



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0161077  
(43) 공개일자 2022년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 209/92 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 209/92 (2013.01)  
A61K 31/403 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-0069519  
(22) 출원일자 2021년05월28일  
심사청구일자 없음

(71) 출원인  
삼진제약주식회사  
서울특별시 마포구 와우산로 121 (서교동)  
(72) 발명자  
기민효  
경기도 성남시 분당구 발이봉남로12번길 15(수내동)  
권호석  
경기도 수원시 권선구 권중로 158, 401동 705호(권선동, 벽산아파트)  
(74) 대리인  
안소영

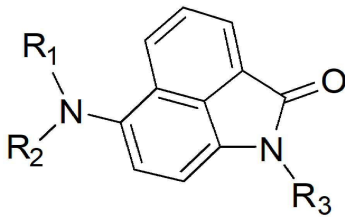
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 신규한 벤조인돌론 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물

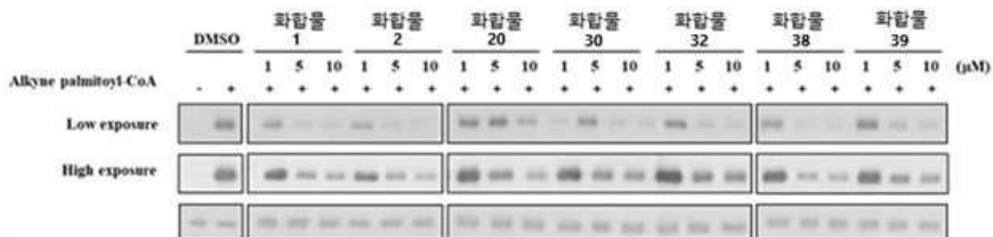
(57) 요약

본 발명은 화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[화학식 1]



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**이장현**

경기도 용인시 수지구 신수로 767, B동 2735호(동천동)

**박수진**

경기도 성남시 중원구 도촌로7번길 3-13, 301호(도촌동)

**현주영**

경기도 광주시 오포읍 신현로 12-37, 103동 1103호(오포 e-편한세상)

**엄지현**

경기도 성남시 분당구 판교로 393, 213동 1102호(삼평동, 붓들마을2단지이지더원아파트)

**이도형**

경기도 용인시 기흥구 강남동로 10, 817호(구갈동)

**박승희**

서울특별시 송파구 올림픽로 135, 204동 1903호(잠실동, 리센츠)

**김리경**

경기도 성남시 분당구 별말로39번길 8-3, 402호(야탑동)

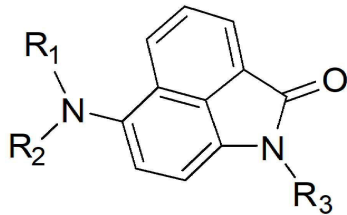
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 각각에서, R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 -SO<sub>2</sub>-(C<sub>2-6</sub>알케닐)이고, R<sub>2</sub>는 H 또는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub> 이거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하고,

\*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>- 또는 \*-C(=O)-이고,

R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬이고,

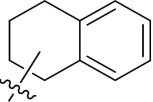
R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 형성하는 고리는 적어도 1 이상의 N을 포함하는 4원 내지 8원의 헤테로사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로사이클로알킬의 H는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>로 치환될 수 있고,

R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 할로겐, C<sub>1-3</sub>알킬, -COOH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-OH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (이때, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타냄) 또는 -S-(C<sub>1-3</sub>알킬)로 치환될 수 있고,

R<sub>3</sub>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 \*-L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

\*-L<sub>2</sub>-는 단결합 또는 \*-C<sub>1-6</sub>알킬렌-이고,

R<sub>b</sub>는 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-6</sub>사이클로알케닐, C<sub>4-12</sub>바이사이클로알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, N 또는 O를 포함하는

5-6원 헤테로사이클로알킬, , CN, COOH 또는 CF<sub>3</sub>이되,

R<sub>b</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 페녹시, 할로겐 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있고,

L<sub>1</sub>이 C(=O) 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 경우, R<sub>3</sub>는 H 또는 -L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

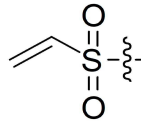
R<sub>3</sub>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하거나, R<sub>2</sub>의 R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>이고,

할로겐은 F, Cl, Br 또는 I이며,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 동시에 H는 아니다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  
 상기 화학식 1에서,



R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 이고,

R<sub>2</sub>는 H 또는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub>이거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하고,

\*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>- 또는 \*-C(=O)-이고,

R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬이고,

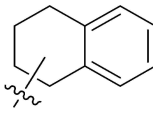
R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 F, C<sub>1-3</sub>알킬, -COOH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-OH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (이때, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타냄) 또는 -S-(C<sub>1-3</sub>알킬)로 치환될 수 있고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 형성하는 고리는 피페라진일이고, 이때 상기 피페라진일의 H는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>로 치환될 수 있고,

R<sub>3</sub>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 \*-L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

\*-L<sub>2</sub>-는 단결합 또는 \*-C<sub>1-6</sub>알킬렌-이고,

R<sub>b</sub>는 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-6</sub>사이클로알케닐, C<sub>4-12</sub>바이사이클로알킬, 페닐, 바이페닐, 테트라하이드로



푸란일, 테트라하이드로피란일, 피롤리딘일, , CN, COOH 또는 CF<sub>3</sub>이되,

R<sub>b</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 페녹시, F, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있고,

L<sub>1</sub>이 C(=O) 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 경우, R<sub>3</sub>는 H 또는 -L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

R<sub>3</sub>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하거나, 또는 R<sub>2</sub>의 R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 동시에 H가 아닌,

화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

**청구항 3**

제1항에 있어서,  
 상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub>은 H이고,

R<sub>2</sub>는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub>이고,

\*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>- 또는 \*-C(=O)-이고, R<sub>a</sub>는 -CH=CH<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬로 치환

될 수 있고,

$R_3$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $*-L_2-R_b$ 이고,  $*-L_2-$ 는 단결합 또는  $*-C_{1-6}$ 알킬렌-이고,

$*-L_1-$ 이  $*-S(=O)_2-$ 인 경우,  $R_b$ 는 페닐 또는 바이페닐이되, 페닐 또는 바이페닐의 1개 이상의 H는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, F, Cl, Br 또는  $CF_3$ 로 치환될 수 있고,

$*-L_1-$ 이  $*-C(=O)-$ 인 경우,  $R_b$ 는  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬,  $C_{5-6}$ 사이클로알케닐,  $C_{4-12}$ 바이사이클로알킬, 페닐, 바이페닐 또는  $CF_3$ 이되,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬 또는 페닐의 1개 이상의 H는 F, Cl, Br 또는  $CF_3$ 로 치환될 수 있는 것인,

화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

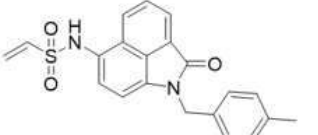
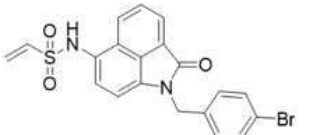
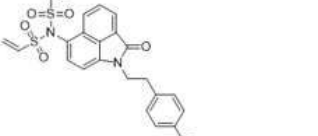
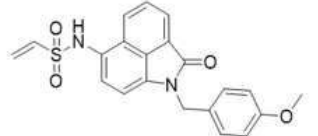
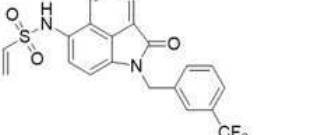
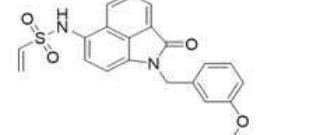
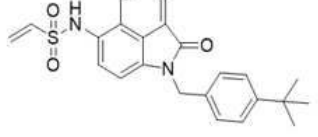
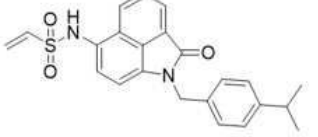
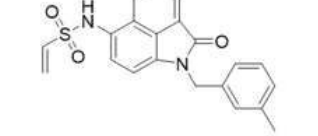
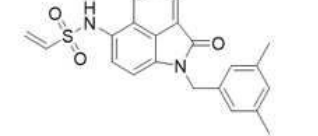
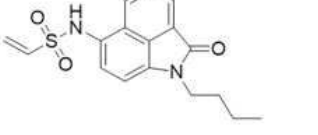
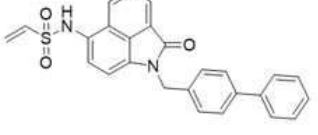
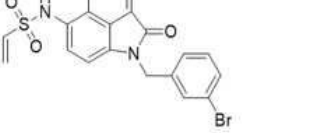
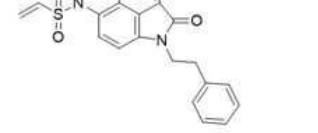
#### 청구항 4

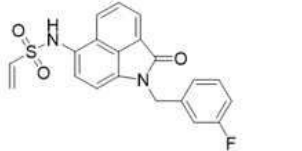
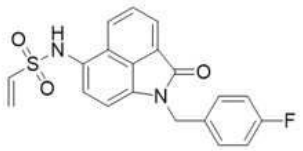
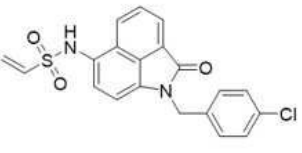
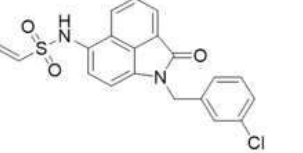
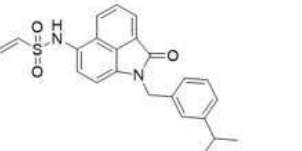
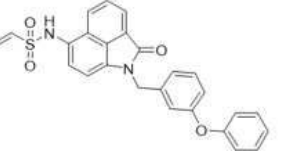
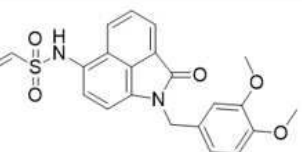
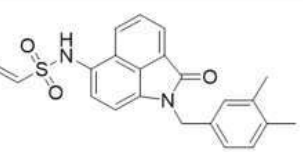
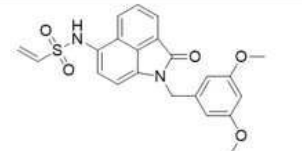
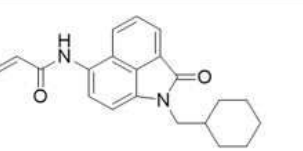
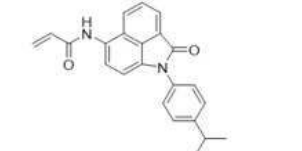
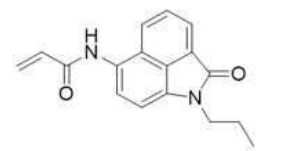
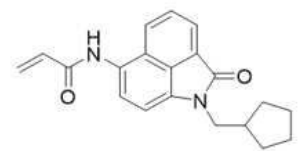
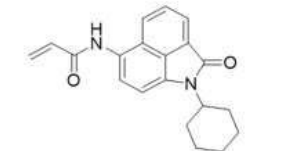
제1항에 있어서,

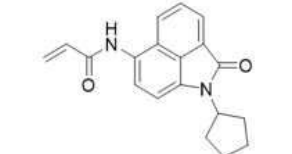
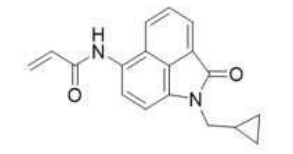
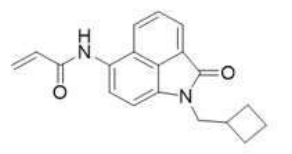
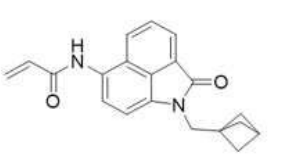
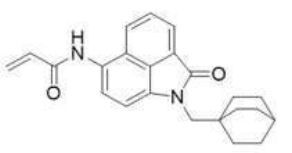
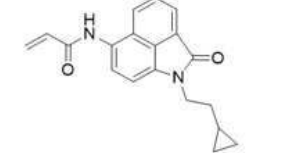
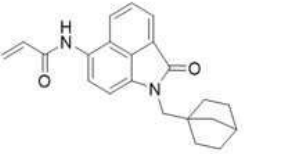
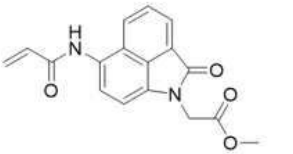
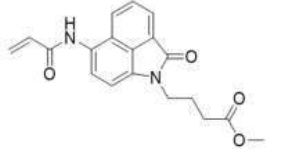
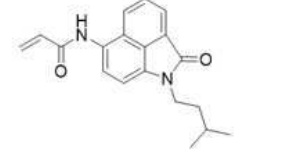
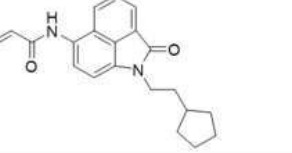
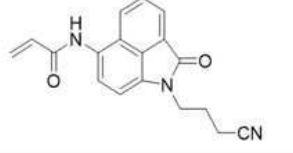
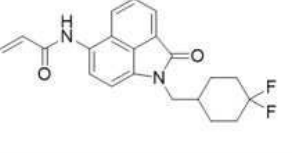
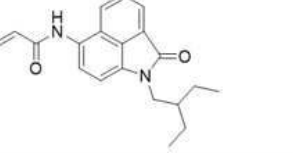
상기 화학식 1로 나타내는 화합물은 하기 표에 나타난 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인,

