



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월28일

(11) 등록번호 10-2343865

(24) 등록일자 2021년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

A61K 31/454 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0141613

(22) 출원일자 2019년11월07일

심사청구일자 2019년11월07일

(65) 공개번호 10-2020-0054096

(43) 공개일자 2020년05월19일

(30) 우선권주장

1020180137079 2018년11월09일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

CN105985282 A

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

임환정

대전광역시 유성구 가정로 141(장동)

박성준

대전광역시 유성구 가정로 141(장동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 14 항

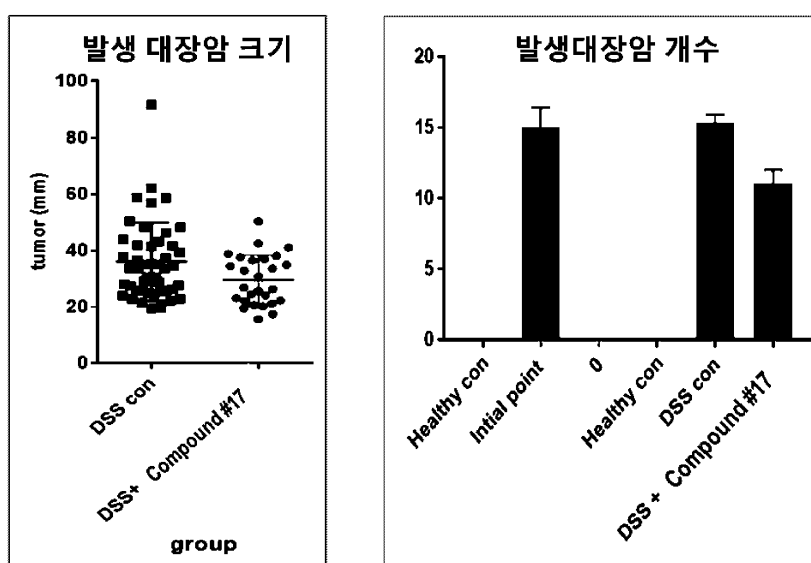
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 YAP-TEAD 결합을 저해하는 화합물 및 이를 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 YAP(Yes associated protein)-TEAD(transcriptional enhancer associate domain) 결합을 저해하는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이를 유효 성분으로 함유하는 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 암의 발생 과정에 핵심적 역할을 하는 히포 경로에서 YAP-TEAD 결합을 직접적으로 저해할 수 있는 저해제로 작용할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)

(72) 발명자

이창훈

대전광역시 유성구 가정로 141(장동)

노경태

서울특별시 강남구 언주로30길 26 삼성타워팰리스
 G동 3709호

최지원

서울특별시 노원구 공릉로34길 62 태강아파트 101
 8동 1504호

정희철

서울특별시 강남구 언주로29길 34, 503동 902호 (도곡동, 우성5차아파트)

신유근

서울특별시 영등포구 가마산로79길 7 삼성래미안아파트 102동 801호

김종완

서울특별시 서대문구 연희로16길 32, 206호 (연희동, 백산타운)

김철매

서울특별시 서대문구 연희로26길 23, 305호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	SI1805
부처명	기획예산처
과제관리(전문)기관명	한국화학연구원
연구사업명	정부출연 일반사업
연구과제명	생명통합정보시스템 활용 독창적 신약개발협동연구사업
기 여 율	1/2
과제수행기관명	한국화학연구원
연구기간	2018.01.01 ~ 2018.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	SI1705
부처명	기획예산처
과제관리(전문)기관명	한국화학연구원
연구사업명	정부출연 일반사업
연구과제명	생명통합정보시스템 활용 독창적 신약개발협동연구사업
기 여 율	1/2
과제수행기관명	한국화학연구원
연구기간	2017.01.01 ~ 2017.12.31

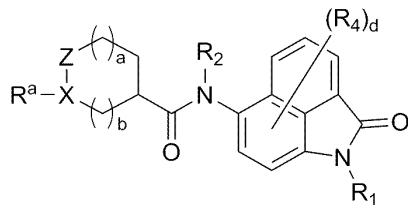
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^a 는 수소 또는 $-L-R_3$ 이고;

R_1 은 수소 또는 $-(CH_2)_n-R$ 이고;

R 은 C1-C6알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C1-C6알킬설포닐, $-NR^{a1}R^{a2}$, C1-C6알콕시C1-C6알킬, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시C1-C6알킬, C1-C6알킬설포닐, C6-C12아릴설포닐, C6-C12아릴, C1-C6알콕시카보닐, C6-C12아릴옥시카보닐, C2-C12헤테로아릴 또는 C3-C12헤테로사이클로알킬이고, 상기 R 의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 C1-C6알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C1-C6알킬설포닐, C6-C12아릴설포닐, C1-C6알킬C6-C12아릴설포닐, C6-C12아릴C1-C6알킬설포닐, 카복실, 설포 및 포밀로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 C1-C6알킬, C1-C6알킬설포닐 또는 C6-C12아릴설포닐이고;

n 은 1 내지 3의 정수이고;

R_2 는 수소 또는 C1-C6알콕시C1-C6알킬이고;

X 는 CH 또는 N이고;

Z 는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이고;

L 은 $-SO_2-$, $-SO_2-L'-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, C1-C10알킬렌 또는 $-CO-$ 이고;

L' 는 $-NH-$ 또는 $\left[\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} \right]_{m1} L_a -$ 이고;

L_a 는 C1-C10알킬렌이고;

n_1 은 1 내지 3의 정수이고;

m_1 은 0 또는 1의 정수이고;

단, (i) X 가 CH인 경우 L 은 반드시 $-SO_2-NH-$ 이고,

(ii) L 이 C1-C10알킬렌인 경우 R_3 가 C1-C6알킬 또는 C1-C6알콕시인 경우는 제외되고;

R_3 는 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고, 상기 R_3 의

헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C6알킬, 할로젠, 할로C1-C6알킬, 니트로, 시아노, C1-C6알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C6알콕시, 할로C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, 하이드록시, C1-C6알킬카보닐, 할로C1-C6알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설파닐, C1-C6알킬설파닐, C6-C12아릴설파닐, 디C1-C6알킬아미노C1-C6알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C6알킬설포닐, C6-C12아릴설포닐, 설포, 카바모일, 설파모일, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 및 C3-C12헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

R₄는 할로젠, 할로C1-C6알킬 또는 C1-C6알콕시이고;

d은 0 내지 5의 정수이고, d가 2 이상의 정수인 경우 R₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2의 정수이며, a+b는 1 또는 2의 정수이고;

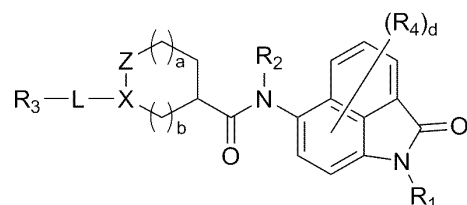
상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)

청구항 2

제 1항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 2]



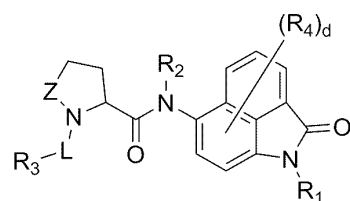
(상기 화학식 2에서, R₁, R₂, X, Z, L, R₃, R₄, a, b 및 d는 청구항 제1항의 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

청구항 3

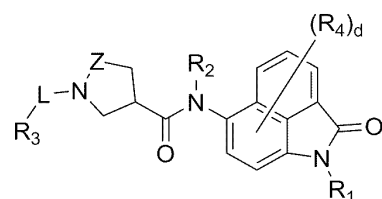
제 1항에 있어서,

하기 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5, 화학식 6 또는 화학식 7로 표시되는 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

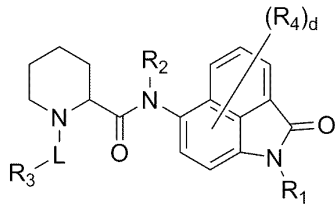
[화학식 3]



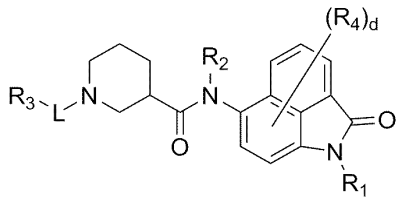
[화학식 4]



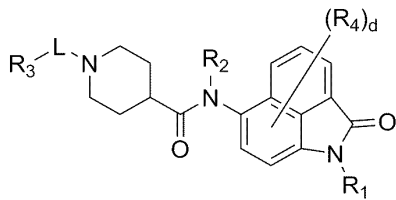
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



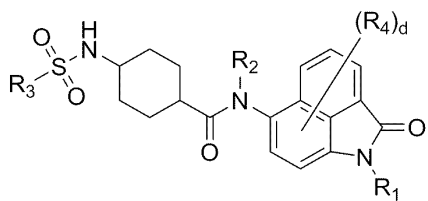
(상기 화학식 3 내지 7에서, R₁, R₂, Z, L, R₃, R₄ 및 d는 청구항 제1항의 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

청구항 4

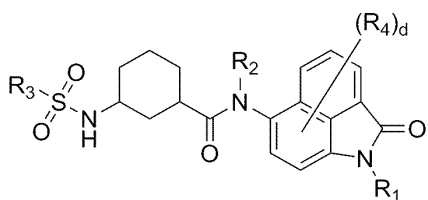
제 1항에 있어서,

하기 화학식 8, 화학식 9 또는 화학식 10으로 표시되는 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학 적으로 허용가능한 염:

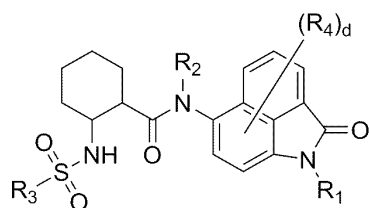
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



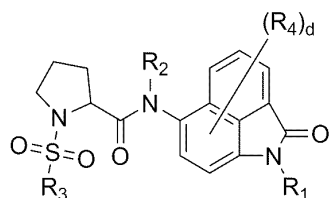
(상기 화학식 8 내지 10에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 d 는 청구항 제1항의 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

청구항 5

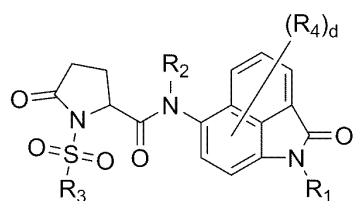
제 1항에 있어서,

하기 화학식 11 내지 화학식 25에서 선택되는 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

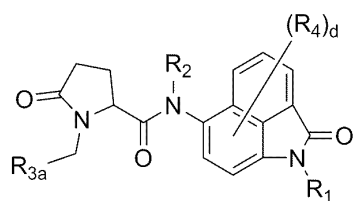
[화학식 11]



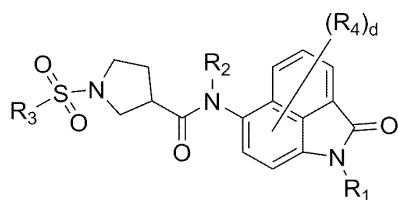
[화학식 12]



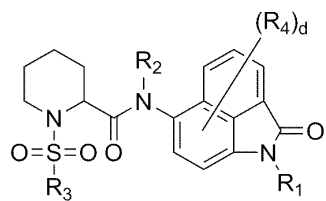
[화학식 13]



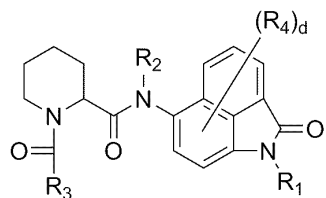
[화학식 14]



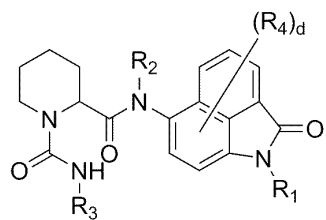
[화학식 15]



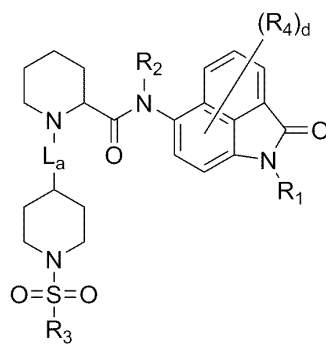
[화학식 16]



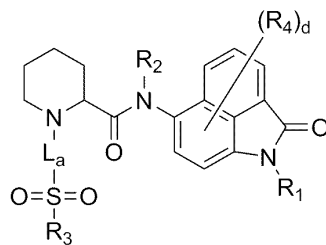
[화학식 17]



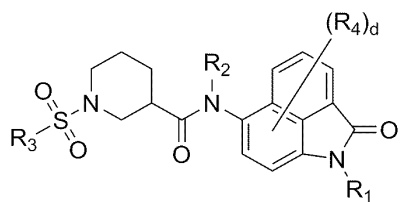
[화학식 18]



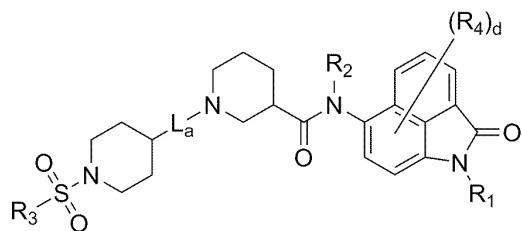
[화학식 19]



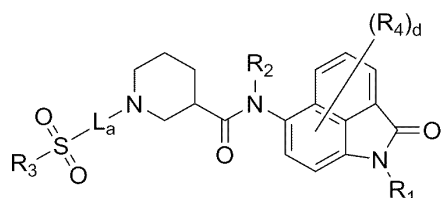
[화학식 20]



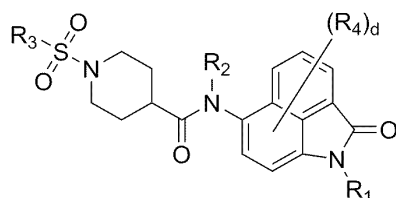
[화학식 21]



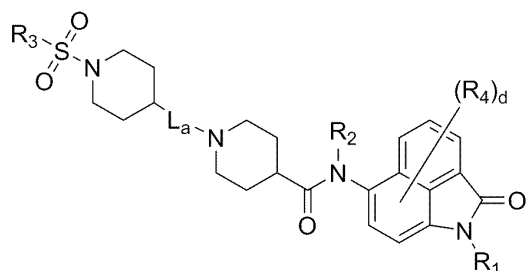
[화학식 22]



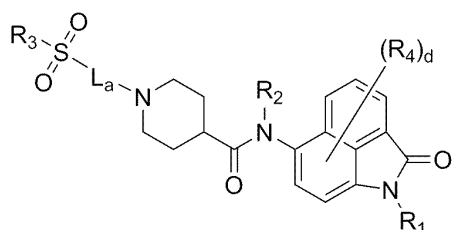
[화학식 23]



[화학식 24]



[화학식 25]



(상기 화학식 11 내지 25에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 청구항 제1항의 화학식 1에서의 정의와 동일하고;

R_{3a}는 C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고, 상기 R_{3a}의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C6알킬, 할로젠, 할로C1-C6알킬, 니트로, 시아노, C1-C6알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C6알콕시, 할로C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, 하이드록시, C1-C6알킬카보닐, 할로C1-C6알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설파닐, C1-C6알킬설파닐, C6-C12아릴설파닐, 디C1-C6알킬아미노C1-C6알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C6알킬설포닐, C6-C12아릴설포닐, 설포, 카바모일, 설파모일, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 및 C3-C12헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

L_a 는 C1-C5알킬렌이다.)

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

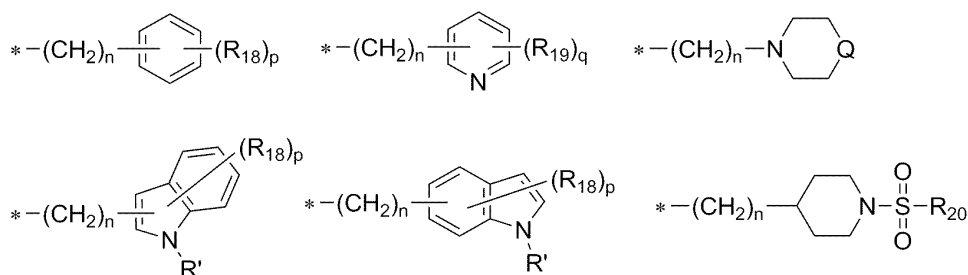
제 2항에 있어서,

상기 R_1 은 수소인, 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 R_1 은 $-(CH_2)_n-OR_{11}$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-X_1$, $-(CH_2)_n-SR_{12}$, $-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{13}-SO_2R_{15}$, $-(CH_2)_n-L_1-OR_{11}$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{16}$ 또는 $-(CH_2)_n-C(=O)OR_{17}$ 이거나, 하기 구조에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



(상기 R_{11} 는 C1-C4알킬 또는 C1-C4알콕시C1-C4알킬이고;

X_1 는 할로젠이고;

R_{12} 내지 R_{14} 는 각각 독립적으로 C1-C4알킬이고;

R_{15} , R_{16} , R_{17} 및 R_{20} 는 각각 독립적으로 C1-C4알킬 또는 C6-C12아릴이고;

L_1 은 C1-C4알킬렌이고;

R_{18} 및 R_{19} 는 서로 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C4알콕시, C6-C12아릴옥시, 카복실, 설포 또는 포밀이고;

R' 는 수소 또는 C1-C4알킬이고;

Q 는 CH_2 , NH , O 또는 S 이고;

n 은 1 내지 3의 정수이고;

p 는 0 내지 5의 정수이고, p 가 2 이상의 정수인 경우 R_{18} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

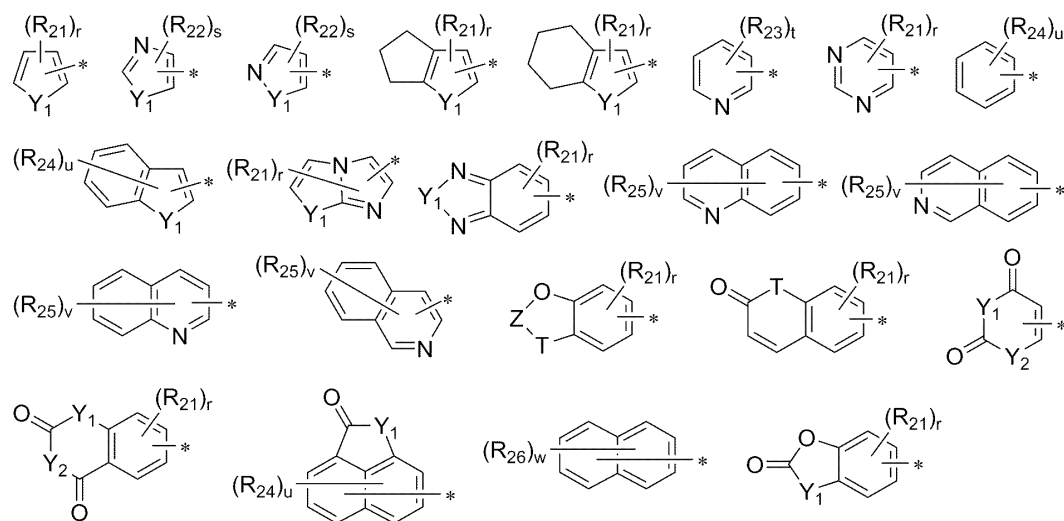
q 는 0 내지 4의 정수이고, q 가 2 이상의 정수인 경우 R_{19} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.)

청구항 10

제 4항 또는 제 5항에 있어서,

상기 R₂는 수소 또는 C1-C4알콕시C1-C4알킬이고;

R₃는 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 또는 하기 구조에서 선택되고;



R₂₁ 내지 R₂₆은 각각 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 할로C1-C4알킬, 니트로, 시아노, C1-C4알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, C1-C4알콕시C1-C4알콕시, 하이드록시, C1-C4알킬카보닐, 할로C1-C4알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설퍼닐, C1-C4알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 디C1-C4알킬아미노C1-C4알콕시, 디하이드록시아미노설퍼닐, C1-C4알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 설퍼, 카바모일, 설퍼모일, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 또는 C3-C12헤테로사이클로알킬이고;

Y₁ 및 Y₂는 각각 독립적으로 NR', 0 또는 S이고;

Z는 -(CR₂₇R₂₈)_x 이고;

R₂₇ 및 R₂₈은 각각 독립적으로 수소, C1-C4알킬 또는 할로젠이고;

x는 1 내지 3의 정수이고;

T는 CH₂ 또는 O이고;

R'은 수소 또는 C1-C4알킬이고;

r는 0 내지 3의 정수이고, r가 2 이상의 정수인 경우 R₂₁는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; s는 0 내지 2의 정수이고, s가 2의 정수인 경우 R₂₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; t는 0 내지 4의 정수이고, t가 2 이상의 정수인 경우 R₂₃는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; u는 0 내지 5의 정수이고, u가 2 이상의 정수인 경우 R₂₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; v는 0 내지 6의 정수이고, v가 2 이상의 정수인 경우 R₂₅는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; w는 0 내지 7의 정수이고, w가 2 이상의 정수인 경우 R₂₆는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

R₄는 할로젠, 할로C1-C4알킬 또는 C1-C4알콕시이고;

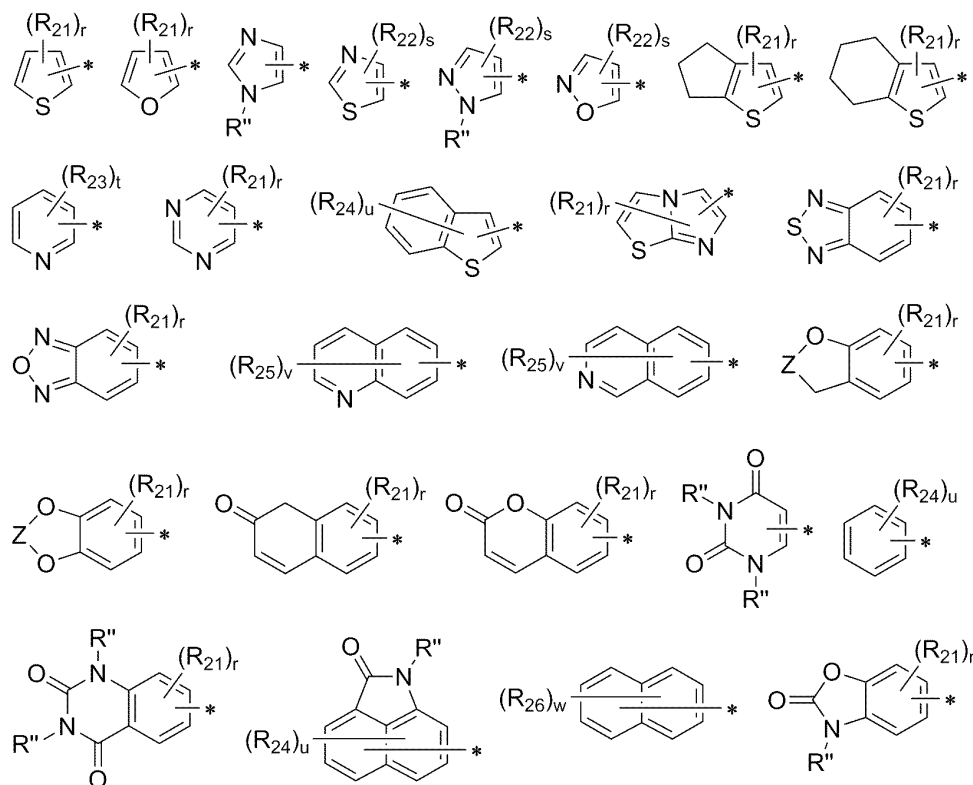
d는 0 내지 3의 정수이고, d가 2 이상의 정수인 경우 R₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있는 것인, 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 R₃는 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 또는 하기 구조에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또

는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



(상기에서, R_{21} 내지 R_{26} 은 각각 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 할로C1-C4알킬, 니트로, C1-C4알킬카보닐아미노, 아미노, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, C1-C4알콕시C1-C4알콕시, 하이드록시, 할로C1-C4알킬카보닐, 카복실, 디C1-C4알킬아미노C1-C4알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C4알킬설포닐, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고;

Z는 $-(CR_{27}R_{28})_x-$ 이고;

R_{27} 및 R_{28} 은 각각 독립적으로 수소, C1-C4알킬 또는 할로젠이고;

x는 1 내지 3의 정수이고;

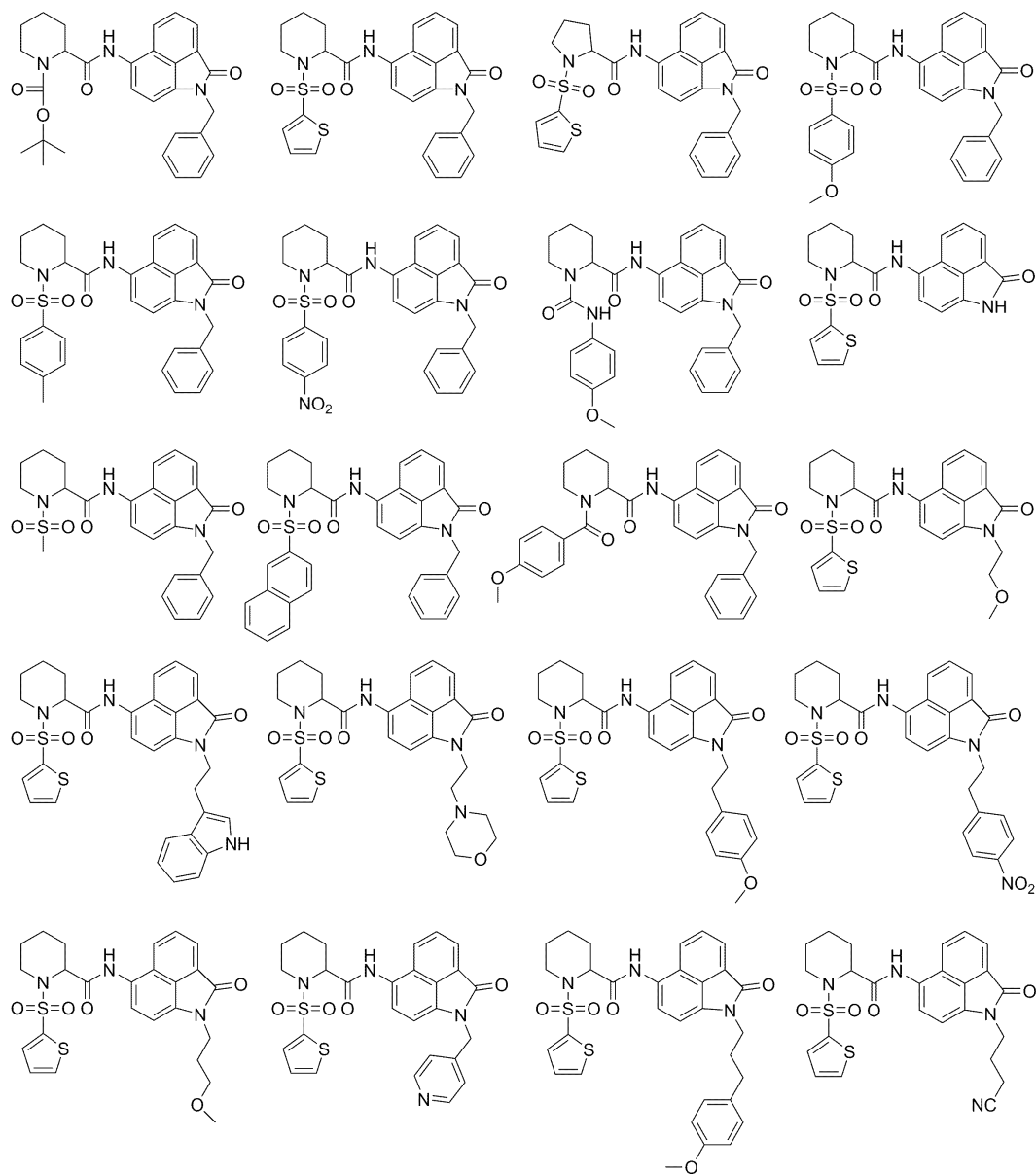
R'' 은 수소 또는 C1-C4알킬이고;

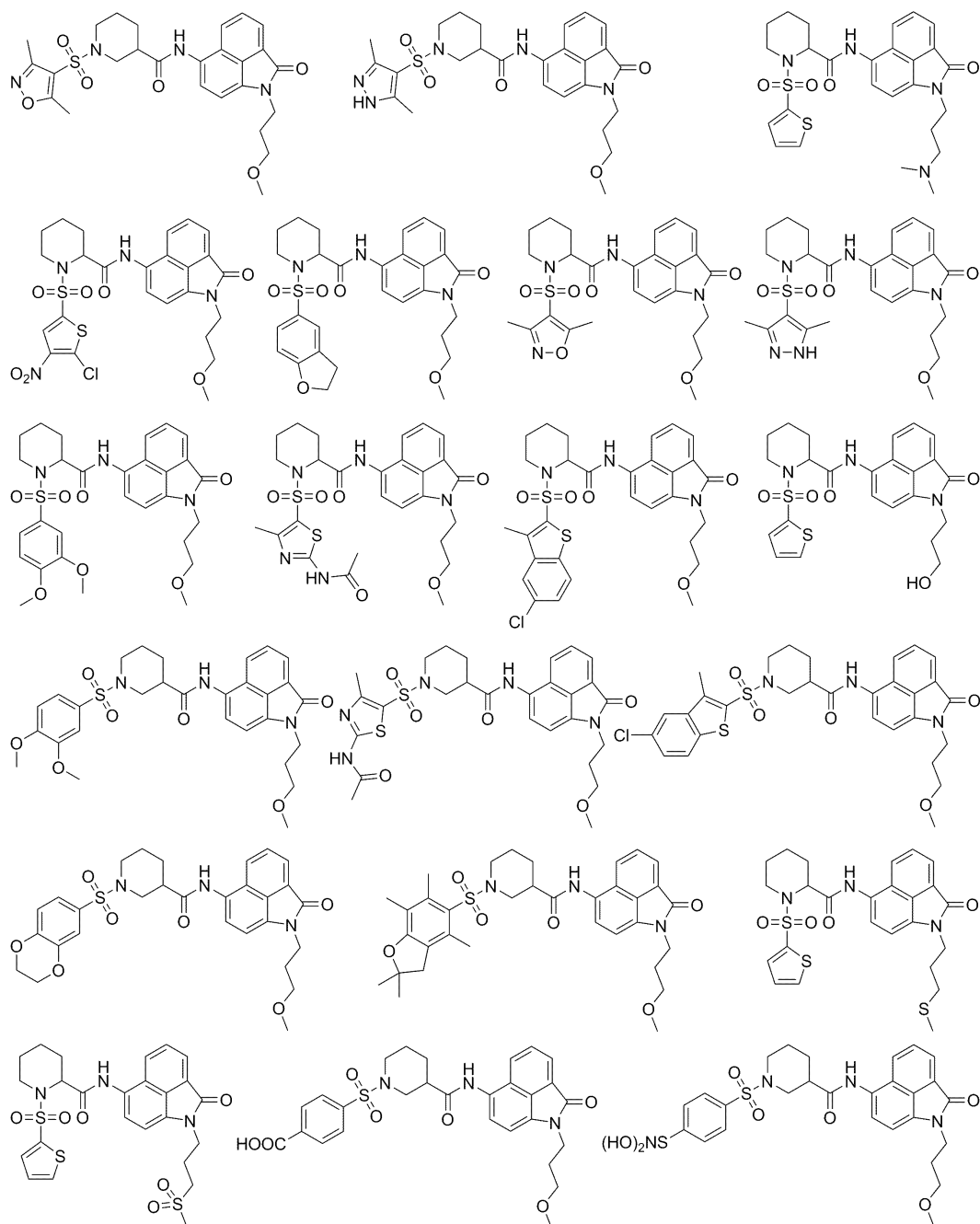
r는 0 내지 3의 정수이고, r가 2 이상의 정수인 경우 R_{21} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; s는 0 내지 2의 정수이고, s가 2의 정수인 경우 R_{22} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; t는 0 내지 4의 정수이고, t가 2 이상의 정수인 경우 R_{23} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; u는 0 내지 5의 정수이고, u가 2 이상의 정수인 경우 R_{24} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; v는 0 내지 6의 정수이고, v가 2 이상의 정수인 경우 R_{25} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; w는 0 내지 7의 정수이고, w가 2 이상의 정수인 경우 R_{26} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.)

