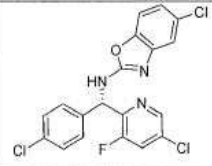


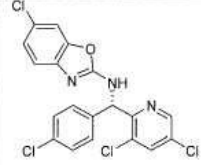
[0203]

<p>CYM52753</p> <p>not I</p>	
<p>CYM52754</p> <p>IB</p>	
<p>CYM52755</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52756</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52757</p> <p>IA</p>	
<p>CYM 52758</p> <p>IC</p>	

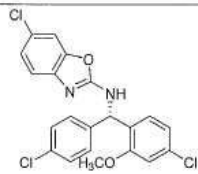
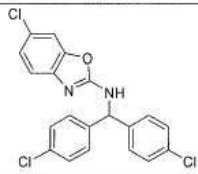
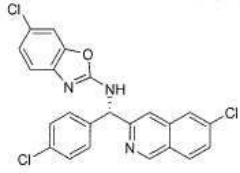
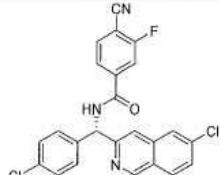
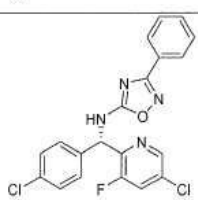
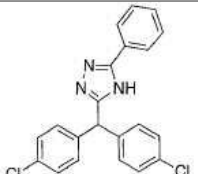
[0204]

CYM 52759 IC	
CYM 52760 IC	
CYM 52761 IC	
CYM 52762 IC	
CYM 52763 IB	
CYM 52764 IC	
CYM 52765 not I	

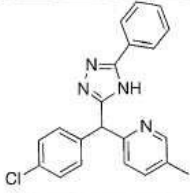
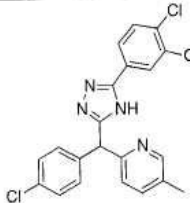
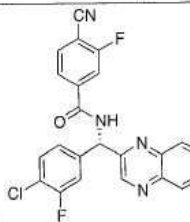
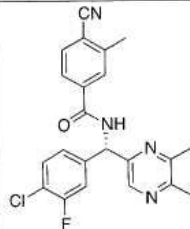
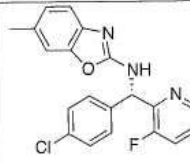
[0205]

CYM 52766 IC	
CYM 52767 IC	
CYM 52768 IC	
CYM 52769 IC	
CYM 52770 IC	
CYM 52771 IC	


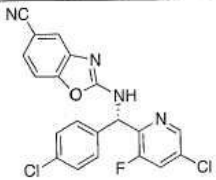
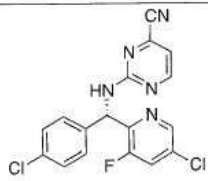
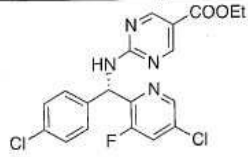
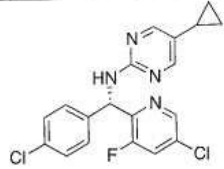
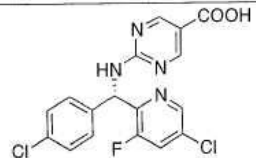
[0206]

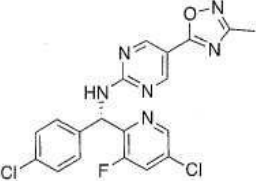
CYM 52772 ID	
CYM 52773 ID	
CYM 52774 IC	
CYM 52775 IB	
CYM 52776 IC	
CYM 52777 ID	

[0207]

<p>CYM 52778</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52779</p> <p>IC</p>	
<p>CYM 52780</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52781</p> <p>IB</p>	
<p>CYM 52782</p> <p>IC</p>	

[0208]

CYM 52783 IC	
CYM 52784 IC	
CYM 52785 IC	
CYM 52786 IC	
CYM 52787 IC	
CYM 52788 IC	

CYM 52789 IC	
-----------------	---

Boc = t-butoxycarbonyl

[0211] 인용된 문서들:

1. Rosen H, Stevens RC, Hanson M, Roberts E, & Oldstone MBA (2013) Sphingosine-1-Phosphate and Its Receptors: Structure, Signaling, and Influence. *Annual Review of Biochemistry* 82(1):null.
2. Hanson MA, *et al.* (2012) Crystal structure of a lipid G protein-coupled receptor. *Science* 335(6070):851-855.
3. Schmouder R, *et al.* (2006) FTY720: placebo-controlled study of the effect on cardiac rate and rhythm in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology* 46(8):895-904.
4. Kappos L, *et al.* (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 362(5):387-401.
5. Kovarik JM, *et al.* (2008) The ability of atropine to prevent and reverse the negative chronotropic effect of fingolimod in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* 66(2):199-206.
6. Legangneux E, Gardin A, & Johns D (2013) Dose titration of BAF312 attenuates the initial heart rate reducing effect in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* 75(3):831-841.
7. Fryer RM, *et al.* (2012) The clinically-tested S1P receptor agonists, FTY720 and BAF312, demonstrate subtype-specific bradycardia (S1P(1)) and hypertension (S1P(3)) in rat. *PloS one* 7(12):e52985.
8. Shea BS, *et al.* (2010) Prolonged exposure to sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis, and mortality after lung injury. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 43(6):662-673.
9. Takuwa N, *et al.* (2010) S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovascular research* 85(3):484-493.

[0212]

10. Ikeda H, *et al.* (2009) Sphingosine 1-phosphate regulates regeneration and fibrosis after liver injury via sphingosine 1-phosphate receptor 2. *Journal of lipid research* 50(3):556-564.
11. Sanna MG, *et al.* (2004) Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor subtypes S1P1 and S1P3, respectively, regulate lymphocyte recirculation and heart rate. *The Journal of biological chemistry* 279(14):13839-13848.
12. Suarez D, *et al.* (2011) Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 37(3):444-452.
13. Kumar G, *et al.* (2011) Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 140(5):1223-1231.
14. Levy MM, *et al.* (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36(2):222-231.
15. Martin GS (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10(6):701-706.
16. Angus DC, *et al.* (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29(7):1303-1310.
17. Gaieski DF, *et al.* (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045-1053.
18. Kumar A (2009) Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 25(4):733-751, viii.
19. Puskarich MA, *et al.* (2011) Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 39(9):2066-2071.
20. Rivers E, *et al.* (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 345(19):1368-1377.
21. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, & Russell JA (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39(2):259-265.

[0213]

22. Novotny AR, *et al.* (2012) Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis. *Immunobiology* 217(6):616-621.
23. Walsh KB, Teijaro JR, Rosen H, & Oldstone MB (2011) Quelling the storm: utilization of sphingosine-1-phosphate receptor signaling to ameliorate influenza virus-induced cytokine storm. *Immunol Res* 51(1):15-25.
24. Walsh KB, *et al.* (2011) Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(29):12018-12023.
25. Teijaro JR, *et al.* (2011) Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell* 146(6):980-991.
26. Niessen F, *et al.* (2008) Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature* 452(7187):654-658.
27. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M, & Mollnes TE (2009) Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 69(6):479-491.
28. Cavaillon JM & Annane D (2006) Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 12(3):151-170.
29. Rosen H, Sanna MG, Cahalan SM, & Gonzalez-Cabrera PJ (2007) Tipping the gatekeeper: S1P regulation of endothelial barrier function. *Trends Immunol* 28(3):102-107.
30. Rosen H, *et al.* (2008) Modulating tone: the overture of S1P receptor immunotherapeutics. *Immunol Rev* 223:221-235.
31. Sattler KJ, *et al.* (2010) Sphingosine 1-phosphate levels in plasma and HDL are altered in coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 105(6):821-832.
32. Graler MH (2010) Targeting sphingosine 1-phosphate (S1P) levels and S1P receptor functions for therapeutic immune interventions. *Cell Physiol Biochem* 26(1):79-86.
33. Kulakowska A, *et al.* (2010) Intrathecal increase of sphingosine 1-phosphate at early stage multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 477(3):149-152.
34. Watson L, *et al.* (2012) Increased serum concentration of sphingosine-1-phosphate in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 32(5):1019-1025.

[0214]

35. Christoffersen C, *et al.* (2011) Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(23):9613-9618.
 36. Christoffersen C & Nielsen LB (2012) Apolipoprotein M - a new biomarker in sepsis. *Crit Care* 16(3):126.
 37. Dolgin E (2012) Trial failure prompts soul-searching for critical-care specialists. *Nat Med* 18(7):1000.
 38. Annane D (2011) Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians. *Ann Intensive Care* 1(1):7.
 39. Annane D (2008) Adrenal insufficiency in sepsis. *Curr Pharm Des* 14(19):1882-1886.
 40. Pan S, *et al.* (2006) A monoselective sphingosine-1-phosphate receptor-1 agonist prevents allograft rejection in a stringent rat heart transplantation model. *Chem Biol* 13(11):1227-1234.
 41. Zhang ZY, *et al.* (2009) AUY954, a selective S1P(1) modulator, prevents experimental autoimmune neuritis. *J Neuroimmunol* 216(1-2):59-65.
 42. Bajwa A, *et al.* (2012) Dendritic cell sphingosine 1-phosphate receptor-3 regulates Th1-Th2 polarity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 189(5):2584-2596.
 43. Rathinasamy A, Czeloth N, Pabst O, Forster R, & Bernhardt G (2010) The origin and maturity of dendritic cells determine the pattern of sphingosine 1-phosphate receptors expressed and required for efficient migration. *J Immunol* 185(7):4072-4081.
 44. Kuehn BM (2013) Guideline promotes early, aggressive sepsis treatment to boost survival. *JAMA* 309(10):969-970.
 45. Oliveira CF, *et al.* (2008) Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 24(12):810-815.
 46. Schurer SC, *et al.* (2008) Ligand-binding pocket shape differences between sphingosine 1-phosphate (S1P) receptors S1P1 and S1P3 determine efficiency of chemical probe identification by ultrahigh-throughput screening. *ACS chemical biology* 3(8):486-498.
 47. Gonzalez-Cabrera PJ, *et al.* (2012) S1P(1) receptor modulation with cyclical recovery from lymphopenia ameliorates mouse model of multiple sclerosis. *Molecular pharmacology* 81(2):166-174.
- [0215]
48. Sanna MG, *et al.* (2006) Enhancement of capillary leakage and restoration of lymphocyte egress by a chiral S1P1 antagonist in vivo. *Nature chemical biology* 2(8):434-441.
 49. Clemens JJ, Davis MD, Lynch KR, & Macdonald TL (2005) Synthesis of 4(5)-phenylimidazole-based analogues of sphingosine-1-phosphate and FTY720: discovery of potent S1P1 receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15(15):3568-3572.
 50. Parrill AL, *et al.* (2000) Identification of Edg1 receptor residues that recognize sphingosine 1-phosphate. *The Journal of biological chemistry* 275(50):39379-39384.
- [0216]
48. Sanna MG, *et al.* (2006) Enhancement of capillary leakage and restoration of lymphocyte egress by a chiral S1P1 antagonist in vivo. *Nature chemical biology* 2(8):434-441.
 49. Clemens JJ, Davis MD, Lynch KR, & Macdonald TL (2005) Synthesis of 4(5)-phenylimidazole-based analogues of sphingosine-1-phosphate and FTY720: discovery of potent S1P1 receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15(15):3568-3572.
 50. Parrill AL, *et al.* (2000) Identification of Edg1 receptor residues that recognize sphingosine 1-phosphate. *The Journal of biological chemistry* 275(50):39379-39384.
- [0217]