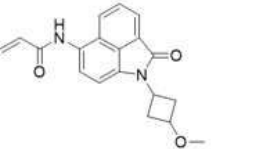
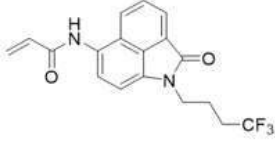
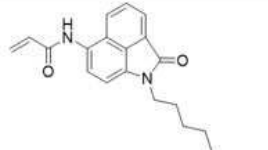
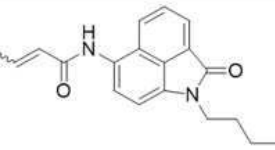
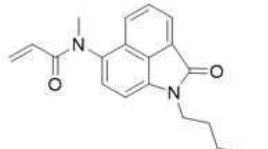
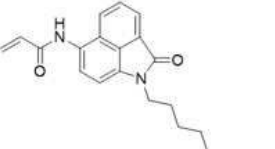
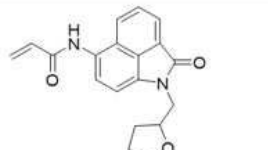
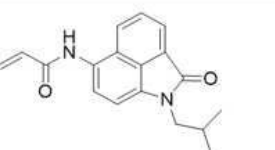
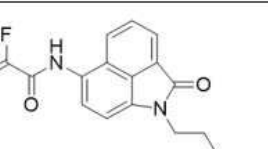
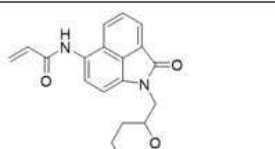
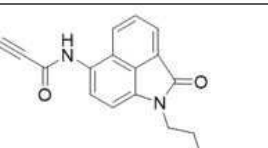
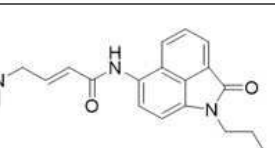
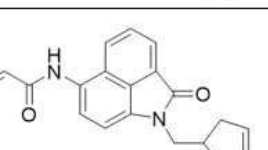
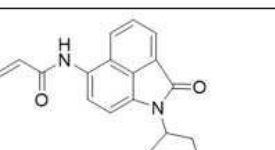
화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물:

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87			

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 히포 신호전달체계(Hippo signaling pathway)는 인체에서 정상 세포의 증식 및 피부, 근육, 폐, 간 등의 조직 및 장기들의 성장과 크기 등을 조절하는 주요 신호전달체계이다. 히포 신호전달체계는 정상 세포 또는 조직에서 종양억제인자(tumor suppressor)로 알려져 있지만, 종양과 같은 질병에 관여하는 것으로 보고됨으로써 히포 신호전달체계가 암 발생과 성장에 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다.

[0004] 또한 히포 신호전달체계는 Wnt, EGFR 또는 TGF-beta 신호전달체계 등과 같이 기존에 알려진 종양에 관여하는 다른 신호전달체계들과도 상호작용(cross talk)하여, 인체 내 다양한 암종들에 있어서 히포 신호전달체계가 관여할 수 있다는 것이 보고되고 있다.

[0005] 히포 신호전달체계는 MST-1/2, LATS-1/2로 구성된 키나아제 캐스케이드(cascade)로부터 시작되어 전사활성 인자인 YAP 또는 TAZ 단백질을 인산화시켜 활성화된다.

[0006] 히포 신호전달체계가 활성화되어 있지 않으면, YAP 단백질은 인산화되지 않아 세포질에서 핵 내로 이동하게 되며, 핵 내에 존재하는 TEA 도메인(TEAD) 단백질들(TEAD1,2,3,4)과 결합하여 CTGF, Cyr61, FGF 1 등과 같이 세포의 증식에 관여하는 유전자들의 전사인자로 작용하여 이들의 발현을 유도한다. 반대로 히포 신호전달체계가 활성화되면, YAP 단백질이 인산화되고 인산화된 YAP 단백질은 세포질 내에서 유비퀴틴화되어 프로테아좀(proteasome)에서 분해되거나, 종양억제인자인 VGLL4 단백질과 결합하여 핵 내로 이동하지 못하게 되므로, 결과적으로 TEAD 단백질들과 결합하지 못하게 되어 세포 성장에 관여하는 유전자들의 발현이 억제된다.

[0007] 최근 보고에 의하면 다양한 종양과 같이 비정상적인 세포 증식을 일으키는 원인이, 히포 신호전달체계에 작용하는 관련 유전자들의 비정상적 발현으로 인해 히포 신호전달체계가 정상적으로 조절되지 않음에 있는 것으로 밝혀지고 있다 (Cell 2011 Nov 11; 147(4): 759-72, Folia Histochem Cytobiol. 2015; 53(2):105-19). 특히, 예후가 좋지 않은 중피종(mesothelioma) 환자들에서 NF-2 단백질에 대한 유전적 변이에 의해 히포 신호전달체계의 활성화가 50% 정도 저해되는 것으로 보고되었다 (Transl Lung Cancer Res. 2014; 3: 75-83, Cancer Res. 1995; 55: 1227-31).

[0008] 히포 신호전달체계가 비정상적으로 조절되어 세포 증식에 관여하는 유전자들의 과발현을 억제하기 위해서는 세포 핵내에서 YAP 단백질과 TEAD 단백질들의 결합을 억제하는 것이 유일한 방법으로 알려져 있다. 이는, 히포 신호전달경로의 상위 단백질들인 MST-1/2 키나아제와 LATS-1/2 키나아제는 YAP 단백질을 인산화시켜 핵 내로의 이동을 억제하기 때문에, 이 키나아제들의 기능을 억제한다면 오히려 YAP 단백질의 인산화가 이루어지지 않아 YAP 단백질들이 핵 내로 이동 후 TEAD 단백질들과 결합하여 유전자들의 과발현을 더욱 촉진시킬 수 있기 때문이다. 그리고 YAP 단백질들은 특정한 3차 구조가 없는 매우 유연한 구조를 지닌 단백질이기 때문에 치료 물질의 타겟이 되기 어려운 점이 있어 이러한 이유로 현재 TEAD 단백질들이 히포신호전달체계를 억제할 수 있는 유일한 타겟이 되고 있다. 뿐만 아니라, 최근 연구에 따르면 TEAD 단백질의 S-팔미토일화 자체가 TEAD 단백질의 안정성과 기능에 매우 필수적인 요소로 밝혀졌다 (Cell Rep. 2020 Jun 23;31(12):107809.).

[0009] 이에 따라, TEAD 단백질들과 결합함으로써 YAP 단백질과 TEAD 단백질들간의 결합을 방해하거나 또는 TEAD 단백질들의 기능을 저해하기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있다.

[0010] TEAD1,2,3,4로 구성된 TEAD 단백질들은 서로 간의 아미노산 구성의 유사성이 70% 정도로 매우 높다. TEAD 단백질들은 모두 특정 시스테인기에 팔미테이트라는 지방산이 결합하여 팔미토일화라는 단백질 번역 후 변경 과정을 거치게 된다. 이러한 과정은 TEAD 단백질의 구조적 안정성을 향상시켜주거나, YAP 또는 TAZ 단백질들과의 결합을 촉진하여 유전자들을 발현시키는데 필요하다고 알려져 있다 (Chan, P. et al. Nat. Chem. Biol. (2016) 12: 282-289; Noland, C. L. et al. Structure (2016) 24: 179-186; Mesrouze, Y. et al. Protein Sci. (2017) 26: 2399-2409.)

- [0011] 최근 TEAD 단백질들과 결합하는 YAP 단백질의 일부 부위를 모방한 펩타이드들이 연구되었지만, 이러한 펩타이드 물질들은 in vitro 실험상에서는 TEAD 단백질들과 강력한 결합력을 보임에도 불구하고 (Furet, P. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2019) 29: 2316-2319), 부족한 세포 내 투과율과 생체 내 불안정성 때문에 실질적인 치료제 개발로 진전되지 못하였다. 이러한 펩타이드의 문제점들을 해결하기 위해 세포 내 투과율과 안정성이 뛰어나고, YAP 단백질이 TEAD 단백질들과 상호작용하는 인터페이스(interface)에 결합하는 저분자 화합물을 개발하려는 시도들도 있었으나 (Zhou, W. et al. Anal. Biochem. (2019) 586: 113413), 이러한 저분자 화합물들은 미약한 YAP-TEAD 저해 효능 때문에 히포 신호전달체계 억제 치료 물질로 개발되지 못하였다.
- [0012] 현재까지의 연구결과들을 보면, TEAD 단백질에서 YAP 단백질과 직접적으로 결합하는 인터페이스를 저해하는 기존의 치료물질들을 개발하기 매우 어려운 것을 볼 수 있다. 이 난관을 해결하기 위해 최근에는 TEAD 단백질에서 팔미토일화 과정의 중요성이 부각되었고, 팔미테이트 지방산이 탄소 16개의 저분자 화합물인 점, 그리고 팔미토일화 사이트가 모든 TEAD 단백질들에서 굉장히 유사하다는 점이 알려지면서 TEAD 단백질의 팔미토일화 사이트에 결합하는 저분자 화합물을 개발하는 전략이 보고되고 있다.
- [0013] 플루페나믹산(flufenamic acid)을 포함한 다양한 저분자 화합물들이 TEAD의 팔미토일화를 억제할 수 있다는 것이 알려지고 있으며 (Pobbati, A. V. et al. Structure (2015) 23: 2076-2086), 이런 저분자 화합물들이 TEAD의 팔미토일화를 억제함으로써 암세포의 증식을 억제하여 앞서 언급한 기존 물질들보다 강력한 효능을 나타낼 수 있음이 보고되고 있다. (Holden, J. K. et al. Cell Rep. (2020) 31: 107809; Kaneda, A. et al. Am. J. Cancer Res. (2020) 10: 4399-4415.)
- [0014] 결론적으로 히포 신호전달체계는 암과 같이 과다 세포증식이 원인이 되는 질병에 중요하게 관여하는 신호전달체계이다. 히포 신호전달체계에 의한 유전자 과발현을 억제하기 위해서는 신호전달체계 최하단에 위치한 TEAD 단백질들이 유일한 치료 타겟으로 제시되고 있다. 이에 따라 최근 TEAD 단백질들의 팔미토일화를 억제하여 히포 신호전달체계에 의한 유전자 과발현을 저해하는 저분자 화합물들이 개발되고 있다.
- [0015] 본 발명은 지금까지 보고된 TEAD 팔미토일화 억제 물질들과는 구조적으로 완전히 다르면서 팔미토일화를 억제하는 신규 TEAD 저해 물질을 제시하며, 본 발명의 목적은 이 신규 물질을 이용해 항암제 등과 같이 히포 신호전달체계가 관여하는 질병들의 치료제를 개발하는 것이다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

- [0017] (비특허문헌 0001) Cell 2011 Nov 11; 147(4):759-72
- (비특허문헌 0002) Folia Histochem Cytobiol. 2015; 53(2):105-119
- (비특허문헌 0003) Transl Lung Cancer Res. 2014; 3: 75-83
- (비특허문헌 0004) Cancer Res. 1995; 55: 1227-31
- (비특허문헌 0005) Cell Rep. 2020 Jun 23; 31(12):107809
- (비특허문헌 0006) Chan, P. et al. Nat. Chem. Biol. (2016) 12: 282-289
- (비특허문헌 0007) Noland, C. L. et al. Structure (2016) 24: 179-186
- (비특허문헌 0008) Mesrouze, Y. et al. Protein Sci. (2017) 26: 2399-2409

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0018] 본 발명의 일 목적은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 목적은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수

화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 또 다른 목적은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는, 암의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0021] 즉, 세포의 발생, 성장에 매우 중요한 신호체계 중 하나인 히포 시그널링의 신호전달체계의 최하위에 위치하여 세포의 발생 및 성장에 관여하는 유전자들의 발현을 조절하는 스위치 역할을 하는 TEAD 단백질에 결합함으로써 단백질의 기능을 저해하고 유전자들의 발현을 억제하여 세포의 과다 증식으로 유발되는, 암의 예방 또는 치료를 위한, 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

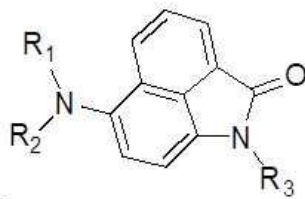
**과제의 해결 수단**

[0023] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합은 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기의 구체적인 서술에 의해 본 발명 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

**[0024] 화학식 1로 나타내는 화합물**

[0025] 본 발명의 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물에서, 벤조인돌론 화합물은 하기 화학식 1로 나타낸다.