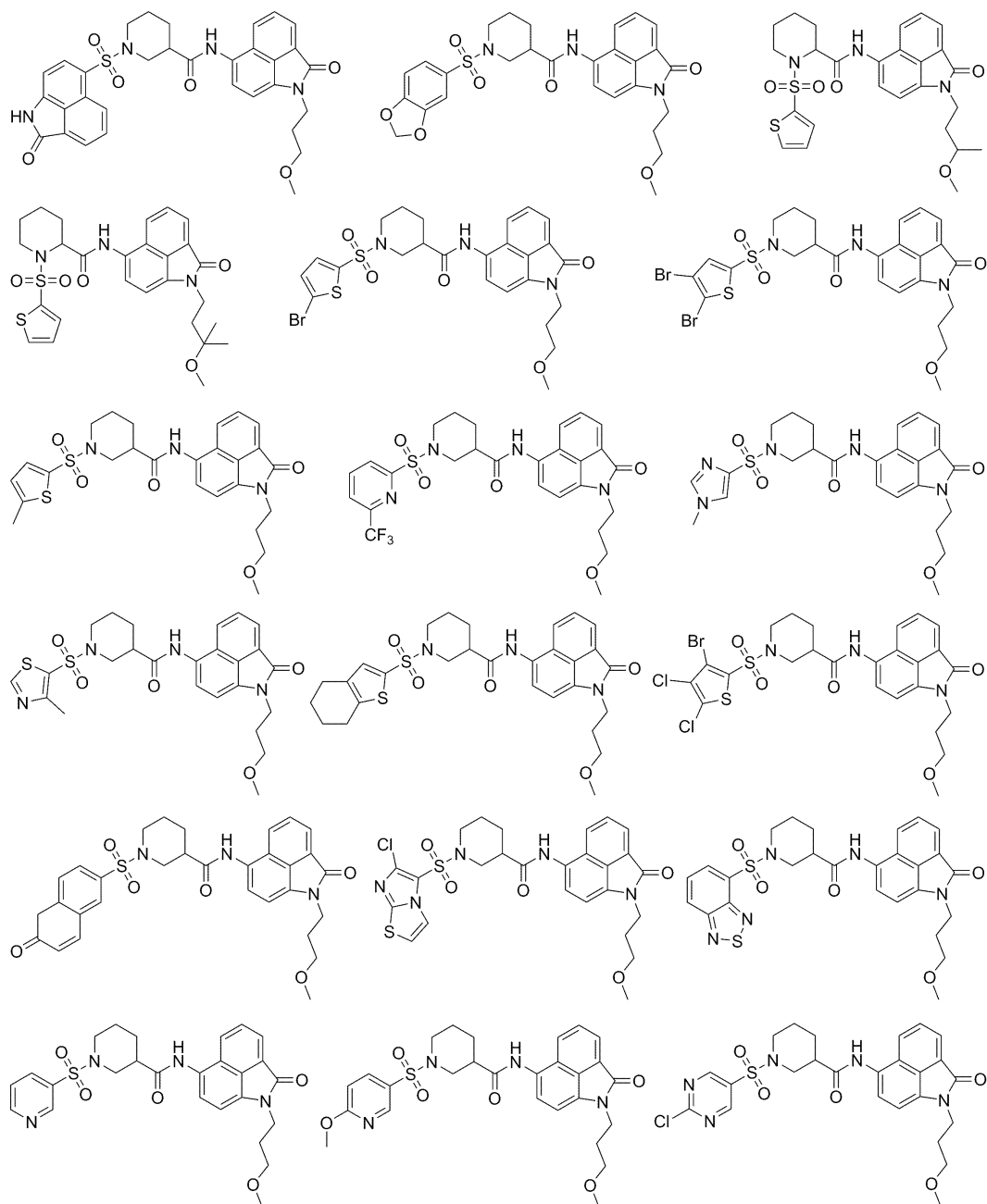
청구항 12

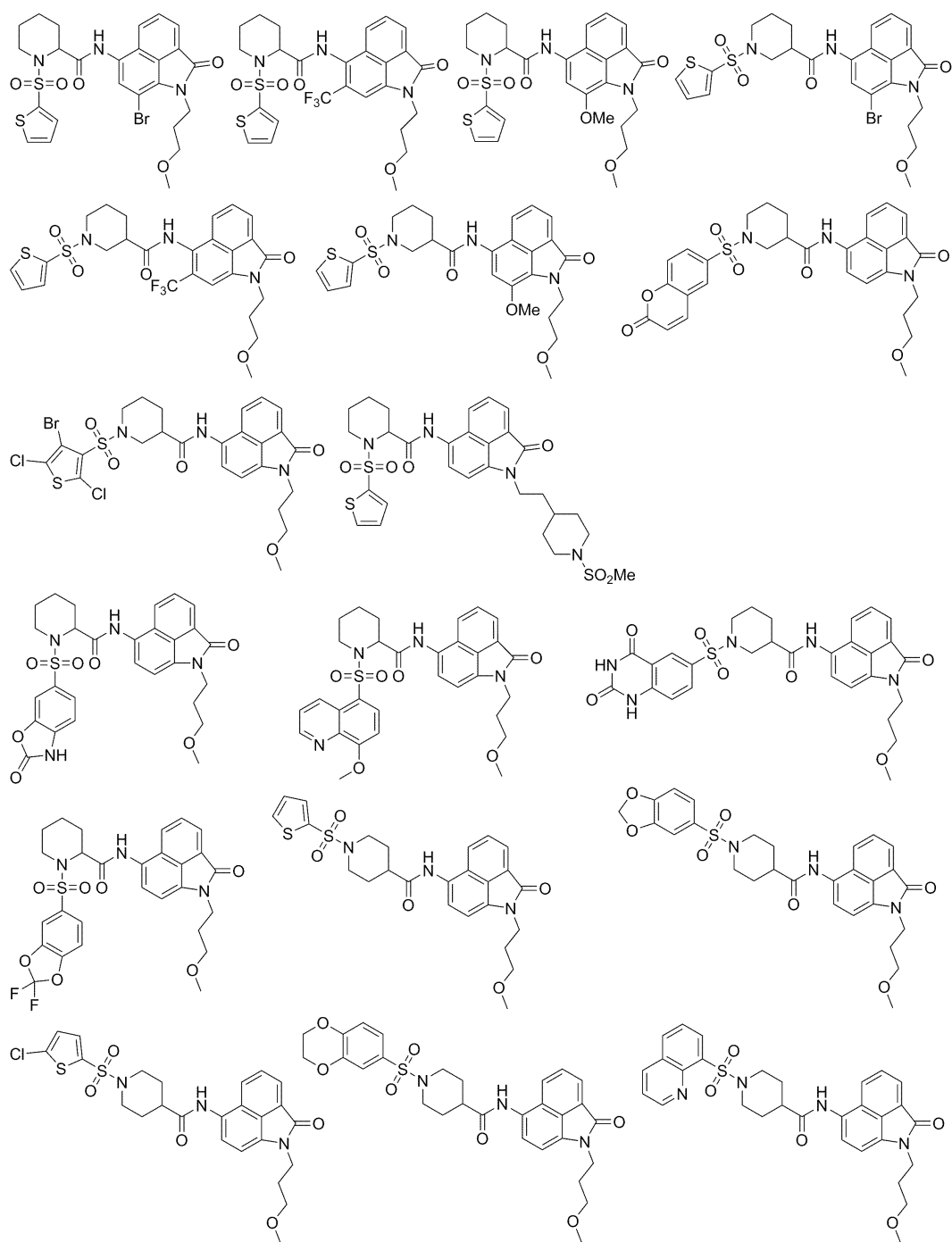
제 1항에 있어서,

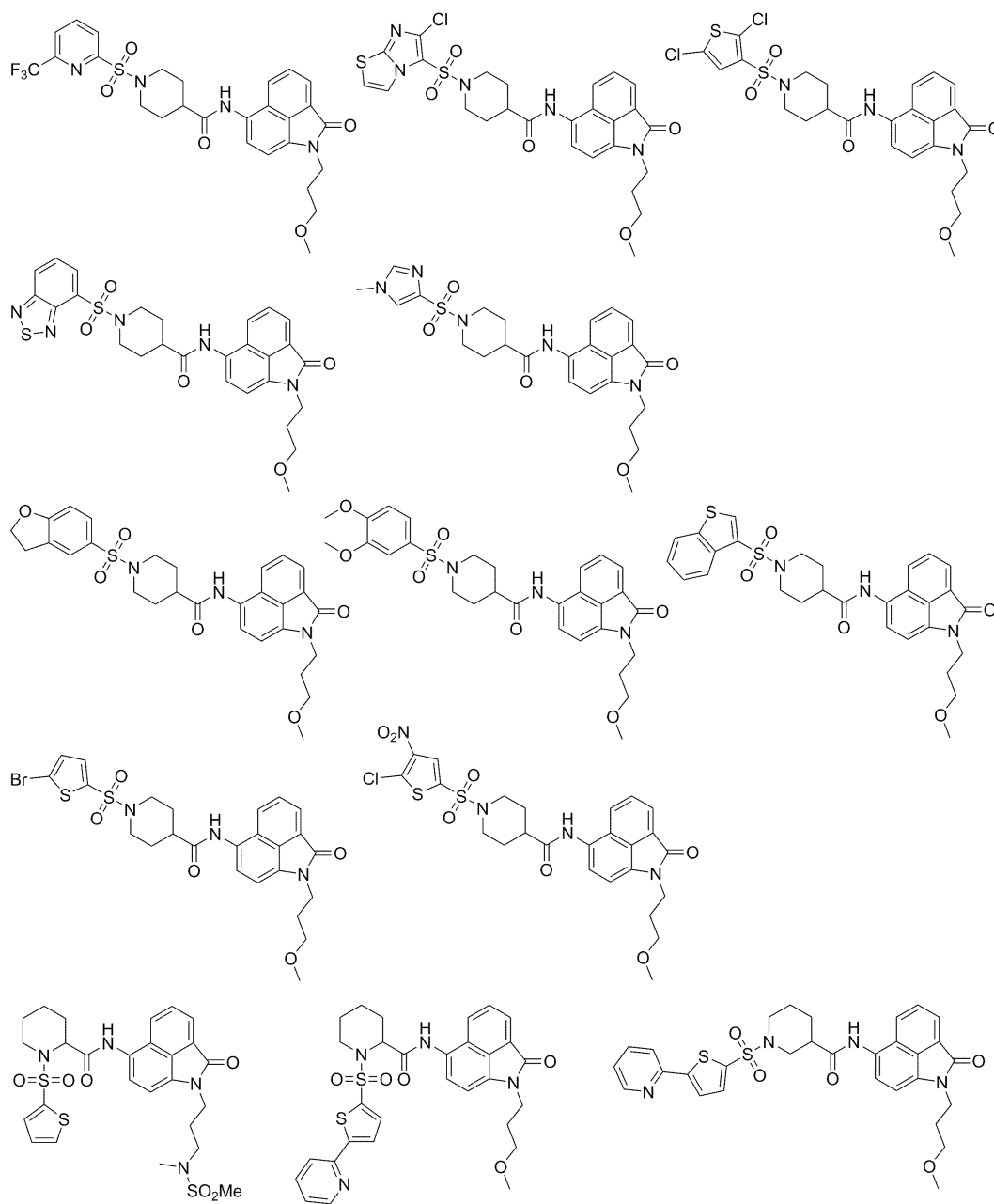
상기 화합물은 하기에서 선택되는 어느 하나인, 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

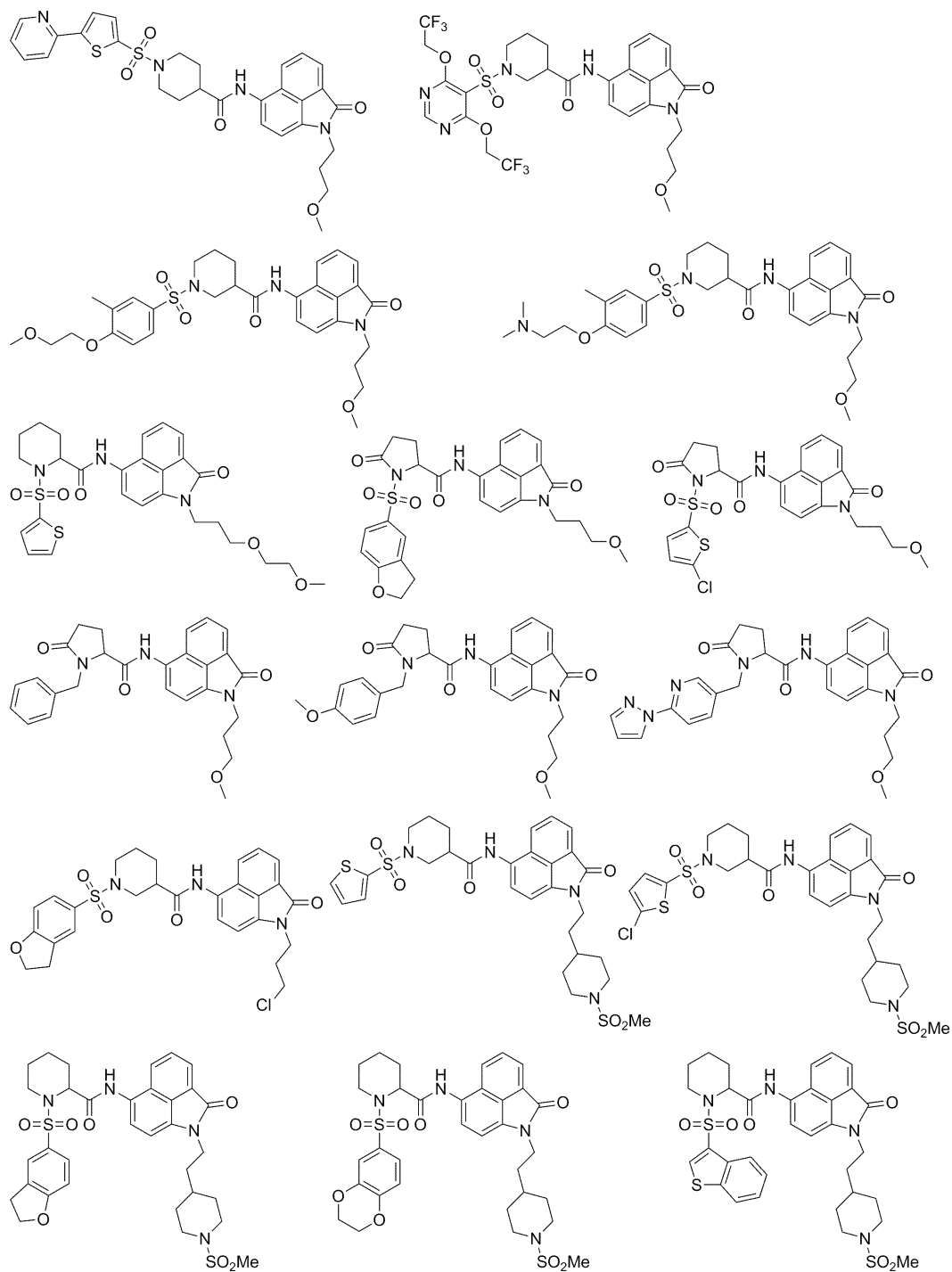


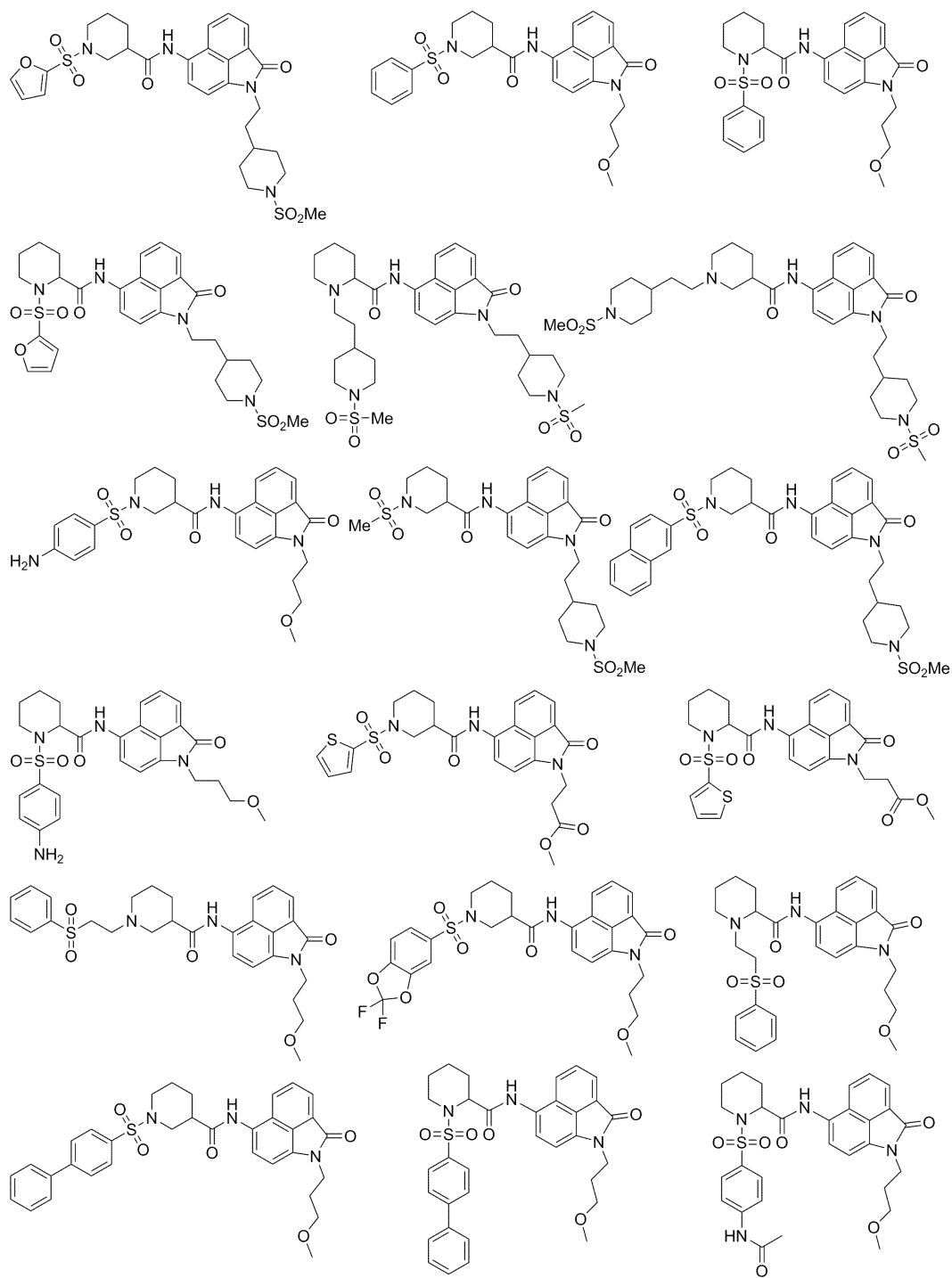


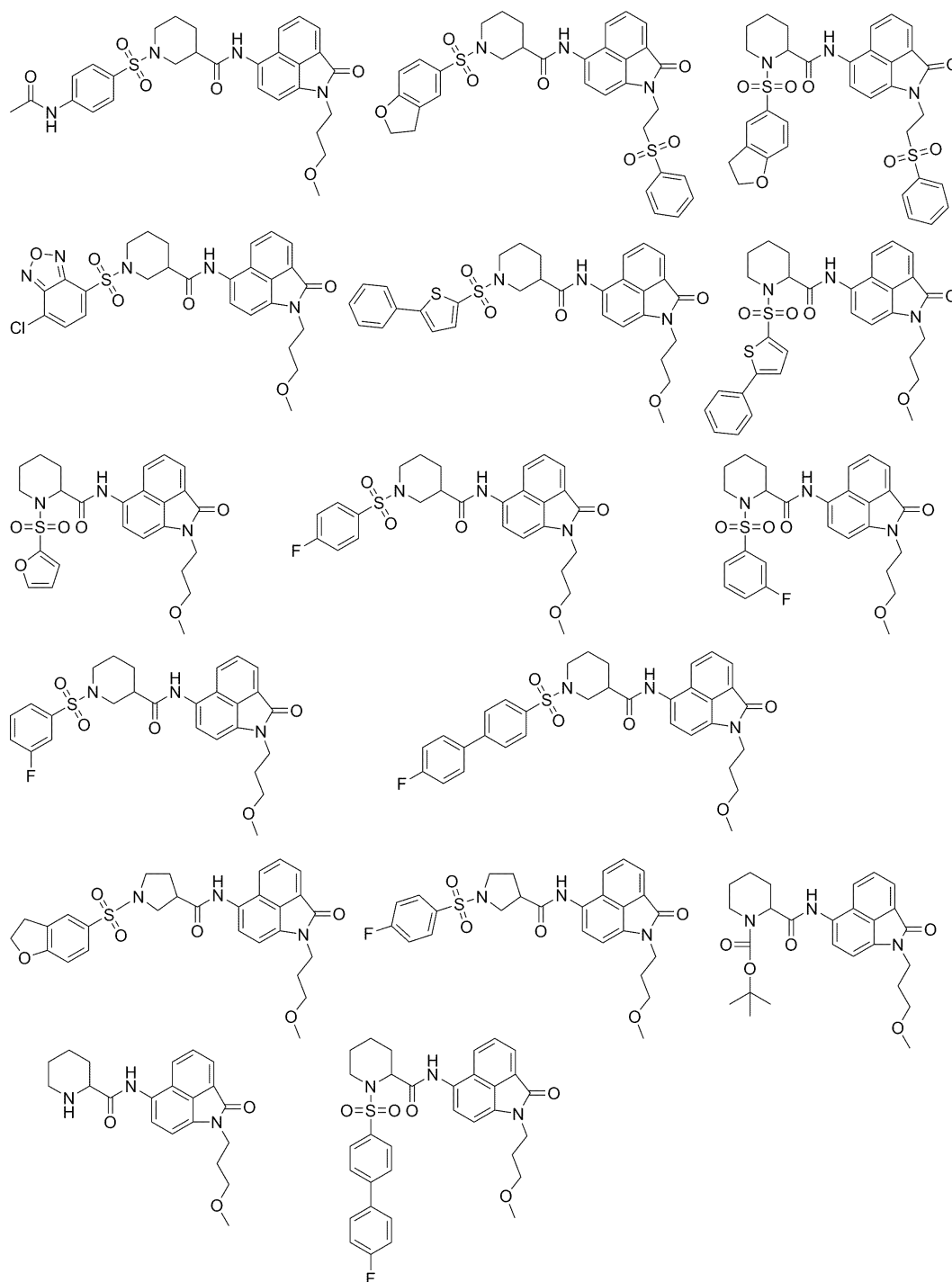












청구항 13

제 1항에 따른 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함
유하는 약의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 암은 폐암, 대장암, 결장암, 직장암, 유방암, 전립선암, 방광암, 혈액암, 백혈병, 골수성 백혈병, 림프종, 자궁경부암(cervical carcinoma), 골육종(osteosarcoma), 교아종(glioblastoma), 흑색종(melanoma), 췌장암, 위암, 간암, 신장암, 담낭암, 담도암, 식도암, 난소암, 갑상선암, 피부암 또는 신경아세포종(neuroblastoma)인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제 13항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

제 1항에 따른 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 YAP(Yes associated protein)-TEAD(transcriptional enhancer associate domain) 결합을 저해하는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이를 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재까지 개발된 최신의 항암제들은 주로 암세포의 발생 및 성장에 중요하게 관여하는 단백질의 기능을 선택적으로 저해하는 물질을 주요성분으로 개발되어왔다. 예를 들어 암세포성장에 매우 중요한 역할을 하는 것 다수의 타이로신 키나아제 수용체(RTK, receptor tyrosine kinase)들 중에서 EGFR(epidermal growth factor receptor)이나 VEGFR(vascular endothelial growth factor) 등에 대한 저해제 개발은 매우 고무적인 임상 결과와 이어졌다. 그럼에도 불구하고 암세포의 발생과 성장에는 여전히 많은 신호전달 체계가 관여하고 이 중에는 아직까지 성공적인 저해제 개발이 되지 못한 경우가 많다. 이러한 아직 개발되지 못한 세포신호전달 체계를 조절할 수 있는 신규한 저해제가 개발될 경우, 현재까지의 항암제로 치료하지 못하는 환자들에 대한 치료효과 개선이 기대된다.

[0003] 암세포의 발생, 성장에 매우 중요한 신호체계로 알려진 '히포 시그널링(Hippo signaling)'은 세포에는 세포 주기를 조절함으로써 성장을 억제하는 신호경로 (예를 들어, p53 pathway, APC(adenomatous polyposis coli) gene, NF2(neurofibromatosis type 2) gene 등이 관여하는 신호경로) 중 하나이며, 1995년 초파리에서 처음 밝혀지면서 지금까지 연구가 진행되고 있다(Genes Dev, Vol.9; pp.534-546). 히포 경로(Hippo Pathway)는 'Salvador-Warts-Hippo pathway'라고도 알려져 있으며, 세포 증식 및 세포 사멸을 조절하고 기관 크기를 결정하는 중요한 신호전달 경로이자 세포 증식 과정이다.

[0004] 히포 경로는 10년 전에 초파리(Drosophila) 및 마우스(Mouse)의 조직 크기를 조절하는 신호전달 체계로 밝혀진 이후, 최근에 포유동물 세포(Mammalian Cell)에서 강력한 종양 억제자(Tumor Suppressor)로서 대두되기 시작하였다. 히포 경로는 MST1/2-LATS1/2의 키나아제 캐스케이드(Kinase Cascade)로 이루어져 있으며 종양유전자(Oncogene)인 YAP/TAZ 전사보조활성인자(Transcriptional Coactivator)를 인산화시킴으로써 억제하고 있다. 히포 경로가 억제되면 YAP/TAZ는 활성화되어 TEAD 전사조절인자와 결합함으로써 세포주기 및 성장, 줄기세포 및 재생의학을 비롯하여 다양한 암종의 발생, 전이, 약물저항성 및 재발에 중요한 역할을 담당하고 있다.

[0005] 즉, 히포 시그널링이 활성화되면, MST(Mammalian Sterile20-like) 키나아제는 SAV1(Salvador Family WW Domain Containing Protein 1)과 복합체를 이루어 LATS(Large tumor suppressor) 키나아제를 인산화시키고, LATS 키나아제와 MOB1 cofactor는 그 하위 표적인 YAP을 인산화시킨다. 인산화된 YAP은 14-3-3 단백질과 결합하여 세포질에서 분해된다. YAP가 분해됨에 따라 핵 내에서 TEAD family와의 결합이 저해된다. 즉 히포 시그널링이 활성화되면 YAP가 억제되고, YAP와 결합하는 유전자 발현이 억제되어 세포와 조직의 성장이 제한된다. 반면 히포 시그널링의 비활성은 YAP가 핵 내로 들어가 전사인자인 TEAD와 복합체를 이루고, 유전자 발현을 일으켜 CTGF(connective tissue growth factor), Cry61(cystein-rich 61), FGF(fibroblast growth factor)와 같은 성장인자의 분비를 통해 세포의 성장을 촉진하고 세포사멸을 억제하게 된다(Genes Dev, Vol.26; pp.1300-1305). 암세포의 발생 및 성장에는 바로 YAP 단백질이 핵 내로 들어가 전사인자인 TEAD 단백질과 결합하여 전사복합체

를 이루어 CTGF, FGF 등의 다양한 성장인자를 과량으로 생산하게 됨으로써 암세포의 증식, 성장을 촉진하는 것으로 보고 있어, TEAD단백질의 전사인자로서의 기능이 과하게 활성화되는 것을 막는 게 매우 중요함을 알 수 있다(Cancer Res. 2007; 67:9055-65). 일례로 전립선암(prostate cancer)에서는 높은 TEAD1 과발현이 환자의 좋지 않은 예후와 관련이 있으며(Br J Cancer 2008; 99:1849-58), 이외에도 기저양 유방암(basal-like breast cancer), 난관암(fallopian tube carcinoma), 및 생식세포종양(germ cell tumor)과 같은 여러 인간의 암에 관련되어 있는 것으로 보고되어 있다(PLoS One 2012; 7:e45498).

[0006] 히포 경로는 암세포와 종양의 증식, 및 기존 1차처방 치료제인 화학요법(chemotherapy)에 대한 저항성 발현에도 관여할 수 있어 암 치료에 있어 매우 중요한 기전으로 평가받는다. 최근 연구에 의하면 YAP-TEAD의 전사는 lung cancer develop 및 EGFR-TKI(epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor)에 대한 저항성의 발현에 매우 중요한 역할을 한다는 것이 보고되었다(Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 491 (2017), PP.493-499; Oncotarget Vol.9 (2018), pp.4637-4646).