[0218] 예들

[0219] 화합물들은 스핑고신-1-포스페이트 수용체 (S1P-R's) 의 작용(들)을 선택적으로 변형하고 그러므로 심혈관 및/또는 폐 기관계들 (pulmonary systems) 의 질환들 또는 장애들의 치료(들)에 대한 잠재력을 갖는 것으로 제시된다. 이러한 질환들/장애들은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

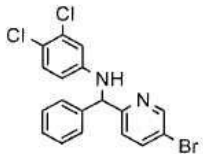
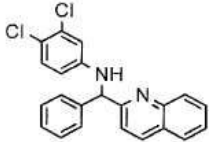
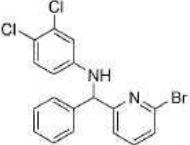
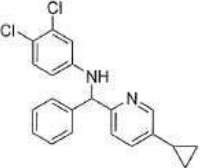
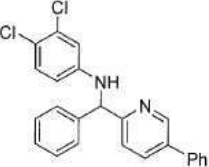
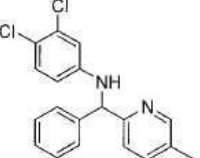
[0220] 심혈관 질환, 고혈압 (악성 고혈압을 포함), 후두염, 심근 경색증, 심장 부정맥, 울혈성 심부전증, 관상동맥 심장 질환, 죽상동맥 경화증, 협심증, 부정맥, 심근병증 (비대성 심근병증을 포함), 심부전, 심장마비, 기관지염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭성 섬유증, 크루프, 폐기종, 흉막염, 폐 섬유증, 폐렴, 폐 색전증, 폐 고혈압, 중피종, 심실 전도 이상, 완전 심 블록 성인 호흡 곤란 증후군, 폐혈증 증후군, 특발성 폐 섬유증, 피부경화증, 전신성 경화증, 후복막 섬유증, 켈로이드 형성의 방지, 경변증.

[0221] 하기 본 발명의 화합물들은 10 마이크로몰랄 (micromolar) 보다 낮은 IC_{50}/EC_{50} 값들을 갖는 공지된 스핑고신-1-포스페이트 수용체들의 하나 이상의 길항제/작용제로서의 활성을 입증하는 것으로 제시되었다. 대표적인 예들은 하기 표들 2 및 3에 주어진다.

[0222] 표 2

CYM	구조식 (structure)	S1P1	S1P2	S1P3AA	S1P4AA	S1P5AA
일반식 (generic formula)		AA IC_{50}	AA IC_{50} μM	$IC_{50} \mu M$	$IC_{50} \mu M$	$IC_{50} \mu M$

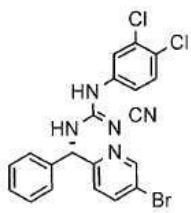
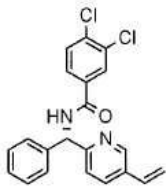
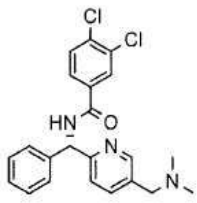
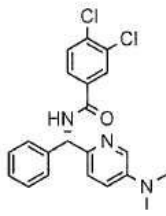
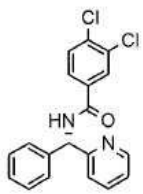
[0223]

		μM				
52274		-	-	0.772	44.0	-
IB						
52276		-	-	17.2	>50	-
IB						
52296		-	39.7	10.3	35.4	-
IB						
52297		-	>50	1.9	>50	-
IB						
52298		-	>50	>50	>50	-
IB						
52299		-	29.7	2.2	39.1	-
IB						

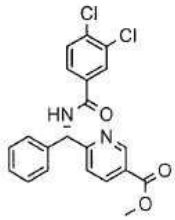
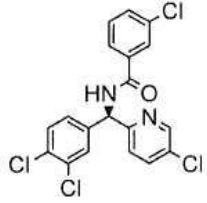
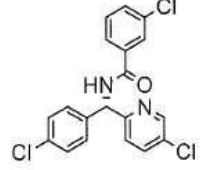
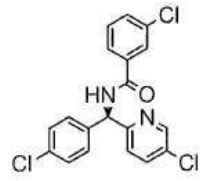
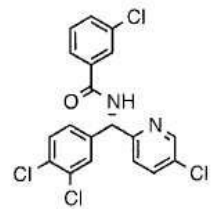
[0224]

52294		-	>50	1.6	5.7	-
IB						
52331		-	14.7	0.667	21.3	-
IB						
52332		-	15.9	1.5	17.9	-
IB						
52351		-	>50	4.2	>50	-
IC						
52355		-	>50	26	>50	-
IB						

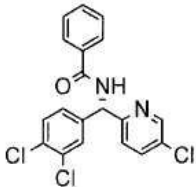
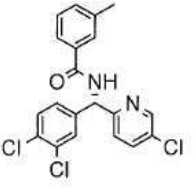
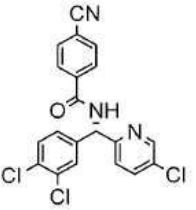

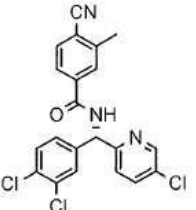
[0225]

52356	IB		-	>50	9.8	>50	-
52394	IB		-	1.0	0.246	0.873	-
52396	IB		-	44.3	30.8	>50	-
52397	IB		-	30.8	8.8	21.6	-
52398	IB		-	21.7	3.1	12.7	-

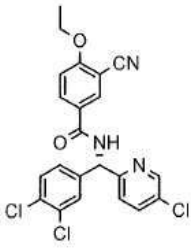
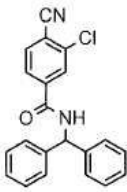
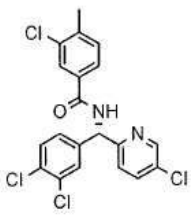
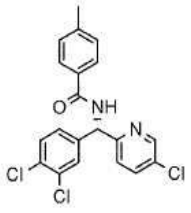
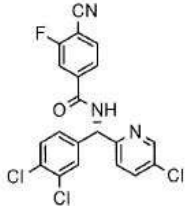
[0226]

52399		-	>50	8.4	28.2	-
IB						
52433		-	>50	0.649	15.1	-
IB						
52434		-	29.4	0.317	9.9	-
IB						
52435		-	32.2	1.6	8.2	-
IB						
52442		-	>50	0.07	9.3	-
IB						

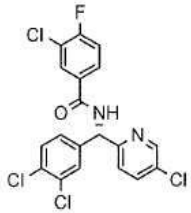
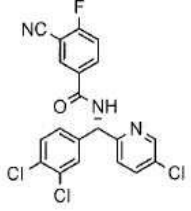
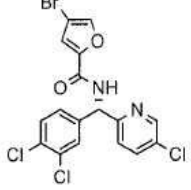
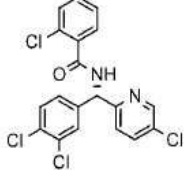
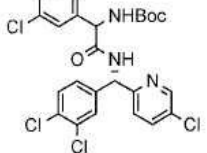
[0227]

52458 IB		-	38.3	0.943	9.8	-
52459 IB		-	24.6	0.236	8.2	
52460 IB		-	>50	0.09	8.8	-
52464 IB		-	>50	0.022	8.3	-
52474 IB		0.227	>50	0.014	>50	-

[0228]

52475 IB		37.2	37.3	0.082	>50	-
52476 IA		>28	>50	0.906	>50	-
52483 IB		0.91	>50	0.097	6.5	-
52484 IB		9.3	43.8	0.826	11.5	-
52486 IB		1.3	>50	0.028	>50	-

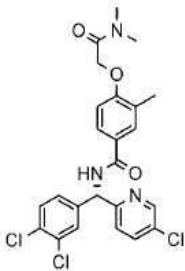
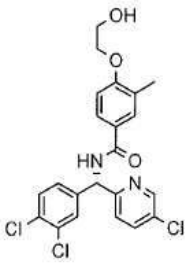
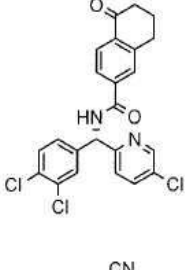
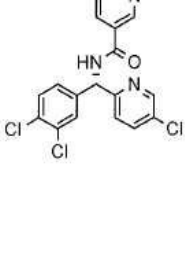
[0229]

52487		0.347	>50	0.113	17.5	-
IB						
52488		0.197	>50	0.079	5.6	-
IB						
52489		2.7	>50	0.567	26.6	-
IC						
52491		>28	>50	3.9	30.6	-
IB						
52492		>28	>50	5.1	>50	-
IB						

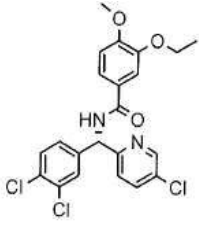
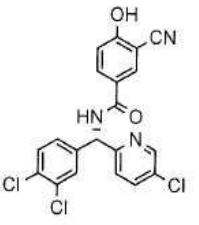
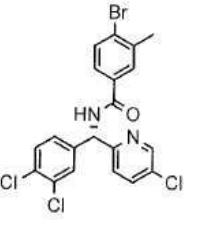
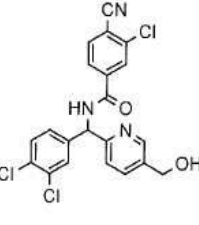
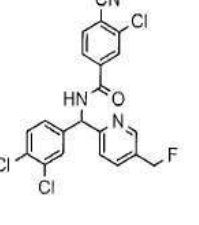
[0230]

52495 IB		>28	15.6	9.8	>50	-
52504 IB		2.8	-	0.152	-	-
52505 IB		>50	-	0.576	-	-
52506 IB		1.5	-	0.172	-	-
52507 IB		2.2	-	0.112	-	-