[0026] [화학식 1]



[0027]

[0028] 상기 화학식 1에서,

[0029] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 각각에서, R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 -SO<sub>2</sub>-(C<sub>2-6</sub>알케닐)이고, R<sub>2</sub>는 H 또는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub> 이거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하고,

[0030] \*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>-, 또는 \*-C(=O)-이고,

[0031] R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬이고,

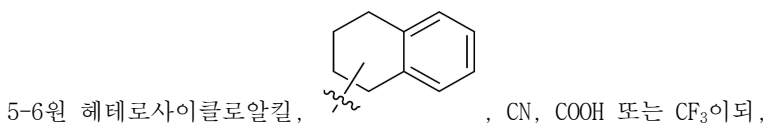
[0032] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 형성하는 고리는 적어도 1 이상의 N을 포함하는 4원 내지 8원의 헤테로사이클로알킬이고, 이때 상기 헤테로사이클로알킬의 H는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub> 로 치환될 수 있고,

[0033] R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 할로젠, C<sub>1-3</sub>알킬, -COOH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-OH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (이때, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타냄) 또는 -S-(C<sub>1-3</sub>알킬)로 치환될 수 있고,

[0034] R<sub>3</sub>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 \*-L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

[0035] \*-L<sub>2</sub>-는 단결합 또는 \*-C<sub>1-6</sub>알킬렌-이고,

[0036] R<sub>b</sub>는 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-6</sub>사이클로알케닐, C<sub>4-12</sub>바이사이클로알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, N 또는 O를 포함하는



[0037] R<sub>b</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 페녹시, 할로젠 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있고,

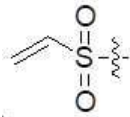
[0038] L<sub>1</sub>이 C(=O) 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 경우, R<sub>3</sub>는 H 또는 -L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

[0039] R<sub>3</sub>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하거나, R<sub>2</sub>의 R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>이고,

[0040] 할로겐은 F, Cl, Br 또는 I이며,

[0041] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 동시에 H는 아니다.

[0042] 일 실시예에서, 상기 화학식 1에서,



[0043] R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 이고,

[0044] R<sub>2</sub>는 H 또는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub>이거나, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하고,

[0045] \*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>- 또는 \*-C(=O)-이고,

[0046] R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬이고,

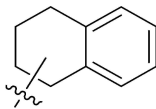
[0047] R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 F, C<sub>1-3</sub>알킬, -COOH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-OH, -C<sub>1-3</sub>알킬렌-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (이때, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬을 나타냄) 또는 -S-(C<sub>1-3</sub>알킬)로 치환될 수 있고,

[0048] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 형성하는 고리는 피페라진일이고, 이때 상기 피페라진일의 H는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub> 로 치환될 수 있고,

[0049] R<sub>3</sub>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 \*-L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

[0050] \*-L<sub>2</sub>-는 단결합 또는 \*-C<sub>1-6</sub>알킬렌-이고,

[0051] R<sub>b</sub>는 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-6</sub>사이클로알케닐, C<sub>4-12</sub>바이사이클로알킬, 페닐, 바이페닐, 테트라하이드로



푸란일, 테트라하이드로피란일, 피롤리딘일, , CN, COOH 또는 CF<sub>3</sub>이되,

[0052] R<sub>b</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 페녹시, F, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있고,

[0053] L<sub>1</sub>이 C(=O) 또는 S(=O)<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬인 경우, R<sub>3</sub>는 H 또는 -L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고,

[0054] R<sub>3</sub>이 C<sub>1-6</sub>알킬인 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 서로 연결되어 N과 함께 고리를 형성하거나, 또는 R<sub>2</sub>의 R<sub>a</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬-CN, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, 또는 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>이고,

[0055] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 동시에 H가 아니다.

[0056] 일 실시예에서, 상기 화학식 1에서,

[0057] R<sub>1</sub>은 H이고,

[0058] R<sub>2</sub>는 \*-L<sub>1</sub>-R<sub>a</sub>이고,

[0059] \*-L<sub>1</sub>-은 \*-S(=O)<sub>2</sub>- 또는 \*-C(=O)-이고, R<sub>a</sub>는 -CH=CH<sub>2</sub>이고, R<sub>a</sub>의 1개 이상의 H는 각각 독립적으로 C<sub>1-3</sub>알킬로 치환될 수 있고,

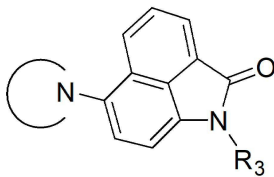
[0060] R<sub>3</sub>는 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 \*-L<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>이고, \*-L<sub>2</sub>-는 단결합 또는 \*-C<sub>1-6</sub>알킬렌-이고,

[0061] \*-L<sub>1</sub>-이 \*-S(=O)<sub>2</sub>-인 경우, R<sub>b</sub>는 페닐 또는 바이페닐이되, 페닐 또는 바이페닐의 1개 이상의 H는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, F, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있고,

[0062] \*-L<sub>1</sub>-이 \*-C(=O)-인 경우, R<sub>b</sub>는 C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-6</sub>사이클로알케닐, C<sub>4-12</sub>바이사이클로알킬, 페닐, 바이페닐 또는 CF<sub>3</sub>이되, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬 또는 페닐의 1개 이상의 H는 F, Cl, Br 또는 CF<sub>3</sub>로 치환될 수 있다.

[0064] 일 실시예에서, 상기 화학식 1에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 연결되어 N과 함께 고리를 형성하는 치환기를 포함하는 화합물은 하기 화학식 1a로 나타낼 수 있다.

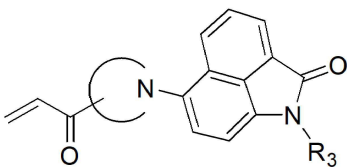
[0065] [화학식 1a]



[0066] 상기 화학식 1a에서 R<sub>3</sub>는 화학식 1에 정의된 바와 동일하며,

[0068] 상기 는 적어도 1 이상의 N을 포함하는 4원 내지 8원의 헤테로사이클로알킬로, 보다 구체적으로 2개의 N을 포함하는 4원 내지 8원의 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 예를 들어, 는 피페라진일을 포함할 수 있다. 상기 의 H가 -C(=O)-CH=CH<sub>2</sub>로 치환되는 경우 하기 화학식 1b와 같이 나타낼 수 있다.

[0069] [화학식 1b]



[0070] 이 때 상기 화학식 1b에서의 R<sub>3</sub>는 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

[0072] 본 발명에서, 작용기의 "C<sub>x</sub>"의 표시에서 x는 탄소(C)의 개수를 나타내고, C<sub>x-y</sub>는 탄소 수 x 이상 y 이하의 정수를 의미하는 것으로 한다.

[0073] 본 발명에서, 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 부분을 나타낸다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 가에 따르며, 치환에 의해 안정한 화합물 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자연적으로 변형되지 않는 화합물을 유도한다는 암묵적 조건을 포함하는 것으로 정의한다.

[0074] 본 발명에서, "단결합"은 인접하는 원자 또는 원자단거리 직접 결합하고 있는 경우를 의미한다.

[0075] 본 발명에서, "알킬"은 다른 언급이 없으면 선형(또는 직쇄형, linear) 포화탄화수소기 또는 분지형(또는 측쇄형, branched) 포화탄화수소기를 의미하는 것으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 n-헵틸 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.

[0076] 본 발명에서 "알킬렌"은 다른 언급이 없으면 상기와 같이 정의된 알킬로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는

것이다.

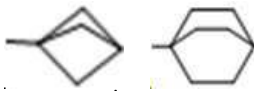
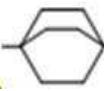

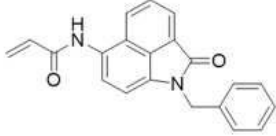
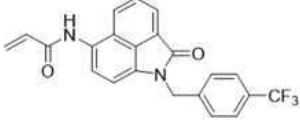
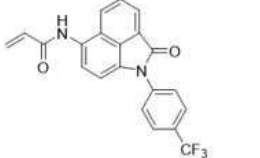
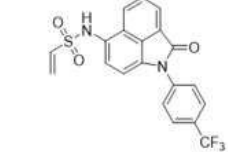
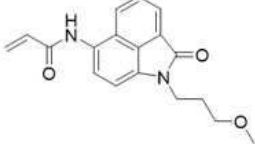
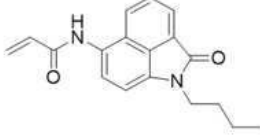
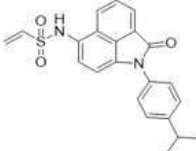
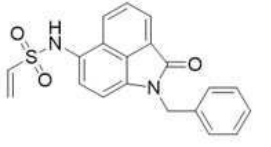
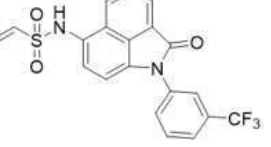
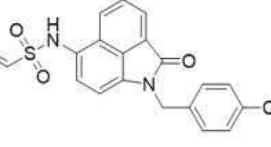
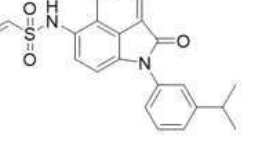
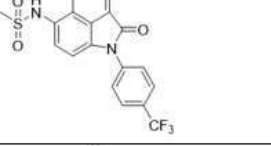
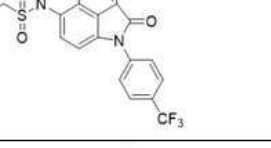
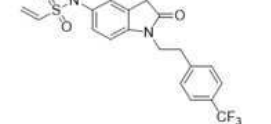
- [0077] 본 발명에서 "알케닐"은 다른 언급이 없으면 탄소 사이의 적어도 1개의 이중결합을 포함하는 불포화탄화수소기를 의미하는 것이다.
- [0078] 본 발명에서 "알키닐"은 다른 언급이 없으면 탄소 사이의 적어도 1개의 삼중결합을 포함하는 불포화탄화수소기를 의미하는 것이다.
- [0079] 본 발명에서 "할로젠"은 다른 언급이 없으면 F, Cl, Br 또는 I를 의미하는 것이다.
- [0080] 본 발명에서 "아릴"은 다른 언급이 없으면 일환 방향족 또는 다환 방향족을 포함하는 것으로, 페닐, 바이페닐 및 나프탈렌일 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0081] 본 발명에서 "헤테로아릴"은 상기 아릴기에서 적어도 1개 이상의 탄소원자가 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로 치환된 일환 또는 다환의 헤테로 고리를 의미하는 것이다. 헤테로아릴은 피리딘일, 티오펜일, 트리아졸일, 테트라졸일, 벤조티아졸일, 벤조티오펜일, 퀴놀린일, 인돌일, 이소인돌일, 벤조퓨란일, 벤조피롤일, 퓨란일, 피롤일, 티아졸일, 이소티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 이소퀴놀린일, 벤조옥사졸일, 벤조이미다졸일, 디하이드로벤조티오펜일, 퓨린일, 인돌리진일 및 크로멘일 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0082] 본 발명에서 "사이클로알킬"은 고리를 포함하는 3 이상의 명시된 탄소원자를 갖는 포화탄화수소 고리를 의미하며 포화탄화수소 고리는 일환 및 다환 고리 구조를 모두 포함하는 의미이며, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0083] 본 발명에서 "바이사이클로알킬"은 고리를 포함하는 3 이상의 명시된 탄소원자를 일반적으로 갖는 포화탄화수소 고리가 2개 이상의 고리가 한쌍 이상의 탄소원자를 공유하고 있는 고리 구조를 의미하며  ,  및  로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0084] 본 발명에서 "사이클로알켄일"은 사이클로알킬 고리 정점 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 지닌 구조를 의미하며, 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일 및 사이클로옥텐일 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0085] 본 발명에서, "헤테로사이클로알킬"은 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 일환 및 다환의 헤테로 고리 또는 2개 이상의 고리가 한쌍 이상의 탄소원자를 공유하고 있는 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 옥시란일, 옥세탄일, 모포린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로피란일 및 테트라하이드로티오피란일 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.
- [0086] 본 발명에 따른 화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물은 하기 표 1에 나타낸 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물일 수 있다:

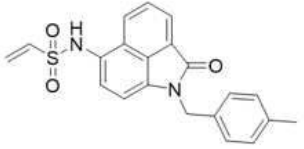
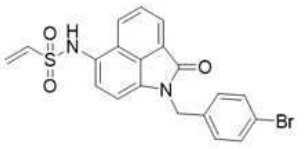
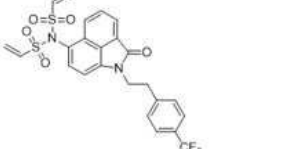
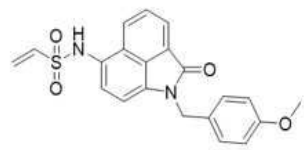
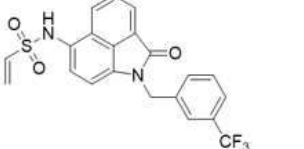
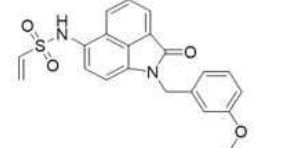
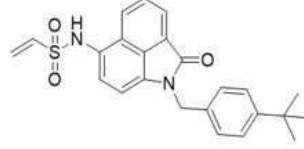
표 1