[0007] 또한, YAP-TEAD 단백질에 의한 전사 타겟 중에서 암조직 내 면역환경을 조절할 수 있는 중요한 단백질인, PD-L1(Programmed death-ligand 1)이 있다는 중요한 연구보고들이 있다(Cancer Res. 2018 Mar 15;78(6):1457-1470; Oncotarget. 2017 Dec 9;8(70):114576-114587). 해당 논문들의 연구결과에 의하면 YAP-TEAD 뿐만 아니라 TAZ-TEAD 전사복합체에 의하여 암환자에게서 암세포에 의해 면역회피기전으로 활용되는 가장 중요한 단백질 중 하나인 PD-L1의 과발현에 핵심적인 역할을 한다는 것이 보고되었다. 그외에도 히포 시그널링의 면역조절에 관한 다수의 보고가 되고 있다. 일례로, CD8+Dendritic cells의 기능을 조절하는 중요한 signal pathway로 최근 보고가 되었다(Nature 2018, Jun, 558 (7708)). CD8+Dendritic cells은 수지상 세포 중에서도 항종양 면역력(anti-tumor immunity)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 세포인데, 히포 시그널링을 비활성화시킬 경우, 항종양 면역력이 크게 떨어지는 것을 실험적으로 확인하였다. 또한, 인간의 폐암세포에서 해당작용(glycolysis) 증가에 의하여 락테이트(lactate)가 증가할 경우 TAZ-TEAD의 전사가 활성화되어 PD-L1과 GPR81(G protein-coupled receptor 81)의 발현이 크게 증가한다는 보고가 있다(Oncogene 2017 Oct 19; 36). 대다수의 암조직에서의 대사변화는 필연적인 과정이고 이에 따른 면역기능의 저하가 밀접하게 연결되어 있다는 중요한 연구결과이고 TEAD단백질에 의한 전사가 이 과정에서 매우 중요함을 알 수 있다. 마지막으로 YAP-TEAD단백질은 암조직에서 면역회피기전의 핵심적인 요소인 Treg세포(regulatory T cell)를 증가시킨다는 중요한 보고가 있다(Cancer discovery 2018, Jun 15).

[0008] 이와 같은 다양한 보고들에 따르면, TEAD단백질은 암조직에서 면역회피기전에 매우 중요한 역할을 하는 전사인자임을 알 수 있다.

[0009] 위에서 언급한 암세포의 발생, 성장, 면역회피기전에서의 TEAD단백질의 중요한 역할들은 임상적으로도 그 중요성이 입증되고 있다. 임상적으로 YAP-TEAD, TAZ-TEAD 전사단백질의 암 발생과정 및 예후와 상관관계가 있다는 사실이 보고되었는데, 암 환자들의 임상검체 분석 결과, 히포 경로의 주요 인자들인 YAP(Yes associated protein), TAZ(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), TEAD(transcriptional enhancer associate domain) 등이 과발현되어 있으며, 이들의 발현 정도와 암 환자의 생존기간이 통계학적 유의성을 보인다고 보고되었다(Sci. Rep. Vol. 8 (2018), 271.; Oncotarget Vol.9 (2018), pp.4637-4646).

[0010] 따라서, 암의 발생 과정에 핵심적 역할을 하는 히포 경로에서 YAP-TEAD 결합을 직접적으로 저해할 수 있는 저해제의 개발이 요구되고 있으며, 이를 통해 높은 치료 효과와 낮은 독성을 가진 항암제의 개발이 가능할 것으로 판단된다(Trends in biochem. Sci. 2017, 42, 862-872.; Int. J. of Mol. Sci. 2016, 17, 138).

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) WO 2017-064277 A1

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 이에 본 발명자들은 특정 구조의 화합물이 암세포의 발생 및 성장에 매우 중요한 신호체제로 알려진 히포 시그

넬링의 가장 핵심이 되는 전사인자인 TEAD단백질을 직접적으로 저해함을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0013] 본 발명의 일 목적은 YAP-TEAD 결합을 저해하는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 YAP-TEAD 결합을 저해하는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

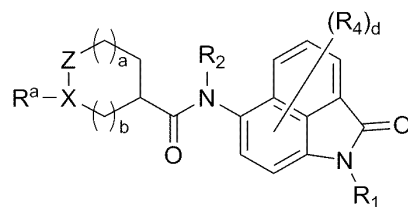
[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 염을 유효 성분으로 함유하는 YAP/TAZ-TEAD 저해제 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 상기 목적을 달성하기 위하여, YAP-TEAD 결합을 효과적으로 저해하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] (상기 화학식 1에서,

[0021] R^a 는 수소 또는 $-L-R_3$ 이고;

[0022] R_1 은 수소 또는 $-(CH_2)_n-R$ 이고;

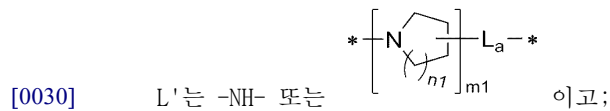
[0023] R 은 C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, 하이드록시, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, C1-C10알킬설파닐, C6-C20아릴설파닐, 설파닐, $-NR^{a1}R^{a2}$, C1-C10알콕시C1-C10알킬, C6-C20아릴옥시C1-C10알킬, C1-C10알콕시C1-C10알콕시, C1-C10알콕시C1-C10알콕시C1-C10알킬, C1-C10알킬설포닐, C6-C20아릴설포닐, C1-C10알킬C6-C20아릴설포닐, C6-C20아릴C1-C10알킬설포닐, 설포, C6-C20아릴, C3-C20사이클로알킬, 카바모일, C1-C10알킬아미노카보닐, C6-C20아릴아미노카보닐, 설파모일, C1-C10알킬아미노설포닐, C6-C20아릴아미노설포닐, C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, 카복실, 포밀, C2-C20헤테로아릴 또는 C3-C20헤테로사이클로알킬이고, 상기 R 의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 C1-C10알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C1-C10알킬설파닐, 할로 C1-C10알킬설파닐, C6-C20아릴설파닐, 디C1-C10알킬아미노, C1-C10알킬설포닐, C6-C20아릴설포닐, C1-C10알킬 C6-C20아릴설포닐, C6-C20아릴C1-C10알킬설포닐, C3-C20사이클로알킬, 카복실, 설포, 포밀, 카바모일, 설파모일, 아미노, C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시, C2-C20헤테로아릴 및 C3-C20헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

[0024] R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 수소, C1-C10알킬, C1-C10알킬설포닐, C6-C20아릴설포닐, C1-C10알킬C6-C20아릴설포닐, C6-C20아릴C1-C10알킬설포닐, 설포, C6-C20아릴, C3-C20사이클로알킬 또는 설파모일이고;

[0025] n 은 1 내지 10의 정수이고;

[0026] R_2 는 수소, C1-C10알킬, C1-C10알콕시C1-C10알킬, C3-C20사이클로알킬, C3-C20사이클로알킬옥시C1-C10알킬, C6-C20아릴 또는 C6-C20아릴옥시C1-C10알킬이고;

- [0027] X는 CH 또는 N이고;
- [0028] Z는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CO}-$ 이고;
- [0029] L은 $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{L}'-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, C1-C10알킬렌 또는 $-\text{CO}-$ 이고;



[0031] L_a 는 C1-C10알킬렌이고;

[0032] $n1$ 은 1 내지 3의 정수이고;

[0033] $m1$ 은 0 또는 1의 정수이고;

[0034] 단, (i) X가 CH인 경우 L은 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 이고,

[0035] (ii) L이 C1-C10알킬렌인 경우 R_3 가 C1-C10알킬, C1-C10알콕시 또는 C6-C20아릴옥시인 경우는 제외되고;

[0036] R_3 는 C1-C10알킬, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C3-C20헤테로사이클로알킬, C6-C20아릴 또는 C2-C20헤테로아릴이고, 상기 R_3 의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C10알킬, 할로젠, 할로C1-C10알킬, 니트로, 시아노, C1-C10알킬카보닐아미노, C6-C20아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C10알콕시, 할로C1-C10알콕시, C1-C10알콕시C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, 하이드록시, C1-C10알킬카보닐, 할로C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, 카복실, 포밀, 설파닐, C1-C10알킬설파닐, C6-C20아릴설파닐, 디C1-C10알킬아미노C1-C10알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C10알킬설포닐, C6-C20아릴설포닐, C1-C10알킬C6-C20아릴설포닐, C6-C20아릴C1-C10알킬설포닐, 설포, 카바모일, C1-C10알킬아미노카보닐, C6-C20아릴아미노카보닐, 설파모일, C1-C10알킬아미노설포닐, C6-C20아릴아미노설포닐, C6-C20아릴, C2-C20헤테로아릴, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시 및 C3-C20헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

[0037] R_4 는 할로젠, 할로C1-C10알킬, 시아노, C1-C10알킬, C6-C20아릴, C2-C20헤테로아릴, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C2-C20헤테로아릴옥시, 할로C1-C10알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 아미노C1-C10알킬이고;

[0038] d 은 0 내지 5의 정수이고, d 가 2 이상의 정수인 경우 R_4 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

[0039] a 및 b 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2의 정수이며, $a+b$ 는 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0040] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)

[0041] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0042] 또한, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 YAP/TAZ-TEAD 저해제 조성물을 제공한다.

[0043] 또한, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0044] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 암세포의 발생, 성장에 매우 중요한 신호체계로 알려진 히포 경로에서 YAP-TEAD 결합을 효율적으로 저해함으로써 암 세포의 증식 및 성장을 현저하게 억제할 수 있고, 정상세포에 대하여 낮은 독성을 가지고 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 암을 치료하거나 예방하는 약제학적 조성물의 유효 성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1 - AOM/DSS 모델에서 각 군별 발생 대장암 크기 및 개수 (각 실험군 별 실험동물의 수=3) [initial point = 약물처리 직전의 대장암 개수]

도 2 - AOM/DSS 모델에서 약물처리기간 중 체중 변화

도 3 - AOM/DSS 모델에서 장 조직 FACS 분석을 통한 Treg cell의 변화 정도를 측정한 결과

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 본 발명에 대하여 보다 구체적으로 설명한다. 이 때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[0047] 본 명세서에서 사용된 하기 용어들은 다음과 같이 정의되나, 이는 단지 예시적인 것에 불과하며, 본 발명, 출원 또는 용도를 한정하려는 것은 아니다.

[0048] 본 명세서의 용어 "치환기(substituent)", "라디칼(radical)", "기(group)", "모이어티(moiety)", 및 "절편(fragment)"은 서로 바꾸어 사용할 수 있다.

[0049] 본 명세서의 용어 " C_A-C_B "는 "탄소수가 A 이상이고 B 이하"인 것을 의미한다.

[0050] 본 명세서의 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성된 1가의 직쇄 또는 분쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 상기 알킬은 1 내지 10개의 탄소원자, 또는 1 내지 6개의 탄소원자, 또는 1 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 상기 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0051] 본 명세서의 용어 "사이클로알킬"은 하나 이상의 고리로 구성된 1가의 포화 또는 불포화 카보사이클릭 라디칼로, 방향족이 아니다. 상기 사이클로알킬은 모노사이클릭이거나 융합, 스피로, 또는 가교 바이사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 상기 사이클로알킬은 3 내지 20개, 바람직하게는 3 내지 10개, 더욱 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소원자를 가질 수 있다. 구체적으로, 모노사이클릭 사이클로알킬 고리는 고리 중에 3 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 바이사이클릭 사이클로알킬 고리는 고리 중에 7 내지 17개의 탄소 원자, 바람직하게는 7 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 바람직한 바이사이클릭 사이클로알킬 고리는 5-, 6-, 또는 7-원 고리에 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리가 융합된 것을 포함한다. 사이클로알킬의 구체적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0052] 본 명세서의 용어 "아릴"은 하나의 수소 제거에 의해서 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼로, 각 고리에 적절하게는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원자를 포함하는 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 다수개의 아릴이 단일결합으로 연결되어 있는 형태까지 포함한다. 구체적인 예로 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴, 인데닐, 플루오레닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0053] 본 명세서의 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 골격 원자로서 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 방향족 고리 골격 원자가 탄소인 아릴 그룹을 의미하는 것으로, 단일 또는 융합고리계를 포함하며, 부분적으로 포화될 수도 있다. 또한, 본 명세서에서의 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로아릴이 단일결합으로 연결된 형태도 포함한다. 상기 헤테로아릴기의 예는 피롤, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 티아디아졸, 트리아졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 이소옥사졸, 벤조이소옥사졸, 티오펜, 벤조티오펜, 퓨란, 벤조퓨란, 이미다조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조옥사디아졸 등의 방향족 헤테로고리의 1가 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0054] 본 명세서의 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 비방향족 헤테로고리의 1가 라디칼로, 상기 비방향족 헤테로고리는 포화 또는 불포화된 단일고리, 다중고리 또는 스피로고리 형태를 모두 포함하며, 헤테로원자 또는 탄소원자를 통해 결합될 수 있고, 비방향족 헤테로고리 라디칼 중의 질소, 탄소, 산소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 경우에 따라 산화될 수 있다. 또한, 비방향족 헤테로고리 라디칼 중의 질소 원자는 경우에 따라 4급화 될 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예로는 아지리딘, 피롤리딘, 피롤리논, 아제티딘, 피페리딘, 테트라하이드로피리딘, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 2,3-디하이드로벤조퓨란, 벤조[d][1,3]디옥솔, 3,4-디하이드로-2H-크로멘, 나프탈렌-2(1H)-온, 2H-크로멘-2-온, 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 피리

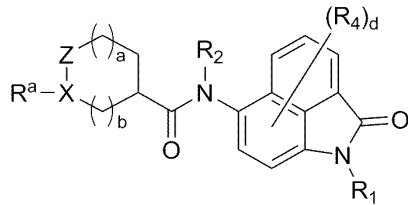
미딘-2,4(1H,3H)-디온, 퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온, 벤조[cd]인돌-2(1H)-온, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 2,7-다이아자스피로[4.4]노난, 2-아자스피로[4.4]노난 등의 비방향족 헤테로고리의 1가 라디칼을 포함할 수 있다.

- [0055] 본 명세서의 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼로, 1 내지 10개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등을 포함되지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0056] 본 명세서의 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴옥시 라디칼의 예는 페녹시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0057] 본 명세서의 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 할로겐족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.
- [0058] 본 명세서의 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕시"는 각각 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시 그룹을 의미하는 것으로, 여기서 알킬 및 할로겐은 위에서 정의된 것과 같다. 예를 들어, 할로알킬은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 퍼플루오로에틸 등을 들 수 있고, 할로알콕시는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 디플루오로에톡시, 퍼플루오로에톡시 등을 들 수 있다.
- [0059] 본 명세서의 용어 "하이드록시"는 -OH를 의미하고, "아미노"는 -NH₂를 의미하고, "니트로"는 -NO₂를 의미하고, "시아노"는 -CN을 의미하고, "카복실"은 -COOH를 의미하고, "포밀"은 -COH를 의미하고, "설파닐(또는 머캅토)"는 -SH를 의미하고, "설포"는 -SO₃H를 의미하고, "설파모일"은 -SO₂NH₂를 의미하고, "카바모일"은 -CONH₂를 의미한다.
- [0060] 본 명세서의 용어 "알킬설파닐"은 -S-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알킬설파닐 라디칼의 예는 메틸설파닐, 에틸설파닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0061] 본 명세서의 용어 "아릴설파닐"은 -S-아릴 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '아릴'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 아릴설파닐 라디칼의 예는 페닐설파닐, 나프틸설파닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0062] 본 명세서의 용어 "알킬설포닐"은 -SO₂-알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알킬설포닐 라디칼의 예는 메틸설포닐, 에틸설포닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0063] 본 명세서의 용어 "알킬아미노"는 하나 또는 둘의 알킬이 치환된 아미노 라디칼을 의미하는 것으로, 구체적인 예로는 메틸아미노(-NHMe), 디메틸아미노(-NMe₂), 에틸아미노(-NHEt), 디에틸아미노(-NEt₂) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0064] 본 명세서의 용어 "아릴아미노"는 하나 또는 둘의 아릴이 치환된 아미노 라디칼을 의미하는 것으로, 구체적인 예로는 페닐아미노(-NHPh), 디페닐아미노(-NPh₂) 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0065] 본 명세서의 용어 "알킬카보닐"은 -C(=O)알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알킬카보닐 라디칼의 예는 메틸카보닐, 에틸카보닐, 이소프로필카보닐, 프로필카보닐, 부틸카보닐, 이소부틸카보닐, t-부틸카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0066] 본 명세서의 용어 "알콕시카보닐"은 -C(=O)알콕시 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알콕시'는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시카보닐 라디칼의 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 이소부톡시카보닐, t-부톡시카보닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0067] 본 명세서의 용어 "알킬카보닐옥시"는 -OC(=O)알킬 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알킬'은 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알킬카보닐옥시 라디칼의 예는 메틸카보닐옥시, 에틸카보닐옥시, 이소프로필카보닐옥시, 프로필카보닐옥시, 부틸카보닐옥시, 이소부틸카보닐옥시, t-부틸카보닐옥시 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0068] 본 명세서의 용어 "알콕시카보닐옥시"는 -OC(=O)알콕시 라디칼을 의미하는 것으로, 여기서 '알콕시'는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 알콕시카보닐옥시 라디칼의 예는 메톡시카보닐옥시, 에톡시카보닐옥시, 이소프로폭시카보닐옥시, 프로폭시카보닐옥시, 부톡시카보닐옥시, 이소부톡시카보닐옥시, t-부톡시카보닐옥시 등을 포함하지만

이에 한정되지는 않는다.

- [0069] 본 명세서의 용어 "아릴알킬", "하이드록시알킬", "알콕시알킬", "아미노알킬" 또는 "(알킬아릴)알킬"은 적어도 하나의 R로 치환된 알킬 라디칼, 즉 -(알킬)-R 을 의미하는 것으로, R은 상기 정의된 아릴, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 또는 알킬아릴이고, 여기서 알킬, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 아미노 또는 알킬아릴은 상기 정의한 바와 같다.
- [0070] 본 명세서의 용어 "알콕시알콕시" 또는 "하이드록시알콕시"는 적어도 하나의 R로 치환된 알콕시 라디칼, 즉, -O-(알킬)-R 을 의미하는 것으로, R은 상기 정의된 알콕시 또는 하이드록시이고, 여기서 알킬, 알콕시 또는 하이드록시는 상기 정의한 바와 같다.
- [0071] 본 명세서의 용어 "약학적으로 허용가능한"은 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간 등의 개체에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것으로, 약학적 제제로 사용하기에 적합한 것을 의미하며, 일반적으로 이러한 사용을 위하여 안전한 것으로 간주되며, 이러한 사용을 위하여 국가의 관리 기관에 의하여 공식적으로 승인되거나 한국 약전 또는 미국 약전의 명단에 있는 것을 의미한다.
- [0072] 본 명세서의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 본 발명의 화합물 자체가 가지는 이로인한 효능을 저하시키지 않는 본 발명의 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0073] 본 명세서의 용어 "암"은 조절되지 않는 또는 이상조절된 세포 증식, 감소된 세포성 분화, 주위의 조직에 침입하는 부절적인 능력, 및/또는 이소성 부위에서 신규 성장을 확립하는 능력을 특징으로 하는 세포성 장애를 의미한다.
- [0074] 본 명세서의 용어 "예방"은, 본 발명의 조성물의 투여로 암 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0075] 본 명세서의 용어 "치료"는, 본 발명의 조성물의 투여로 암 질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 행위를 의미한다.
- [0076] 본 명세서의 용어 "개선"이란 본 발명의 조성물의 투여로 투여로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0077] 본 명세서의 용어 "개체"는 암 질환이 발병되었거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 상기 동물은 인간 뿐만 아니라 이와 유사한 증상의 치료를 필요로 하는 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개, 고양이 등의 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명에서 개체는 인간이 제외될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0078] 본 명세서의 용어 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 개체에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [0079] 본 명세서의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다.
- [0080] 본 명세서의 용어 "식품"이란, 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품 및 건강식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다.
- [0081] 본 명세서의 용어 "건강기능식품"은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0082] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적 으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0083] [화학식 1]



[0084]

[0085] (상기 화학식 1에서,

[0086] R^a 는 수소 또는 $-L-R_3$ 이고;

[0087] R_1 은 수소 또는 $-(CH_2)_n-R$ 이고;

[0088] R은 C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, 하이드록시, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, 설펜, $-NR^{a1}R^{a2}$, C1-C10알콕시C1-C10알킬, C6-C20아릴옥시C1-C10알킬, C1-C10알콕시C1-C10알콕시, C1-C10알콕시C1-C10알콕시C1-C10알킬, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, C1-C10알킬C6-C20아릴설펜, C6-C20아릴C1-C10알킬설펜, 설펜, C6-C20아릴, C3-C20사이클로알킬, 카바모일, C1-C10알킬아미노카보닐, C6-C20아릴아미노카보닐, 설펜모일, C1-C10알킬아미노설펜, C6-C20아릴아미노설펜, C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, 카복실, 포밀, C2-C20헤테로아릴 또는 C3-C20헤테로사이클로알킬이고, 상기 R의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 C1-C10알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C1-C10알킬설펜, 할로 C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, 디C1-C10알킬아미노, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, C1-C10알킬 C6-C20아릴설펜, C6-C20아릴C1-C10알킬설펜, C3-C20사이클로알킬, 카복실, 설펜, 포밀, 카바모일, 설펜모일, 아미노, C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시, C2-C20헤테로아릴 및 C3-C20헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

[0089] R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 수소, C1-C10알킬, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, C1-C10알킬C6-C20아릴설펜, C6-C20아릴C1-C10알킬설펜, 설펜, C6-C20아릴, C3-C20사이클로알킬 또는 설펜모일이고;

[0090] n은 1 내지 10의 정수이고;

[0091] R_2 는 수소, C1-C10알킬, C1-C10알콕시C1-C10알킬, C3-C20사이클로알킬, C3-C20사이클로알킬옥시C1-C10알킬, C6-C20아릴 또는 C6-C20아릴옥시C1-C10알킬이고;

[0092] X는 CH 또는 N이고;

[0093] Z는 $-CH_2-$ 또는 $-CO-$ 이고;

[0094] L은 $-SO_2-$, $-SO_2-L'-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, C1-C10알킬렌 또는 $-CO-$ 이고;

[0095] L' 는 $-NH-$ 또는 $\left[\begin{array}{c} * \\ \text{N} \\ \text{X} \\ \text{m1} \end{array} \right]_{n1} L_a - *$ 이고;

[0096] L_a 는 C1-C10알킬렌이고;

[0097] $n1$ 은 1 내지 3의 정수이고;

[0098] $m1$ 은 0 또는 1의 정수이고;

[0099] 단, (i) X가 CH인 경우 L은 $-SO_2-NH-$ 이고,

[0100] (ii) L이 C1-C10알킬렌인 경우 R_3 가 C1-C10알킬, C1-C10알콕시 또는 C6-C20아릴옥시인 경우는 제외되고;

[0101] R_3 는 C1-C10알킬, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C3-C20헤테로사이클로알킬, C6-C20아릴 또는 C2-C20헤테로아릴이고, 상기 R_3 의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C10알킬, 할로젠, 할로C1-C10알킬, 니트로, 시아노, C1-C10알킬카보닐아미노, C6-C20아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C10알콕시, 할로C1-C10알콕시, C1-C10알콕시C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, 하이드록시, C1-C10알킬카보닐, 할로C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, C1-C10알콕시카보닐, C6-C20아릴옥시카보닐, 카복실, 포밀, 설파닐, C1-C10알킬설파닐, C6-C20아릴설파닐, 디C1-C10알킬아미노C1-C10알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C10알킬설포닐, C6-C20아릴설포닐, C1-C10알킬C6-C20아릴설포닐, C6-C20아릴C1-C10알킬설포닐, 설포, 카바모일, C1-C10알킬아미노카보닐, C6-C20아릴아미노카보닐, 설파모일, C1-C10알킬아미노설포닐, C6-C20아릴아미노설포닐, C6-C20아릴, C2-C20헤테로아릴, C1-C10알킬카보닐옥시, C6-C20아릴카보닐옥시 및 C3-C20헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

[0102] R_4 는 할로젠, 할로C1-C10알킬, 시아노, C1-C10알킬, C6-C20아릴, C2-C20헤테로아릴, C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, C2-C20헤테로아릴옥시, 할로C1-C10알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 아미노C1-C10알킬이고;

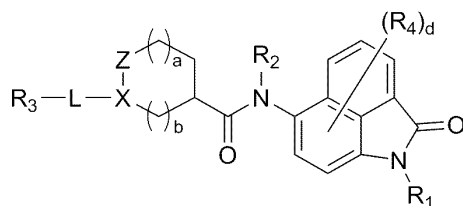
[0103] d 은 0 내지 5의 정수이고, d 가 2 이상의 정수인 경우 R_4 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

[0104] a 및 b 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2의 정수이며, $a+b$ 는 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0105] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.)

[0106] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

[0107] [화학식 2]



[0108]

[0109] (상기 화학식 2에서, R_1 , R_2 , X , Z , L , R_3 , R_4 , a , b 및 d 는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

[0110] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물, 특히 바람직하게는 화학식 2의 화합물은 암 세포의 발생 및 성장에 매우 중요한 신호체계로 알려진 히포 시그널링의 가장 핵심이 되는 전사인자인 TEAD단백질을 직접적으로 저해한다. 즉, 상기 화학식 1의 화합물, 특히 바람직하게는 화학식 2의 화합물은 히포 경로에서 YAP-TEAD 결합 저해 활성을 나타내므로, TAP-TEAD 결합에 의해 매개되는 질환인 암의 치료제 및 예방제로 유용하다. 즉, 상기 화학식 1의 화합물, 특히 바람직하게는 화학식 2의 화합물은 YAP와 경쟁적으로 TEAD에 결합하여 YAP-TEAD 상호작용을 억제함으로써 히포 경로를 활성화시켜 암 세포의 성장을 통제할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 정상세포에 대하여 낮은 독성을 나타낸다.

[0111] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 $a+b$ 는 1 또는 2의 정수일 수 있다.

[0112] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 N이고, a 는 1 또는 2의 정수이고, b 는 0의 정수일 수 있다.

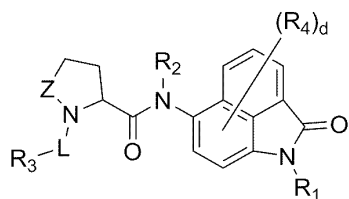
[0113] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 N이고, a 는 0의 정수이고, b 는 1의 정수일 수 있다.

[0114] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 N이고, a 는 1의 정수이고, b 는 1의 정수일 수 있다.

[0115] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 N이고, a 는 0의 정수이고, b 는 2의 정수일 수 있다.

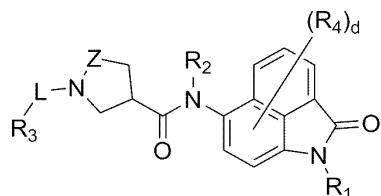
[0116] 상기 화학식 1의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 3, 화학식 4, 화학식 5, 화학식 6 또는 화학식 7로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0117] [화학식 3]



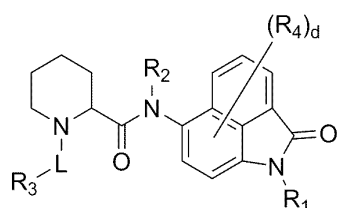
[0118]

[0119] [화학식 4]



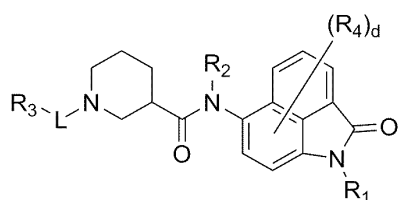
[0120]

[0121] [화학식 5]



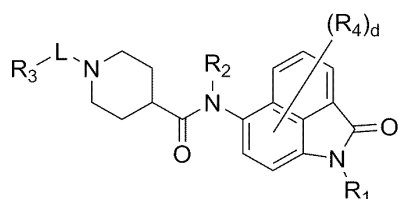
[0122]

[0123] [화학식 6]



[0124]

[0125] [화학식 7]



[0126]

[0127] (상기 화학식 3 내지 7에서, R_1 , R_2 , Z , L , R_3 , R_4 및 d 는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하다.)

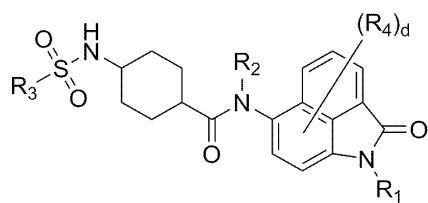
[0128] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 CH 이고, a 는 0의 정수이고, b 는 2의 정수이고, L 은 $-SO_2-NH-$ 일 수 있다.

[0129] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 CH 이고, a 는 1의 정수이고, b 는 1의 정수이고, L 은 $-SO_2-NH-$ 일 수 있다.

[0130] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X 는 CH 이고, a 는 2의 정수이고, b 는 0의 정수이고, L 은 $-SO_2-NH-$ 일 수 있다.

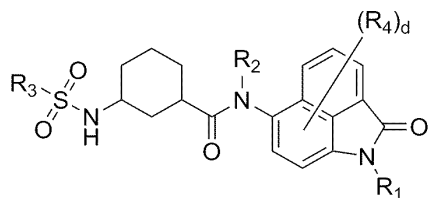
[0131] 상기 화학식 2의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 8, 화학식 9 또는 화학식 10으로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0132] [화학식 8]



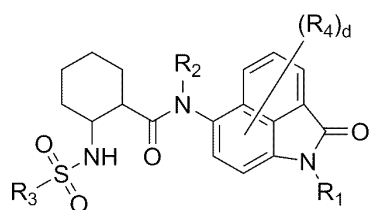
[0133]

[0134] [화학식 9]



[0135]

[0136] [화학식 10]



[0137]

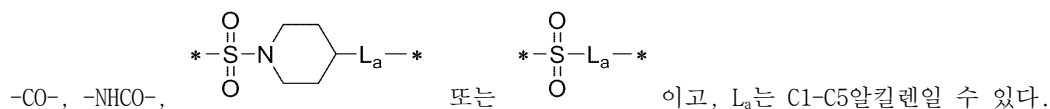
[0138] (상기 화학식 8 내지 10에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하다.)

[0139] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 1의 정수이고, b는 0의 정수이고, Z는 -CH₂-이고, L은 -SO₂-일 수 있다.

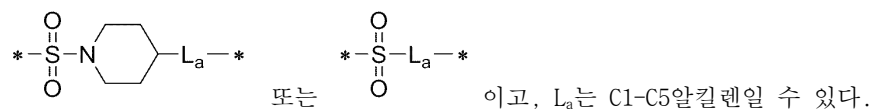
[0140] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 1의 정수이고, b는 0의 정수이고, Z는 -CO-이고, L은 -SO₂- 또는 C1-C5알킬렌일 수 있다.