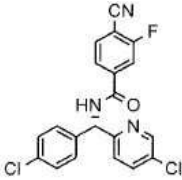
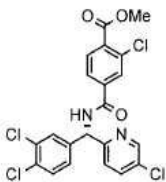
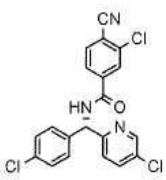
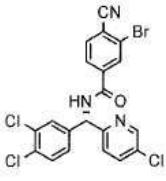
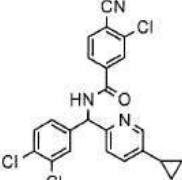
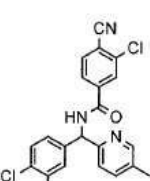
[0231]

52508 IB		>50	-	0.796	-	-
52509 IB		>50	-	2.5	-	-
52510 IB		0.899	-	0.213	-	-
52511 IC		6.4	-	0.308	-	-

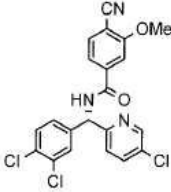
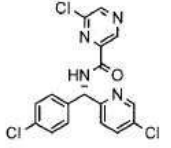
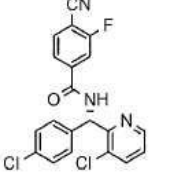
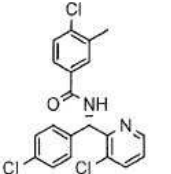
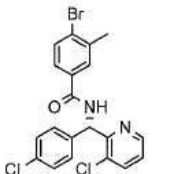
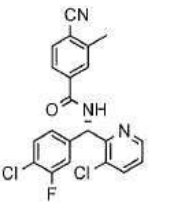
[0232]

52512 IB		25.5	-	4.1	-	-
52514 IB		>50	-	29.6	-	-
52520 IB		0.22	>50	0.035	16.2	-
52522 IB		3.6	-	0.39	-	-
52523 IB		7.3	-	0.168	-	-

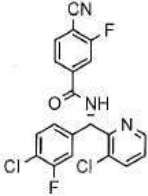
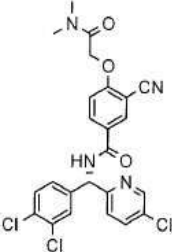
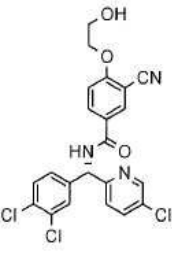
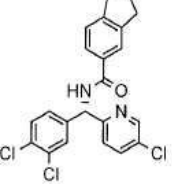

[0233]

52524 IB		>50	-	0.065	-	-
52525 IB		2.0	-	0.076	-	-
52526 IB		1.8	6.7	0.027	>50	-
52527 IB		0.204	-	0.032	-	-
52528 IB		1.4	-	0.063	-	-
52529 IB		1.4	44.9	0.041	18.8	-

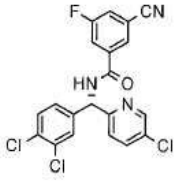
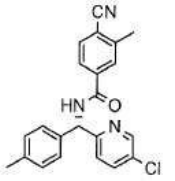
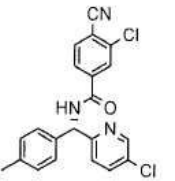
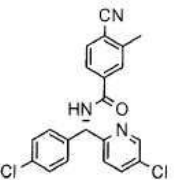
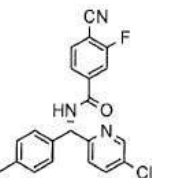
[0234]

52530	IB		0.333	-	0.040	-	-
52531	IC		>50	-	2.7	-	-
52543	IB		17.6	-	0.405	-	-
52544	IB		>28	-	9.1	-	-
52545	IB		3.5	-	0.792	-	-
52547	IB		1.9	-	0.249	-	-

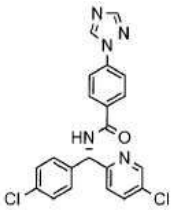
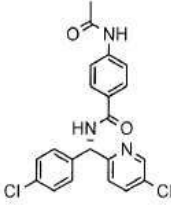
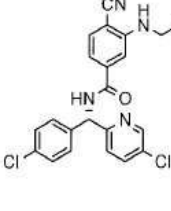
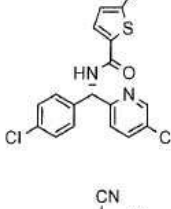
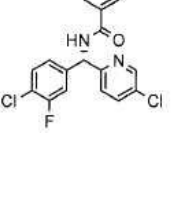
[0235]

52548		3.2	-	0.13	-	-
IB						
52551		>28	-	0.964	-	-
IB						
52552		10.2	-	1.0	-	-
IB						
52553		0.574	-	0.147	-	-
IB						
52555		7.1	>50	0.057	8.5	-
IB						

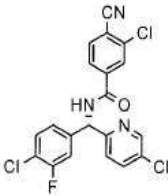
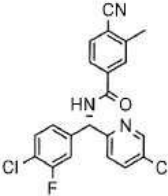
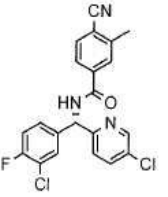
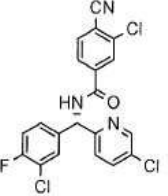
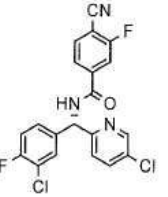
[0236]

52556 IB		0.285	-	0.061	-	-
52558 IB		1.4	-	0.057	-	-
52559 IB		0.604	44.7	0.016	14.8	-
52560 IB		2.3	19.9	0.038	22.1	-
52562 IB		5.3	>50	0.042	20.9	-

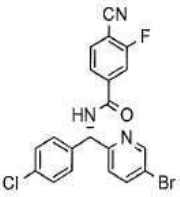


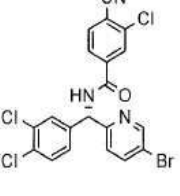

[0237]

52563 IB		17.2	-	0.114	-	-
52564 IB		>28	-	3.7	-	-
52566 IB		>28	-	10.3		
52568 IC		6.3	14.1	0.052	10.3	-
52571 IB		4.4	>50	0.29	25.4	-



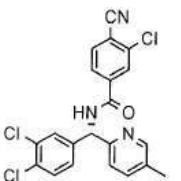
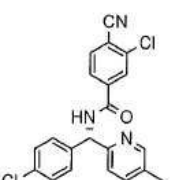
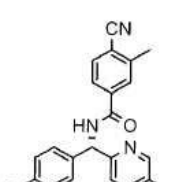
[0238]

52572		0.81	18.9	0.013	34.4	-
IB						
52573		1.1	40.0	0.032	28.8	-
IB						
52574		2.1	-	0.092	-	-
IB						
52575		1.5	24.3	0.034	21.4	-
IB						
52576		7.8	-	0.077	-	-
IB						

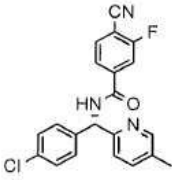
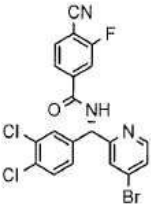
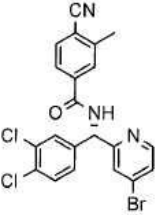
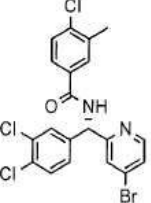
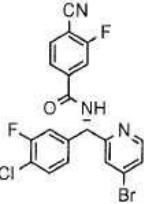
[0239]

52577		>28	>50	0.026	>50	-
IB						
52578		1.7	32.6	0.029	13.6	-
IB						
52579		1.1	44.8	0.016	>50	-
IB						
52580		0.141	>50	0.007	24.8	-
IB						
52581		0.566	>50	0.009	14.1	-
IB						

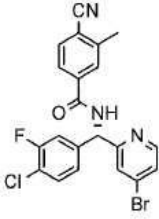
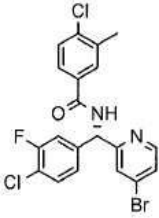
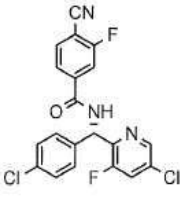
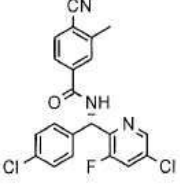
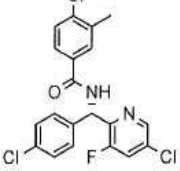
[0240]

52582		0.308	>50	0.018	27.6	-
IB						
52583		1.1	>50	0.032	23.1	-
IB						
52584		0.505	>50	0.02	38.9	-
IB						
52585		17.9	-	0.21	-	-
IB						
52586		10	-	0.154	-	-
IB						

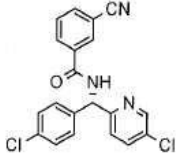


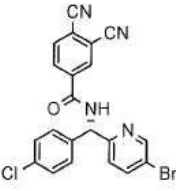
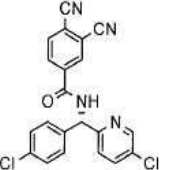
[0241]

52587		19	-	0.135	-	-
IB						
52589		31.8	-	1.1	-	-
IB						
52590		2.1	-	1.0	-	-
IB						
52591		1.4	-	1.5	-	-
IB						
52592		10.6	-	0.863	-	-
IB						

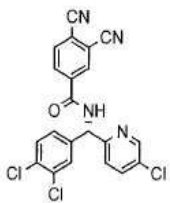
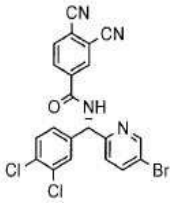
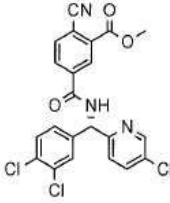
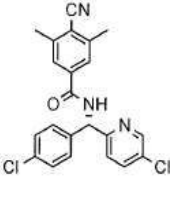
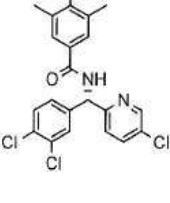
[0242]

52593		9.3	-	1.8	-	-
IB						
52594		2.5	-	1.3	-	-
IB						
52595		2.7	44.8	0.012	16.5	-
IB						
52596		0.878	12.5	0.012	>50	-
IB						
52597		0.332	43.2	0.026	>50	-
IB						