화합물 번호	명칭	구조
1	N-(1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide	
2	N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide	
3	N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide	
4	N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설폰아마이드 N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide	
5	N-(1-(3-메톡시프로필)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(3-methoxypropyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide	
6	N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide	
7	N-(1-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설폰아마이드 N-(1-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide	

[0087]

8	<p>N-(1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
9	<p>N-(2-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
10	<p>N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
11	<p>N-(1-(3-이소프로필페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(1-(3-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
12	<p>N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)메탄설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)methanesulfonamide</p>	
13	<p>N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethanesulfonamide</p>	
14	<p>N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페네틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에탄설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenethyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	

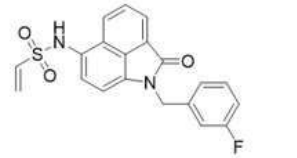
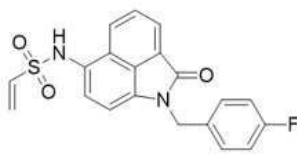
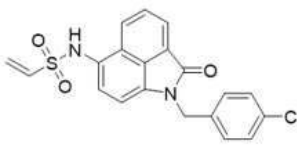
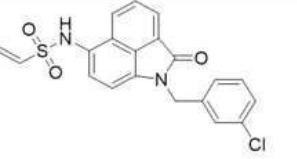
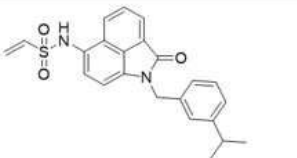
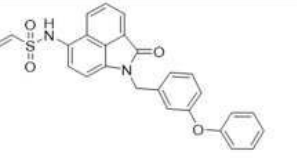
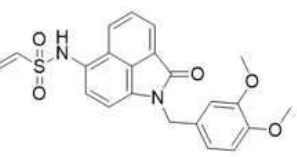
[0088]

15	<p>N-(1-(4-메틸벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(4-methylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
16	<p>N-(1-(4-브로모벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(4-bromobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
17	<p>N-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페네틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-N-(비닐설펜)에텐설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenethyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-N-(vinylsulfonyl)ethenesulfonamide</p>	
18	<p>N-(1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
19	<p>N-(2-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
20	<p>N-(1-(3-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3-methoxybenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
21	<p>N-(1-(4-(t-부틸)벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(4-(tert-butyl)benzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	

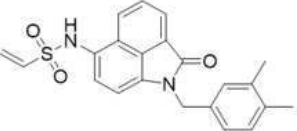
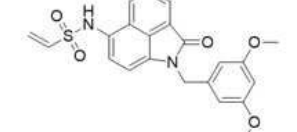
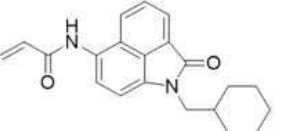
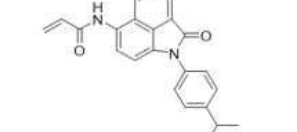
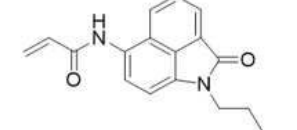
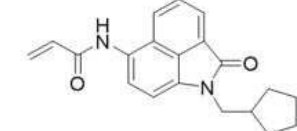
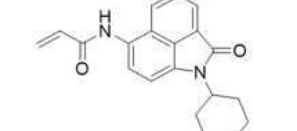
[0089]

22	<p>N-(1-(4-이소프로필벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(4-isopropylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
23	<p>N-(1-(3-메틸벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3-methylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
24	<p>N-(1-(3,5-다이메틸벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3,5-dimethylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
25	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
26	<p>N-(1-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
27	<p>N-(1-(3-브로모벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3-bromobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
28	<p>N-(2-옥소-1-페닐에틸)-2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(2-oxo-1-phenethyl-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	

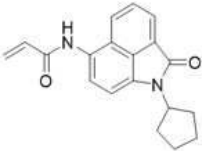
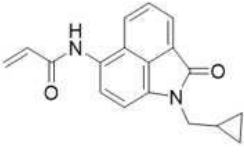
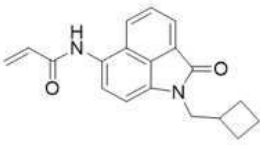
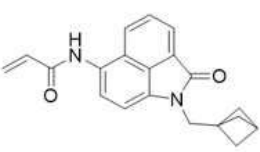
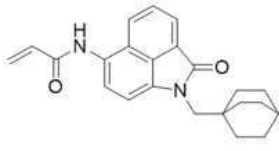
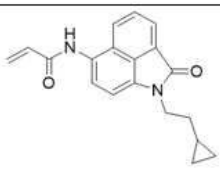
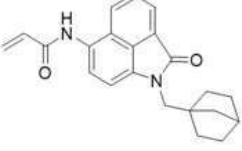
[0090]

<p>29</p>	<p>N-(1-(3-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(3-fluorobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>30</p>	<p>N-(1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(4-fluorobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>31</p>	<p>N-(1-(4-클로로벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>32</p>	<p>N-(1-(3-클로로벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(3-chlorobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>33</p>	<p>N-(1-(3-이소프로필벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(3-isopropylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>34</p>	<p>N-(2-옥소-1-(3-페녹시벤질)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(2-oxo-1-(3-phenoxybenzyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
<p>35</p>	<p>N-(1-(3,4-다이메톡시벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드 N-(1-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	

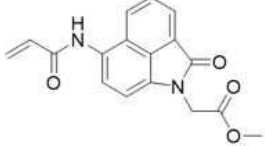
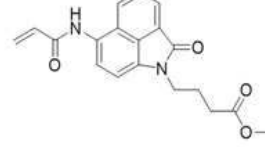
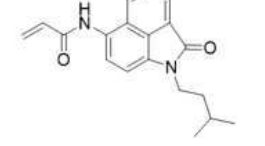
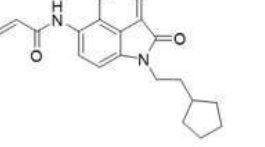
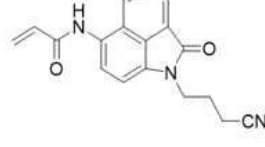
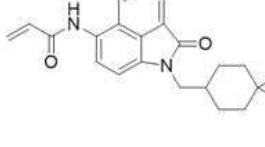
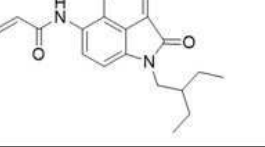
[0091]

36	<p>N-(1-(3,4-다이메틸벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3,4-dimethylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
37	<p>N-(1-(3,5-다이메톡시벤질)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)에텐설펜아마이드                      N-(1-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)ethenesulfonamide</p>	
38	<p>N-(1-(사이클로헥실메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
39	<p>N-(1-(4-이소프로필페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
40	<p>N-(2-옥소-1-프로필-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-propyl-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
41	<p>N-(1-(cyclopentylmethyl)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(사이클로펜틸메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드</p>	
42	<p>N-(1-(사이클로헥실-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-cyclohexyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	

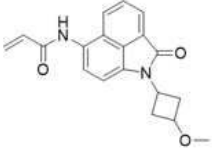
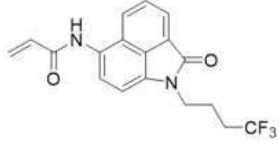
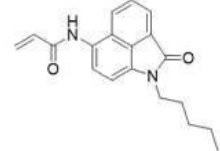
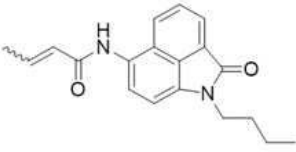
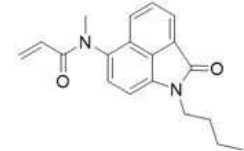
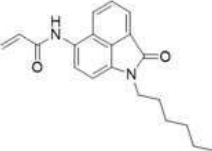
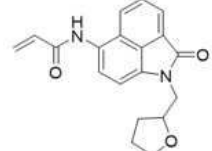
[0092]

<p>43</p>	<p>N-(1-사이클로펜틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-cyclopentyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>44</p>	<p>N-(1-(사이클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(cyclopropylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>45</p>	<p>N-(1-(사이클로부틸메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(cyclobutylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>46</p>	<p>N-(1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>47</p>	<p>N-(1-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(bicyclo[2.2.2]octan-1-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>48</p>	<p>N-(1-(2-사이클로프로필에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(2-cyclopropylethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
<p>49</p>	<p>N-(1-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(bicyclo[2.2.1]heptan-1-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	

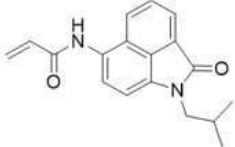
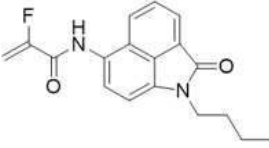
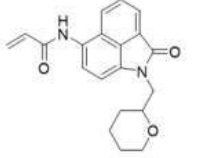
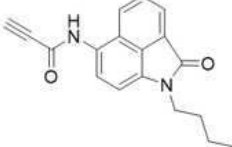
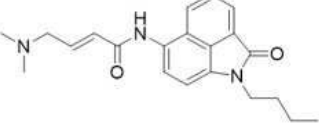
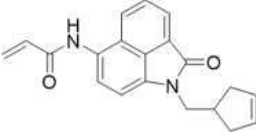
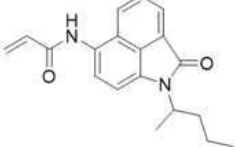
[0093]

50	<p>메틸 2-(6-아크릴아미도-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)아세테이트 methyl 2-(6-acrylamido-2-oxobenzo[cd]indol-1(2H)-yl)acetate</p>	
51	<p>메틸 4-(6-아크릴아미도-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)부타노에이트 methyl 4-(6-acrylamido-2-oxobenzo[cd]indol-1(2H)-yl)butanoate</p>	
52	<p>N-(1-이소펜틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-isopentyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
53	<p>N-(1-(2-사이클로펜틸에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(2-cyclopentylethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
54	<p>N-(1-(3-시아노프로필)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(3-cyanopropyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
55	<p>N-(1-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-((4,4-difluorocyclohexyl)methyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
56	<p>N-(1-(2-에틸부틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드 N-(1-(2-ethylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	

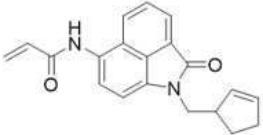
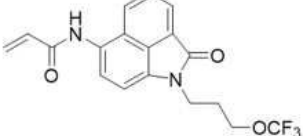
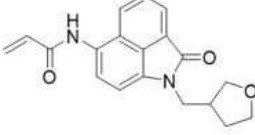
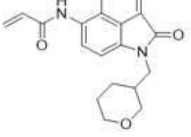
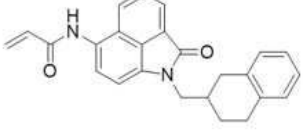
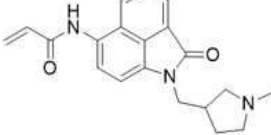
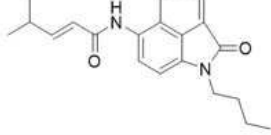
[0094]

57	<p>N-(1-(3-메톡시사이클로부틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(3-methoxycyclobutyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
58	<p>N-(2-옥소-1-(4,4,4-트리플루오로부틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
59	<p>N-(2-옥소-1-펜틸-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-pentyl-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
60	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)부트-2-엔아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)but-2-enamide</p>	
61	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-N-메틸아크릴아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-N-methylacrylamide</p>	
62	<p>N-(1-헥실-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-hexyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
63	<p>N-(2-옥소-1-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	

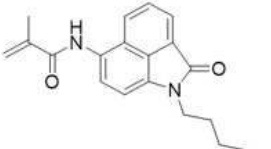
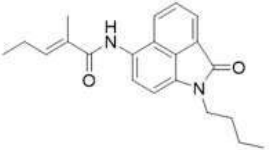
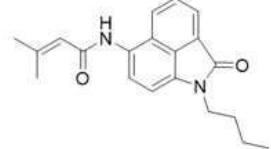
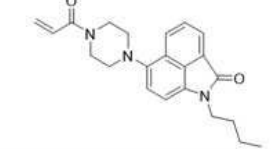
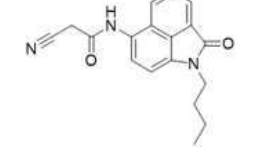
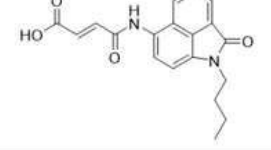
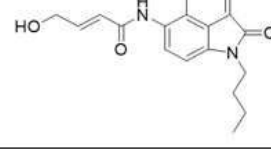
[0095]

64	<p>N-(1-이소부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
65	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-2-플루오로아크릴아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-2-fluoroacrylamide</p>	
66	<p>N-(2-옥소-1-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
67	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)프로피올아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)propiolamide</p>	
68	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide</p>	
69	<p>N-(1-(사이클로펜트-3-엔-1-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(cyclopent-3-en-1-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
70	<p>N-(2-옥소-1-(펜탄-2-일)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-(pentan-2-yl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	