[0141] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 0의 정수이고, b는 1의 정수이고, Z는 -CH₂-이고, L은 -SO₂-일 수 있다.

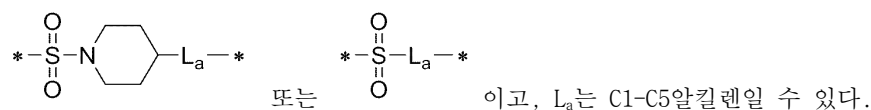
[0142] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 2의 정수이고, b는 0의 정수이고, L은 -SO₂-,



[0143] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 1의 정수이고, b는 1의 정수이고, L은 -SO₂-,

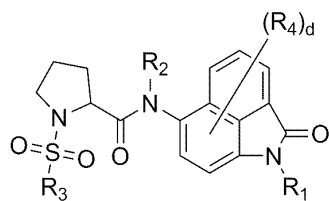


[0144] 일 실시예에 따른 상기 화학식 2에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 0의 정수이고, b는 2의 정수이고, L은 -SO₂-,



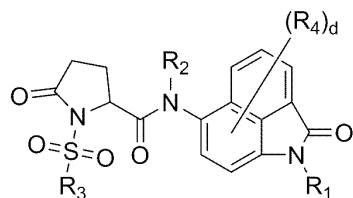
[0145] 상기 화학식 3의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 11, 화학식 12 또는 화학식 13으로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0146] [화학식 11]



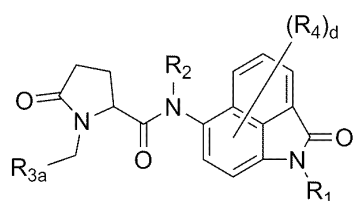
[0147]

[0148] [화학식 12]



[0149]

[0150] [화학식 13]



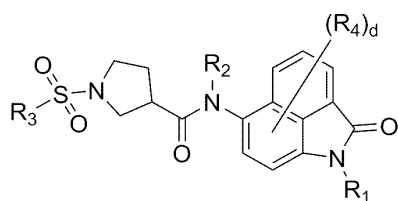
[0151]

[0152] (상기 화학식 11 내지 13에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하고;

[0153] R_{3a}는 C3-C20헤테로사이클로알킬, C6-C20아릴 또는 C2-C20헤테로아릴이고, 상기 R_{3a}의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C10알킬, 할로젠, 할로C1-C10알킬, 니트로, 시아노, C1-C10알킬카보닐아미노, C6-C20아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C10알콕시, 할로C1-C10알콕시, C1-C10알콕시C1-C10알콕시, C6-C20아릴옥시, 하이드록시, C1-C10알킬카보닐, 할로C1-C10알킬카보닐, C6-C20아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설펜, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, 디C1-C10알킬아미노C1-C10알콕시, 디하이드록시아미노설펜, C1-C10알킬설펜, C6-C20아릴설펜, 설펜, 카바모일, C1-C10알킬아미노카보닐, C6-C20아릴아미노카보닐, 설펜모일, C1-C10알킬아미노설펜, C6-C20아릴아미노설펜, C6-C20아릴, C2-C20헤테로아릴 및 C3-C20헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있다.)

[0154] 상기 화학식 4의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 14로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0155] [화학식 14]

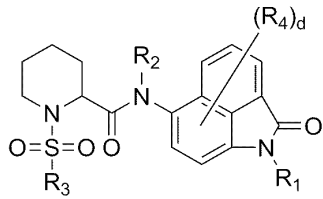


[0156]

[0157] (상기 화학식 14에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하다.)

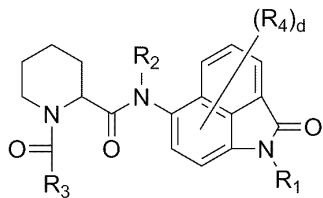
[0158] 상기 화학식 5의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 15, 화학식 16, 화학식 17, 화학식 18 또는 화학식 19로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0159] [화학식 15]



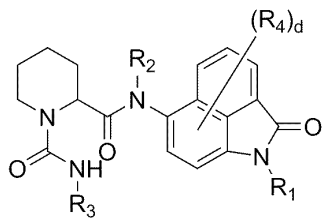
[0160]

[0161] [화학식 16]



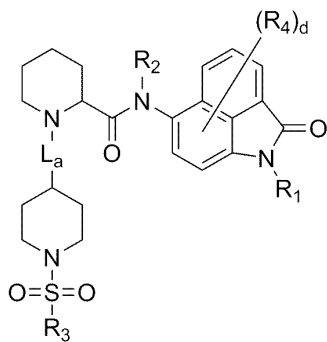
[0162]

[0163] [화학식 17]



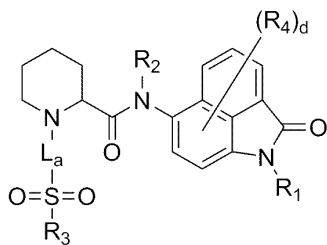
[0164]

[0165] [화학식 18]



[0166]

[0167] [화학식 19]



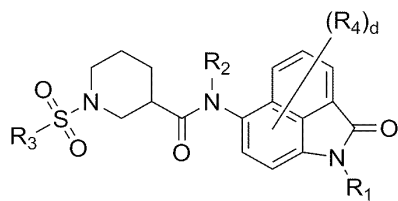
[0168]

[0169] (상기 화학식 15 내지 19에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하고;

[0170] L_a는 C1-C5알킬렌이다.)

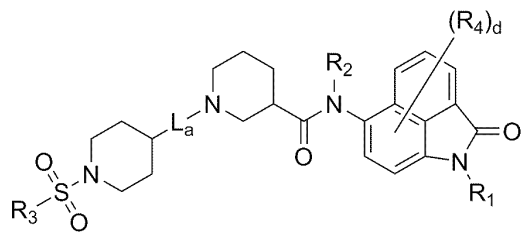
[0171] 상기 화학식 6의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 20, 화학식 21 또는 화학식 22로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0172] [화학식 20]



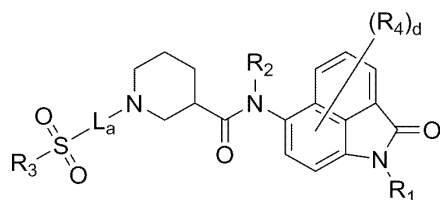
[0173]

[0174] [화학식 21]



[0175]

[0176] [화학식 22]



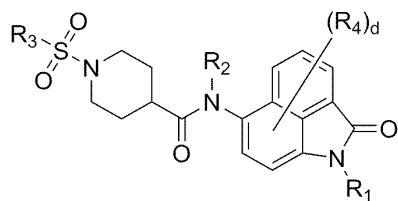
[0177]

[0178] (상기 화학식 20 내지 22에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 d는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하고;

[0179] L_a는 C1-C5알킬렌이다.)

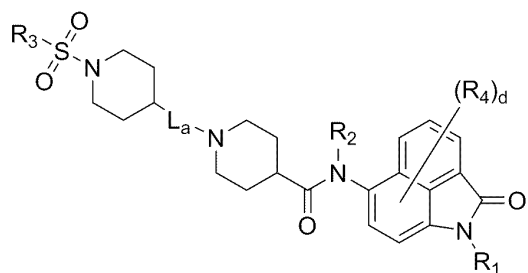
[0180] 상기 화학식 7의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 23, 화학식 24 또는 화학식 25로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0181] [화학식 23]



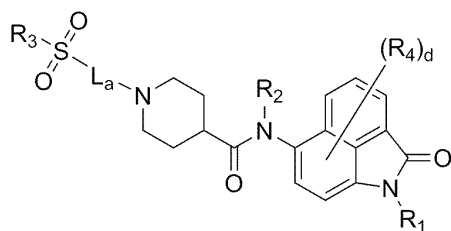
[0182]

[0183] [화학식 24]



[0184]

[0185] [화학식 25]



[0186]

[0187] (상기 화학식 23 내지 25에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 d 는 상기 화학식 2에서의 정의와 동일하고;

[0188] L_a 는 C1-C5알킬렌이다.)

[0189] 일 실시예에 따른 상기 화학식 8 내지 25의 화합물에 있어서,

[0190] R_1 은 수소 또는 $-(CH_2)_n-R$ 이고;

[0191] R 은 C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 니트로, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 설퍼닐, $-NR^{a1}R^{a2}$, C1-C6알콕시C1-C6알킬, C6-C12아릴옥시C1-C6알킬, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알킬, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, C1-C6알킬C6-C12아릴설퍼닐, C6-C12아릴C1-C6알킬설퍼닐, 설퍼, C6-C12아릴, C1-C6알콕시카보닐, C6-C12아릴옥시카보닐, 카복실, 포밀, C2-C12헤테로아릴 또는 C3-C12헤테로사이클로알킬이고, 상기 R 의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 C1-C6알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, C1-C6알킬C6-C12아릴설퍼닐, C6-C12아릴C1-C6알킬설퍼닐, 카복실, 설퍼, 포밀, 카바모일, 설퍼모일 및 아미노로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

[0192] R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 수소, C1-C6알킬, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, C1-C6알킬C6-C12아릴설퍼닐, C6-C12아릴C1-C6알킬설퍼닐, 설퍼 또는 설퍼모일이고;

[0193] n 은 1 내지 5의 정수이고;

[0194] R_2 는 수소, C1-C6알킬, C1-C6알콕시C1-C6알킬 또는 C6-C12아릴옥시C1-C6알킬이고;

[0195] R_3 는 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴 이고;

[0196] R_{3a} 는 C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고;

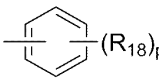
[0197] 상기 R_3 및 R_{3a} 의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C6알킬, 할로젠, 할로C1-C6알킬, 니트로, 시아노, C1-C6알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C6알콕시, 할로C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, 하이드록시, C1-C6알킬카보닐, 할로C1-C6알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설퍼닐, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 디C1-C6알킬아미노C1-C6알콕시, 디하이드록시아미노설퍼닐, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 설퍼, 카바모일, C1-C6알킬아미노카보닐, C6-C12아릴아미노카보닐, 설퍼모일, C1-C6알킬아미노설퍼닐, C6-C12아릴아미노설퍼닐, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 및 C3-C12헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;

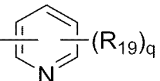
[0198] L_a 는 C1-C5알킬렌이고;

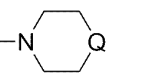
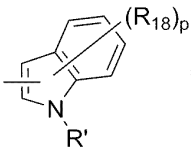
[0199] R_4 는 할로젠, 할로C1-C6알킬, 시아노, C1-C6알킬, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C2-C12헤테로아릴옥시, 할로C1-C6알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 아미노C1-C6알킬이고;

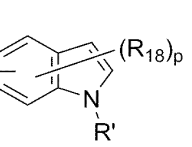
[0200] d 는 0 내지 5의 정수이고, d 가 2 이상의 정수인 경우 R_4 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

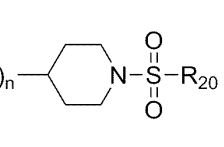
[0201] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 바람직하게는 상기 화학식 8 내지 25로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

- [0202] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 상기 R_1 은 수소 또는 $-(CH_2)_n-R$ 이고;
- [0203] R 은 C1-C6알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C1-C6알킬설퍼닐, $-NR^{a1}R^{a2}$, C1-C6알콕시C1-C6알킬, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알킬, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, C6-C12아릴, C1-C6알콕시카보닐, C6-C12아릴옥시카보닐, C2-C12헤테로아릴 또는 C3-C12헤테로사이클로알킬이고, 상기 R 의 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 C1-C6알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, C1-C6알킬C6-C12아릴설퍼닐, C6-C12아릴C1-C6알킬설퍼닐, 카복실, 설퍼 및 포밀로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;
- [0204] R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 C1-C6알킬, C1-C6알킬설퍼닐 또는 C6-C12아릴설퍼닐이고;
- [0205] n 은 1 내지 3의 정수이고;
- [0206] R_2 는 수소 또는 C1-C6알콕시C1-C6알킬이고;
- [0207] R_3 는 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고;
- [0208] R_{3a} 는 C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고;
- [0209] 상기 R_3 및 R_{3a} 의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C6알킬, 할로젠, 할로C1-C6알킬, 니트로, 시아노, C1-C6알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C6알콕시, 할로C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, 하이드록시, C1-C6알킬카보닐, 할로C1-C6알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포밀, 설퍼닐, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 디C1-C6알킬아미노C1-C6알콕시, 디하이드록시아미노설퍼닐, C1-C6알킬설퍼닐, C6-C12아릴설퍼닐, 설퍼, 카바모일, 설퍼모일, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 및 C3-C12헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고;
- [0210] R_4 는 할로젠, 할로C1-C6알킬, 시아노, C1-C6알킬, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴, C1-C6알콕시, C6-C12아릴옥시, C2-C12헤테로아릴옥시, 할로C1-C6알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 아미노C1-C6알킬이고;
- [0211] d 는 0 내지 5의 정수이고, d 가 2 이상의 정수인 경우 R_4 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0212] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 상기 R_1 은 수소일 수 있다.
- [0213] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 바람직하게 상기 R_1 은 $-(CH_2)_n-OR_{11}$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-X_1$, $-(CH_2)_n-SR_{12}$, $-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, $-(CH_2)_n-NR_{13}-SO_2R_{15}$, $-(CH_2)_n-L_1-OR_{11}$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{16}$ 또는 $-(CH_2)_n-C(=O)OR_{17}$ 이거나, 하기 구조에서 선택될 수 있다.
- $*(CH_2)_n-$

 $(R_{18})_p$

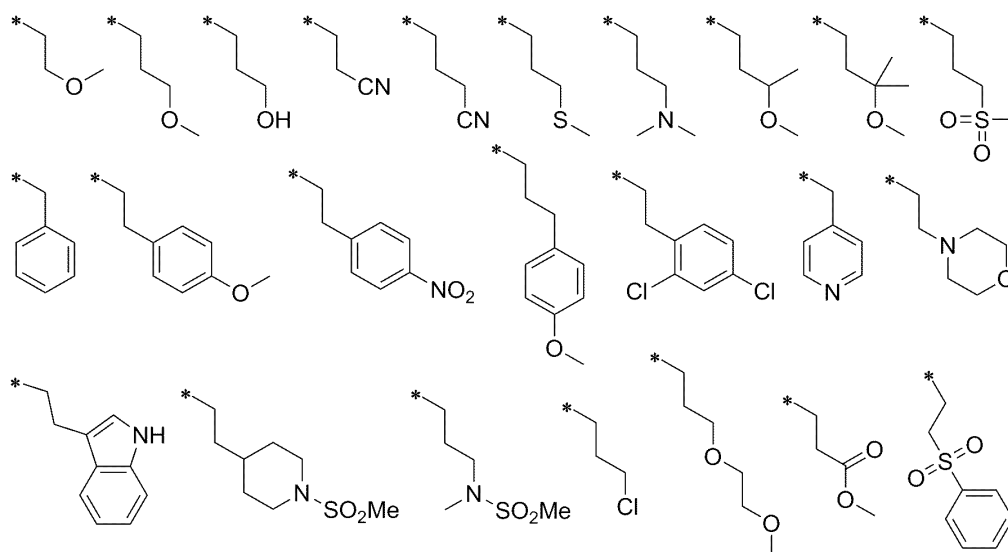
$*(CH_2)_n-$

 $(R_{19})_q$

$*(CH_2)_n-N-$

- $*(CH_2)_n-$

 $(R_{18})_p$
 R'

$*(CH_2)_n-$

 $(R_{18})_p$
 R'

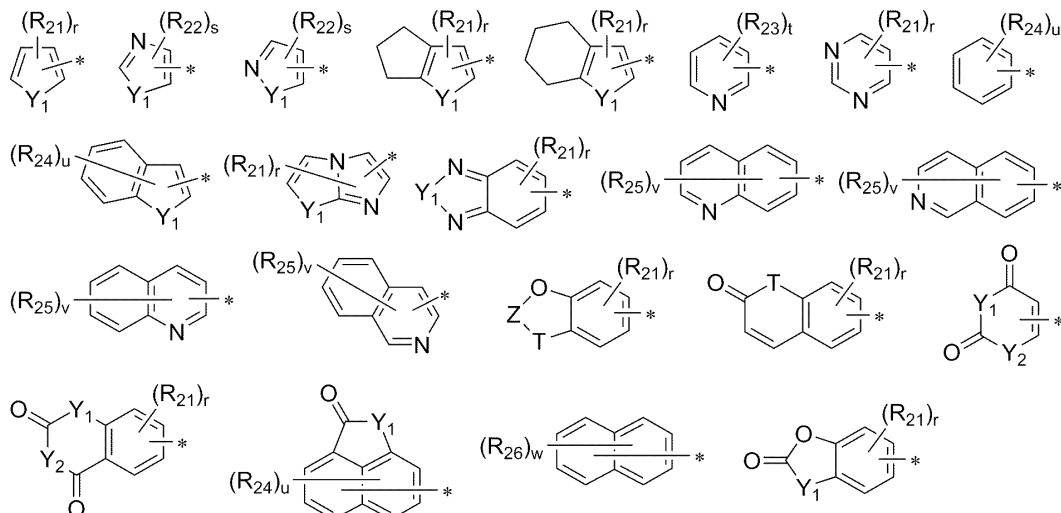
$*(CH_2)_n-$

 R_{20}
- [0214]
- [0215] (상기 R_{11} 는 C1-C4알킬 또는 C1-C4알콕시C1-C4알킬이고;
- [0216] X_1 는 할로젠이고;
- [0217] R_{12} 내지 R_{14} 는 각각 독립적으로 C1-C4알킬이고;
- [0218] R_{15} , R_{16} , R_{17} 및 R_{20} 는 각각 독립적으로 C1-C4알킬 또는 C6-C12아릴이고;
- [0219] L_1 은 C1-C4알킬렌이고;

- [0220] R_{18} 및 R_{19} 는 서로 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, C1-C4알콕시, C6-C12아릴옥시, 카복실, 설폰 또는 포스포이노;
- [0221] R' 는 수소 또는 C1-C4알킬이고;
- [0222] Q는 CH_2 , NH, O 또는 S이고;
- [0223] n은 1 내지 3의 정수이고;
- [0224] p는 0 내지 5의 정수이고, p가 2 이상의 정수인 경우 R_{18} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;
- [0225] q는 0 내지 4의 정수이고, q가 2 이상의 정수인 경우 R_{19} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.)
- [0226] 보다 바람직하게, 상기 R_1 은 하기 구조에서 선택될 수 있다.



- [0227]
- [0228] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 상기 R_3 는 C1-C6알킬, C1-C6알콕시, C3-C12헤테로사이클로알킬, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고, 상기 R_3 의 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 C1-C6알킬, 할로젠, 할로C1-C6알킬, 니트로, C1-C6알킬카보닐아미노, 아미노, C1-C6알콕시, 할로C1-C6알콕시, C1-C6알콕시C1-C6알콕시, 하이드록시, 할로C1-C6알킬카보닐, 카복실, 디C1-C6알킬아미노C1-C6알콕시, 디하이드록시아미노설폰, C1-C6알킬설폰, C6-C12아릴 및 C2-C12헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있다.
- [0229] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 상기 R_2 는 수소 또는 C1-C4알콕시C1-C4알킬이고;

[0230] R₃는 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 또는 하기 구조에서 선택되고;



[0231]

[0232] R₂₁ 내지 R₂₆은 각각 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 할로C1-C4알킬, 니트로, 시아노, C1-C4알킬카보닐아미노, C6-C12아릴카보닐아미노, 아미노, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, C1-C4알콕시C1-C4알콕시, 하이드록시, C1-C4알킬카보닐, 할로C1-C4알킬카보닐, C6-C12아릴카보닐, 카복실, 포름, 설파닐, C1-C4알킬설파닐, C6-C12아릴설파닐, 디C1-C4알킬아미노C1-C4알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C4알킬설포닐, C6-C12아릴설포닐, 설포, 카바모일, 설파모일, C6-C12아릴, C2-C12헤테로아릴 또는 C3-C12헤테로사이클로알킬이고;

[0233] Y₁ 및 Y₂는 각각 독립적으로 NR'', O 또는 S이고;

[0234] Z는 -(CR₂₇R₂₈)_x 이고;

[0235] R₂₇ 및 R₂₈은 각각 독립적으로 수소, C1-C4알킬 또는 할로젠이고;

[0236] x는 1 내지 3의 정수이고;

[0237] T는 CH₂ 또는 O이고;

[0238] R''은 수소 또는 C1-C4알킬이고;

[0239] r는 0 내지 3의 정수이고, r가 2 이상의 정수인 경우 R₂₁는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; s는 0 내지 2의 정수이고, s가 2의 정수인 경우 R₂₂는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; t는 0 내지 4의 정수이고, t가 2 이상의 정수인 경우 R₂₃는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; u는 0 내지 5의 정수이고, u가 2 이상의 정수인 경우 R₂₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; v는 0 내지 6의 정수이고, v가 2 이상의 정수인 경우 R₂₅는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; w는 0 내지 7의 정수이고, w가 2 이상의 정수인 경우 R₂₆는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;

[0240] R₄는 할로젠, 할로C1-C4알킬, 시아노, C1-C4알킬, Ar₁, HET₁, C1-C4알콕시, -O-Ar₁, -O-HET₁, 할로C1-C4알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 아미노C1-C4알킬이고;

[0241] Ar₁은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고;

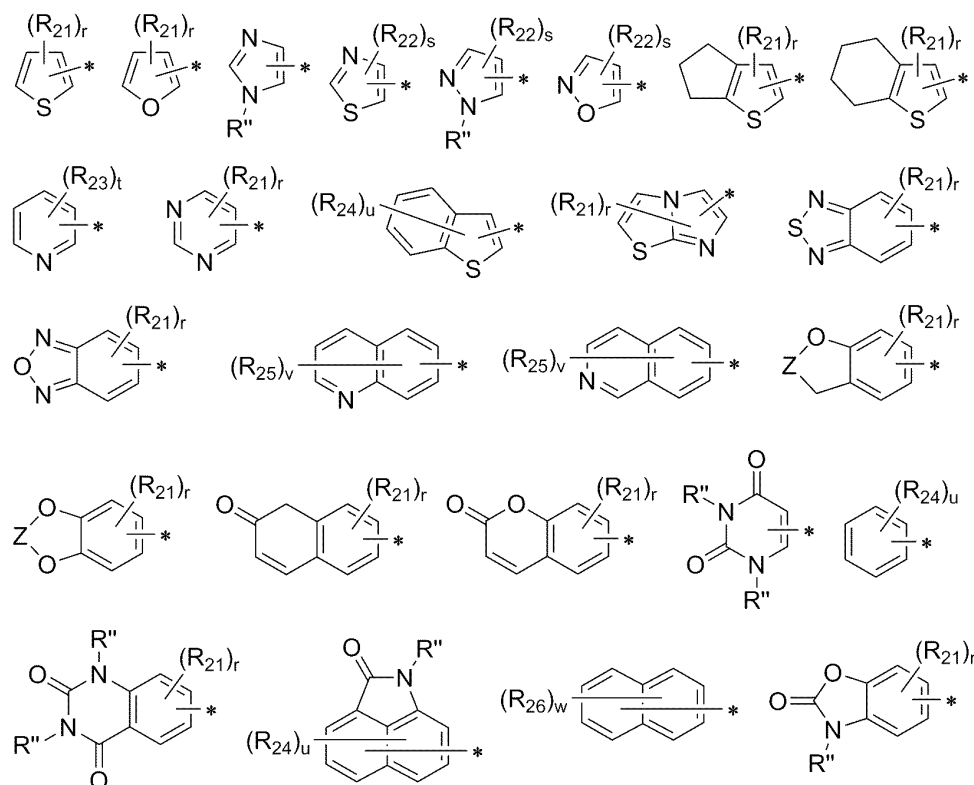
[0242] HET₁은 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤조트리아졸릴이고;

[0243] d는 0 내지 3의 정수이고, d가 2 이상의 정수인 경우 R₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0244] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 바람직하게 상기 R₄는 할로젠, 할로C1-C4알킬 또는 C1-C4알콕시일 수

있다.

[0245] 일 실시예에 따른 상기 화합물에 있어서, 상기 R_3 는 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 또는 하기 구조에서 선택될 수 있다.



[0246]

[0247] (상기에서, R_{21} 내지 R_{26} 은 각각 독립적으로 C1-C4알킬, 할로젠, 할로C1-C4알킬, 니트로, C1-C4알킬카보닐아미노, 아미노, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, C1-C4알콕시C1-C4알콕시, 하이드록시, 할로C1-C4알킬카보닐, 카복실, 디C1-C4알킬아미노C1-C4알콕시, 디하이드록시아미노설파닐, C1-C4알킬설폰, C6-C12아릴 또는 C2-C12헤테로아릴이고;

[0248] Z는 $-(CR_{27}R_{28})_x-$ 이고;

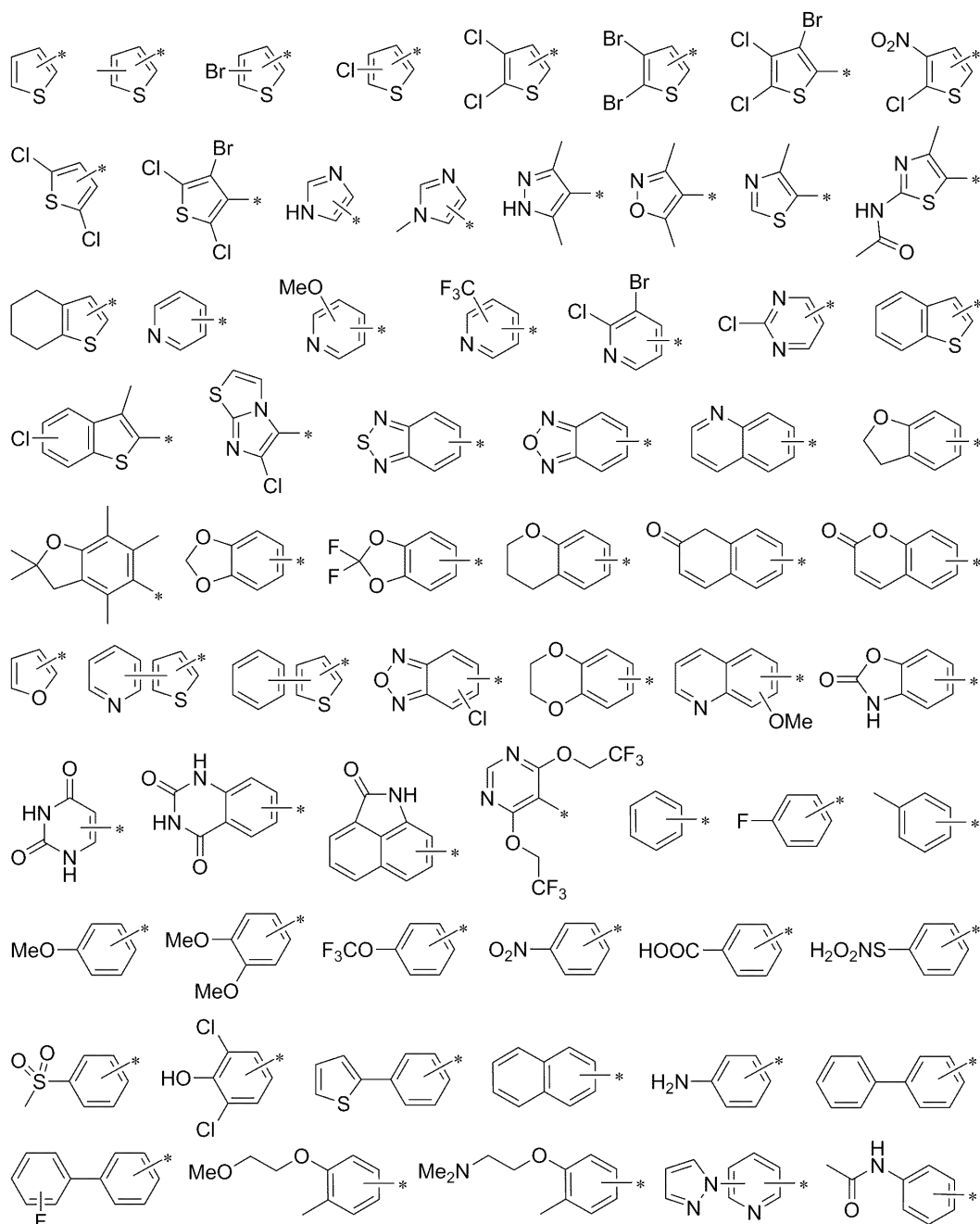
[0249] R_{27} 및 R_{28} 은 각각 독립적으로 수소, C1-C4알킬 또는 할로젠이고;

[0250] x는 1 내지 3의 정수이고;

[0251] R'' 은 수소 또는 C1-C4알킬이고;

[0252] r는 0 내지 3의 정수이고, r가 2 이상의 정수인 경우 R_{21} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; s는 0 내지 2의 정수이고, s가 2의 정수인 경우 R_{22} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; t는 0 내지 4의 정수이고, t가 2 이상의 정수인 경우 R_{23} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; u는 0 내지 5의 정수이고, u가 2 이상의 정수인 경우 R_{24} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; v는 0 내지 6의 정수이고, v가 2 이상의 정수인 경우 R_{25} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있고; w는 0 내지 7의 정수이고, w가 2 이상의 정수인 경우 R_{26} 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.)

[0253] 보다 구체적으로 상기 R_3 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시이거나, 하기 구조에서 선택될 수 있다.



[0254]

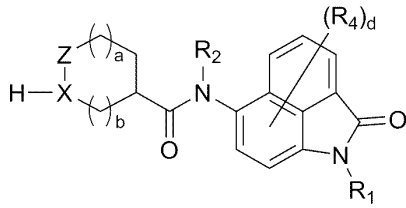
[0255]

보다 구체적으로 상기 R₄는 브로모, 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, Ar₁, HET₁, C1-C4알콕시, -O-Ar₁, -O-HET₁, 트리플루오로메톡시, 하이드록시, 아미노, 아미노메틸, 아미노에틸 또는 아미노프로필이고; Ar₁은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고; HET₁은 피롤릴, 퓨릴, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴 또는 벤조트리아졸릴이고; d는 0 내지 3의 정수이고, d가 2 이상의 정수인 경우 R₄는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0256]

일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 26으로 표시될 수 있다.