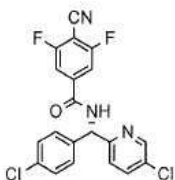
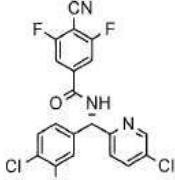
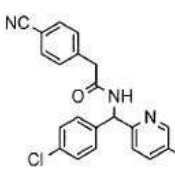
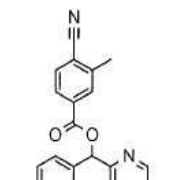
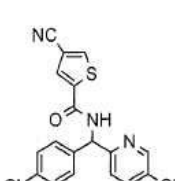
[0243]

52598 IB		5.1	-	0.350	-	-
52599 IB		23.3	-	3.5	-	-
52600 IB		6.4	-	0.396	-	-
52601 IB		1.4	13.5	0.03	26.8	-
52602 IB		3.2	-	0.073	-	-

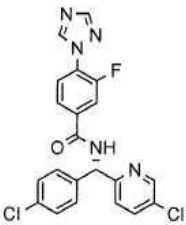
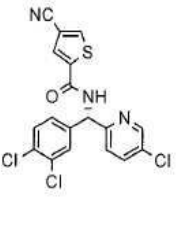
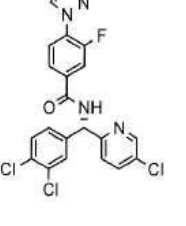
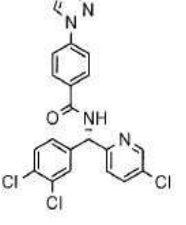
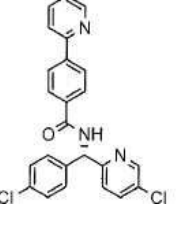
[0244]

52603		0.389	-	0.048	-	-
IB						
52604		0.099	35.4	0.010	23.5	-
IB						
52605		0.4	-	0.228	-	-
IB						
52606		>28	12.0	0.157	>50	-
IB						
52607		0.452	12.0	0.021	>50	-
IB						

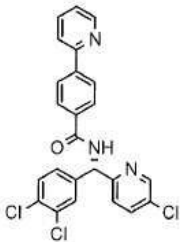
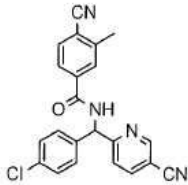
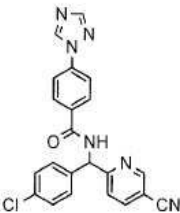
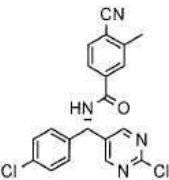
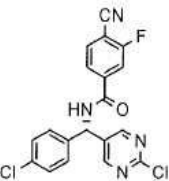
[0245]

52608		>28	-	0.253	-	-
IB						
52609		>28	19.6	0.042	16.1	-
IB						
52610		5	-	0.647	-	-
IB						
52612		>28	-	0.456	-	-
IB						
52613		10.4	-	0.257	-	-
IC						

[0246]

52614		>28	-	0.581	-	-
IB						
52615		1.4	-	0.098	-	-
IC						
52616		4.1	-	0.15	-	-
IB						
52617		4.1	17.3	0.031	11.7	-
IB						
52618		>28	-	3.2	-	-
IB						






[0247]

52619		7	-	0.551	-	-
IB						
52620		>28	-	1.7	-	-
IB						
52621		>28	-	19.2	-	-
IB						
52622		>28	-	7.6	-	-
IB						
52624		>28	-	9.2	-	-
IB						

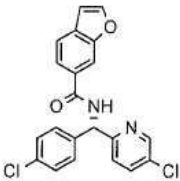
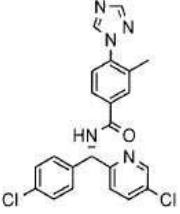
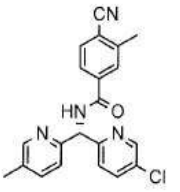
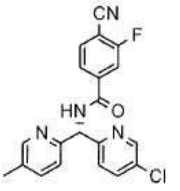
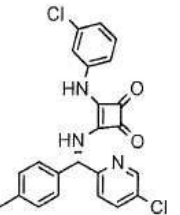
[0248]

52625		>28	-	0.248	-	-
IA						
52626		>28	-	0.113	-	-
IA						
52627		>28	>50	0.104	>50	-
IB						
52628		4	-	0.036	-	-
IB						
52629		1.1	-	0.042	-	-
IB						

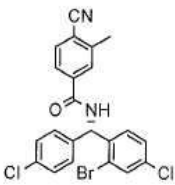
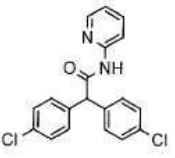
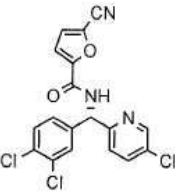
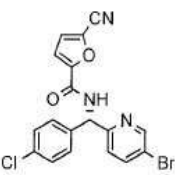
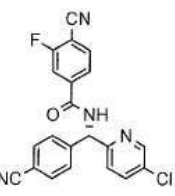
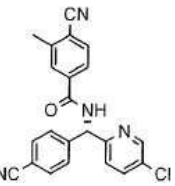
[0249]

52630		>28	-	0.416	-	-
IB						
52631		1.6	-	0.042	-	-
IB						
52632		0.177	-	0.02	-	-
IB						
52633		1.6	-	0.026	-	-
IB						
52634		0.133	-	0.018	-	-
IB						


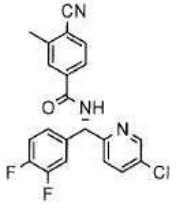
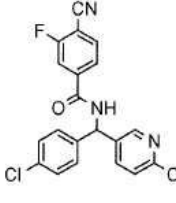
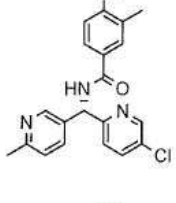
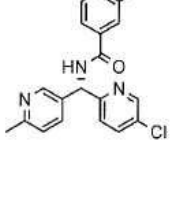
[0250]

52635		8.1	-	0.122	-	-
IC						
52637		>28	-	32.3	-	-
IB						
52638		>28	-	0.645	-	-
IB						
52639		>28	-	0.4	-	-
IB						
52640		>28	-	1.7	-	-
IB						

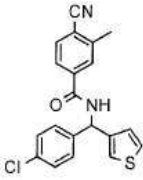
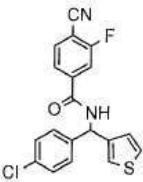
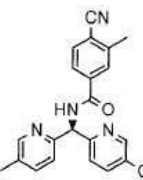
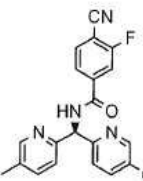
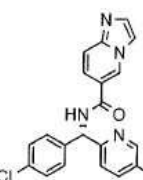
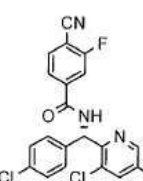
[0251]

52641 IA		>28	-	0.113	-	-
52642 ID		11.1	-	1.7	-	-
52646 IC		2.5	-	0.329	-	-
52647 IC		9.5	-	0.629	-	-
52649 IB		>28	-	0.95	-	-
52650 IB		>28	-	0.834	-	-

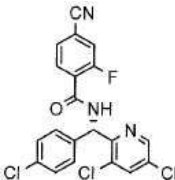
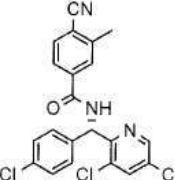
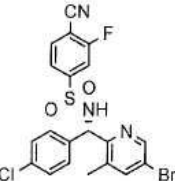
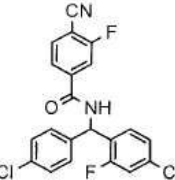
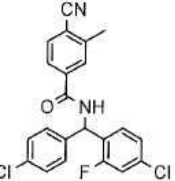
[0252]

52651		>28	-	0.096	-	-
IB						
52652		3.7	-	0.137	-	-
IB						
52653		>28	-	1.6	-	-
IB						
52654		>28	-	2	-	-
IE						
52655		>28	-	2.3	-	-
IE						

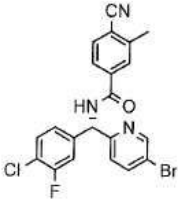
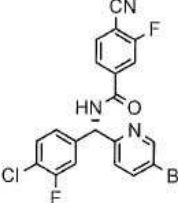
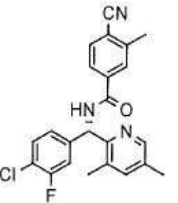
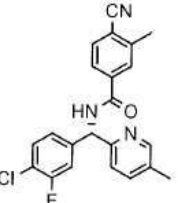
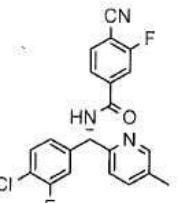
[0253]

52656		4.0	-	1.2	-	-
IB						
52657		4.5	-	0.439	-	-
IB						
52660		>28	-	0.442	-	-
IE						
52661		>28	-	0.345	-	-
IE						
52662		>28	-	1.1	-	-
IC						
52664		1.4	-	0.013	-	-
IB						

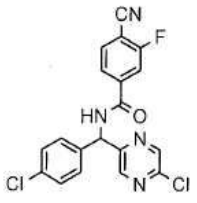
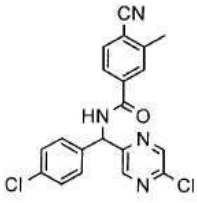
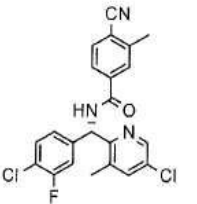
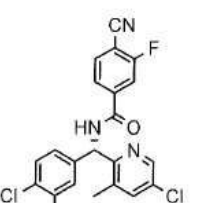
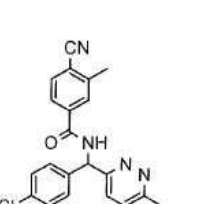
[0254]

52665		>28	-	0.121	-	-
IB						
52666		0.528	-	0.028	-	-
IB						
52667		6.6	-	16.3	-	-
IB						
52668		>28	-	0.679	-	-
IA						
52669		27.5	-	2.8	-	-
IA						

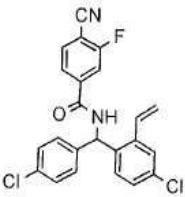

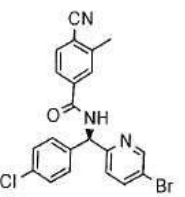


[0255]

52670 IB		0.452	-	0.011	-	-
52671 IB		1.8	-	0.011	-	-
52672 IB		1.4	-	0.051	-	-
52673 IB		3.3	-	0.076	-	-
52674 IB		6.4	-	0.027	-	-