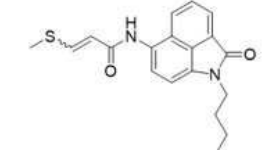
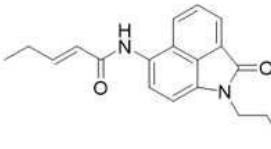
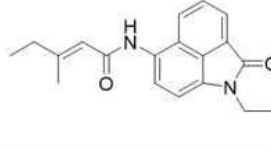
[0096]

71	<p>N-(1-(사이클로펜트-2-엔-1-일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-(cyclopent-2-en-1-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
72	<p>N-(2-옥소-1-(3-(트리플루오로메톡시)프로필)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-(3-(trifluoromethoxy)propyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
73	<p>N-(2-옥소-1-(테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
74	<p>N-(2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
75	<p>N-(2-옥소-1-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)메틸)-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(2-oxo-1-((1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)methyl)-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
76	<p>N-(1-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아크릴아마이드                      N-(1-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl)-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)acrylamide</p>	
77	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-4-메틸펜트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-4-methylpent-2-enamide</p>	

[0097]

78	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)메타크릴아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)methacrylamide</p>	
79	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-2-메틸펜트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-2-methylpent-2-enamide</p>	
80	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-3-메틸부트-2-엔아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-3-methylbut-2-enamide</p>	
81	<p>6-(4-아크릴로일피페라진-1-일)-1-부틸벤조[cd]인돌-2(1H)-온                      6-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-1-butylbenzo[cd]indol-2(1H)-one</p>	
82	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-2-시아노아세트아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-2-cyanoacetamide</p>	
83	<p>(E)-4-((1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔산                      (E)-4-((1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)amino)-4-oxobut-2-enoic acid</p>	
84	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-4-하이드록시부트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-4-hydroxybut-2-enamide</p>	

[0098]

85	<p>N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-3-(메틸티오)아크릴아마이드                      N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-3-(methylthio)acrylamide</p>	
86	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)펜트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)pent-2-enamide</p>	
87	<p>(E)-N-(1-부틸-2-옥소-1,2-다이하이드로벤조[cd]인돌-6-일)-3-메틸펜트-2-엔아마이드                      (E)-N-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[cd]indol-6-yl)-3-methylpent-2-enamide</p>	

[0099]

- [0101] 본 발명에서, "입체 이성질체"는 부분입체 이성질체(diastereomer) 및 광학 이성질체(optical isomer)를 포함하는 것으로, 광학이성질체는 거울상 이성질체(enantiomer)뿐만 아니라 거울상 이성질체의 혼합물 및 라세미체까지 모두 포함한다.
- [0102] 본 발명에서, "약학적으로 허용가능한 염"은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 포타슘, 소듐 또는 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 또는 황산 등으로 제조된 무기산염; 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산 또는 바닐릭산 등으로 제조된 유기산염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염; 글리신, 아르기닌 또는 라이신 등으로 제조된 아미노산염; 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘 또는 피롤린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.
- [0103] 본 발명의 "수화물"은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 물이 비공유적 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로 화학양론적 또는 비화학양론적의 양의 물을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1 몰을 기준으로 물을 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.
- [0104] 본 발명의 "용매화물"은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 물이 아닌 용매가 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로, 용매를 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 포함할 수 있다. 구체적으로는, 상기 용매화물은 활성성분 1몰을 기준으로 용매분자를 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등으로 포함할 수 있다.
- [0106] **벤조인돌론 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 이의 용도**
- [0107] 본 발명은 화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다.
- [0108] 본 발명의 화학식 1로 나타내는 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물은 암을 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0109] 상기 암은 폐암, 위암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 고환암, 방광암, 유방암, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 혈액암, 뼈암, 간암, 갑상선암, 부갑상선암, 피부암, 림프종, 중피종, 백혈병, 골수종, 육종 및 바이러스 관련 암 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 상기 바이러스 관련 암은 비인두암, 질암, 외음부암, 음경암, 카포시육종, 버킷 림프종, T세포 림프종 및 메르켈 세포암 등으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나 이에 한정하지 않는다.
- [0110] 본 발명은 암의 예방 또는 치료를 위한 본 발명의 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0111] 또한 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0112] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 TEAD 단백질 관련 질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0113] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"란 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 TEAD 단백질 관련 질환에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0114] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0115] 이때, 약학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 진분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들이

외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0116] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 세포신호전달 억제제(cell signal transduction inhibitors), 유사분열 저해제(mitosis inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 항생제(antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 토포이소머라아제 저해제(topoisomerase inhibitors), 생물학적 반응조절제(biological reaction modifiers), 항호르몬제(antihormonal agents), 항안드로겐제(antiandrogen), 세포 분화/증식/생존 저해제(cell differentiation/proliferation/survival inhibitors) 및 세포자살 유도제(apoptosis inducer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 본 발명의 약학적 조성물을 제제화 하는 경우에는 상기 추가적으로 포함되는 약제와 병용하거나 또는 복합 제제화할 수 있다.

[0117] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0118] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 나타내는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체 이성질체 외에 동일 또는 유사한 효과를 나타내거나 병용하여 약효에 시너지를 가져올 수 있는 성분을 1종 이상 더 포함하는 것도 가능하다.

[0119] 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다.

[0120] 본 발명에 있어서, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 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.

[0121] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성물 및 배설속도, 질병 종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.01 내지 300mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3 회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0122] 본 발명에서 “개체”란 질병의 예방 또는 치료가 있어야 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간, 원숭이, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말, 소 등의 포유류를 의미할 수 있으나, 여기에 한정되는 것은 아니다.

[0123] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용되며, 이 밖에 본 명세서에서 사용된 용어들과 약어들은 달리 정의되지 않는 한 그 본래의 의미를 갖는다.

### 발명의 효과

[0125] 본 발명은 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공할 수 있다.

[0126] 본 발명의 벤조인돌론 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물은 TEAD 단백질 활성을 억제함으로써 암의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0128] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 화합물들의 팔미토일화 억제 효과를 확인한 실험 결과를 나타낸 도면이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0129] 이하, 본 발명을 제조에 및 실시예를 이용하여 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 하기 제조에 및 실시예는 본 발

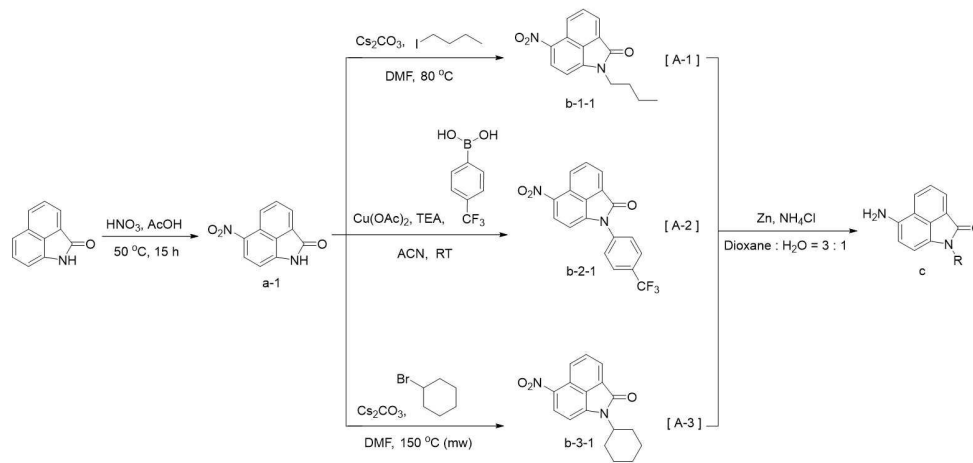
명을 예시하기 위한 것으로서 본 발명은 하기 제조예 및 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0131] <제조예>

[0132] 본 발명에 따른 화합물들 각각을 후술하는 방법으로 합성하였으며, 이하의 구체적인 합성방법을 조합하여 도출되는 당업자에게 통상적인 방법을 이용할 수 있다.

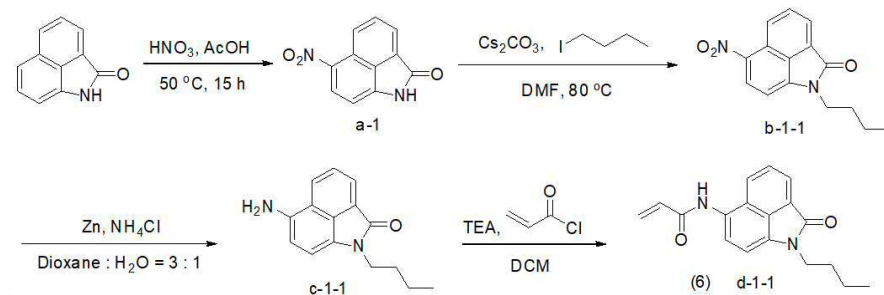
[0133] 합성에 사용한 각각의 화합물들은 외부업체에서 구입하거나 당업자에게 자명한 유기합성방법을 이용하여 합성하였으며, 별도의 정제 과정 없이 사용하였다. 각 실시예의 화합물은 400MHz <sup>1</sup>H-NMR (Agilent사, 400-MR), LC-Mass (Waters사, SQD2) 분석을 통하여 확인하였다.

[0134] [합성예 A]



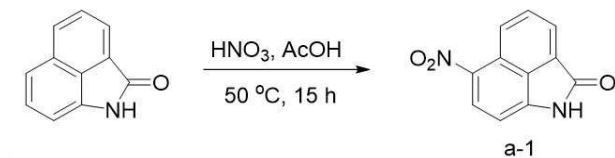
[0135]

[0136] [합성예 A-1] 화합물 6 합성



[0137]

[0138] [단계 1] 화합물 a-1 합성

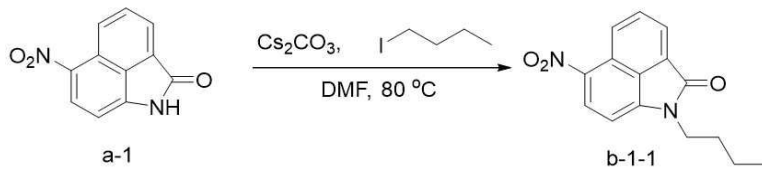


[0139]

[0140] 벤조[cd]인돌-2(1H)-론 (8.4g, 49.65mmol)을 아세트산(100mL)에 녹인 용액에 HNO<sub>3</sub> (60%, 3.63mL, 2.13mmol)를 0°C에서 천천히 적가하고, 이 반응 혼합물은 50°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 아이스(ice)에 넣어 냉각하고, 여과(filtration)를 통해 고체를 분리하였다. 여과된 고체를 차가운 증류수(50mL)로 3번 세척한 뒤, 60°C 진공 오븐에서 밤새(overnight) 건조하였다.

[0141] 이후 별도의 정제 없이 목적 화합물 a-1(8.74g, 92.9%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0142] [단계 2] 화합물 b-1-1 합성: 알킬화반응

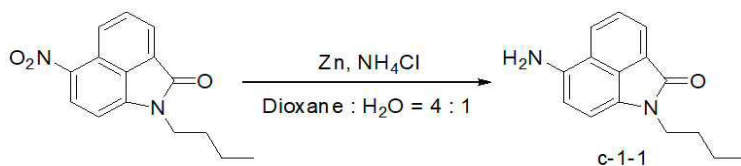


[0143]

[0144] 상기 단계 1에서 합성된 a-1 화합물 (2g, 9.34mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.56g, 14.01mmol) 및 다이메틸포름아마이드 (45mL) 혼합물에 1-아이오도부탄 (1.27mL, 1.12mmol)를 실온에서 적가한 뒤, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물에 증류수를 첨가하고 얻어진 고체를 여과하였다. 여과된 고체를 증류수(50mL)로 2번, 헥산 (50mL)로 2번 세척한 뒤, 60°C 진공 오븐에서 밤새(overnight) 건조하였다.

[0145] 이후 별도의 정제 없이 목적 화합물 b-1-1(1.76g, 61%)을 노란색 고체로 얻었다.

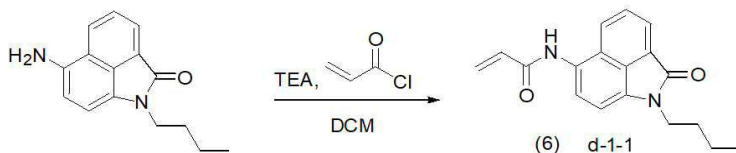
[0146] [단계 3] 화합물 c-1-1 합성



[0147]

[0148] 다이옥산/증류수 (4: 1 v/v, 12mL) 및 상기 단계 2에서 합성된 b-1-1 화합물 (300mg, 1.11mmol)의 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (594mg, 11.1mmol) 및 아연 분말(Zn dust) (726mg, 11.1mmol)을 0°C에서 적가한 뒤, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후 셀라이트(Celite)를 깔고 반응 혼합물을 증류수(30mL)와 에틸아세테이트(30mL)로 세척하면서 여과하였다. 여과된 여액 중 유기층을 분리하여 마그네슘술펜레이트(MgSO<sub>4</sub>)로 건조하고, 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트: 헥산= 1: 1)로 정제하여 목적 화합물 c-1-1(90%)을 붉은색 고체로 얻었다.