[0257] [화학식 26]



[0258]

[0259] (상기 화학식 26에서, R_1 , R_2 , X, Z, R_4 , a, b 및 d는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

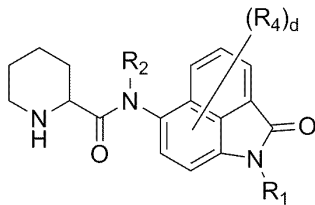
[0260] 일 실시예에 따른 화학식 26의 화합물에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 2의 정수이고, b는 0의 정수일 수 있다.

[0261] 일 실시예에 따른 화학식 26의 화합물에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 1의 정수이고, b는 1의 정수일 수 있다.

[0262] 일 실시예에 따른 화학식 26의 화합물에 있어서, 상기 X는 N이고, a는 0의 정수이고, b는 2의 정수일 수 있다.

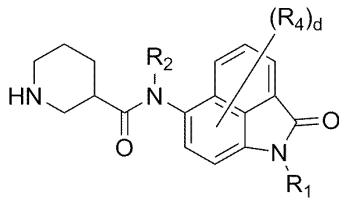
[0263] 상기 화학식 26의 화합물은 구체적으로 하기 화학식 27, 화학식 28 또는 화학식 29로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0264] [화학식 27]



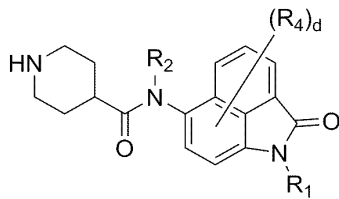
[0265]

[0266] [화학식 28]



[0267]

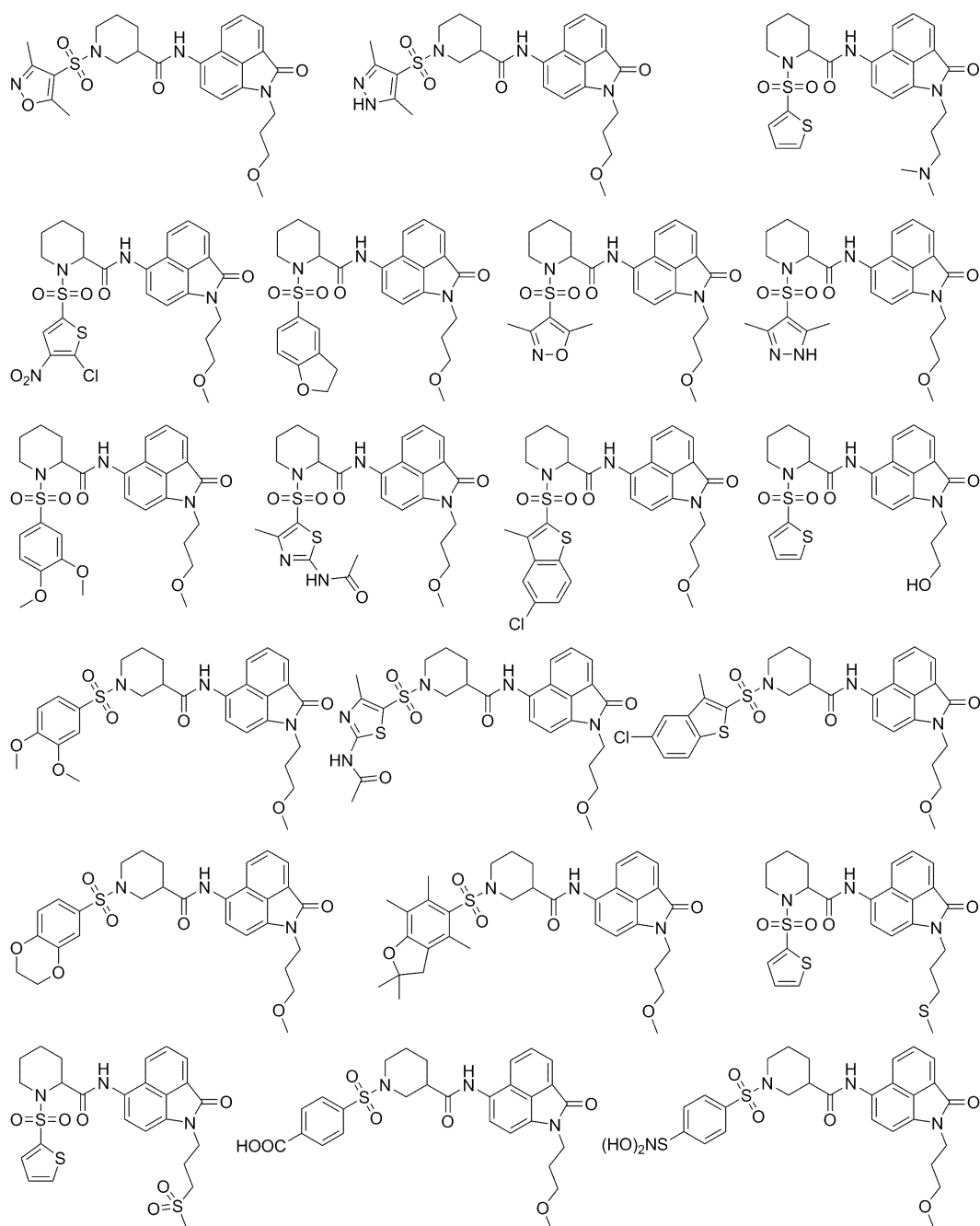
[0268] [화학식 29]



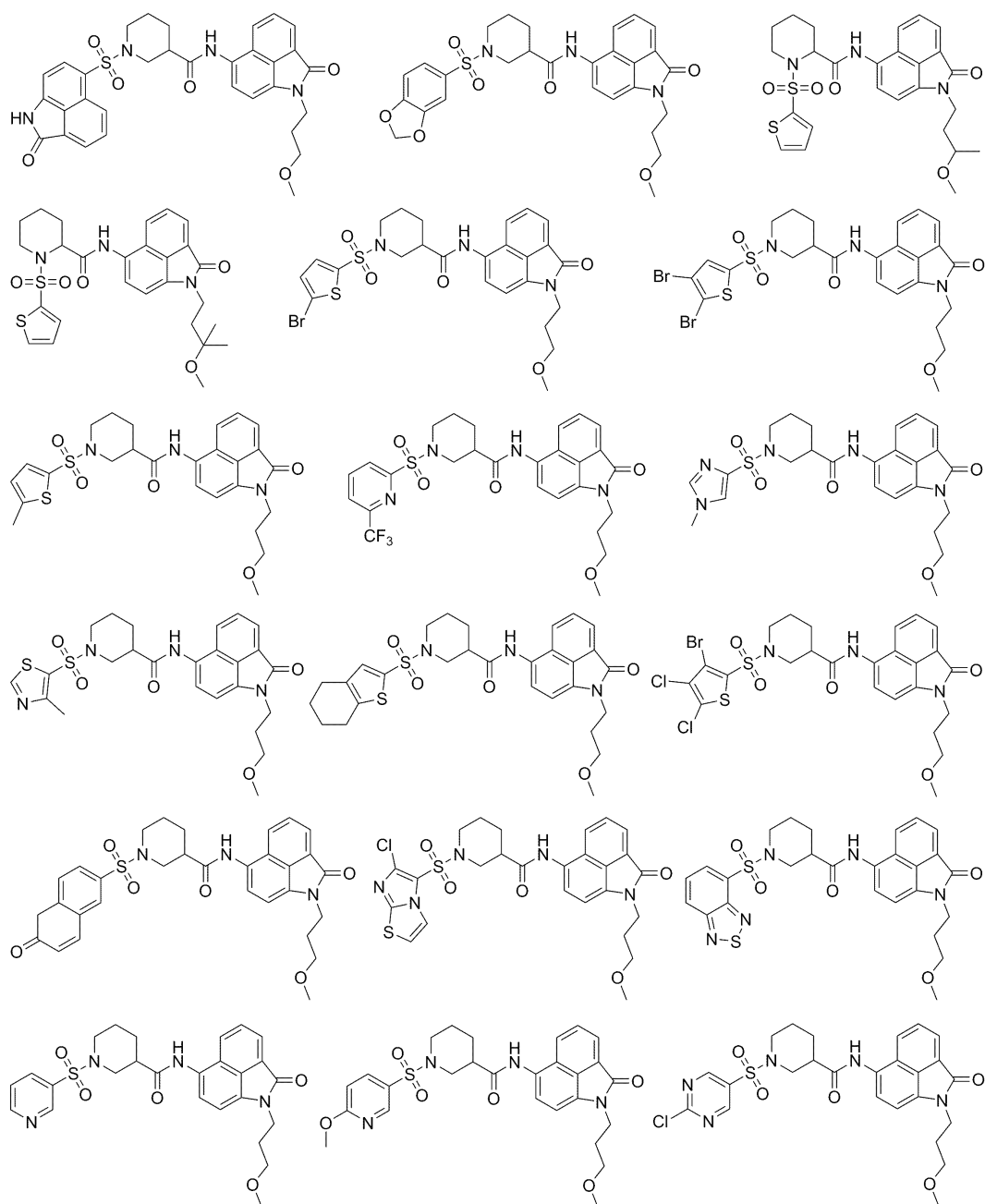
[0269]

[0270] (상기 화학식 27 내지 29에서, R_1 , R_2 , R_4 및 d는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.)

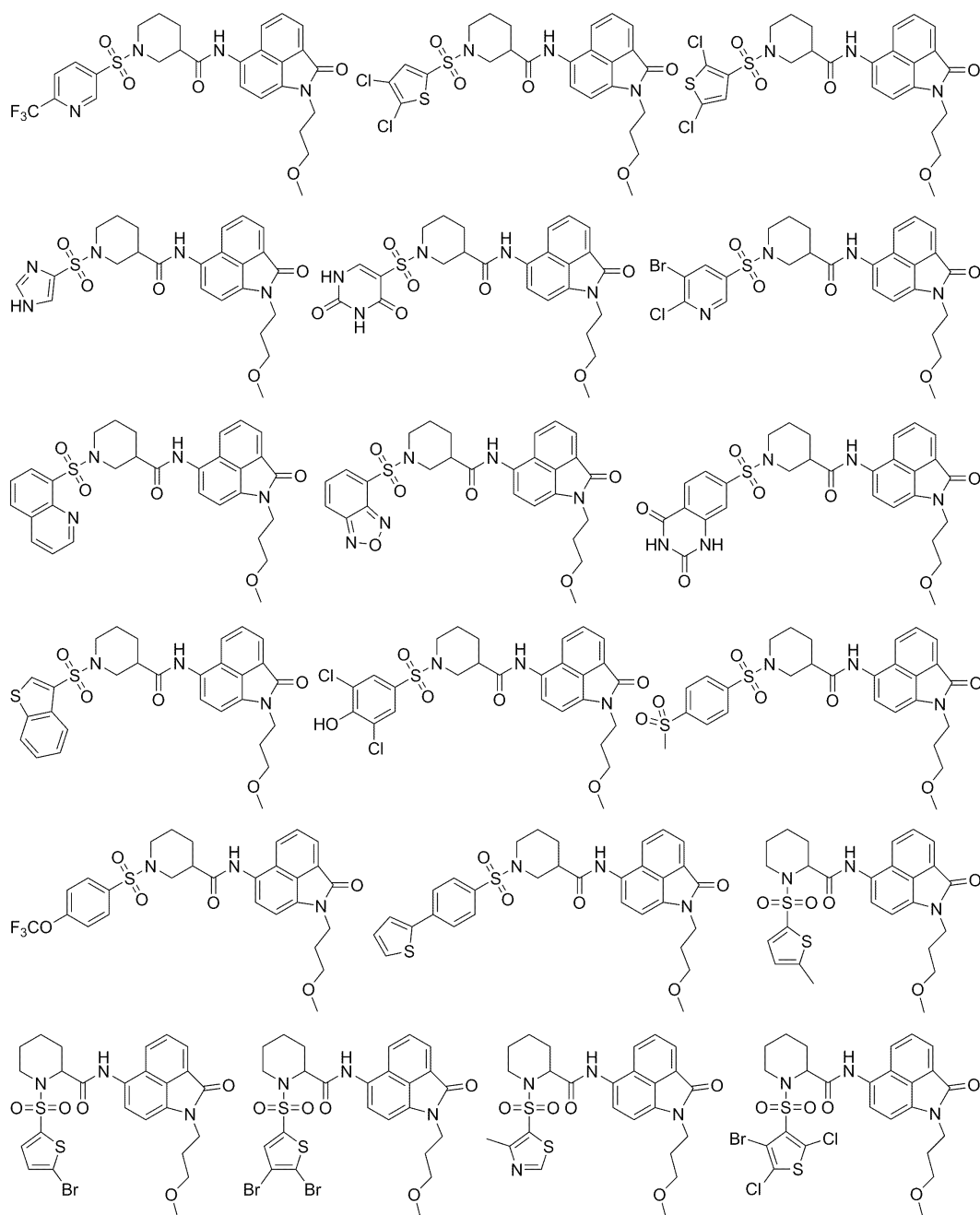
[0271] 일 실시예에 따른 상기 화합물은 보다 더 바람직하게는 하기 화합물 군으로부터 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.



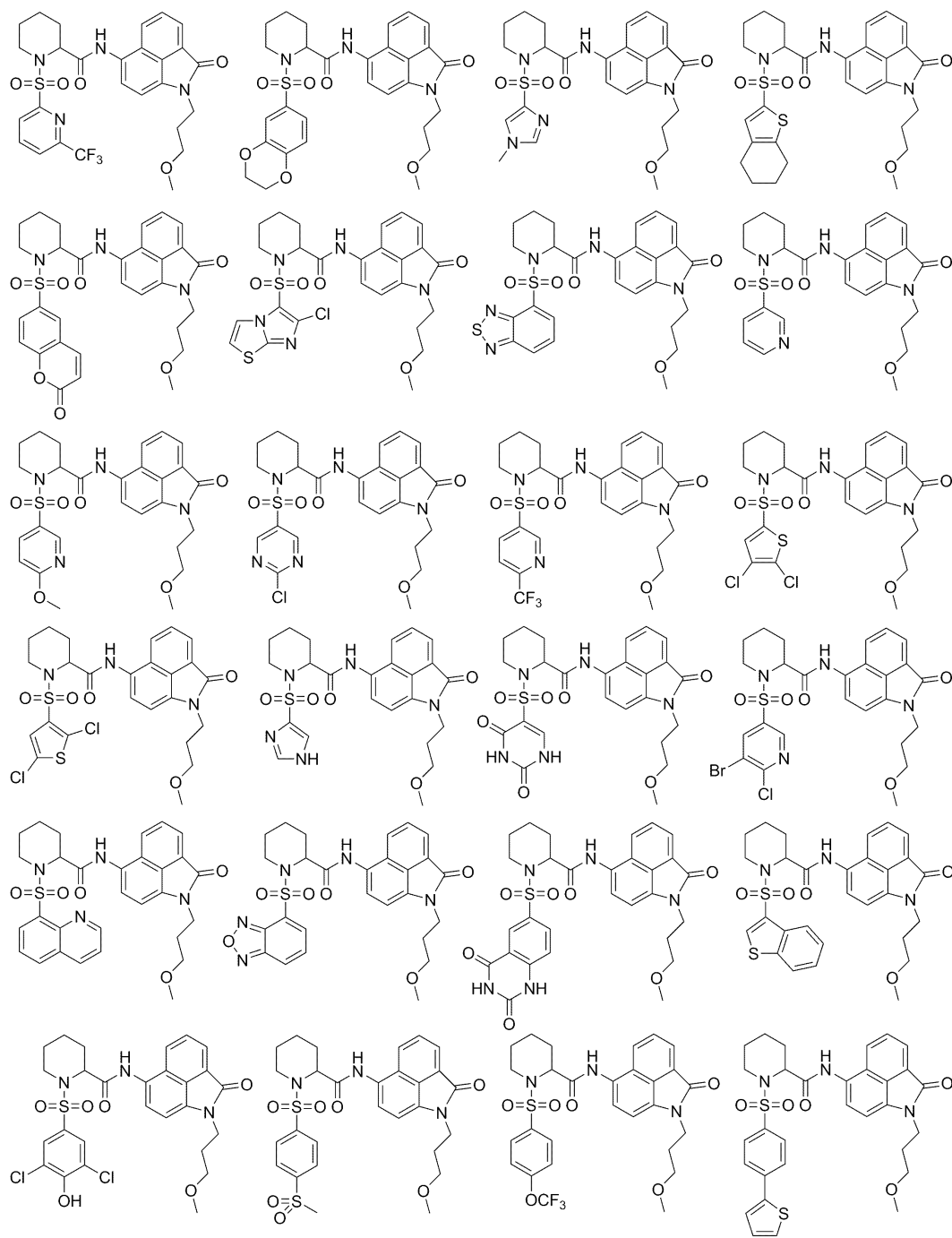
[0274]



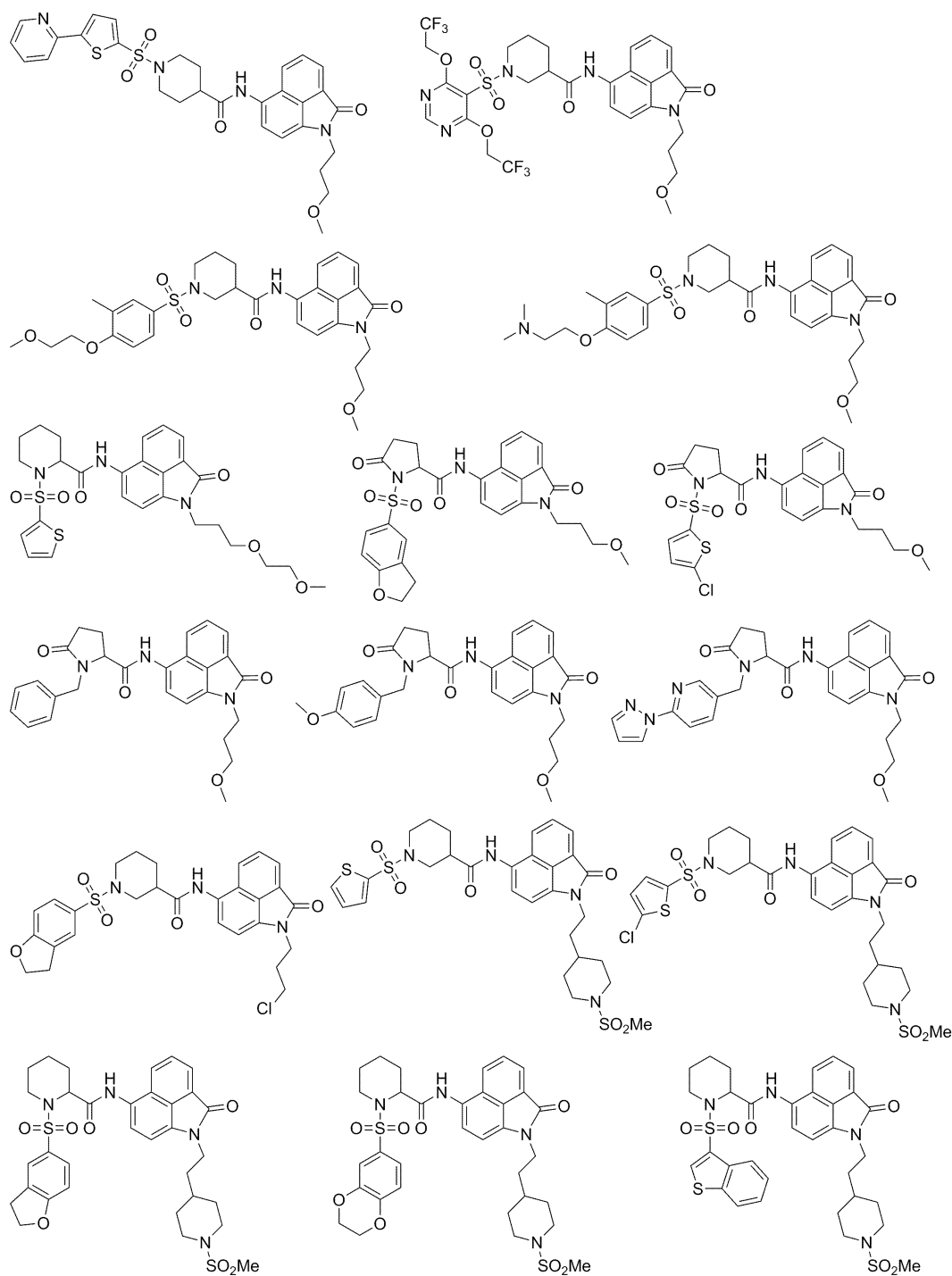
[0275]



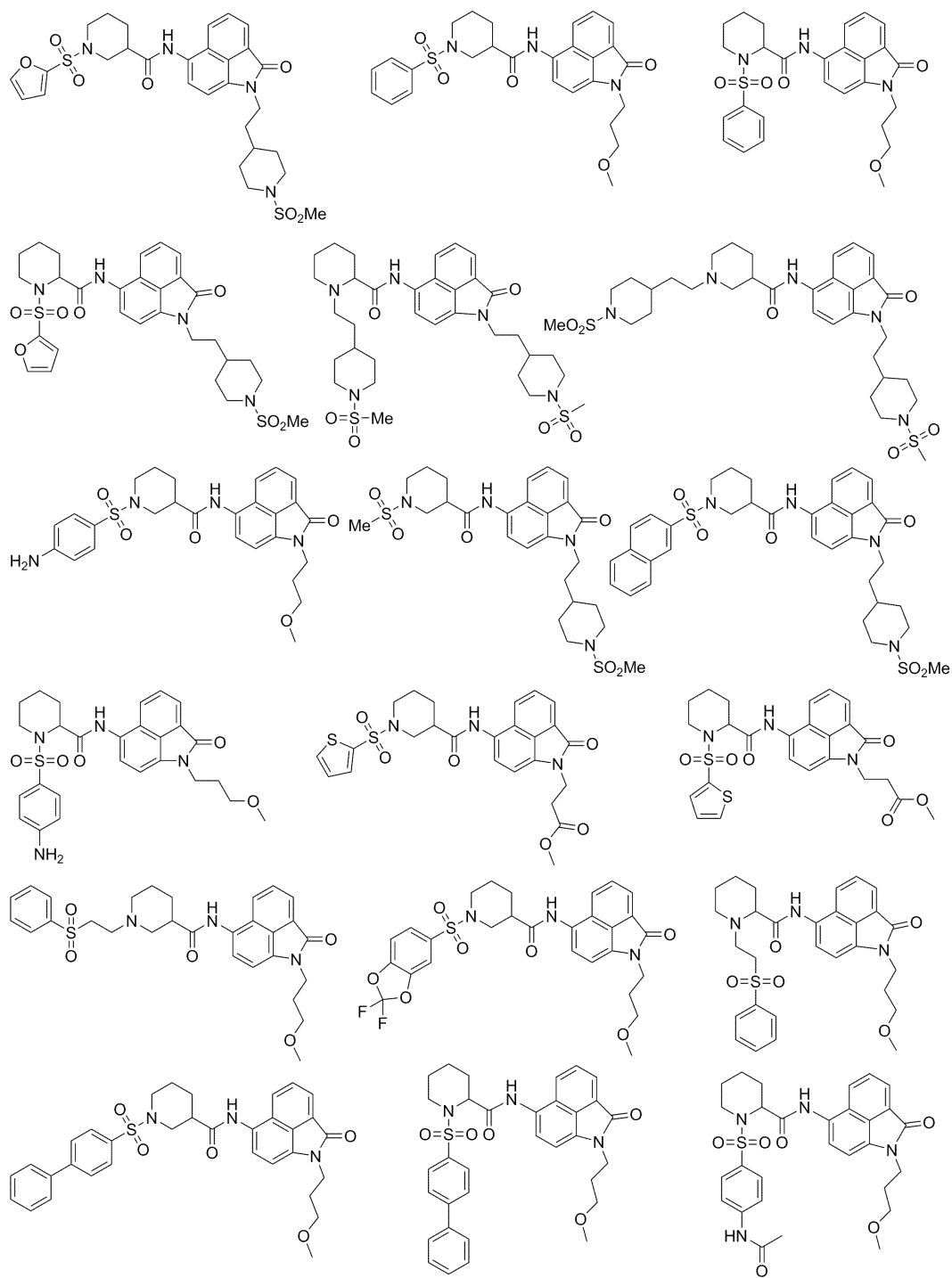
[0276]



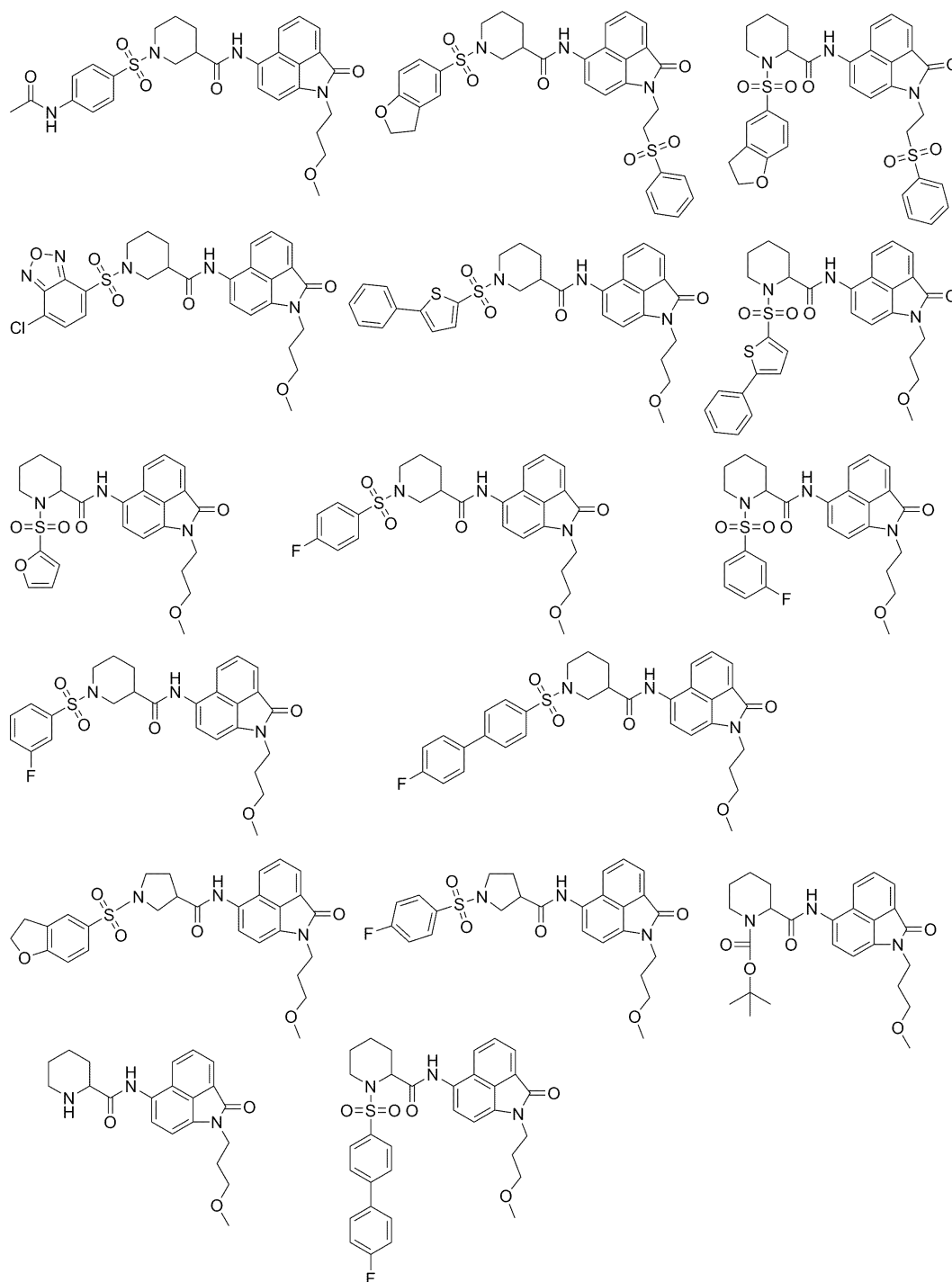
[0277]



[0280]



[0281]



[0282]

[0283]

상기 화학식 1의 화합물은 그 치환체의 종류에 따라 알려진 다양한 방법으로 제조될 수 있는데, 당업계에 공지된 방법을 이용하거나 적절히 변경하여 수행될 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다.

[0284]

본 발명의 화합물은 생체내 흡수를 증진시키거나 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 만들어 사용할 수 있으므로, 본 발명의 범주에는 상기 화학식 1의 화합물 뿐만 아니라 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 염의 형태도 포함된다.

[0285]

본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용할 수 있으며, 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염으로, 이의 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 약리학적으로 또는 생리화학적으로 허용되는 하기 유리산(free acid) 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0286]

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 약리학적으로

또는 생리학적으로 허용되는 하기 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0287] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 본 발명의 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0288] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 본 발명의 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 본 발명의 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0289] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[0290] 본 발명의 화합물의 수화물은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 양의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.

[0291] 본 발명의 화합물의 용매화물은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성 용매들이 있다.

[0292] 본 발명의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 유효성분으로 제공하는 프로드럭의 형태로 투여될 수 있다. 프로드럭은 모 화합물의 물리적 및/또는 약동학적 프로파일을 변경 및/또는 개선하는데 사용될 수 있고 모 화합물이 프로드럭을 형성하도록 유도될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유할 경우 형성될 수 있다.