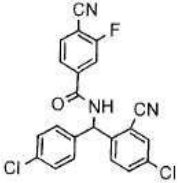
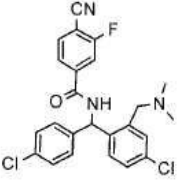
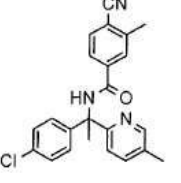
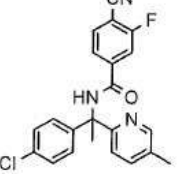
[0256]

52675 IB		>28	-	0.214	-	-
62676 IB		12.0	-	0.301	-	-
52677 IB		0.621	-	0.033	-	-
52678 IB		1.5	-	0.023	-	-
52679 IB		>28	-	3.1	-	-

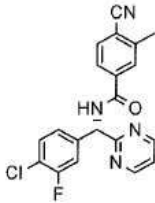
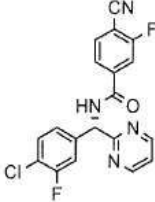
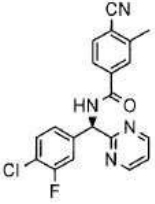
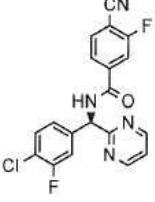
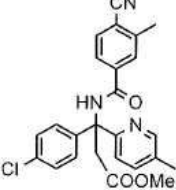
[0257]

52680		>28	-	0.037	-	-
IA						
52682		>28	-	0.672	-	-
IA						
52683		18.4	-	0.124	-	-
IB						
52684		>28	-	0.075	-	-
IB						
52685		3.3	-	0.056	-	-
IB						

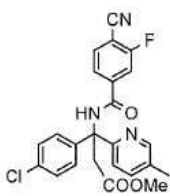
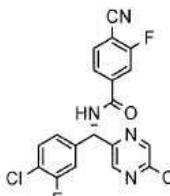
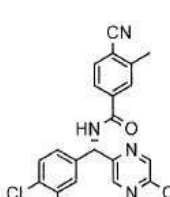
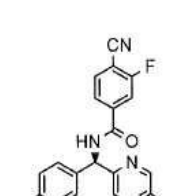
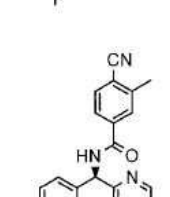
[0258]

52686 IB		6.6	-	0.047	-	-
52687 IA		22.4	-	0.426	-	-
52688 IA		>28	-	3.3	-	-
52689 IB		10.2	-	0.392	-	-
52690 IB		>28	-	0.492	-	-

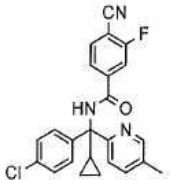
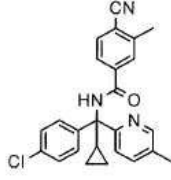

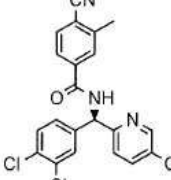
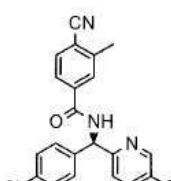
[0259]

52691		>28	-	6.8	-	-
IB						
52692		>28	-	7.3	-	-
IB						
52693		>28	-	2.1	-	-
IB						
52694		>28	-	1.4	-	-
IB						
52695		>28	-	2.1	-	-
IB						


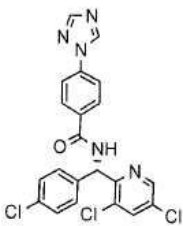
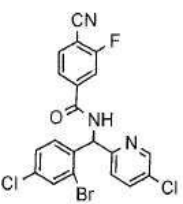
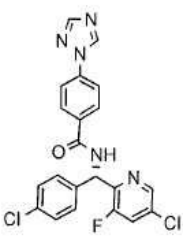

[0260]

52696		>28	-	2.2	-	-
IB						
52697		>28	-	0.049	-	-
IB						
52698		4	-	0.063	-	-
IB						
52699		>28	-	0.447	-	-
IB						
52700		>28	-	0.627	-	-
IB						


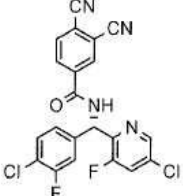

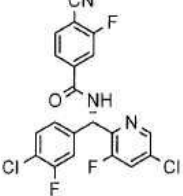
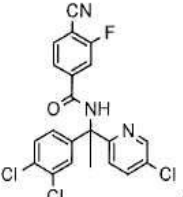
[0261]

52702		>28	-	0.542	-	-
IB						
52703		>28	-	0.641	-	-
IB						
52705		4.7	-	0.048	-	-
IB						
52706		4.5	-	0.153	-	-
IB						
52707		26.2	-	0.511	-	-
IB						


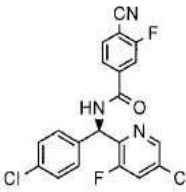
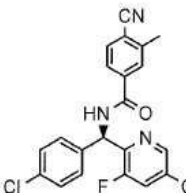
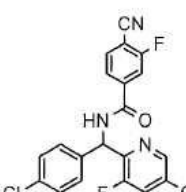
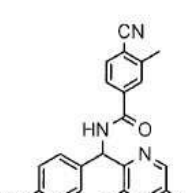
[0262]

52708 IB		>28	-	0.527	-	-
52709 IB		3.7	-	0.035	-	-
52710 IB		16.1	-	5.3	-	-
52711 IB		5.3	-	0.04	-	-
52713 IC		0.923	-	0.014	-	-

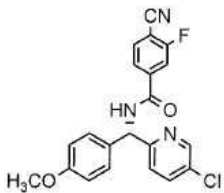
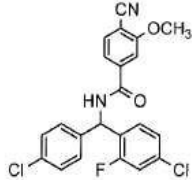
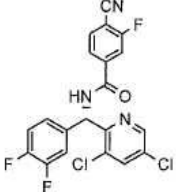
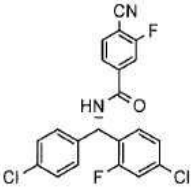
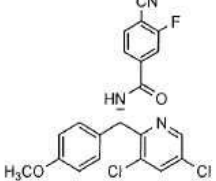
[0263]

52715 IB		>28	-	1.6	-	-
52716 IB		0.21	-	0.018	-	-
52717 IB		12.7	-	0.096	-	-
52718 IB		0.86	-	0.006	-	-
5271IB	 isomer 1	>28	-	11.9	-	-

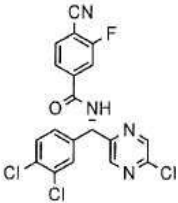

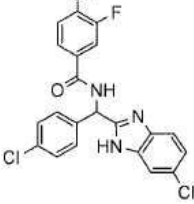

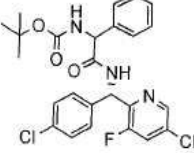
[0264]

52720		5.1	-	0.211	-	-
IB	isomer 2					
52721		10	-	0.068	-	-
IB						
52722		2.6	-	0.057	-	-
IB						
52723		3.1	-	0.021	-	-
IB						
52724		1.3	-	0.033	-	-
IB						

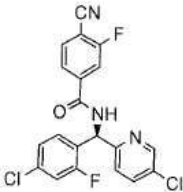
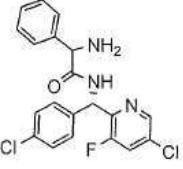
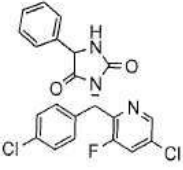
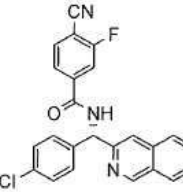

[0265]

52725	IB		>28	-	1.0	-	-
52726	IA		22.3	-	2.0	-	-
52727	IB		3.6	-	0.057	-	-
52728	IA		>28	-	0.304	-	-
52729	IB		27.4	-	0.151	-	-

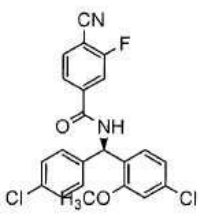



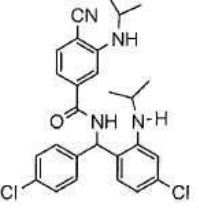
[0266]

52730 IB		9.5	-	0.039	-	-
52731 IB		22.1	-	0.231	-	-
52732 IB		0.886	-	1.1	-	-
52733 IA		>28	-	3.1	-	-
52734 IB		>28	-	1.5	-	-

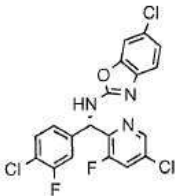
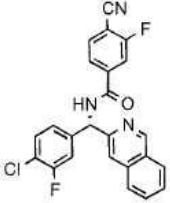
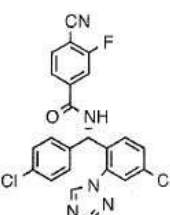
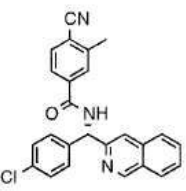
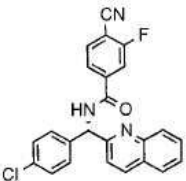
[0267]

52735		>28	-	20.4	-	-
IB						
52736		14.2	-	3.5	-	-
IB						
52737		13.5	-	12.1	-	-
IB						
52739		18.5	-	0.079	-	-
IB						
52740		10.1	-	0.927	-	-
IB						

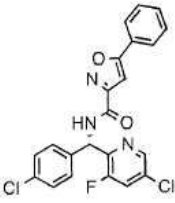
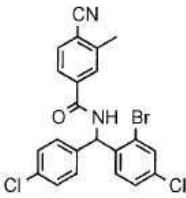

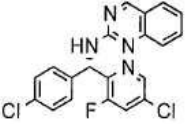
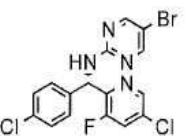
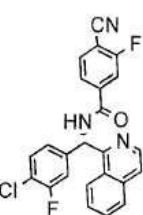
[0268]

52741 IA		>28	-	0.396	-	-
52742 IA		>28	-	0.342	-	-
52743 IA		>28	-	0.33	-	-
52744 IB		>28	-	0.349	-	-
52745 IA		>28	-	2.2	-	-


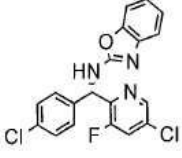
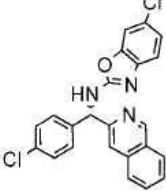
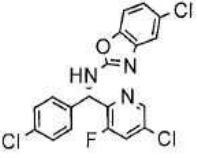

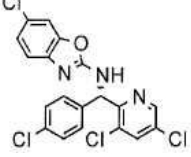
[0269]

52749		0.199	-	0.019	-	-
52750		4.3	-	0.046	-	-
52751		>28	-	4.4	-	-
52752		7.8	-	0.164	-	-
52754		6.0	-	0.189	-	-