[0149] [단계 4] 화합물 6 (d-1-1) 합성



[0150]

[0151] 상기 단계 3에서 합성된 c-1-1 화합물(100mg, 0.416mmol) 및 다이클로로메탄(2mL)을 0°C, 질소(N<sub>2</sub>) 하에서 교반 하면서 트리에틸아민 (0.174mL, 1.248mmol)과 아크릴로일클로라이드 (0.037mL, 0.458mmol)를 차례로 첨가한 뒤, 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸아세테이트= 2: 1)로 정제하여 목적 화합물 6(35mg, 29%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0153] 상기 합성예 A-1에서, 단계 2의 1-아이오도부탄 대신 각각의 목적 화합물에 상응하는 화합물로서 하기 표 2의 R<sub>3</sub>-X를 사용한 것을 제외하고 동일한 방법으로 하기 표 3의 화합물들을 합성하였다. 단 화합물 68은 아크릴로일 클로라이드 대신 4-(다이메틸아미노)부트-2-에노일클로라이드를 사용하였다.

표 2

화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X 는 Cl, Br 또는 I)	화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X 는 Cl, Br 또는 I)
1		2	
5		38	
40		41	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		58	
59		60	
62		63	
64		66	

[0154]

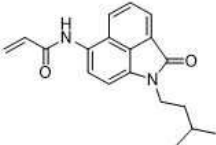
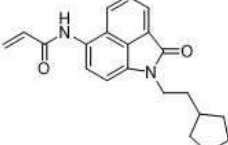
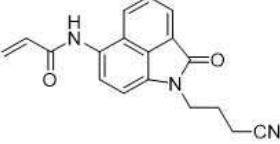
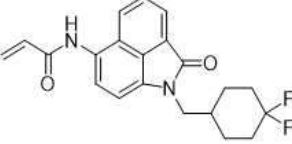
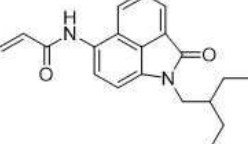
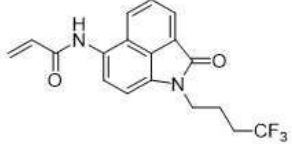
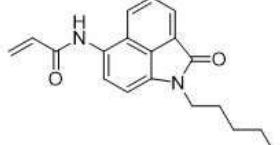
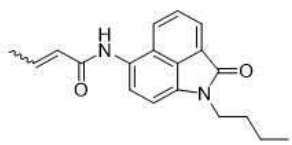
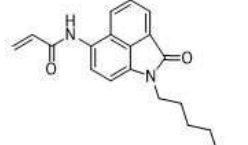
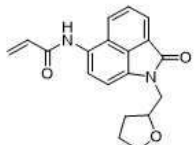
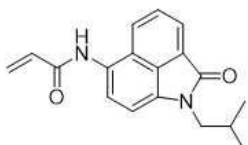
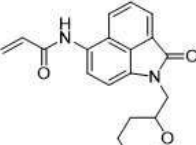
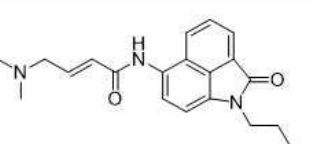
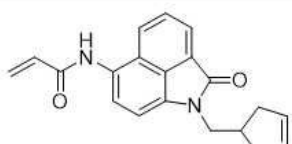
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76			

[0155]

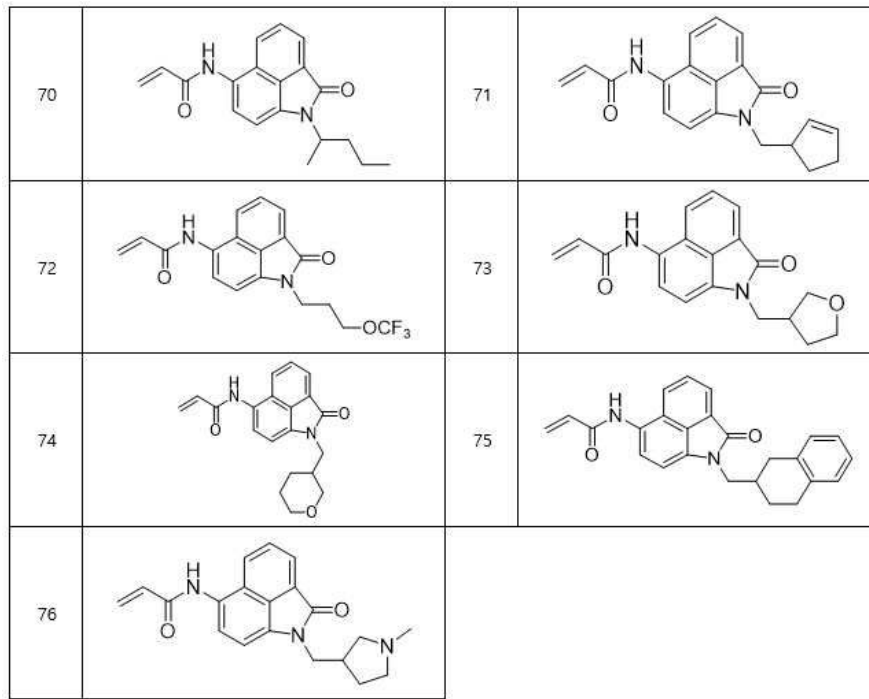
표 3

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
1		2	
5		38	
40		41	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	

[0156]

52		53	
54		55	
56		58	
59		60	
62		63	
64		66	
68		69	

[0157]



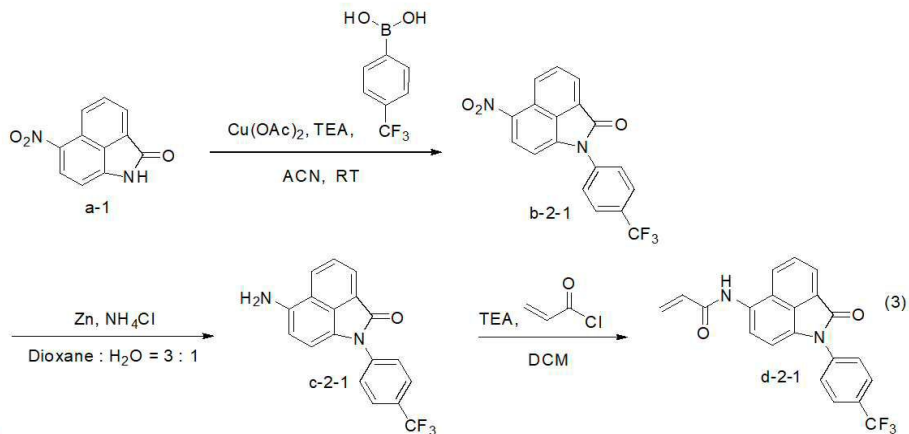
[0158]

[0160]

[합성에 A-2] 화합물 3 합성

[0161]

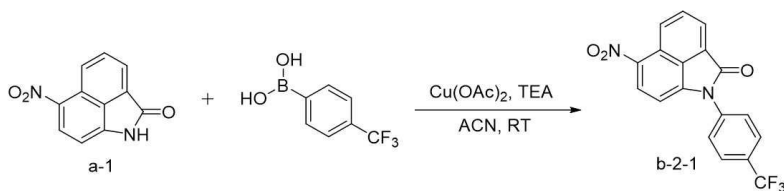
상기 합성에 A-1에서 설명한 단계 1 내지 단계 4 중에서 단계 2의 알킬화 반응 대신, 스즈키(Suzuki) 반응을 통한 알킬화를 통하여 중간체 화합물 b-2-1을 얻은 후에 이를 이용한 것을 제외하고는 상기 합성에 A-1에서 설명한 것과 실질적으로 동일하게 반응을 진행하여 목적 화합물인 화합물3 (d-2-1)을 합성하였다.



[0162]

[0163]

[단계 1] 화합물 b-2-1 합성: 스즈키(Suzuki) 반응을 통한 알킬화 반응



[0164]

[0165]

상기 합성에 A-1의 단계 1에서 합성된 화합물 a-1(500mg, 1.53mmol), 4-(트리플루오로메틸)페닐붕산 (4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid) (500mg, 3.05mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (278mg, 1.53mmol), TEA (0.64mL, 4.29mmol) 및 아세트나이트릴 용매(20mL)의 혼합물을 아르곤(Ar) 하에서, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 셀라이트를 깔고 반응 혼합물을 증류수(10mL)와 다이클로로메탄(20mL)로 세척하면서 여과하였다. 여과된 여액 중 유기층을 분리하여 증류수(20mL)로 2번, 포화 소금물(brine)로 세척하였다. 모아진 유기층은 마그네슘설

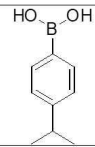
페이트로 건조하고, 진공에서 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트: 헥산= 1: 2 내지 1: 1)로 정제하여 목적 화합물 b-2-1 (375mg, 55%)을 얻었다.

[0166] [단계 2] 화합물 3 합성

[0167] 상기에서 얻은 화합물 b-2-1을 이용해 상기 합성에 A-1에서 설명한 단계 3 및 단계 4와 실질적으로 동일한 반응을 통해 화합물 3을 합성하였다.

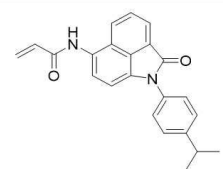
[0169] 상기 합성에 A-2의 단계 1에서 4-(트리플루오로메틸)페닐붕산 대신 하기 표 4의 화합물을 사용한 것을 제외하고 상기 합성에 A-2에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 방법으로 하기 표 5의 화합물을 합성하였다.

표 4

화합물 번호	R <sub>3</sub> -B(OH) <sub>2</sub>
39	

[0170]

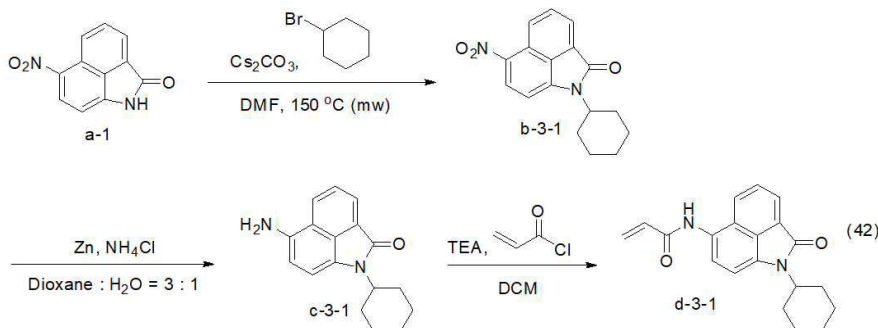
표 5

화합물 번호	구조
39	

[0171]

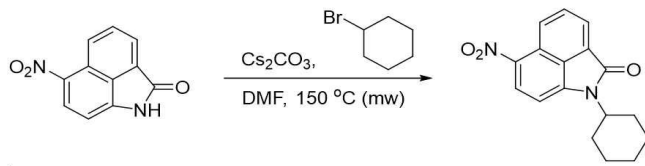
[0172] [합성에 A-3] 화합물 42 합성

[0173] 상기 합성에 A-1에서 설명한 단계 1 내지 단계 4 중에서 단계 2의 알킬화 반응 대신, 마이크로웨이브 반응을 통한 알킬화를 통하여 중간체 b-3-1을 얻은 후 이를 이용한 것을 제외하고는, 상기 합성에 A-1에서 설명한 것과 실질적으로 동일하게 반응시켜 목적 화합물인 화합물 42 (d-3-1)를 합성하였다.



[0174]

[0175] [단계 1] 화합물 b-3-1 합성



[0176]

[0177] 상기 합성에 A-1의 단계 1에서 합성된 화합물 a-1 (500mg, 2.233mmol), 사이클로헥산브로마이드 (761mg, 4.669mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.28g, 7.003mmol)를 마이크로웨이브 바이알(microwave vial)에 넣고 혼합하였다. 상기 바이알에 아르곤을 주입(purge)하며 다이메틸포름아미드(5mL)를 첨가한 뒤, 150 °C 마이크로웨이브 반응기에서 30분간 반응을 진행하였다. 이후 반응 혼합물에 1N NaOH 수용액을 처리하고, 에틸아세테이트 (50mL)로 추출하였다. 유기층은 마그네슘설페이트로 건조하고, 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피 (헥산: 에틸아세테이트= 1: 1)로 정제하여 목적 화합물(277mg, 40%)을 어두운 노란색 고체로 얻었다.

[0178] [단계 2] 화합물 42 합성

[0179] 상기에서 얻은 화합물 b-3-1을 이용해 상기 합성에 A-1에서 설명한 단계 3 및 단계 4와 실질적으로 동일한 반응을 통해 화합물 42를 합성하였다.