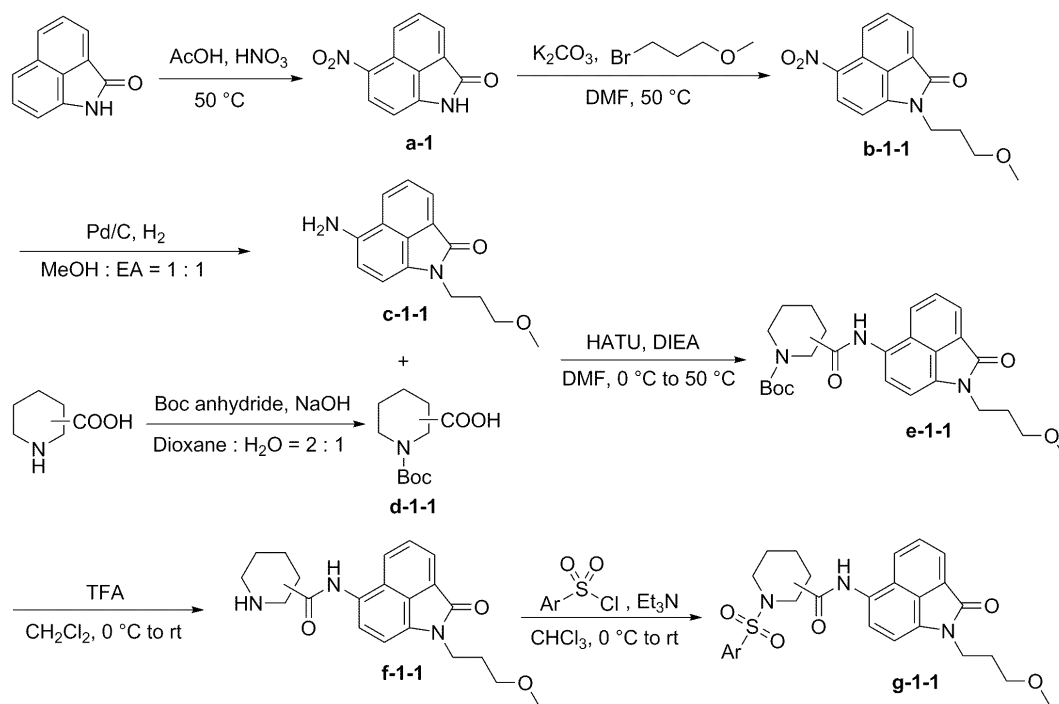
[0293] 만약 어떠한 화합물(프로드럭(prodrug))이 체내에서 분리되어 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 생성하게 된다면, 그러한 화합물 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에서 사용되고 다르게 지적되지 않는다면, 용어 "프로드럭(prodrug)"은 활성 화합물, 특히 본 발명의 화합물을 공급하기 위해 가수분해되고, 산화되고, 생물학 조건(생체 외 또는 생체 내)하에 다른 반응을 할 수 있는 본 발명의 화합물을 의미한다. 프로드럭의 예들은, 생가수분해될 수 있는(biohydrolyzable) 아마이드, 생가수분해될 수 있는 에스테르, 생가수분해될 수 있는 카르바메이트(carbamates), 생가수분해될 수 있는 탄산염, 생가수분해될 수 있는 우레이드(ureides), 그리고 생가수분해될 수 있는 인산염 유사체들 같은 생가수분해될 수 있는 부분을 포함하는, 생가수분해되어 본 발명의 화합물을 생성하는 화합물들을 포함하나, 이러한 구체적 태양에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 카르복시기 작용기를 가지고 있는 화합물의 프로드럭은 카르복실릭 산의 저급 알킬 에스테르이다. 카르복실릭 에스테르는 분자에 존재하는 카르복실릭 산 일부분을 에스테르화 함으로서 통상적으로 형성된다. 프로드럭은 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6thed. (Donald J. Abrahamed., 2001, Wiley) 및 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)에 기재된 것들과 같이 잘 알려진 방법을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다.

[0294] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0295] 여기서, 상기 화학식 1, 바람직하게는 화학식 2의 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 히포 경로에서 YAP-TEAD 결합 저해 활성을 통해 암을 예방하거나 치료할 수 있다. 즉, 상기 화학식 1, 바람직하게는 화학식 2의 화합물은 YAP와 경쟁적으로 TEAD에 결합하여 YAP-TEAD 상호작용을 억제함으로써 히포 경로를 활성화시켜 암의 성장을 효율적으로 통제할 수 있다.
- [0296] 일 실시예에 따른 약제학적 조성물에 있어서, 상기 암은 폐암, 대장암, 결장암, 직장암, 유방암, 전립선암, 방광암, 혈액암, 백혈병, 골수성 백혈병, 림프종, 자궁경부암(cervical carcinoma), 골육종(osteosarcoma), 교아종(glioblastoma), 흑색종(melanoma), 췌장암, 위암, 간암, 신장암, 담낭암, 담도암, 식도암, 난소암 또는 신경아세포종(neuroblastoma)일 수 있으며, 바람직하게는 대장암, 결장암 또는 직장암일 수 있다.
- [0297] 일 실시예에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 유효 성분 이외에 통상의 무독성 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 즉 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제형화될 수 있다.
- [0298] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [0299] 본 발명의 약제학적 조성물은 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강 내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0300] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0301] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0302] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0303] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로세라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0304] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균되거나, 방부제, 안정화제, 점증제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제를 더 포함할 수도 있고, 기타 치료적으로 유용한 물질을 더 포함할 수도 있으며, 용해, 분산, 결화 등의 통상적인 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [0305] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여하며, 본 발명의 약제학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0306] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 100 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0307] 또한, 본 발명은 상기 약제학적 조성물을 암 질환이 발병하였거나 발병할 위험이 있는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0308] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다.

- [0309] 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0310] 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는 투여 경로 및 투여 방식은 특별히 제한되지 않으며, 목적하는 해당 부위에 상기 조성물을 포함하는 조성물이 도달할 수 있는 한 임의의 투여 경로 및 투여 방식에 따를 수 있다. 구체적으로, 상기 조성물은 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 그 투여 경로의 비제한적인 예로는, 구강, 직장, 국소, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 경피, 비측내 또는 흡입 등을 통하여 투여되는 것을 들 수 있다.
- [0311] 또한, 본 발명의 암 예방 또는 치료 방법은 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용될 수 있다.
- [0312] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 유효량의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 YAP/TAZ-TEAD 저해제 조성물을 제공한다.
- [0313] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 유효량의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 프로드럭, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0314] 상기 건강기능식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강기능식품은 유효성분인 상기 화학식 1의 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를 들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0315] 상기 건강기능식품 조성물에 함유된 상기 화학식 1의 화합물은 상기 약제학적 조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 물론이다.
- [0316] 상기 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등과 같은 다양한 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0317] 이하, 바람직한 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 다만, 이는 본 발명의 예시로 제시되는 것으로 어떠한 의미로도 이에 의해 본 발명의 권리범위가 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 권리범위는 후술하는 청구범위에 따라 정의될 뿐이다.
- [0318] **제조예 A**
- [0319] 시약회사에서 구입가능한 Benzo[cd]indol-2(1H)-one을 출발물질로 하여 Nitration 반응시켜 중간체 a-1을 얻었으며, N-alkylation을 통하여 알킬화된 중간체 b-1-1을 얻은 후 Nitro기의 환원반응을 통하여 amine 중간체인 c-1-1을 얻었으며, 이를 Boc으로 보호된 piperidine carboxylic acid 화합물 d-1-1과 amide coupling시켜 중간체 e-1-1을 얻었다. 이후 Boc-deprotection 후 얻어진 amine f-1-1을 설폰일 클로라이드 화합물과 Sulfonylation반응시켜 최종화합물인 g-1-1을 얻었다. 각 반응의 일반적 방법을 아래에 명시되어있다.



단계 1: 화합물 a-1의 합성

Benzo[cd]indol-2(1H)-one (10 g, 59.1 mmol)을 아세트산 (45 mL)에 녹인 후 10°C 에서 교반하였다. Nitric acid (60%, 5.88 mL, 76.8 mmol)를 천천히 넣어준 뒤, 50°C 에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 상온으로 식힌 후, 물을 가하고 여과한 다음, 물로 씻어주어 황토색 고체의 화합물 a-1을 수득하였다(12.6 g, 100 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

단계 2: 화합물 b-1-1의 합성

상기 단계 1에서 제조한 화합물 a-1 (5.24 g, 24.5 mmol)을 DMF (20 mL)에 녹인 후 0°C 에서 교반하였다. K_2CO_3 (6.76 g, 48.9 mmol)과 1-Bromo-3-methoxypropane (3.01 mL, 26.9 mmol)을 가하고 50°C 로 승온하여 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 상온으로 식힌 후, 물을 가하고 여과한 다음, 물로 씻어주어 황토색 고체의 화합물 b-1-1을 수득하였다(6.99 g, 100 %).

단계 3: 화합물 c-1-1의 합성

상기 단계 2에서 제조한 화합물 b-1-1 (3.63 g, 12.7 mmol)을 메탄올/에틸아세테이트 (1/1 v/v, 40 mL)에 녹인 후 Palladium 10% on Carbon (363 mg)을 첨가하고 수소 기체 하에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 celite를 이용하여 여과하고 감압 농축하여 빨간색 고체의 화합물 c-1-1을 수득하였다(90%~100%).

단계 4: 화합물 d-1-1의 합성

Piperidine carboxylic acid (803 mg, 6.22 mmol)을 다이옥산/물 (2/1 v/v, 15 mL)에 녹여 교반하면서 NaOH (274 mg, 6.84 mmol)을 가한 후 0°C 에서 교반하였다. Boc anhydride (1.57 mL, 6.84 mmol)을 가하고 상온에서 24 시간동안 교반한 후 감압 농축하여 용매를 약간 남기고 0°C 로 냉각하였다. 1M HCl 로 acidify하여 pH=2로 맞춘 후 에틸아세테이트 (10 mL \times 3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 감압 농축하여 하얀색 고체의 화합물 d-1-1을 수득하였다(1.42 g, 100%).

단계 5: 화합물 e-1-1의 합성

상기 단계 4에서 제조한 화합물 d-1-1 (111 mg, 0.482 mmol)을 DMF (4 mL)에 녹여 0°C 에서 교반하였다. DIEA (252 μL , 1.45 mmol), HATU (367 mg, 0.965 mmol)을 첨가하고 1시간동안 교반하였다. 상기 단계 3에서 제조된 화합물 c-1-1 (124 mg, 0.482 mmol)을 DMF (2 mL)에 녹여 상기 반응혼합물에 천천히 첨가한 후 60°C 로 승온시

켜 24시간동안 교반하였다. 물을 가하여 반응으로 종결시킨 후 에틸아세테이트 (5 mL×3)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 뒤, Flash chromatography로 정제하여 노란색 고체의 화합물 e-1-1을 수득하였다(40%~77%).

[0332] 단계 6: 화합물 f-1-1의 합성

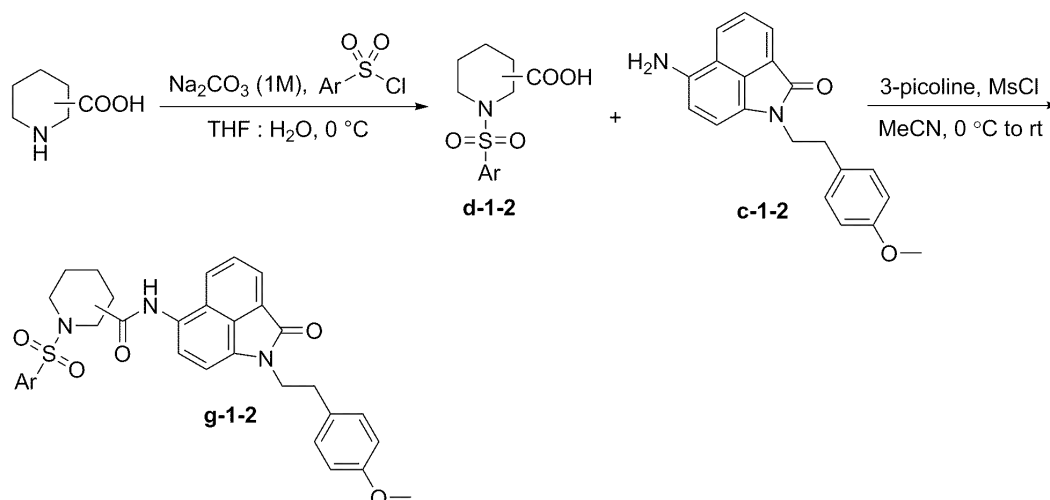
[0333] 상기 단계 5에서 제조된 화합물 e-1-1 (170 mg, 0.364 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL)에 녹여 0 °C에서 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (278 μL, 3.64 mmol)을 첨가한 후 상온에서 교반하였다. 반응 완결 후 sat. NaHCO₃로 pH 8로 basify 한 후 CHCl₃로 추출하고(10 mL×3) 무수 Na₂SO₄로 건조한 뒤, Flash chromatography로 정제하여 노란색 고체의 화합물 f-1-1을 수득하였다(78%~97%).

[0334] 단계 7: 화합물 g-1-1의 합성

[0335] 상기 단계 6에서 제조된 화합물 f-1-1 (17.8 mg, 0.0484 mmol)을 CHCl₃ (2 mL)에 녹인 다음 0°C에서 교반하였다. 트리에틸아민 (10 μL, 0.0727 mmol) 및 화합물 Ar-sulfonyl-Cl (1.2 eq)를 가하고 12시간동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하여 용매를 제거한 후 Flash chromatography로 정제하여 노란색 고체의 화합물 g-1-1을 수득하였다(20%~99%).

[0336] 제조예 B

[0337] 제조예 A와는 달리 piperidine acid을 먼저 Sulfonylation하여 중간체 d-1-2를 얻은 후 amine 중간체인 C-1-2와 amide coupling함으로써 최종화합물인 g-1-2을 합성하였다.



[0338]

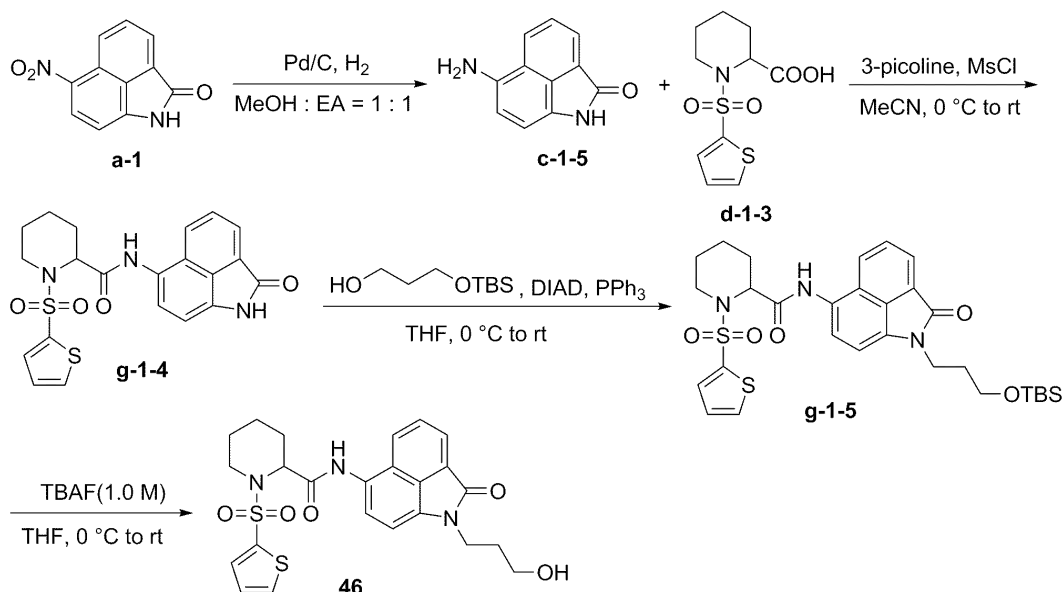
[0339] 단계 1: 화합물 d-1-2의 합성

[0340] Piperidine carboxylic acid (1 g, 7.74 mmol)를 THF/H₂O=1/1(v/v) (100 mL)에 녹이고 0 °C에서 교반하면서 Na₂CO₃ (17 mL, 17.0 mmol)을 가하고 30분간 교반한 후 화합물 Ar-sulfonyl-Cl (1.2 eq)를 넣고 12시간동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 ether (150 mL×2)로 추출하여 얻어진 물층에 KHSO₄ solid를 넣어 pH를 3으로 맞춘 후, 에틸아세테이트 (15 mL×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 농축하여 화합물 d-1-2을 수득하였다(100 %).

[0341] 단계 2: 화합물 g-1-2의 합성

[0342] 단계 1에서 제조한 화합물 d-1-2 (1 eq)를 MeCN에 녹인 후 0 °C에서 교반하면서 3-picoline (2.2 eq) 및 Methanesulfonyl chloride (1.2 eq)를 가하고 1시간동안 교반하였다. 화합물 c-1-2 (1.2 eq)을 MeCN에 녹여 천천히 가한 후 상온에서 24시간동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하여 용매를 제거한 다음, Flash chromatography로 정제하여 노란색 고체의 화합물 g-1-2을 수득하였다(20%~70%).

[0343] 제조예 C



[0344]

[0345] 단계 1: 화합물 c-1-5의 합성

[0346] 상기 제조예 A의 단계 3의 화합물 b-1-1 대신에 화합물 a-1을 이용한 것을 제외하고는 상기 제조예 A의 단계 3과 동일하게 반응시켜 화합물 c-1-5를 수득하였다.

[0347] 단계 2: 화합물 g-1-4의 합성

[0348] 상기 제조예 B의 단계 2의 화합물 c-1-2 대신에 화합물 c-1-5을 이용하고, 화합물 d-1-2 대신에 화합물 d-1-3을 사용한 것을 제외하고는 상기 제조예 B의 단계 2와 동일하게 반응시켜 화합물 g-1-4를 수득하였다.

[0349] 단계 3: 화합물 g-1-5의 합성

[0350] 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-propanol (39 mg, 0.204 mmol), PPh₃ (54 mg, 0.204 mmol)을 THF (1 mL)에 녹여 0 °C에서 교반하였다. 화합물 g-1-4 (30 mg, 0.0679 mmol)을 THF (1 mL)에 녹여 첨가한 후 15분간 동온도에서 교반하였다. DIAD (40 μ L, 0.204 mmol)을 첨가한 후 70 °C로 승온하여 12시간동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거한 후 Flash chromatography로 정제하여 노란색 액체의 화합물 g-1-5를 수득하였다.

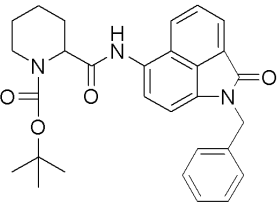
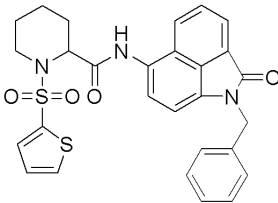
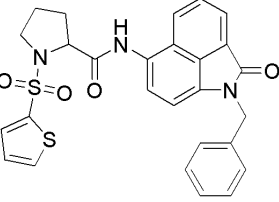
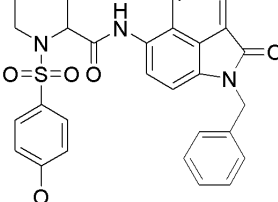
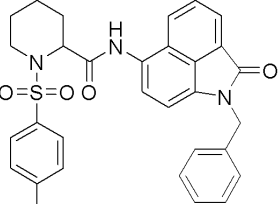
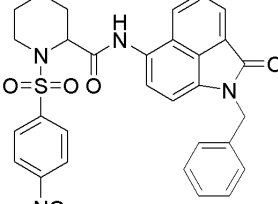
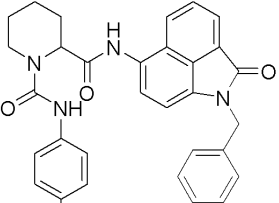
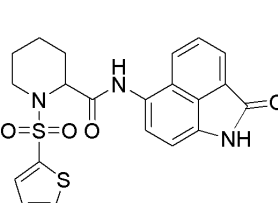
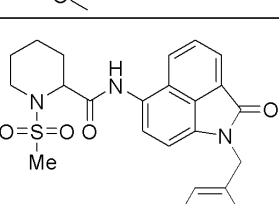
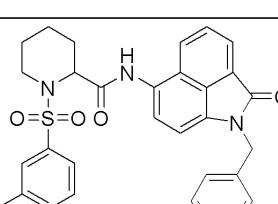
[0351] 단계 4: 화합물 45의 합성

[0352] 화합물 g-1-5 (67 mg, 0.109 mmol)을 THF (2 mL)에 녹여 0 °C에서 교반하면서 TBAF (1.0 M, 328 μ L, 0.328 mmol)을 첨가한 후 상온에서 교반하였다. 상기 반응혼합물을 감압농축하여 용매를 제거한 후 Flash chromatography로 정제하여 노란색 고체의 화합물 45을 수득하였다(5.7 mg, 17 %).

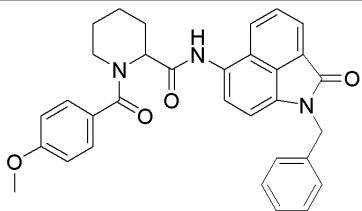
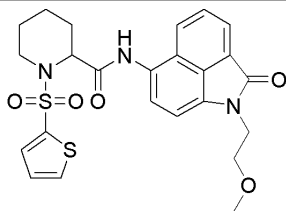
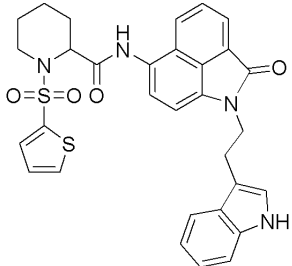
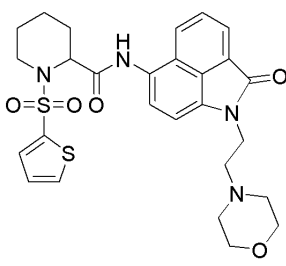
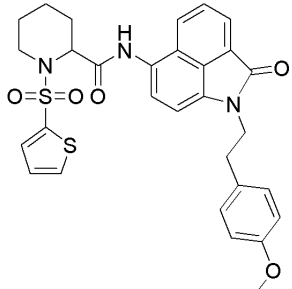
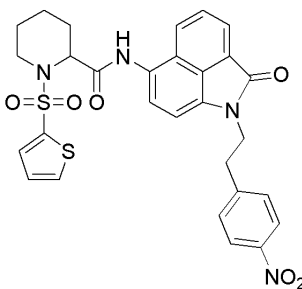
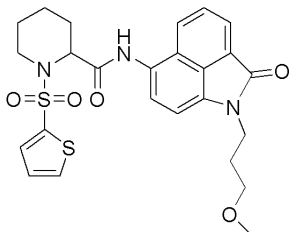
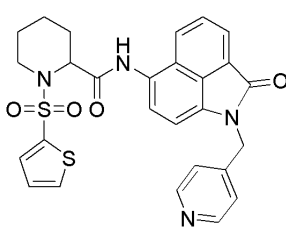
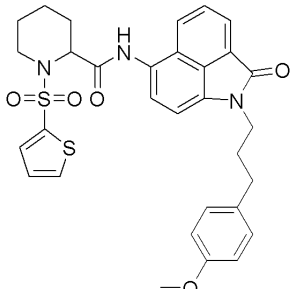
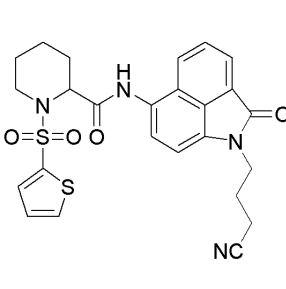
[0353] [실시예 1 내지 139]

[0354] 상기 제조예 A 내지 C의 방법에 따라 하기 표 1의 화합물 1 내지 169를 제조하였으며, 제조된 화합물 1 내지 169의 동정데이터를 하기 표 2에 기재하였다.

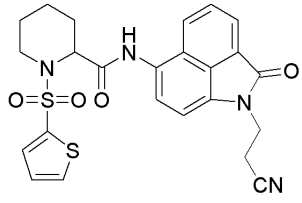
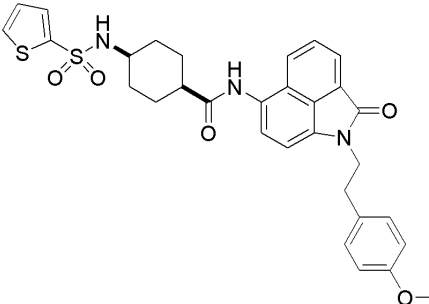
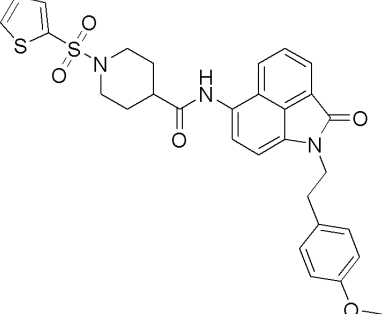
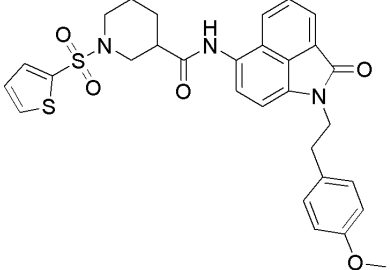
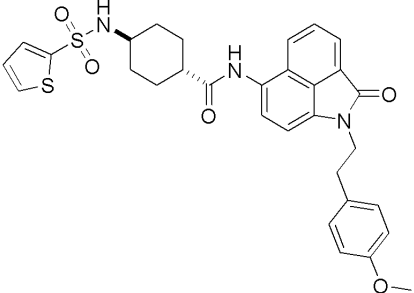
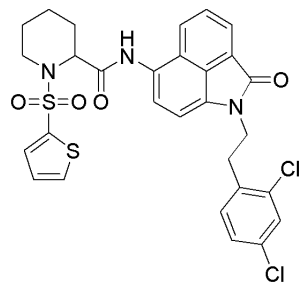
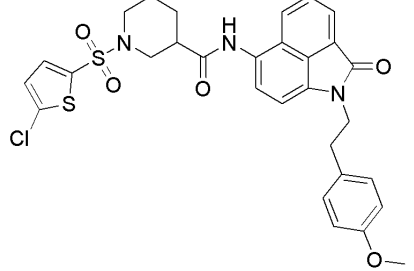
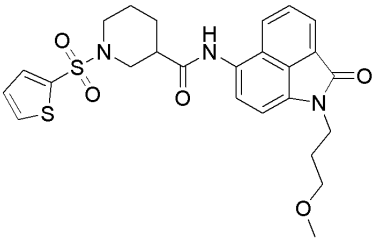
[0355] [표 1]

번호	구조	번호	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

[0356]

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

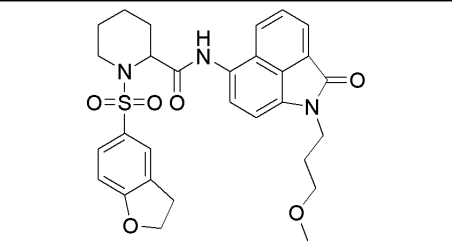
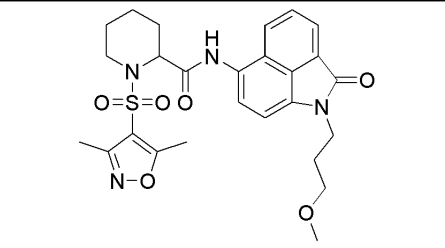
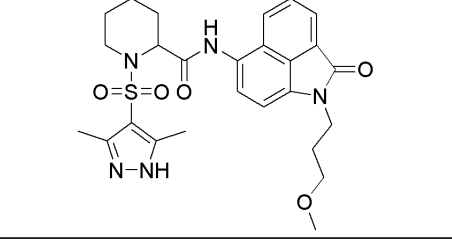
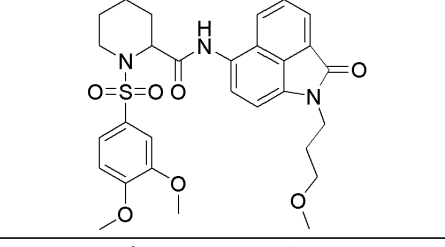
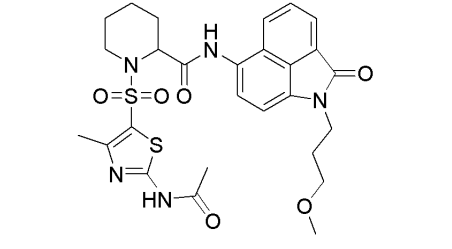
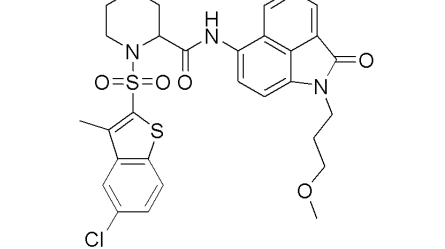
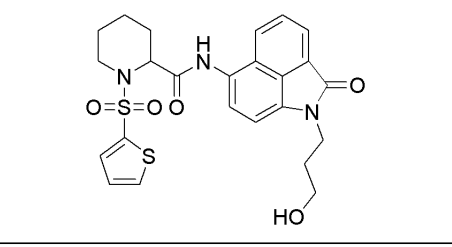
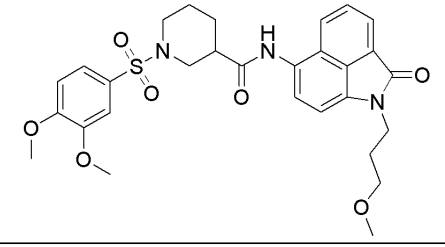
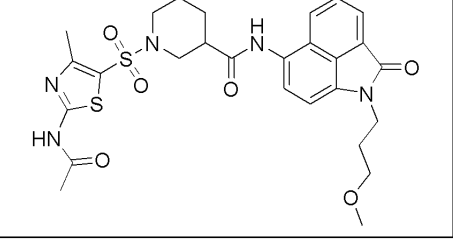
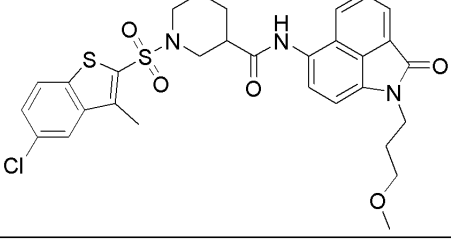
[0357]