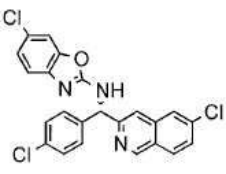


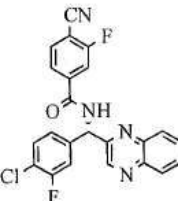
[0270]

52755		3.9	-	2.7	-	-
52756		>28	-	0.489	-	-
52759		0.352	-	0.027	-	-
52760		>28	-	0.439	-	-
52761		1.5	-	0.133	-	-
52763		3.0	-	0.682	-	-

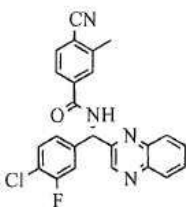
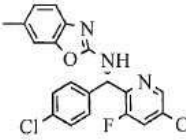
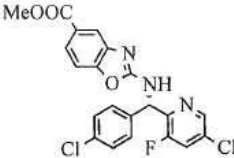
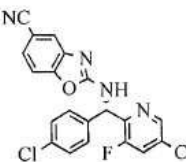
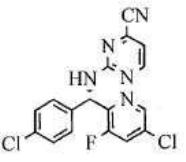
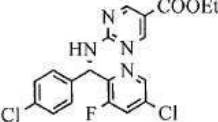
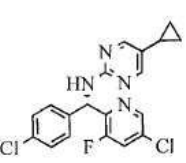

[0271]

52764		4.3	-	0.251	-	-
52766		1.6	-	0.112	-	-
52767		15.4	-	0.445	-	-
52768		1.2	-	0.088	-	-
52770		0.636	-	0.040	-	-
52771		0.268	-	0.036	-	-

[0272]

52772		>28	-	1.2	-	-
52773		>28	-	0.485	-	-
52774		>28	-	1.1	-	-
52776		0.858	-	3.5	-	-
52777		3.2	-	3.2	-	-
52780		5.6	-	0.091	-	-

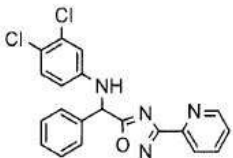
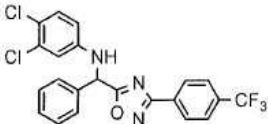
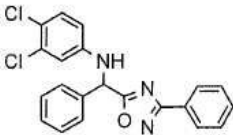
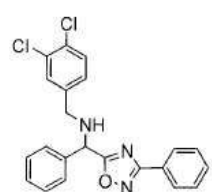
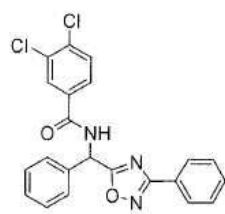
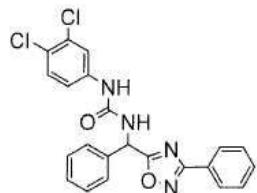
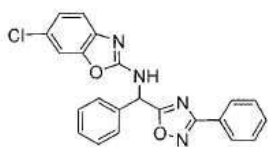
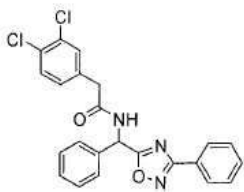
[0273]

52781		0.939	-	0.105	-	-
52782		1.5	-	0.105	-	-
52783		0.537	-	0.048	-	-
52784		0.088	-	0.030	-	-
52785		9.2	-	2.4	-	-
52786		5.8	-	0.540	-	-
52787		14.3	-	0.438	-	-
52789		3.8	-	0.451	-	-

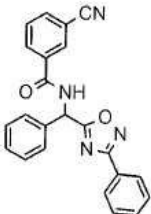
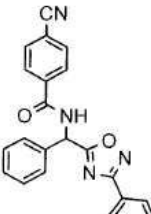
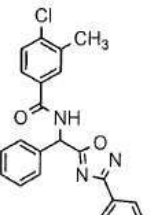
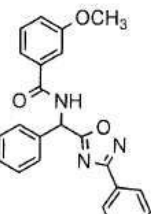
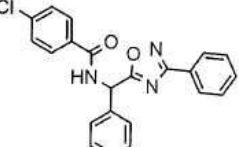
[0274]

[0275]

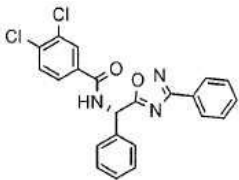
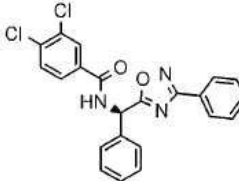
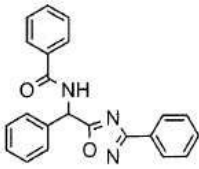
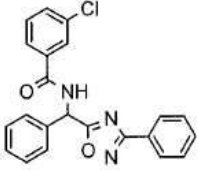
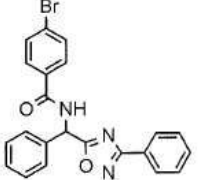
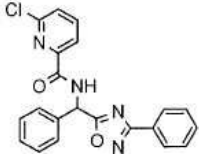
[0276] 표 3:

CYM	Structure	S1P1 AA IC ₅₀ μM	S1P2 AA IC ₅₀ μM	S1P3AA IC ₅₀ μM	S1P4AA IC ₅₀ μM	S1P5AA IC ₅₀ μM
Generic formula						
52167 IB		-	-	0.7	5.2	-
52205 IB		-	-	4.3	34	-
52207 IB		-	-	1.3	30.4	-
52304 IB		7.9	>50	1.2	7.8	21.8
52305 IB		1.6	>50	0.521	>50	>50
52306 IB		0.881	2.8	0.586	2.6	5.1
52307 IC		-	>50	0.899	>50	-
52308 IB		>50	>50	3.9	>50	>50

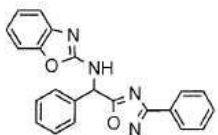
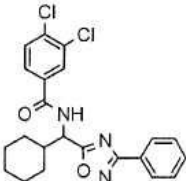
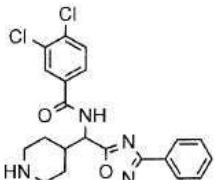
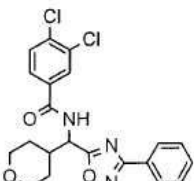
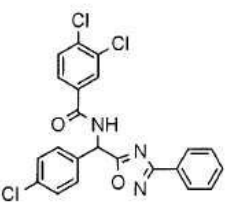
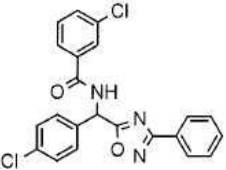
[0278]

52310		-	>50	3.5	>50	-
IB						
52311		-	>50	2.3	30.2	-
IB						
52312		-	>50	3.1	>50	-
IB						
52313		-	>50	2.2	>50	-
IB						
52321		-	>50	2.4	39.7	>50
IB						


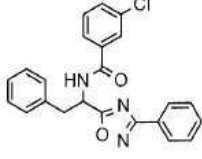
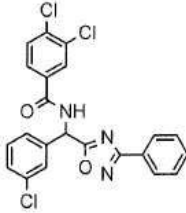
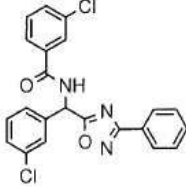
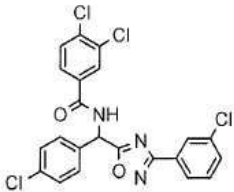
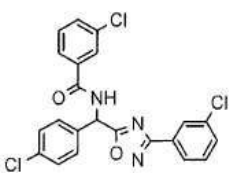
[0279]

52325		-	>50	2.8	>50	-
IB						
52326		-	>50	3.4	>50	-
IB						
52333		-	>50	3.8	>50	-
IB						
52335		1.6	>50	0.415	>50	>50
IB						
52336		-	>50	1.7	>50	-
IB						
52337		7.3	>50	2.8	>50	25.1
IC						

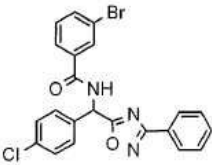

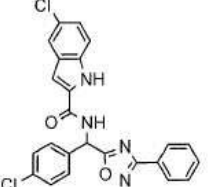
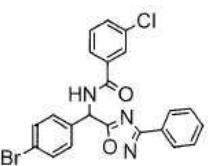
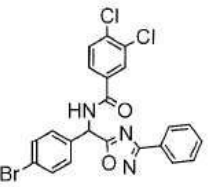
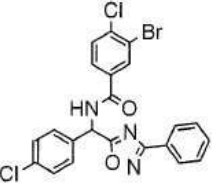
[0280]

52339 IC		-	23.4	1.2	5.9	-
52341 IB		1.8	>50	3.3	>50	>50
52346 IB		-	5.2	5.7	5.1	-
52357 IB		2.1	>50	2.8	12.9	>50
52364 IB		17.5	>50	0.368	>50	>50
52365 IB		>50	>50	0.214	14.3	>50


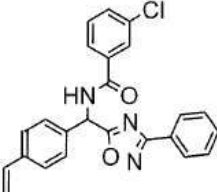
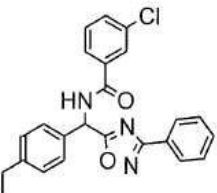
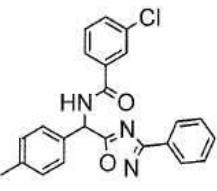
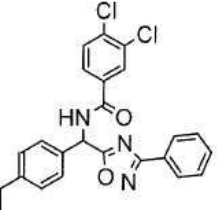
[0281]

52379		>50	>50	2.9	>50	>50
IB						
52386		>50	43.7	5.7	21.6	12.4
IB						
52387		0.392	>50	0.229	>50	>50
IB						
52388		0.456	>50	0.104	5.2	5.1
IB						
52389		-	>50	5.3	>50	-
IB						
52390		>50	>50	1.1	>50	>50
IB						

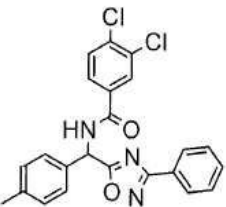
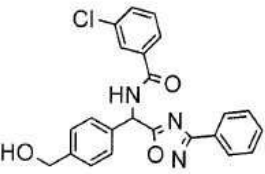

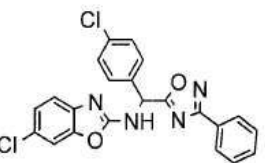
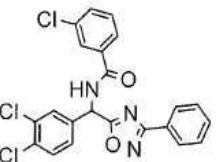
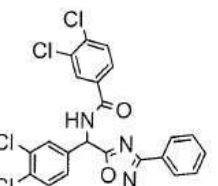
[0282]