[0181] 상기 합성에 A-3의 단계 1에서 사이클로헥산브로마이드 대신 각각의 목적 화합물에 상응하는 화합물로서 하기 표 6의 R<sub>3</sub>-X를 사용한 것을 제외하고 상기 합성에 A-3에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 방법으로 하기 표 7의 화합물들을 합성하였다.

표 6

화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X는 Cl, Br 또는 I)	화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X는 Cl, Br 또는 I)
43		57	

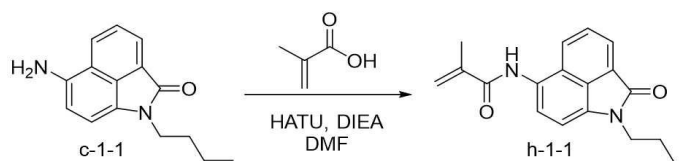
[0182]

표 7

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
43		57	

[0183]

[0184] [합성예 A-4] 화합물 78 합성



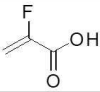
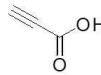
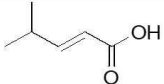
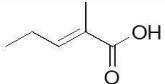
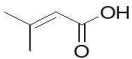
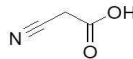
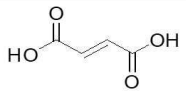
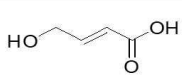
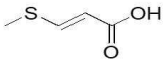
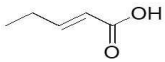
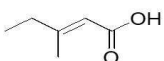
[0185]

[0186] 구체적으로, 상기 합성에 A-1의 단계 3에서 합성한 아민 화합물 c-1-1 (100mg, 0.416mmol), HATU (473mg, 1.245mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(DIEA) (216mL, 1.245mmol)를 다이메틸포름아미드 (2mL)에 넣고, 여기

에 메타크릴산(71.62mg, 8.319mmol)을 적가한 뒤, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸아세테이트= 2: 1)로 정제하여 목적 화합물인 화합물 78(103mg, 80%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0187] 상기 합성에 A-4의 제조 공정에서 메타크릴산 대신 하기 표 8의 R<sub>2</sub>-OH를 사용한 것을 제외하고 상기 합성에 A-4에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 방법으로 하기 표 9의 화합물들을 제조하였다.

표 8

화합물 번호	R <sub>2</sub> -OH	화합물 번호	R <sub>2</sub> -OH
65		67	
77		79	
80		82	
83		84	
85		86	
87			

[0188]

표 9

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
65		67	
77		79	
80		82	
83		84	
85		86	
87			

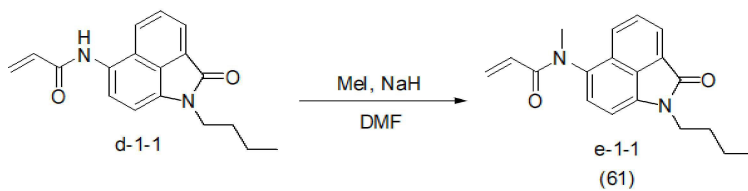
[0189]

[0190]

[합성예 A-5] 화합물 61(e-1-1)합성

[0191]

상기 합성예 A-1에서 합성한 화합물 d-1-1을 메틸화 반응시켜 목적 화합물인 화합물 61 (e-1-1)을 합성하였다.

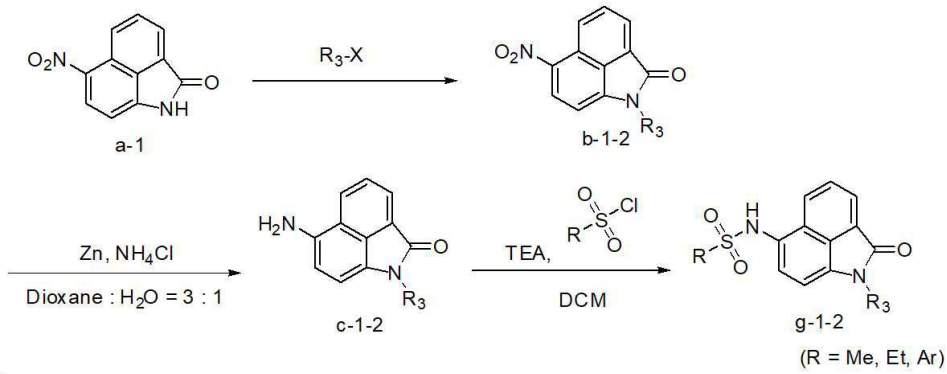


[0192]

[0193]

상기 합성예 A-1에서 합성한 화합물 d-1-1(49mg, 0.16mmol) 및 다이메틸포름아마이드(1mL)의 상온 혼합물에 NaH(5mg, 0.21mmol)를 첨가한 뒤 MeI (15.5mL, 0.25mmol)를 천천히 적가하고, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 증류수(10mL)를 넣어 반응을 종료하고, 에틸아세테이트 (10mL)를 이용해 2번 추출하였다. 모아진 유기층은 증류수(20mL)와 포화 소금물(10mL)로 세척하고, 마그네슘실페이트로 건조 및 농축하였다. 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트: 헥산= 1: 1)로 정제하여 목적 화합물인 화합물 61 (23mg, 45%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0194] [합성예 B]

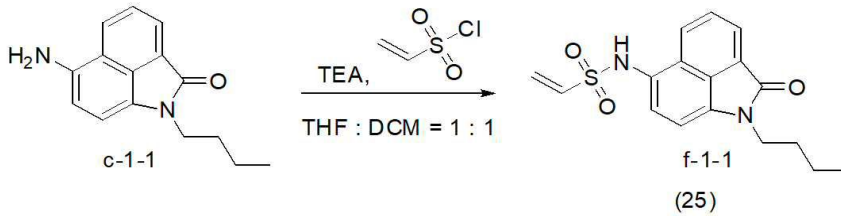


[0195]

[0196] (상기 합성예 B에서 R로 Me인 것은 메틸기를, Et인 것은 에틸기를, Ar인 것은 비닐(vinyl)을 의미한다)

[0197] [합성예B-1] 화합물 25 (f-1-1) 합성

[0198] 상기 합성예 A-1의 단계 4에서 사용한 아크릴로일클로라이드 대신 바이닐 설포닐 클로라이드(vinyl sulfonyl chloride)를 이용하여 화합물 c-1-1을 설포닐화(sulfonylation)한 것을 제외하고는 합성예 A-1에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 공정을 통해 목적 화합물 25 (f-1-1)를 합성하였다.



[0199]

[0200] 구체적으로, 상기 합성예 A-1의 단계 3에서 얻은 화합물 c-1-1 (200mg, 0.832mmol) 및 용매로서 테트라하이드로퓨란(THF)/다이클로로메탄(DCM) (1/1, v/v, 3mL) 혼합물에 트리에틸아민(0.058mL, 0.416mmol)과 바이닐설포닐 클로라이드(0.158mL, 1.66mmol)를 차례로 첨가한 뒤, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후 진공에서 농축하여 얻어진 비정제 화합물(crude product)을 다이클로로메탄(5mL)으로 희석하고, 1N HCl 수용액을 이용하여 산성화한 뒤 다이클로로메탄(5mL)으로 2차례 추출하였다. 모아진 유기층은 마그네슘설피이트로 건조하고, 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸아세테이트= 1: 1)로 정제하여 목적 화합물 25(130mg, 47%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0202] 상기 합성예 A-1과 동일하게 진행하되, 단계 2의 1-아이오도부탄 대신 각각의 목적 화합물에 상응하는 화합물로서 하기 표 10의 R<sub>3</sub>-X를 사용하고, 단계 4는 상기 합성예 B-1에서 설명한 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 진행하여 하기 표 11의 화합물들을 합성하였다. 단 화합물 17 합성 시에는 바이닐설포닐클로라이드를 4eq 이상 첨가하였다.

표 10

화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X 는 Cl, Br 또는 I)	화합물 번호	R <sub>3</sub> -X (X 는 Cl, Br 또는 I)
4		7	
8		9	
10		11	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	

[0203]

22		23	
24		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37			

[0204]

표 11

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
4		7	
8		9	

[0205]

10		11	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		26	

[0206]

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37			

[0207]

[0209]

**[합성예 B-2] 화합물 12 및 13 합성**

[0210]

합성예 B에 따라, 화합물 12 및 13 은 상기 합성예 B-1의 단계 1에서 사용한 바이닐 설포닐 클로라이드 대신 각각 목적화합물에 상응하는 메탄설포닐클로라이드 및 에탄설포닐클로라이드를 각각 사용하여 화합물 c-2-1을 설포닐화(sulfonylation) 함으로써 목적 화합물 화합물 12 및 13을 합성하였다.

[0211]

[0212]

**화합물 12의 합성**

[0213]

구체적으로, 상기 합성예 A-2에서 합성된 화합물 c-2-1 (100mg, 0.305mmol) 및 용매로서 다이클로로메탄/피리딘 (1/1, v/v, 2mL) 혼합물에 트리에틸아민 (0.127mL, 0.914mmol)과 메탄설포닐클로라이드 (41.9mg, 0.366mmol)를 첨가한 뒤, 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 진공 농축된 혼합물에 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 처리하고, 에틸아세테이트(10mL)로 두차례 추출하였다. 유기층은 마그네슘설페이트로 건조하고, 농축된 혼합물은 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸아세테이트= 2:1)로 정제하여 목적 화합물 12(60%)를 연노란색 고체로 수득하였다.

[0215]

**화합물 13의 합성**

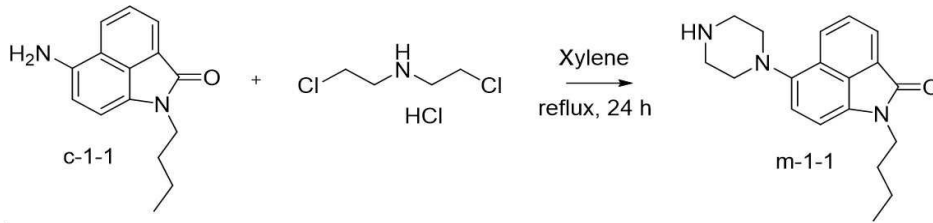
[0216]

메탄설포닐클로라이드 대신 에탄설포닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 상기 화합물 12의 제조방법에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 방법으로 목적 화합물 13을 수득하였다.

[0218]

**[합성예 C] 화합물 81합성**

[0219] [단계 1] 1-부틸-6-(피페라진-1-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온의 합성



[0220]

[0221] 합성에 A-1에서 합성된 화합물 c-1-1 (100mg, 0.41mmol)을 자일렌 (1mL, 0.4M)에 녹인 후, 비스(2-클로로에틸)아민하이드로클로라이드 (0.081g, 0.45mmol)를 첨가하였다. 이후 150℃에서 환류하며 24시간 동안 반응시켰다. 반응 종결 후 용액이 실온이 될 때까지 식혀주고 증류수를 넣은 뒤, 메틸렌클로라이드를 이용해 추출하였다. 분별깔대기를 이용해 모은 유기층을 마그네슘설페이트로 건조하고 감압 증류하여 얻어진 비정제 화합물(crude product)을 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄: 메탄올= 9: 1)로 정제하여 목적 화합물인 화합물 1-부틸-6-(피페라진-1-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온(58mg, 48.3%)을 얻었다.

[0223] [단계 2] 화합물 81 합성

[0224] 상기 단계 1에서 합성된 1-부틸-6-(피페라진-1-일)벤조[cd]인돌-2(1H)-온을 상기 합성에 A-1의 단계 4와 동일한 방법을 사용하여, 최종화합물 81을 합성하였다.

[0225] 각 실시예의 화합물의 분석 결과는 표 12와 같다.