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

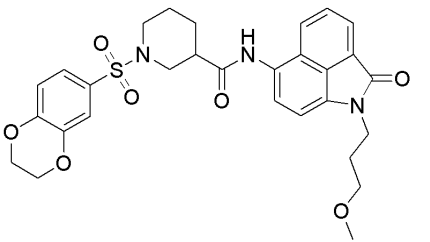
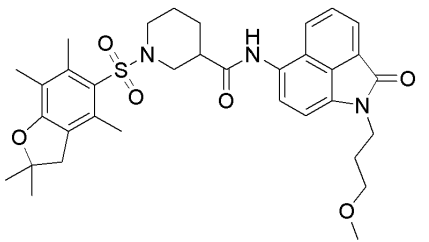
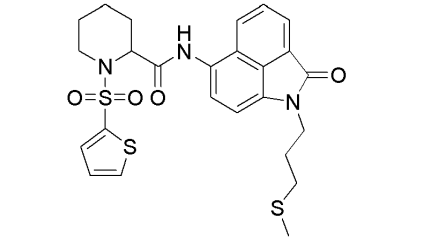
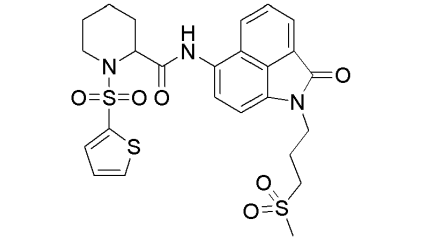
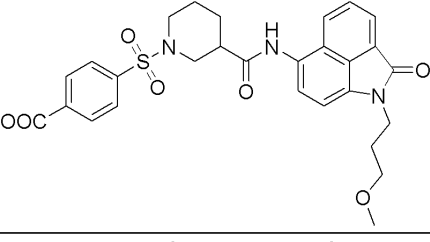
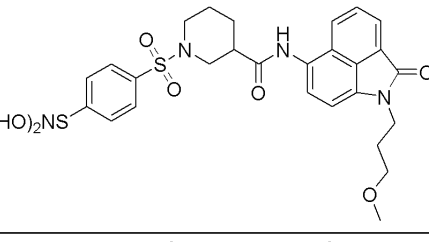
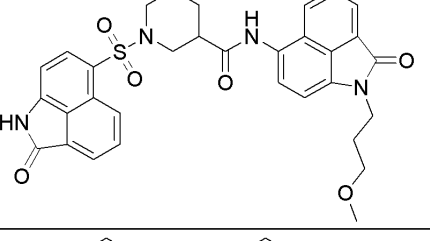
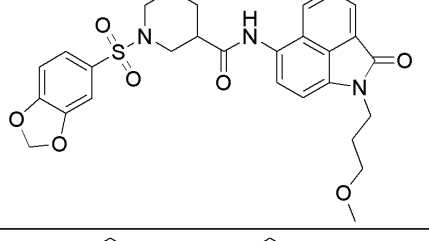
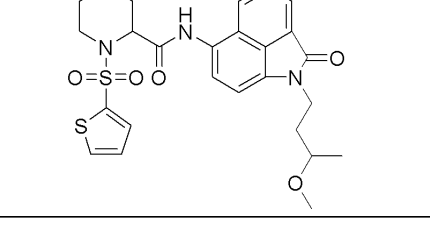
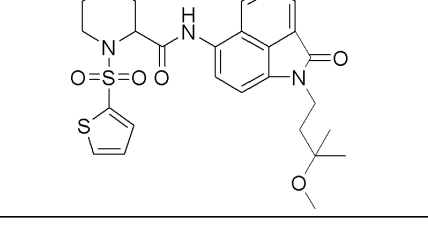
[0358]

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

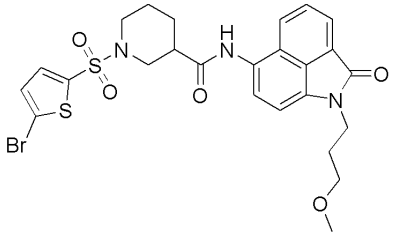
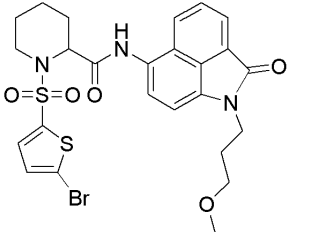
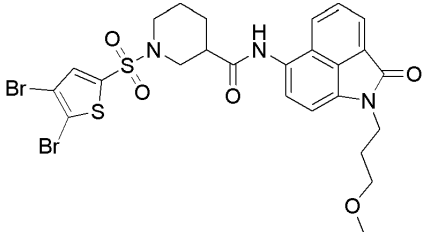
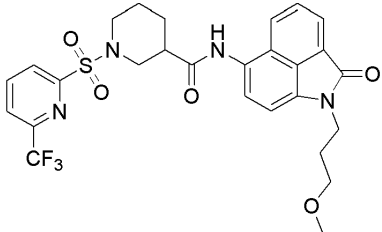
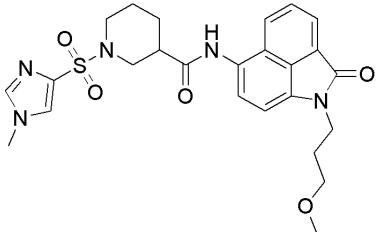
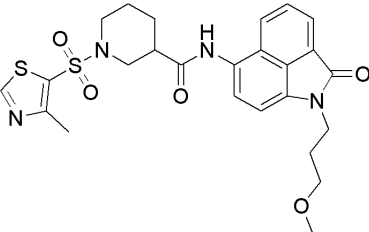
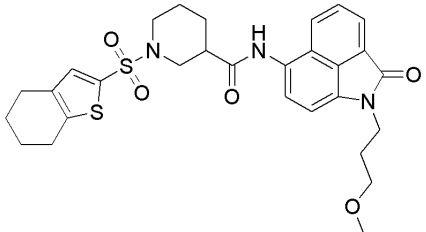
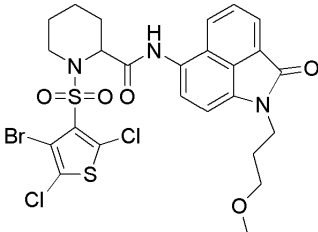
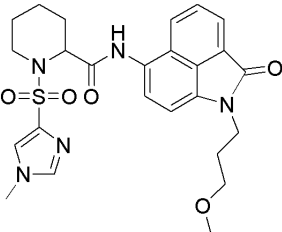
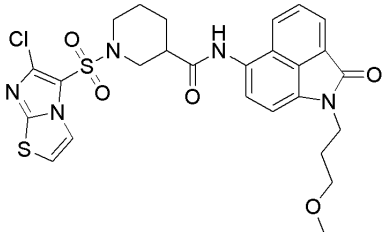
[0359]

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

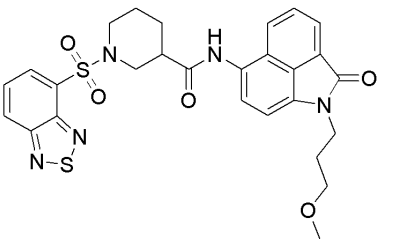
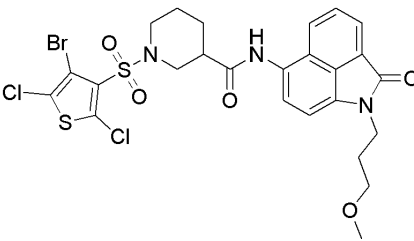
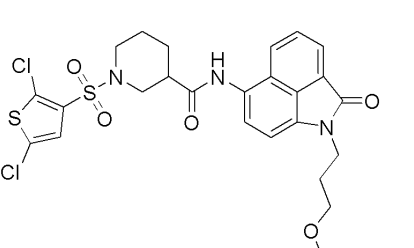
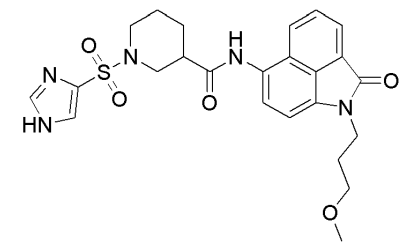
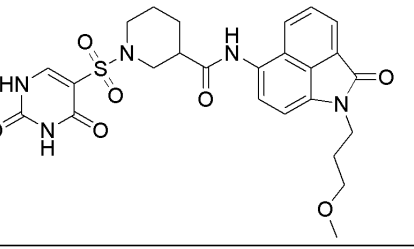
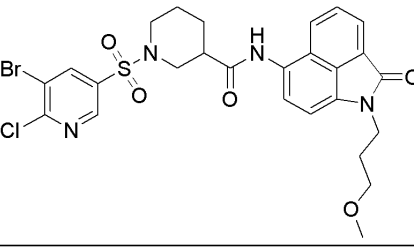
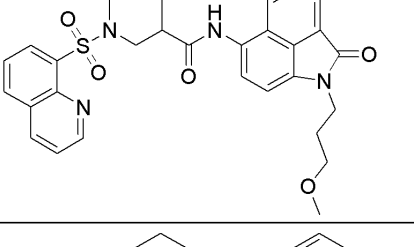
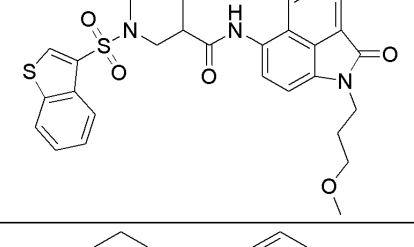
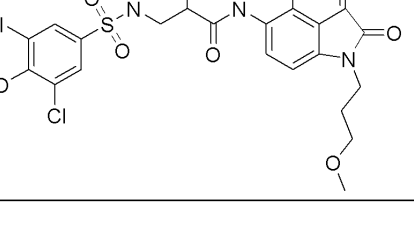
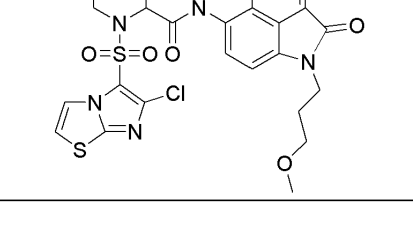
[0360]

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

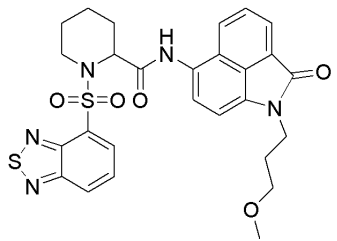
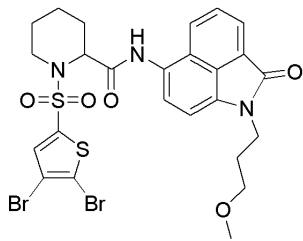
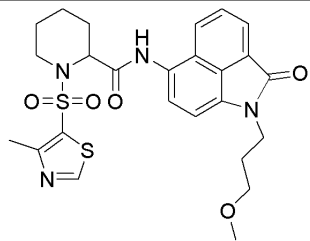
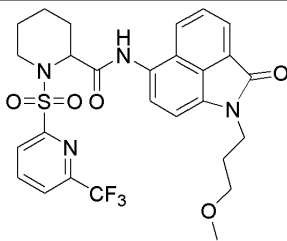
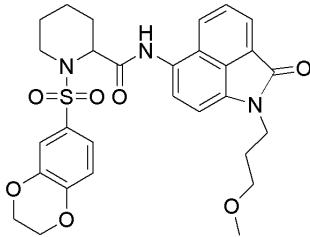
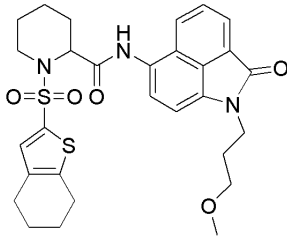
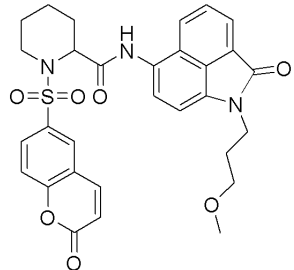
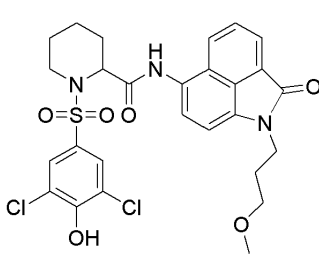
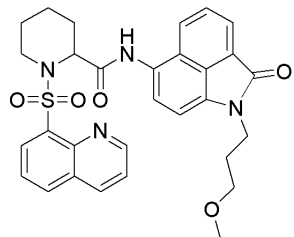
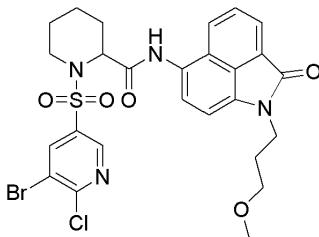
[0361]

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

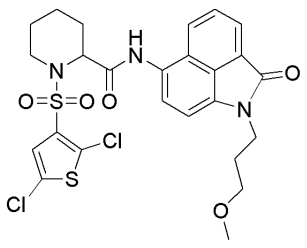
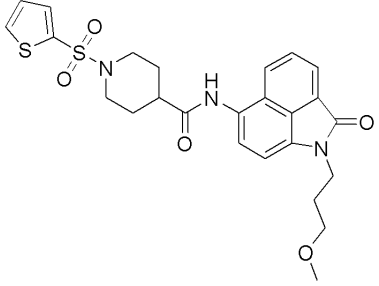
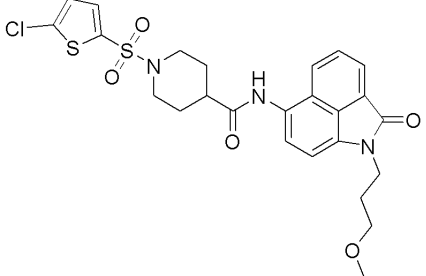
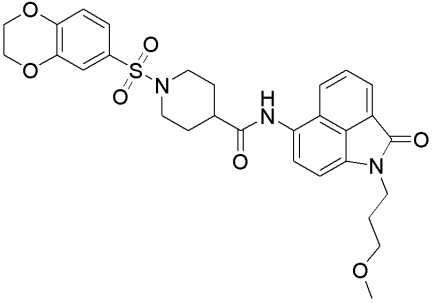
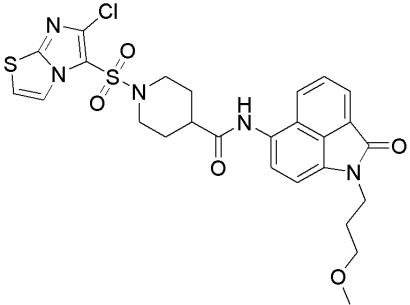
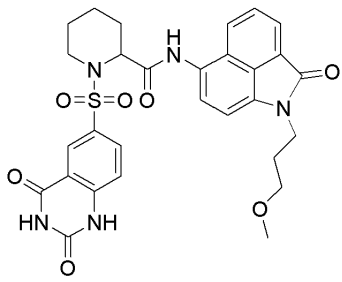
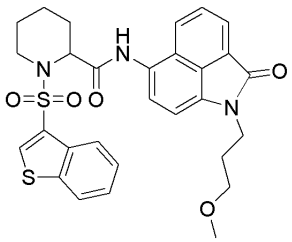
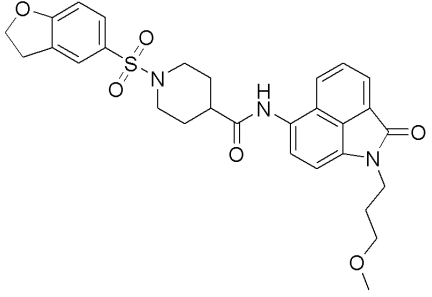
[0362]

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

[0363]

79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

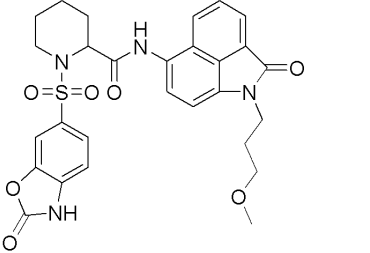
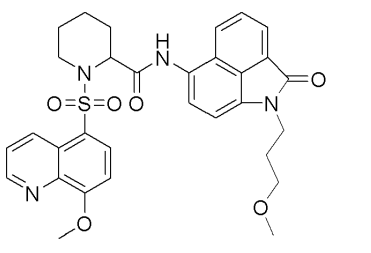
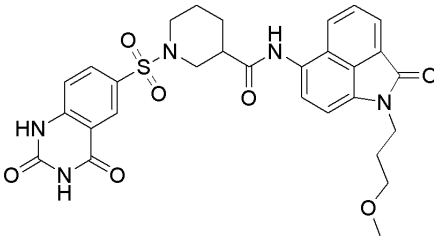
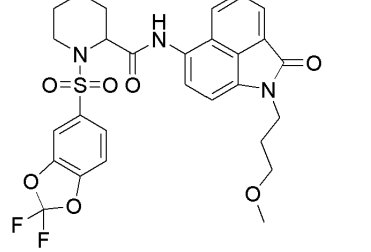
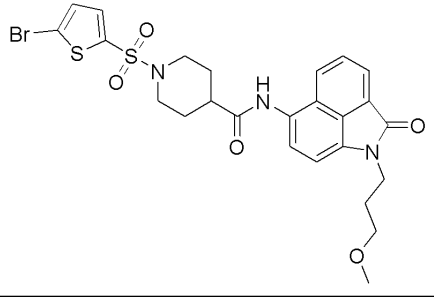
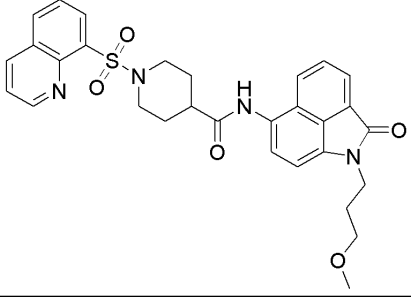
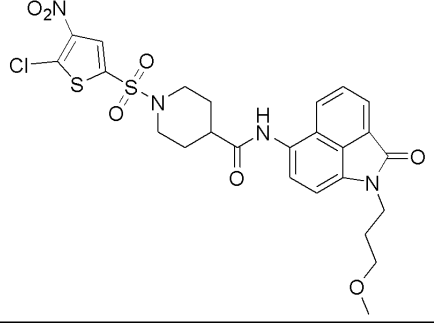
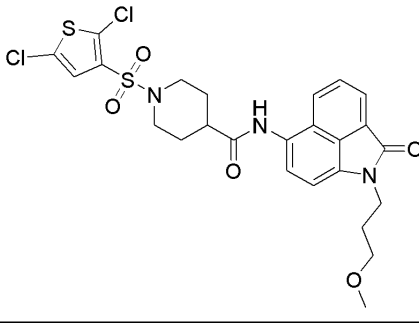
[0364]

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

[0365]

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

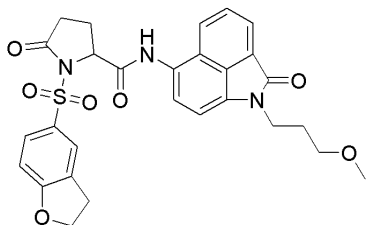
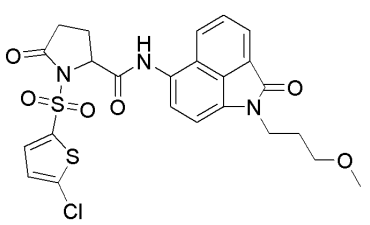
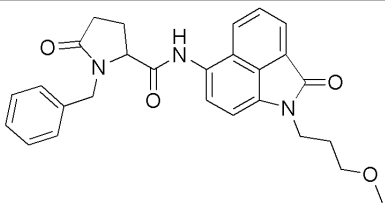
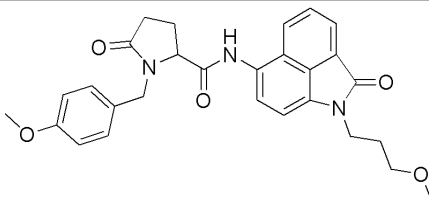
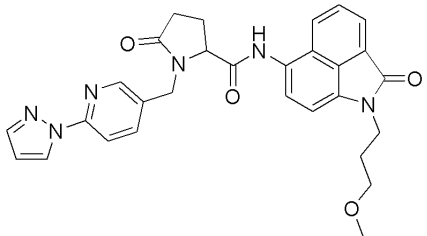
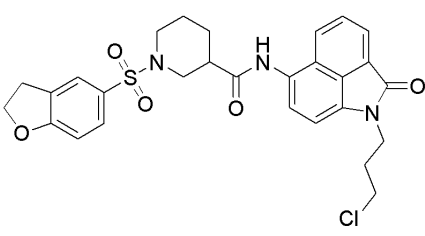
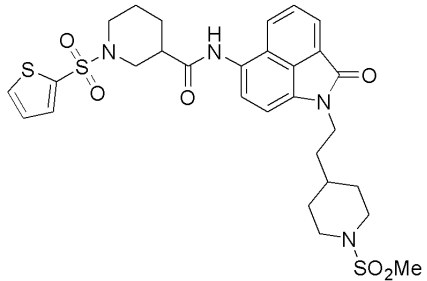
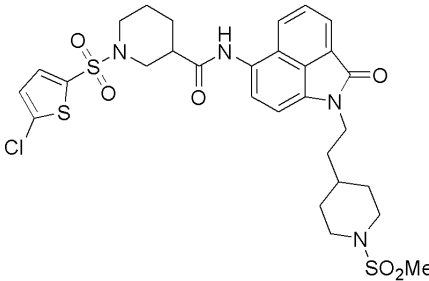
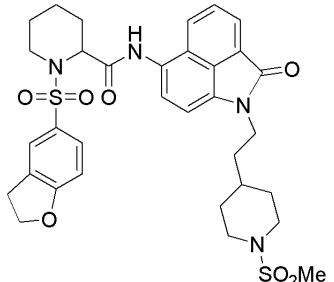
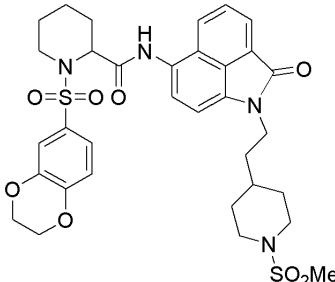
[0366]

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

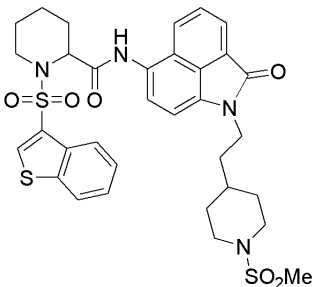
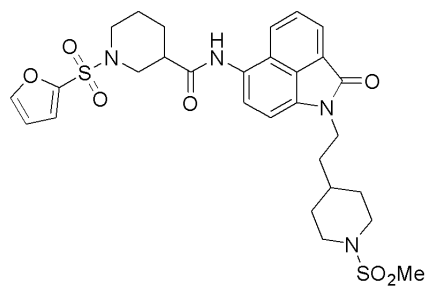
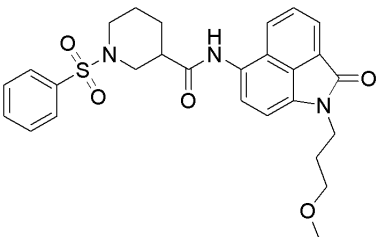
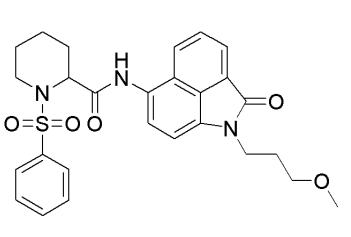
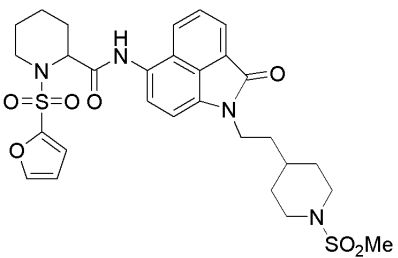
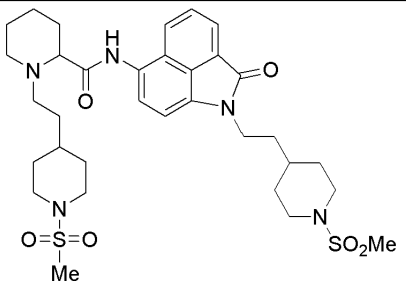
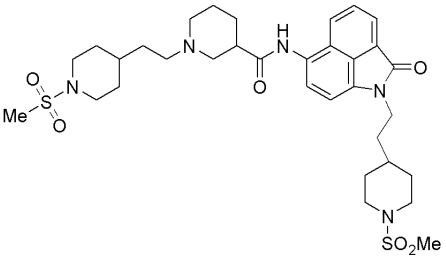
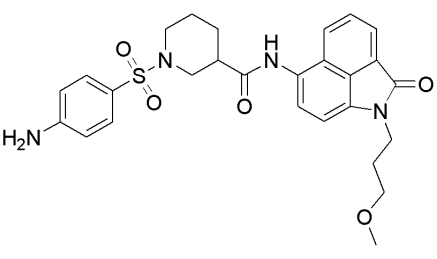
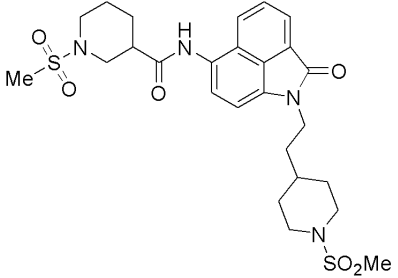
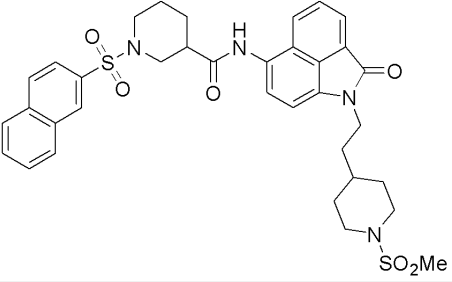
[0367]

115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

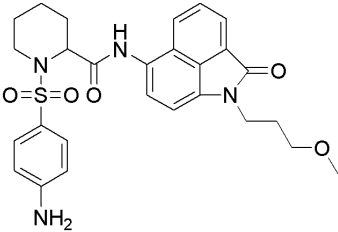
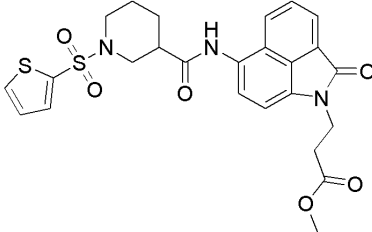
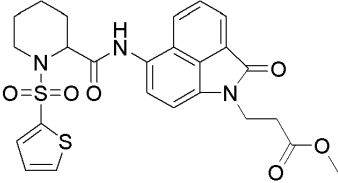
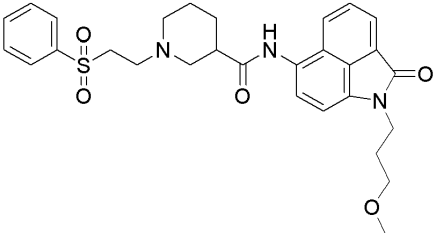
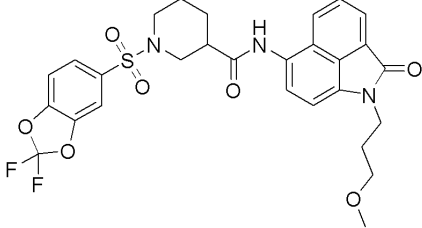
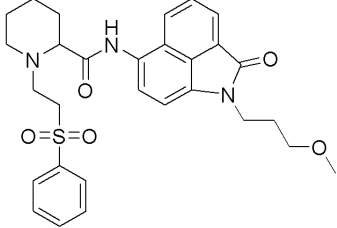
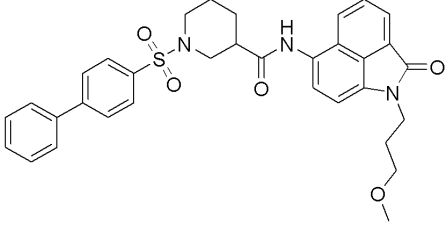
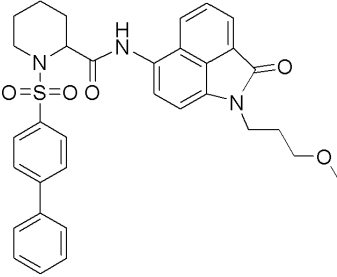
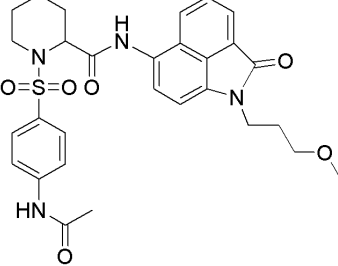
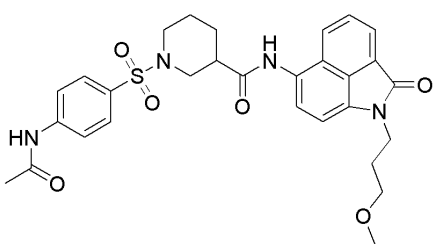
[0368]

125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

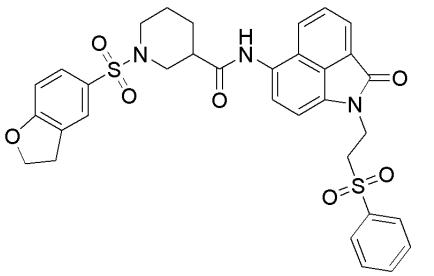
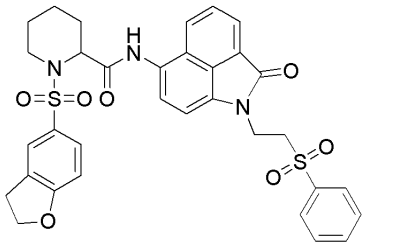
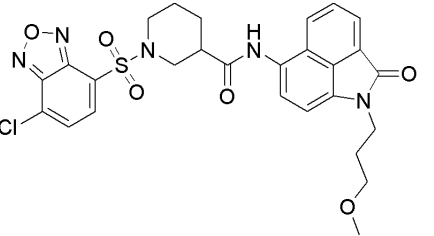
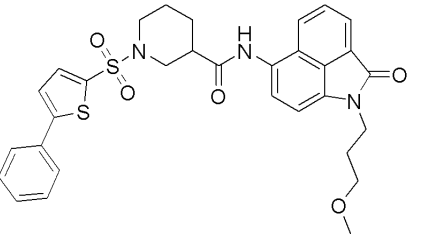
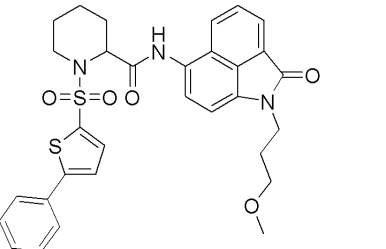
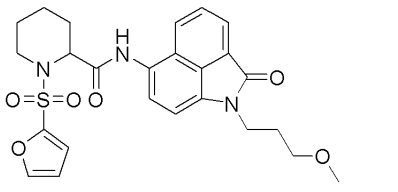
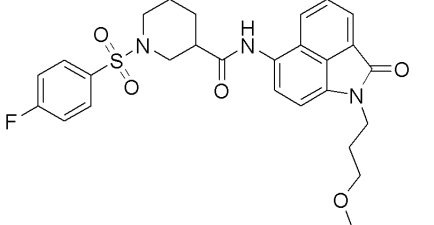
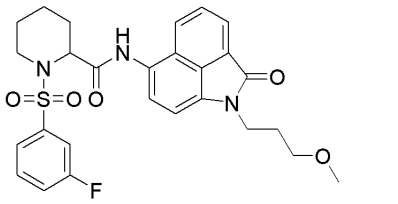
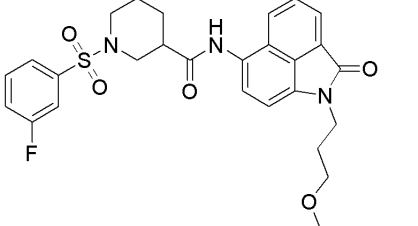
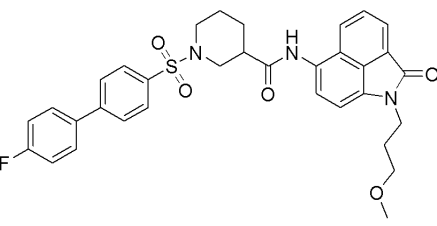
[0369]

135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

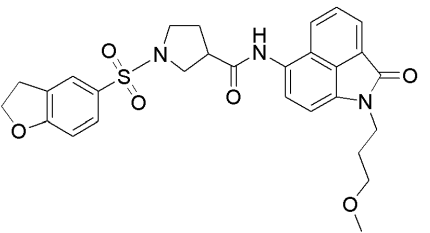
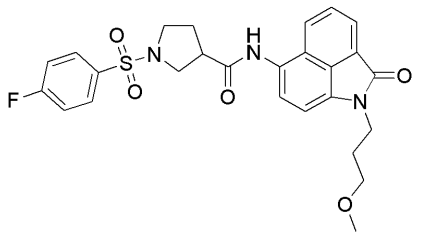
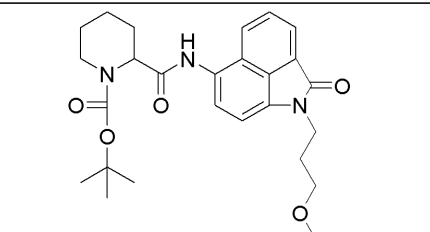
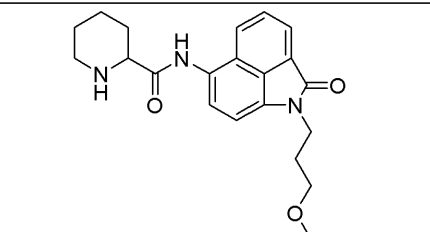
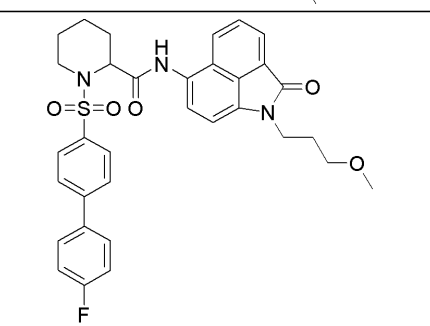
[0370]

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

[0371]

155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

[0372]

165		166	
167		168	
169			

[표 2]

번호	동정자료 (¹ H NMR; LC/MS)
1	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.92 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 4.98 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.12 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).
2	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.94 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 4.4, 1.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 3.22 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 5H), 1.26 (q, <i>J</i> = 6.9, 5.4 Hz, 4H), 0.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H).