52391		9.5	>50	0.278	30.5	16.1
IB						
52392		0.564	>50	0.108	>50	>50
IB						
52393		-	>50	6.4	>50	-
IC						
52401		-	>50	0.226	21.2	-
IB						
52402		>50	>50	0.214	>50	>50
IB						
52403		10.1	>50	0.39	>50	>50
IB						

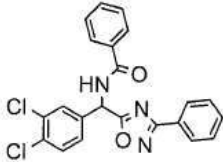
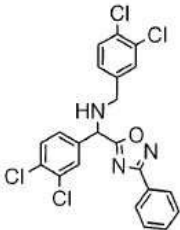
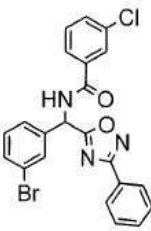
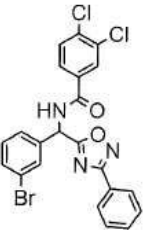
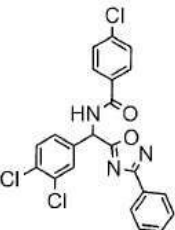
[0283]

52404		-	>50	0.376	37.9	-
IB						
52405		-	>50	2.0	>50	-
IB						
52406		>50	>50	0.406	>50	>50
IB						
52407		4.0	>50	0.219	>50	39.4
IB						
52408		-	>50	0.898	>50	-
IB						

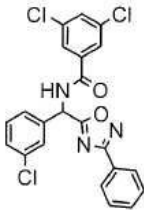

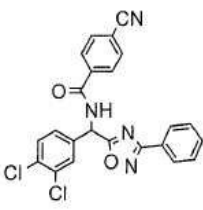
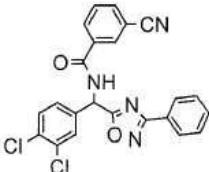
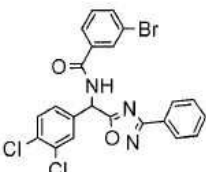
[0284]

52409 IB		-	>50	0.381	>50	-
52412 IB		-	>50	3.7	24.2	-
52415 IC		-	>50	0.556	25.4	-
52416 IC		-	>50	0.411	22.2	-
52419 IB		0.823	>50	0.053	34.6	20
52420 IB		0.426	>50	0.066	>50	>50

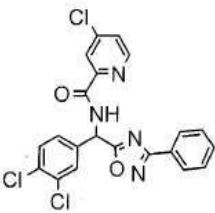
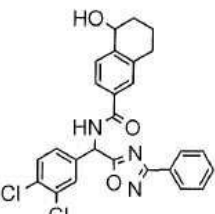
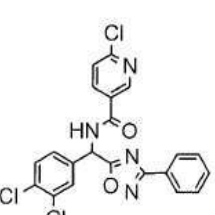
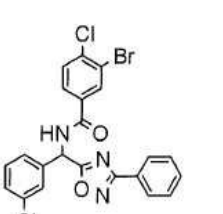
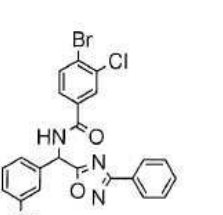
[0285]

52421		2.7	>50	0.211	>50	>50
IB						
52426		-	>50	2.15	>50	-
IB						
52427		-	>50	0.111	17.5	-
IB						
52428		-	>50	0.198	23.3	-
IB						
52429		1.2	>50	0.076	38.5	16.2
IB						

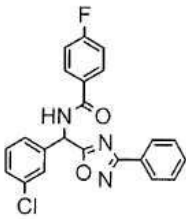
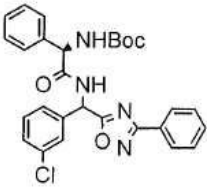
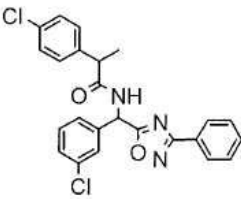
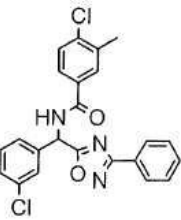
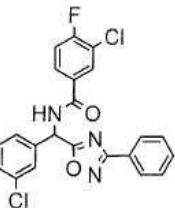
[0286]

52430		0.112	>50	0.033	>50	>50
IB						
52436		-	>50	0.264	>50	-
IB						
52438		9.6	>50	0.32	3.1	17.1
IB						
52439		-	>50	0.584	44.8	-
IB						
52440		-	>20	0.086	>50	-
IB						

[0287]

52441 IB		-	>30	2.5	20.3	-
52445 IB		-	>50	1.5	17.1	-
52446 IC		-	22.7	0.370	9.2	-
52447 IB		-	>50	0.26	>50	-
52449 IB		-	>50	0.219	16.3	-

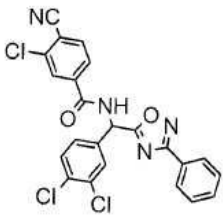
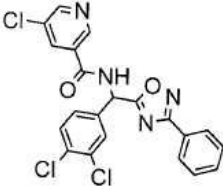
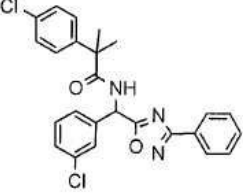
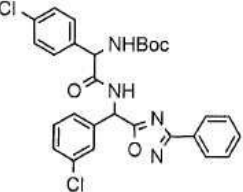
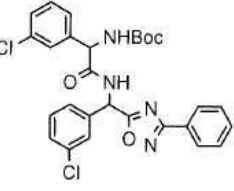
[0288]

52450		-	>50	0.184	19.2	-
IB						
52451		-	8.7	0.475	>50	-
IB						
52453		-	10.9	0.215	6.7	-
IB						
52454		-	>50	0.24	>50	-
IB						
52455		-	>50	0.091	12.4	-
IB						

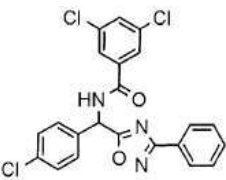

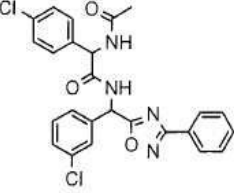
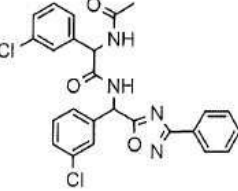
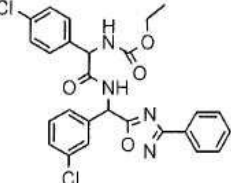
[0289]

52456 IB		-	>50	0.201	38.4	-
52457 IB		-	>50	0.06	>50	-
52461 IC		-	>50	0.045	19.9	-
52462 IC		-	35	6.6	42.3	29.5
52463 IB		-	43.1	0.341	15.5	-

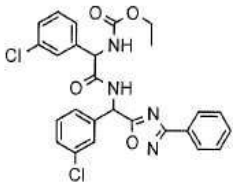
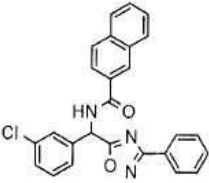
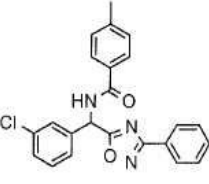
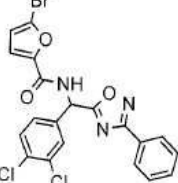
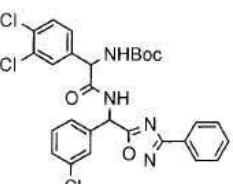
[0290]

52465 IB		-	44.5	0.175	8.6	-
52466 IC		-	>50	1.1	28.7	-
52469 IB		6.2	10.5	1.4	15.7	-
52470 IB		20.1	>50	0.382	>50	-
52471 IB		0.475	31.1	0.214	>50	-

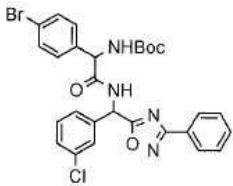
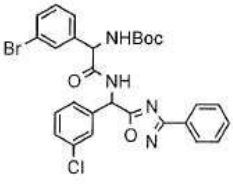
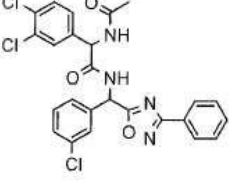
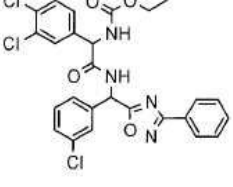
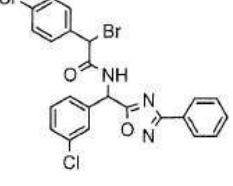
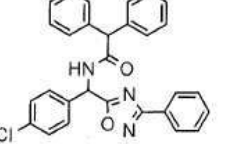
[0291]

52472 IB		>28	>50	0.113	>50	-
52473 IB		>28	>50	1.7	>50	-
52477 IB		>28	>50	3.2	>50	-
52478 IB		17.9	>50	1.1	>50	-
52479 IB		1.2	>50	0.31	>50	-

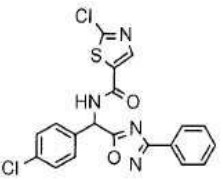
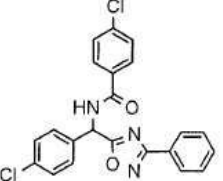
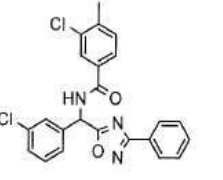
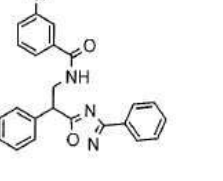
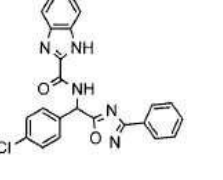
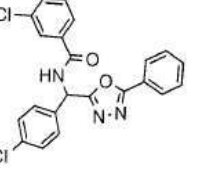
[0292]

52480		0.39	>50	0.147	>50	-
IB						
52481		1.5	>50	0.425	>50	-
IB						
52482		3.5	>50	0.319	>50	-
IB						
52485		3.5	>50	0.984	>50	-
IC						
52498		34.3	-	0.166	-	-
IB						

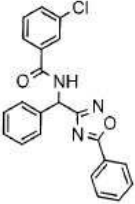
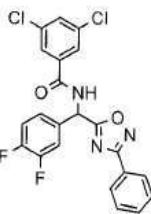
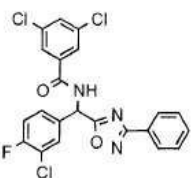
[0293]

52499 IB		40.5	-	0.429	-	-
52500 IB		0.959	-	0.095	-	-
52501 IB		22.2	-	0.839	-	-
52502 IB		1.4	-	0.109	-	-
52503 IB		0.527	-	0.147	-	-
52515 IB		>50	-	0.685	-	-

[0294]

52518 IC		9.8	-	1.5	-	-
52519 IB		>50	-	0.194	-	-
52532 IB		2.0	-	0.405	-	-
52534 IB		8.4	-	2.2	-	-
52536 IC		>50	-	4.9	-	-
52569 IB		>28	-	2.2	-	-

[0295]

52636		1.9	-	0.098	-	-
IB						
52648		0.401	-	0.046	-	-
IB						
52588		0.392	-	0.047	-	-
IB						

[0296]

[0297]

Boc = t-부톡시카르보닐 (t-butoxycarbonyl)

[0298]

Ph = 페닐

[0299]

Rac = 라세메이트; 도시된 바와 같이 모든 화합물들은 달리 나타내지 않는 한 모든 입체이성질체들을 포함한다.