3	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.20 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.33 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 7.2, 2.9 Hz, 1H), 3.35 (td, <i>J</i> = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 2.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.61 (m, 3H).
4	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.08 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.6 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.23 – 1.06 (m, 2H).
5	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.06 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.9 Hz, 3H), 7.34 (dt, <i>J</i> = 18.5, 8.0 Hz, 7H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 3H), 1.16 (ddd, <i>J</i> = 18.3, 11.7, 5.0 Hz, 2H).
6	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.84 (s, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 7.9, 2.7 Hz, 3H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.29 (td, <i>J</i> = 14.3, 13.7, 2.6 Hz, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.24 – 1.10 (m, 2H).
7	¹ H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.7 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 7H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 1.77 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 1.63 (s, 1H).
8	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.99 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.0 Hz, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.63 (m, 4H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.26 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.41 – 1.21 (m, 4H).
9	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.77 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.23 (td, <i>J</i> = 14.3, 13.4, 2.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.52 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.44 (m, 6H).

[0376]

10	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.08 (s, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 1H), 8.16 – 7.83 (m, 7H), 7.79 – 7.60 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 14.8, 3.8 Hz, 1H), 3.22 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 1.23 – 1.11 (m, 2H).
11	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 31.8, 7.7 Hz, 3H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 1.94 – 1.58 (m, 5H), 1.49 – 1.30 (m, 1H), 0.94 – 0.80 (m, 1H).
12	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.95 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 3H), 7.83 – 7.65 (m, 3H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 0.86 (s, 1H).
13	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.05 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 5H), 8.00 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.06 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.80 (s, 1H).
14	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 (s, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 5H), 3.58 – 3.15 (m, 8H), 2.39 (s, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 7H), 1.03 – 0.77 (m, 3H).
15	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 9.6, 7.6 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.25 – 4.04 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 2H).
16	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.03 (s, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 5H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 5H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (td, <i>J</i> = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.25 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 7H), 1.39 – 1.30 (m, 3H), 0.03 (s, 4H).

[0377]

17	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 3H), 7.83 – 7.64 (m, 3H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 13.9, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 5H).
18	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 – 8.51 (m, 2H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.6 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.22 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 1.27 (q, <i>J</i> = 7.2, 6.7 Hz, 3H).
19	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 3H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dt, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.5 Hz, 3H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.31 (s, 2H).
20	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 (s, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 3H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 3H), 2.21 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).
21	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.02 (s, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 3H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 4H), 3.32 – 3.17 (m, 1H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.44-1.27 (m, 3H).
22	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.49 (m, 5H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.03 – 1.79 (m, 6H), 1.66 (s, 3H).
23	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.55 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 4H).

[0378]

24	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.2 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.38 – 3.24 (m, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.83 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H).
25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 7.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.06 (m, 4H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (q, <i>J</i> = 13.0, 12.2 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 19.4 Hz, 4H).
26	LC/MS : 614.1
27	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.10 – 7.98 (m, 3H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.84 (s, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 39.7 Hz, 4H).
28	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.5 Hz, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 5H), 3.01 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.04 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.83 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H).
29	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.4 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.86 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 2.10 – 1.79 (m, 6H).
30	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 2.48 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 2H), 1.40 (tt, <i>J</i> = 12.3, 5.9 Hz, 2H).

[0379]

31	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.72 (m, 2H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.30 – 3.97 (m, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (qd, <i>J</i> = 5.5, 4.8, 2.0 Hz, 4H), 3.36 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H), 3.26 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.09 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 0.92 – 0.66 (m, 6H).
32	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 3H), 3.88 (td, <i>J</i> = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 5H), 3.39 – 3.32 (m, 5H), 3.26 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 2.06 (h, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.76 – 1.52 (m, 6H), 0.91 – 0.66 (m, 5H).
33	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.71 (m, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.16 – 1.79 (m, 6H).
34	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 13.4, 7.9 Hz, 2H), 4.71 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 7H), 3.11 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.11 – 1.72 (m, 7H).
35	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.03 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.5 Hz, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.94 (t, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11 – 1.75 (m, 6H).
36	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.49 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 12.5, 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 3.01 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.09 – 1.86 (m, 6H).
37	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.08 (s, 1H), 8.26 – 8.11 (m, 3H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 4.4, 1.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 5.33 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.33 – 3.17 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 14.6, 6.4 Hz, 4H).

[0380]

38	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 13.9, 8.0 Hz, 2H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.47 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.06 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 2H).
39	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.11 (s, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 3H), 7.84 – 7.68 (m, 3H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.0 Hz, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.16 – 3.95 (m, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.38 – 3.12 (m, 6H), 2.40 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 6H), 1.25 (s, 3H).
40	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.91 (s, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.55 – 1.18 (m, 4H).
41	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.97 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.19 – 8.01 (m, 3H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.06 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.23 (m, 9H).
42	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.09 (s, 1H), 8.16 – 7.98 (m, 3H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 12.4, 8.1 Hz, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.17 – 3.90 (m, 9H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.05 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 3H).
43	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (td, <i>J</i> = 8.8, 7.9, 5.5 Hz, 3H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H).
44	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.95 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 3H), 7.87 – 7.71 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.37 – 3.22 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.46 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 24.4 Hz, 4H).

[0381]

45	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.01 (s, 2H), 8.19 – 8.03 (m, 6H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.24 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 5H), 1.28 (s, 10H).
46	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 19.8, 7.7 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.1 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.06 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.89 (t, <i>J</i> = 19.1 Hz, 5H).
47	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.64 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 3H), 1.65 – 1.46 (m, 2H).
48	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.06 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 7.89 – 7.70 (m, 4H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.05 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 40.4 Hz, 4H).
49	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 21.3, 9.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.04 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 4H).
50	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.33 (s, 4H), 3.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.49 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 6H), 2.04 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 7H), 1.85 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.26 (s, 1H).
51	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.25 – 7.99 (m, 3H), 7.82 – 7.65 (m, 3H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 5H).

[0382]

52	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 (s, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 3H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (brs, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.42 – 1.15 (m, 5H).
53	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.1 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.06 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.89 (t, <i>J</i> = 19.1 Hz, 5H).
54	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.16 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (t, <i>J</i> = 19.1 Hz, 5H).
55	LC/MS: 599.1
56	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.53 (s, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 19.8, 7.7 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.14 (m, 6H).
57	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 3H), 7.85 – 7.62 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58 – 2.39 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).
58	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 3H), 7.82 – 7.67 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.80 (m, 6H), 1.18 (s, 3H).
59	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.06 – 1.75 (m, 6H).

[0383]

60	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.87 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.37 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.6 Hz, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 1H).
61	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.11 – 7.96 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 2.09 – 1.76 (m, 6H).
62	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.11 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.79 (q, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.08 – 1.78 (m, 6H).
63	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.4 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.02 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H).
64	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.87 (dt, <i>J</i> = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.03 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.94 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.82 (dd, <i>J</i> = 9.9, 3.6 Hz, 1H).
65	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 5H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.04 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.98 – 1.74 (m, 8H).

[0384]

66	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, <i>J</i> = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.02 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.80 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H).
67	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.45 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 5H), 1.26 (s, 2H).
68	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.11 – 7.97 (m, 3H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.06 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 1.99 (dt, <i>J</i> = 25.9, 8.6 Hz, 5H), 1.86 – 1.69 (m, 1H).
69	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 2H), 8.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 12.2, 7.4 Hz, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.09 – 1.74 (m, 6H).
70	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, <i>J</i> = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.02 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.80 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H).
71	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 12.1, 9.2 Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 2H), 2.14 – 1.74 (m, 6H).
72	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (q, <i>J</i> = 9.8, 8.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.78 (m, 2H), 2.07 – 1.70 (m, 6H).

[0385]

73	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 13.7, 7.6 Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.51 (m, 8H).
74	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.04 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 23.1, 10.9 Hz, 3H).
75	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 3.59 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.03 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.81 (s, 1H).
76	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 13.0, 7.6 Hz, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.48 (tt, <i>J</i> = 7.3, 5.5 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.00 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 2.03 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.97 – 1.73 (m, 4H).
77	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.22 – 3.08 (m, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 2.11 – 1.87 (m, 6H).
78	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.83 (s, 1H), 8.14 – 7.95 (m, 4H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.48 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 3H), 1.47 – 1.20 (m, 4H).

[0386]

79	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.37 (s, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 13.0, 7.6 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 8.5, 7.0 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 2.47 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.27 (q, <i>J</i> = 9.9, 7.0 Hz, 4H).
80	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.47 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 1.43 (td, <i>J</i> = 12.6, 5.6 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).
81	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.84 – 7.74 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 3H), 1.18 (s, 1H), 0.87 (p, <i>J</i> = 8.4, 7.6 Hz, 2H).
82	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.15 – 7.87 (m, 4H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 27.0 Hz, 6H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.26 (s, 4H).
83	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.07 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H), 4.16 – 3.94 (m, 4H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 5H).
84	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.01 (s, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.84 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.7 Hz, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.51 – 1.33 (m, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H).

[0387]

85	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.95 (s, 1H), 8.16 – 8.00 (m, 5H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 4H), 2.41 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.21 (s, 2H).
86	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.91 (s, 1H), 8.13 – 7.86 (m, 4H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.37 – 3.19 (m, 4H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H).
87	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.91 (s, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 – 3.09 (m, 1H), 2.52 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.66 – 1.37 (m, 5H).
88	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.06 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.80 – 1.57 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 2H).
89	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.87 (s, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 3H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.51 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H).
90	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.44 (dt, <i>J</i> = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 2.21 – 1.97 (m, 6H).
91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.58 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 2H).

[0388]

92	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 4H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.57 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.40 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.16 – 1.93 (m, 6H).
93	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (q, <i>J</i> = 10.1, 8.5 Hz, 4H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.89 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.49 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.22 – 1.95 (m, 6H).
94	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 3H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.63 – 1.22 (m, 6H).
95	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 7.5, 1.7 Hz, 3H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.04 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 10.1, 3.1 Hz, 3H), 1.21 – 1.01 (m, 2H).
96	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 12.8, 8.0 Hz, 2H), 4.69 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 2.55 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.19 – 1.94 (m, 6H).
97	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 8H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.03 (td, <i>J</i> = 14.9, 12.7, 9.0 Hz, 6H).
98	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.28 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.4 Hz, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.03 (td, <i>J</i> = 14.6, 12.4, 8.1 Hz, 6H).

[0389]

99	LC/MS : 592.0
100	LC/MS : 582.1
101	LC/MS : 544.1
102	LC/MS : 592.0
103	LC/MS : 582.1
104	LC/MS : 544.1
105	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, <i>J</i> = 21.3, 9.5 Hz, 2H), 2.08 – 1.76 (m, 6H).
106	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.01 (s, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.45 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.46 – 1.24 (m, 5H).
107	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.00 – 8.96 (m, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 4H), 3.27 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.33 – 1.14 (m, 3H).
108	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.18 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09 – 3.99 (m, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (s, 2H).
109	¹ H NMR (300 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.67 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.16 – 1.74 (m, 6H).

[0390]

110	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.79 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.4, 2.5 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 3H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.07 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 3H), 1.35 – 1.17 (m, 2H).
111	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.59 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.91 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H).
112	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.07 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.58 (m, 3H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.48 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.13 – 1.88 (m, 6H).
113	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.26 – 8.13 (m, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.78 (q, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H).
114	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.53 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.20 – 1.95 (m, 6H).
115	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.20 – 1.87 (m, 6H).
116	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.37 (s, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.5 Hz, 2H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 6H).

[0391]

117	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 3H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 4H).
118	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.62 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 3H), 7.80 – 7.69 (m, 4H), 7.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 4H), 1.49 – 1.39 (m, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 3H).
119	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.60 (dt, <i>J</i> = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.6 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.04 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 21.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 1H).
120	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 2H).
121	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 2.86 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 1.91 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.1 Hz, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H).
122	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.8 Hz, 2H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.8 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H).

[0392]

123	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 4.18 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 4H).
124	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.7 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.25 (s, 4H).
125	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.69 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 3H), 2.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H).
126	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.67 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.49 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H).
127	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.10 (ddd, <i>J</i> = 6.7, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.24 (dt, <i>J</i> = 5.4, 1.9 Hz, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 38.6 Hz, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> = 19.5, 13.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 16.3, 13.8 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (td, <i>J</i> = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 2H).
128	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 2H).
129	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (q, <i>J</i> = 3.6, 2.6 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.76 – 7.64 (m, 3H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 44.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.41 (m, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.52 – 2.27 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H).

[0393]

130	¹ H NMR (300 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.34 – 3.18 (m, 5H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.26 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 1H).
131	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.45 (m, 3H), 3.32 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.30 (t, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 3H), 2.03 (t, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 3H), 1.46 – 1.30 (m, 3H), 1.28 – 1.10 (m, 1H), 1.00 – 0.79 (m, 3H).
132	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 4H), 1.79 – 1.65 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.06 – 0.78 (m, 4H).
133	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.25 (m, 4H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 6H), 1.45 – 1.23 (m, 5H).
134	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.10 (s, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 3H), 7.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 4.8, 12.4 Hz, 4H), 4.00 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 3H).
135	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 – 8.08 (m, 3H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 5H), 1.46 – 1.11 (m, 5H).

[0394]

136	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 3.2, 3.6 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.19 (m, 3H).
137	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 4H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.8Hz, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.91 (quintet, <i>J</i> =6.4Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.51 – 1.35 (m, 1H).
138	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.67 (s, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 3H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.54 – 1.49(m, 1H), 1.29 – 1.08 (m, 4H).
139	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.92 (s, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 3H), 7.80 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 4.30 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 2H), 3.30 – 3.12 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 4.66 – 1.58 (m, 2H), 1.45 – 1.21 (m, 7H).
140	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.27 (s, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.23 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 9H), 1.45 – 1.36 (m, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 3H).
141	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.4Hz, 2H), 3.51 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 4H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 5H), 1.27 – 1.13 (m, 8H).

[0395]

142	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 2.04 – 1.73 (m, 6H), 1.30 – 1.20 (m, 2H).
143	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.83 – 3.69 (m, 3H), 3.56 – 3.37 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.59 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.45 – 1.29 (m, 3H).
144	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 – 7.91 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.60 (m, 4H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.40 – 3.25 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 4H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.45 – 1.24 (m, 3H).
145	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.16 (s, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (br s, 2H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.33 – 1.16 (m, 5H).
146	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.50 – 3.31 (m, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 2H).
147	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 3H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.81 – 4.76 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 1.37 – 1.22 (m, 5H).
148	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.31 (br s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.38 – 3.27 (m, 5H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.26 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.04 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H).

[0396]

149	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) 8.13 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.03 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.25 (s, 1H).
150	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.39 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 9.2, 10.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 2.05 (quintet, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 3H), 1.55 – 1.34 (m, 2H).
151	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 3H), 7.82 – 7.77 (m, 3H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.04 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 5H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.07 (quintet, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H).
152	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.16 (s, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 3H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.05 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 3H).
153	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.09 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 3H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 3H).
154	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 3H), 1.31 – 1.20 (m, 2H).

[0397]

155	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.25 (m, 4H), 3.20 – 3.01 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 1.99 – 1.75 (m, 4H).
156	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) 9.14 (s, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 5H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 4.78 – 4.67 (m, 3H), 4.32(t, <i>J</i> = 7 Hz, 2H), 4.09(d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 3.70(t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.31(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.32 – 1.14 (m, 4H).
157	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.32 – 1.27 (m, 1H).
158	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.05 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.46 – 1.35 (m, 2H).
159	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 3H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 2H).
160	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.93 (s, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 3H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 1.0, 4.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.0, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.08 (quintet, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.42 – 1.26 (m, 3H).

[0398]

161	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 5.2, 8.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 9.6, 10.0 Hz, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 3H), 1.97 – 1.77 (m, 4H).
162	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.97 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.71 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.58 (td, <i>J</i> = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.28 – 1.13 (m, 3H).
163	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.77 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 5H), 2.97 – 2.81 (m, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.09 – 1.78 (m, 5H).
164	¹ H NMR (500 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 3H), 7.81 – 7.72 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.45 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 4H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.07 (quintet, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H).
165	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H).
166	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 – 7.76 (m, 4H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.11 – 1.89 (m, 3H).
167	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.96 (s, 1H), 8.12 – 7.96 (m, 3H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.35 – 3.33 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 3H), 1.77 – 1.59 (m, 5H) 1.53 (s, 9H).

[0399]

168	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.41 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.34 – 3.21 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.87 (quintet, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.58 (m, 4H), 1.54 – 1.43 (m, 1H).
169	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.07 (s, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 3H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 3H), 1.29 – 1.17 (m, 2H).

[0400]

[0401]

<실례 1> YAP-TEAD 결합 저해 효과 측정

[0402]

문헌 [*Cancers* 2018, 10(5), 140]에 기보고된 YAP-TEAD의 저해 정도를 측정할 수 있는 luciferase assay를

이용하여 YAP-TEAD의 시험관 내 결합 저해율을 측정하였다.

[0403] HEK293T cell은 American Type Culture Collection에서 구입하여 10% FBS, L-glutamine 및 peniciline / streptomycin을 포함하는 DMEM media에서 배양하였다. 이 HEK293T cell을 1×10^5 밀도로 24 well plate에 seed한 후 polyethyleneamine (10 μ g/mL)로 coating 하였다. 이 cell들을 TEAD luciferase reporter plasmid인 8XGTIIC-Luciferase (Addgene reference 34615)와 control β -galactosidase plasmid CMV- β -Gal를 lipofectamine 2000 reagent (Life Technologies, Inc.)를 이용하여 제조사의 매뉴얼에 따라 transfection 하였다. 이 후 본 발명의 화합물을 10 μ M 농도로 24시간 동안 처리 후 cell들을 Reporter lysis buffer (Promega, France)를 이용하여 lysis시킨 후 luciferase activity를 Mithras LB940 plate reader로 읽은 후 β -galactosidase로 normalize 하였다. 그 결과를 하기 표 3에 기재하였다.

[0404] [표 3]

화합물	Inhibition(%)	화합물	Inhibition(%)
3	63	75	93
13	50	76	87
15	81	78	53
16	77	79	71
17	78	80	77
20	65	83	92
21	59	84	83
22	78	106	99.2
24	61	117	85
25	61	118	84
26	100	119	68
28	81	122	68
29	87	123	54
30	56	131	78
34	87	133	59
35	56	134	62
36	54	136	80
39	66	137	87
42	68	138	79
43	50	139	98
48	58	145	53
49	51	149	59
50	63	151	57
55	50	152	77
56	63	153	55
58	65	155	66
59	87	156	64
60	67	158	61
64	76	159	84
66	59	160	53
68	81	161	88
69	94	162	74
71	91		

[0405] 상기 표 3의 결과로부터, 본 발명의 화합물들은 10 μ M 농도에서 50% 이상의 억제율을 나타냄을 알 수 있으며, 본 발명의 화합물들의 구조적 특징으로 인해 YAP-TEAD의 결합의 저해에 의한 TEAD-dependent transcription을

[0406]

효과적으로 저해할 수 있음을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 TEAD-dependent transcription의 주요 타겟 gene중 발암과정에 중요한 역할을 하는 *cyr61*, *CTGF*, 및 *PD-L1*등의 발현을 억제하여 항암활성을 나타낼 수 있다.

[0407] <실험예 2> MTT assay를 통한 항암 활성 측정

[0408] 시중에서 구입 가능한 대장암 셀 라인(cell line)인 HT-29를 trypsin-EDTA 처리하여 배양한 후에 96 well plate에 씨딩하였다. 24시간 항온처리한 후에, 각 세포들은 최종 농도가 0~2 μM 이 되도록 후보 화합물(본 발명의 화합물)로 처리되었다. 처리된 세포들은 추가적으로 72시간 동안 배양되었으며, 세포 생존력(cell viability)을 ATP detection method (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega)로 측정하였다.

[0409] 본 발명에 따른 화합물들의 항암 효과를 확인하기 위하여 상기의 방법으로 대장암세포주인 HT29 cell에 대한 증식 분석(proliferation assay)를 시행하였고 그결과인 IC_{50} 값을 하기 표 4에 기재하였다.

[0410] [표 4]

화합물	Proliferation Assay (IC_{50} , μM)	화합물	Proliferation Assay (IC_{50} , μM)
5	7.1	58	10.2
6	7.29	59	7.6
9	25.28	60	12.5
12	30.71	61	5.6
15	2.99	64	24.7
16	4.24	65	17.5
17	6.91	66	8.7
18	26.39	68	10.9
20	32.3	69	16.8
21	34.2	75	16.8
29	12.2	78	30.1
30	22	79	14
34	13.3	80	5.6
38	2.2	81	45.4
39	20.3	82	30.6
42	44.5	83	19.4
43	35	84	8.2
45	40.4	117	12
47	29.2	118	2.9
56	9.8	122	6.5

[0411]

[0412] 상기 표 4의 결과로부터, 본 발명의 화합물들은 45.4 μM 이하, 구체적으로 2.2 내지 45.4 μM 의 IC_{50} 값을 나타내었으며, 본 발명의 화합물들은 YAP-TEAD의 결합 저해를 통하여 대장암 세포주인 HT29 cell의 세포증식을 억제함을 확인하였다.

[0413] <실험예 3> AOM/DSS orthotopic syngenic mouse model을 이용한 항암활성평가 실험

[0414] 대장에서 면역이 살아있는 상태에서의 항암효과를 측정하기위해 기존에 알려진 AOM/DSS 모델을 이용하여 항암활성을 측정하였다(*J. Vis. Exp. (67), e4100 10.3791/4100, Cell Death & Dis. 2018, 9, 153.*).

[0415] B6 mouse를 1주일간 동물실에서 적응시킨 후 AOM (azoxymethane)주사를 10 mg per Kg기준으로 복강주사하였다. 1주일후 2.5% DSS(dextran sulfate sodium) 수용액을 1주일간 급수한 후 2주일간 신선한 물로 대체급수한기를 3회 반복하여 대장암을 유발시켰다. 대장암 유발 후 본 발명의 YAP-TEAD저해 화합물 17을 50mg per Kg기준으로 주 5회씩 3주간 복강주사하였다. 투약기간 종료 후에 외과적으로 장조직을 적출하여 장 조직 내에서의 암 조직

의 개수 및 크기를 측정하여 정량분석하였으며, 그 결과를 도 1 내지 도 3에 도시하였다.

[0416] 본 발명의 화합물의 투여에 따른 종양 크기 및 개수를 관찰한 결과를 도 1에 도시하였으며, 이로부터 본 발명의 화합물 투여시 종양 크기의 증가 정도가 투여하지 않은 경우에 비해 크기 및 개수가 현저하게 감소됨을 확인하였다. 또한, 상기 실험 중 전 개체에서 정상적인 체중 증가가 관찰되었으며, 실험 후 부검결과 각 조직 및 장기에서 특이사항이 관찰되지 않았다.

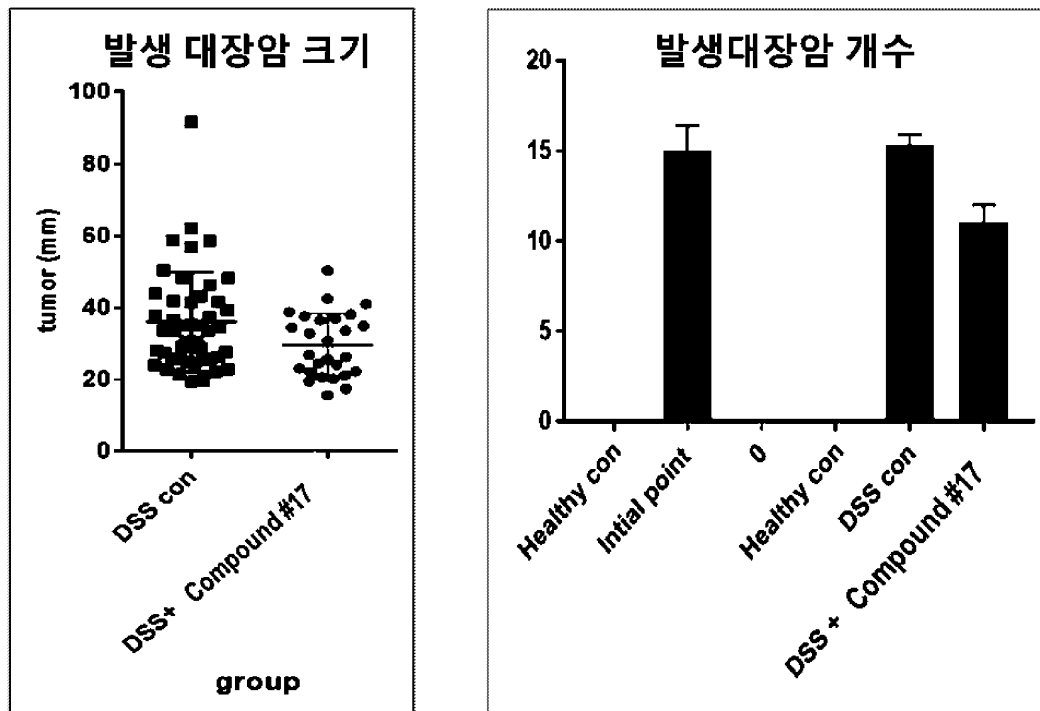
[0417] 또한, 본 발명의 화합물의 잠재적인 독성을 확인하기 위하여 약물처리 전구간 체중을 측정하였고 그 결과를 도 2에 도시하였으며, DSS를 처리하지 않은 그룹에 비하여 DSS만을 처리한 그룹의 체중은 감소하였으나, 본 발명의 화합물의 투여에 의한 특별한 추가적인 체중감소는 관찰되지 않았다.

[0418] 또한, 암 조직에서의 면역억제에 중요한 역할을 하는 Treg 세포의 비율을 확인하기 위하여 FACS분석을 하였다. 방법은 장 조직 내 암 조직을 절개한 후 collagenase를 활용하여 single cell로 만든후 CD4, Fop3 표지에 대한 항체 염색을 실시한 후 FACS분석을 하였으며, 그 결과를 도 3에 도시하였다.

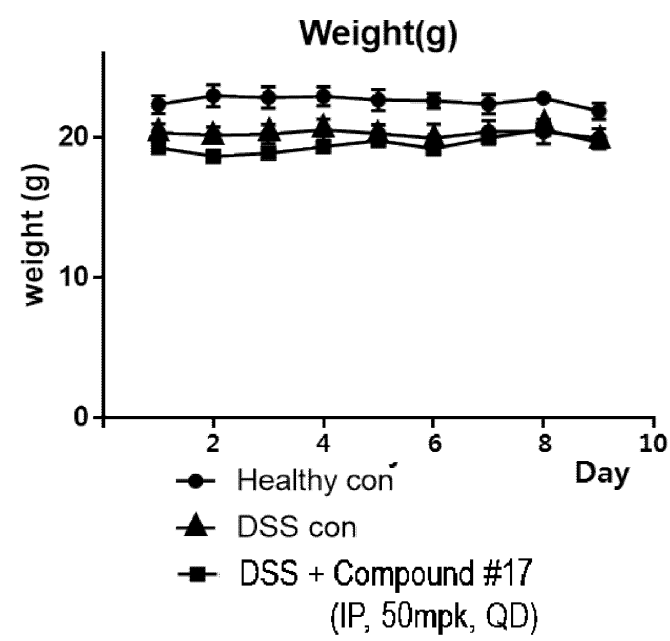
[0419] Tumor microenvironment에서 면역억제에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 Treg 세포가 AOM/DSS 유발 대장암 조직에서 크게 증가한다. 그러나, 본 발명의 화합물 17을 복강으로 3주간 투여한 군에서는 Treg 세포가 감소함을 확인할 수 있었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 대장암 발암과정에서 Treg의 과발현에 의한 면역억제를 감소시켜 면역항암활성을 증가시킬 수 있었다.

도면

도면1



도면2



도면3