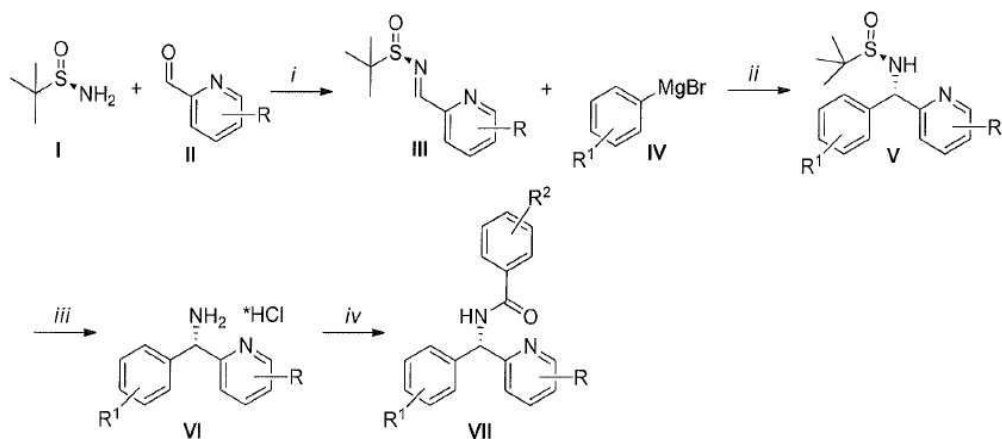
[0300]

Isomer 1, isomer 2; 분리된 입체이성질체들의 구조를 나타내지만, 절대 배열은 언급되지 않는다.

[0301]

[0302]

일반 합성 스킴:



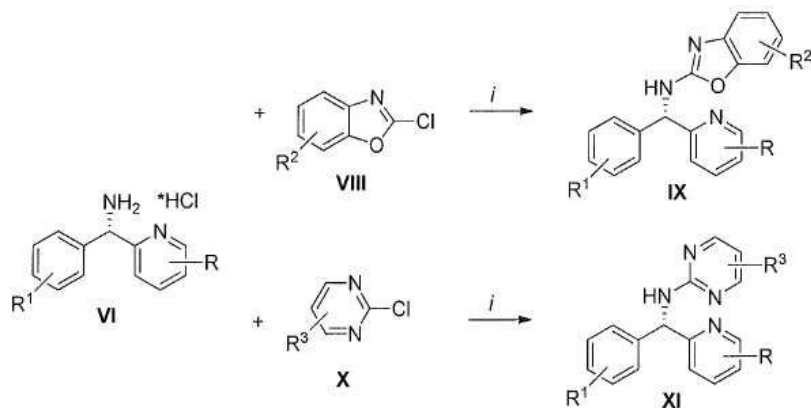
[0303]

Reagents and conditions: *i*) I (1.2 equiv.), II (1 equiv.), Ti(OEt)₄, 70 °C, 30 min; *ii*) III (1 equiv.), IV (3 equiv.), -78 °C, 2h; *iii*) HCl (2 equiv.), MeOH, rt, 30 min; *iv*) VI (1 equiv.), carboxylic acid derivative(1.2 equiv.), EDCI (1.2 equiv.), HOBT (1.2 equiv.), DIPEA (1.2 equiv.), CH₂Cl₂, rt, 2h.

[0304]

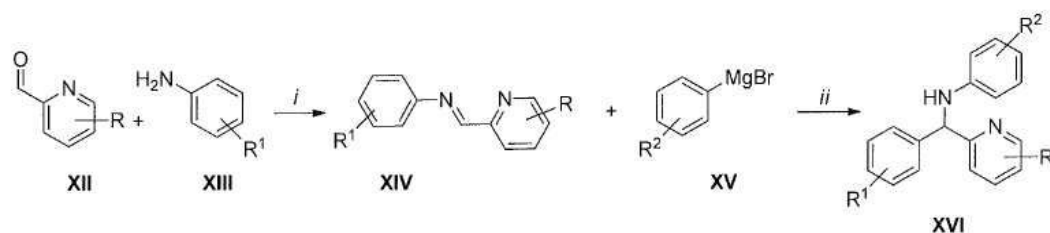
밀봉된 튜브에서 I, II 및 Ti(OEt)₄의 혼합물은 70 °C에서 30 분 동안 가열되었다. 혼합물은 EtOAc에 용해되었고 브라인 (brine) 을 사용하여 세척되었다. 유기 상은 무수 Na₂SO₄에서 건조되었고 감압 하에 농축되었다. 생성물 III은 추가 정제 없이 사용되었다. -78 °C에서 THF 중의 III의 수용액에 아릴 마그네슘 브로마이드 (magnesium bromide) IV가 천천히 첨가되었고 반응은 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 암모늄 클로라이드의 포화 수용액을 사용하여 킨칭되었고 (quenched) 생성물은 EtOAc를 사용하여 추출되었다. 유기 상은 무수 Na₂SO₄

에서 건조되었고 진공하에 농축되었고, 이어서 헥산들 (hexanes)/EtOAc를 사용한 컬럼 크로마토그래피 (CC) 에 의해 생성물 **V**을 정제시켰다. MeOH 중의 **V**의 수용액에 디옥산 (dioxane) 중의 HCl의 4 M의 수용액이 첨가되었고 반응은 상온 (rt) 에서 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에 농축되었고 생성물 **VI**는 추가 정제 없이 사용되었다. 디클로로메탄 (dichloromethane) 중의 **VI**, 적절한 카르복실릭 산, EDCI, HOBT 및 DIPEA의 수용액은 rt에서 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에 농축되었고 생성물 **VII**는 HPLC에 의해 정제되었다.



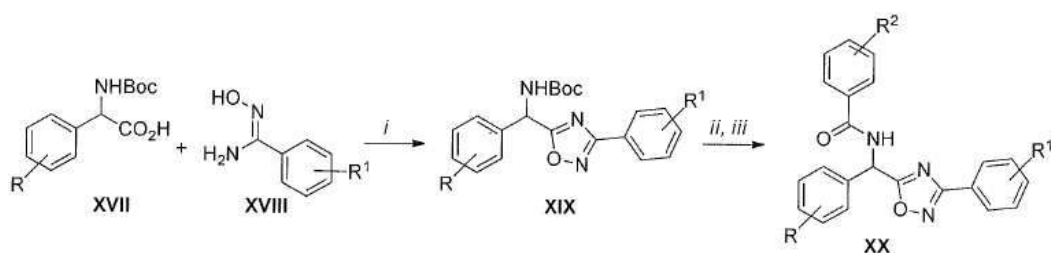
Reagents and conditions: i) **VI** (1 equiv.), **VIII** (1.1 equiv.) or **X** (1.1 equiv.), DIPEA (2 equiv.), EtOH, MW, 130°C, 30 min.

EtOH 중의 적절한 아릴 클로라이드 (**VIII** 또는 **X**), **VI** 및 DIPEA의 혼합물은 HPLC에 의해 정제된 상응하는 생성물 (**IX** 또는 **XI**) 을 수득하도록 마이크로파 조사로 130 °C에서 30 분 동안 가열되었다.



Reagents and conditions: i) **XII** (1 equiv.), **XIII** (1 equiv.), HCO₂H (cat.), EtOH, 60°C, overnight; ii) **XIV** (1 equiv.), **XV** (1 equiv.), THF, 0°C to rt, overnight

EtOH 중의 **XII**, **XIII** 및 촉매량 (catalytic amount) 의 포름 산의 혼합물은 60 °C에서 하룻밤 동안 가열되었다. 크루드 (crude) 는 헥산들 (hexanes)/EtOAc를 사용한 CC에 의해 농축되고 정제되었다. 0 °C에서 THF 중의 **XIV** 의 수용액에 Et₂O 중의 **XV**의 수용액이 적상 (dropwise) 첨가되었다; 반응 혼합물은 rt에서 하룻밤 동안 교반되었다. 혼합물은 암모늄 클로라이드의 포화 수용액을 사용하여 켄칭되었고 생성물은 EtOAc를 사용하여 추출되었다. 유기 상은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 감압 하에 농축되었다. 생성물 **XVI**는 헥산들/EtOAc를 사용한 CC 또는 HPLC에 의해 정제되었다.



Reagents and conditions: i) **XVII** (1 equiv.), **XVIII** (1.2 equiv.), EDCI (1.2 equiv.), HOBT (1.2 equiv.), dioxane, MW, 110°C, 30 min; ii) **XIX** (1 equiv.), TFA (20 equiv.), CH₂Cl₂, rt, 20 min; iii) carboxylic acid derivative (1.2 equiv.), EDCI (1.2 equiv.), HOBT (1.2 equiv.), DIPEA (1.2 equiv.), CH₂Cl₂, rt, 2h.

마이크로파 바이알 (vial) 에서 디옥산 (dioxane) 중의 교반된 **XVII**의 수용액은 rt에서 HOBT 및 EDCI를 사용하여 처리되었다. 반응은 10 분 동안 교반되었고 이어서 **XVIII**가 첨가되었다. 반응은 rt에서 추가로 30 분 동안

교반되었고, 그 다음 30 분 동안 마이크로파 조사 하에 110 ℃로 가열되었다. 반응에는 브라인 (brine) 이 첨가되었고 생성물은 EtOAc (3X) 를 사용하여 추출되었다. 유기 상은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 감압 하에 농축되었다. 생성물 **XIX**는 헥산들/EtOAc를 사용한 CC에 의해 정제되었다. 디클로로메탄 중의 **XIX**의 수용액은 rt에서 20 분 동안 TFA를 사용하여 교반되었다. 혼합물은 감압 하에 농축되었고 생성물은 추가 정제없이 사용되었다. 디클로로메탄 중의 TFA 염, 적절한 카르복실릭 산, EDCI, HOBT 및 DIPEA의 수용액은 rt에서 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에 농축되었고 생성물 **XX**는 HPLC에 의해 정제되었다.