표 12

화합물 번호	<sup>1</sup> H NMR(400MHz) δ ppm	LC/MS ESI m/z (M+H) <sup>+</sup>
1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 5H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.54 – 6.44 (m, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).	329.2
2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).	397.2
3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.30 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 6H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H).	383.2
4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.10 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 5H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.95 (dd, <i>J</i> = 13.2, 3.3 Hz, 2H).	393.2
5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.36 (m, 2H), 5.87 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.05 (quintet, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H).	311.2
6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 – 6.41 (m, 2H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (quintet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (sextet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	295.3
7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.05 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 17.4, 8.2 Hz, 4H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 6.02 – 5.90 (m, 2H), 3.00 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	393.2
8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 6H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.0 Hz, 1H), 5.98 – 5.91 (m, 2H), 5.11 (s, 2H).	365.2
9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.10 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.06 – 7.77 (m, 5H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 6.03 – 5.88 (m, 2H).	419.2
10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H).	433.2
11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.08 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.01 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	393.2

[0226]

12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.87 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 5H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).	407.2
13	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 5H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.10 (quartet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	421.2
14	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).	447.2
15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 18.6, 7.7 Hz, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 22.7, 7.8 Hz, 3H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).	379.2
16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.02 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.08 (s, 2H).	443.1
17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.08 (dd, <i>J</i> = 19.7, 7.7 Hz, 2H), 7.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 16.3, 9.8, 1.0 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 – 6.34 (m, 2H), 6.23 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 4.16 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).	537.2
18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 3H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.69(s, 3H).	393.3
19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).	433.2
20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.98 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 3H), 5.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).	393.3
21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.98 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.21 (s, 9H).	421.3
22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.41 – 7.05 (m, 6H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 10, 16.2 Hz, 1H), 5.92 (t, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.99 (quintet, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	407.2
23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.97 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).	379.2

[0227]

24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.98 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.6, 10.2 Hz, 2H), 5.98 – 5.84 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).	393.2
25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.02 – 5.84 (m, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (quintet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (sextet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	331.2
26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 15.3, 8.0 Hz, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 5.96 – 5.85 (m, 2H), 5.13 (s, 2H).	441.3
27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.61 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 10, 16.8 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).	443.1
28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.66 – 6.56 (m, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H).	379.2
29	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.41 – 7.05 (m, 6H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 10, 16.2Hz, 1H), 5.92 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H).	383.2
30	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 8, 11.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.01 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 10, 16.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).	383.2
31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H).	399.2
32	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.02 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.4, 9.9 Hz, 1H), 6.00 – 5.85 (m, 2H), 5.11 (s, 2H).	399.2
33	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99(s, 1H), 8.44-8.34(m, 1H), 8.20-8.09(m, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 7.41-7.05(m, 6H), 6.83(dd, <i>J</i> =10, 16.2Hz, 1H), 5.92(t, <i>J</i> =8Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 2.81 (quintet, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	407.4
34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 4H), 7.32 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 7.16 – 7.00 (m, 4H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.8 Hz, 2H), 5.99 – 5.87 (m, 1H), 5.08 (s, 2H).	457.3
35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 8.16 (dd, <i>J</i> = 12.6, 7.7 Hz, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 6H).	425.2

[0228]

36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.97 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	393.3
37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.98(s, 1H), 8.35(d, <i>J</i> =8.3Hz, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =7.0Hz, 1H), 7.86(dd, <i>J</i> =8.3, 7.0Hz, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =7.7Hz, 1H), 7.08(d, <i>J</i> =7.6Hz, 1H), 6.83(dd, <i>J</i> =16.4, 9.9Hz, 1H), 6.50(d, <i>J</i> =2.3Hz, 2H), 6.38(t, <i>J</i> =2.3Hz, 1H), 5.91(dd, <i>J</i> =13.2, 7.3Hz, 2H), 4.99(s, 2H), 3.67(s, 6H).	425.2
38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.72 – 1.52 (m, 5H), 1.09 (dt, <i>J</i> = 20.9, 8.6 Hz, 5H).	335.5
39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.27 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 22.6, 8.4 Hz, 4H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.99 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).	357.4
40	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.3, 9.9 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	281.2
41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.58 – 6.39 (m, 2H), 5.85 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (quintet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 4H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 2H).	321.2
42	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 6.47-6.34 (m, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 2.10 (td, <i>J</i> = 13.2, 4.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 4H), 1.84 – 1.72 (m, 4H).	321.4
43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.86 (quintet, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 1.72 – .62 (m, 2H).	307.4
44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 17.0, 9.7 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 0.51 – 0.36 (m, 4H).	293.3
45	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 4H).	307.4

[0229]

46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60(s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 2.48(s, 1H), 1.67-1.58(m, 6H).	319.4
47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.95-7.87(m, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.57-6.38(m, 2H), 5.86 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 3.38(s, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 7H), 1.46 – 1.31 (m, 6H).	361.4
48	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.59 (quartet, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 0.69 (s, 1H), 0.36 – 0.28 (m, 2H), 0.00 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H).	307.4
49	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 1.27 – 1.18 (m, 6H).	347.5
50	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 6.46 – 6.33 (m, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).	311.3
51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).	339.4
52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 3H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).	309.4
53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.47 – 6.37 (m, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.71 – 1.47 (m, 5H), 1.22 -1.11 (m, 2H).	335.4
54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.47 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (quintet, <i>J</i> =6.8Hz, 2H).	306.3

[0230]

55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 6.46 – 6.37 (m, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H).	371.4
56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.37 – 1.20 (m, 4H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H).	323.5
57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> <sub>3</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 6.47 – 6.35 (m, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.81 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 4H).	323.4
58	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (tt, <i>J</i> = 22.8, 11.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.80 (m, 2H).	349.3
59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 4H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	309.4
60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.01 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.67 (quintet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (sextet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	309.3
61	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.45 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 0.92 – 0.88 (m, 3H).	309.3
62	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.34 – 1.18 (m, 6H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	323.5
63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 3.59 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 1.95 (td, <i>J</i> = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.80 (td, <i>J</i> = 12.3, 5.9 Hz, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H).	323.4

[0231]

64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 0.93 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 6H).	295.4
65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.52 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.8 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, <i>J</i> = 15.6, 3.6 Hz, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (quintet, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (sextet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	313.3
66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.74 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.75 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 2H), 1.49 – 1.20 (m, 4H).	337.3
67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.90 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	293.3
68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dt, <i>J</i> = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.09 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.32 (sextet, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	352.4
69	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.72 – 5.66 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.37 (dd, <i>J</i> = 13.9, 8.8 Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H).	319.4
70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.19 (s, 1H), 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.85 – 0.81 (m, 3H).	309.3
71	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.83 – 5.77 (m, 2H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.9 Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (mm, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 1H).	319.3
72	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.10 (quintet, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H).	365.3
73	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.21 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H).	323.3

[0232]

74	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.20 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 2H).	337.3
75	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.22 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 4H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.58 - 1.36 (m, 2H).	383.4
76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 8.06 - 7.97 (m, 3H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H).	336.3
77	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.02 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	337.3
78	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.95 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 1.4, 0.9 Hz, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	309.3
79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	337.3
80	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.86 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	323.3
81	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 6H), 3.05 (s, 4H), 1.66 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	364.4
82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.34 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	308.3
83	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.09 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.31 - 6.20 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	339.3

[0233]

84	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.10 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (dt, <i>J</i> = 15.2, 3.6 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	325.3
85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	341.3
86	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.01 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	323.3
87	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.89 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.28 - 2.01 (m, 5H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	337.3

[0234]

[0236]

<실례예> TEAD 활성 평가

[0237] **실험예 1. TEAD 반응 요소 (TRE) reporter assay**

[0238] TEAD 반응 요소 (TEAD Response Element, TRE) 활성화에 따라 반딧불의 루시페라아제 (firefly luciferase)를 발현하는 TEAD 보고 유전자(reporter gene)가 안정적으로 발현되도록 주입된 MCF-7 세포주를 BPS bioscience (#60618)로부터 입수하였다. 이를 10 µg/mL 인슐린 (Sigma)이 첨가된 세포 전용 배양액 (BPS bioscience)으로 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 배양하였다.

[0239] 상기 세포를 96 웰 플레이트에 분주하고 24 시간 뒤, 최종 농도가 0.2 µM 이 되도록 (최종 농도가 다른 경우 표에 별도로 서술) 실시예 화합물들 혹은 용매(vehicle) (final 1% DMSO)를 무-혈청(serum-free) 배양액으로 희석하여 처리하였다. 상기 처리 후 24 시간 경과 뒤 루시페라아제(luciferase)의 기질이 포함되어 있는 루시페라아제 분석 사용 용액(luciferase assay working solution) (ONE-Step제 Luciferase assay reagent; BPS bioscience)을 각 웰에 100 µL씩 처리하고, 잘 섞이도록 15분간 셰이커(shaker)에 놓아두었다. 이후 TEAD 활성화에 따라 발현된 루시페라아제가 발생시키는 발광(luminescence) 정도를 마이크로플레이트 리더기(microplate reader) (TECAN)로 측정하였다. Vehicle군(용매 처리 대조군)의 발광 수준을 100%로 기준하여 상대적인 루시페라아제의 활성(%)을 계산하였고 그 결과를 하기 표 13에 나타내었다.

**표 13**

화합물 번호	TRE luciferase Inhibition @ 0.2 µM	화합물 번호	TRE luciferase Inhibition @ 0.2 µM
1	A	2	A
3	C (2 uM)	5	B (2 uM)
6	A	38	A
39	B	40	B
41	A	42	A
43	B	44	B
45	A	46	B
47	A	48	A
49	A	50	C
51	C	52	A
53	A	54	C
55	A	56	A
57	B	58	A
59	C	60	A
61	C	62	B
63	C	64	B
65	B	66	B
67	C	68	C
69	A	70	A
71	A	72	A
73	C	74	B
75	B	76	C
77	C	78	B
79	C	80	C
81	C	82	C
83	C	84	C
85	C	86	C
87	C		

[0240]

[0241] 주) A: > 60% 저해(inhibition)

[0242] B: 30 내지 60% 저해(inhibition)

[0243] C: < 30% 저해(inhibition)

[0245] 상기 표 13을 참조하면, 본 발명에 따른 벤조인돌론 화합물은 TEAD에 의한 루시페라아제의 전사를 효과적으로 억제하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 TEAD 활성화에 의존적인 유전자들의 발현을 효과적으로 저해할 수 있음을 확인하였다.

[0247] **실험예 2. YAP-TEAD reporter assay**

[0248] HEK-293T 세포에 OPTI-MEM (Gibco) 배지와 Lipofectamine® (Invitrogen)을 이용하여 pUAS-Luc, pCMV-SPORT6-YAP1, pCMX-Gal4-TEAD1을 각각 형질 주입 (transfection) 시킨 뒤 24 시간 동안 37℃ 및 5% CO<sub>2</sub>가 유지되는 세포 배양 인큐베이터에서 배양하였다. 그 이후, 24시간에 걸쳐 1%의 DMSO 또는 각각의 화합물을 10 μM에 해당하는 양만큼 첨가하여 24 시간 배양 후 세포를 용해 (lysis) 시킨 뒤 Promega Luciferase® 시스템을 이용하여 마이크로플레이트 리더기 (TECAN)로 루시페라아제 활성을 측정하였다. Vehicle군(용매 처리 대조군)의 발광 수준을 100%로 기준하여 상대적인 루시페라아제의 활성 (%)을 계산하였고 그 결과를 하기 표 14에 나타내었다.

표 14

화합물 번호	GAL4-UAS YAP1-TEAD1 luciferase Inhibition @10μM	화합물 번호	GAL4-UAS YAP1-TEAD1 luciferase Inhibition @10μM
4	A	7	A
8	A	9	A
10	A	11	C
12	C	13	B
14	A	15	A
16	A	17	C
18	A	19	C
20	A	21	A
22	A	23	A
24	A	25	A
26	A	27	A
28	A	29	A
30	A	31	A
32	A	33	A
34	B	35	A
36	A	37	A

[0250]

[0251] 주) A: > 60% 저해(inhibition)

[0252] B: 30 내지 60% 저해(inhibition)

[0253] C: < 30% 저해(inhibition)

[0255] 상기 표 14를 참조하면, 본 발명에 따른 벤조인돌론 화합물은 YAP1과 TEAD1에 의한 루시페라아제의 전사를 우수하게 억제하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 본 발명에 따른 벤조인돌론 화합물이 TEAD 활성화에 의존적인 유전자들의 발현을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다.

[0257] **실험예 3. Cell-free palmitoylation assay**

[0258] 재조합(recombinant) GST-TEAD1 단백질 (209~426 a.a.)에 1, 5 또는 10  $\mu$ M의 농도에 해당되는 각각의 실시예 화합물(화합물 1, 2, 20, 30, 32, 38, 39)을 각각 첨가하고 30분간 배양하였다. 배양 후 단백질의 자동 팔미토일화(autopalmitoylation) 반응을 위해 알카인-팔미토일-CoA(alkyne palmitoyl-CoA) (Cayman chemical)와 50 mM MES 버퍼 (pH 6.4)를 넣고 2 시간 동안 배양해 준 뒤 1%에 해당되는 SDS를 첨가하여 반응을 중단하였다. 그 이후, 클릭(Click) 반응을 통하여 비오틴화(biotinylation) 시켜준 뒤 단백질 용액을 농축하여 샘플을 제조하였다. 샘플의 분석은 SDS-PAGE와 스트렙타비딘(streptavidin) HRP (Thermo scientific)를 이용하여 실시하였으며 결과의 정규화(normalization)는 글루타티온 S-전이효소(Glutathione S-Transferase, GST)에 대한 웨스턴 블롯(western blot) (Anti-GST 토끼 단일클론항체 (91G1), 세포신호(Cell signaling)을 통해 분석하였다. 팔미토일화(palmitoylation) 실험 결과는 도 1에 나타내었다.

[0259] 도 1을 통해 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 벤조인돌론 화합물이 TEAD1의 팔미토일화를 효과적으로 억제하는 것으로 보아, TEAD1 단백질의 팔미토일화 되는 부분에 결합하는 것으로 판단할 수 있다. 그 결과, 본 발명에 따른 벤조인돌론 화합물이 TEAD1의 팔미토일화를 억제하여 상술한 표 13 및 표 14에 나타낸 것과 같이 TEAD1 활성에 따른 유전자 발현을 효과적으로 억제 할 수 있음을 확인하였다.

[0261] 상기에서는 본 발명의 일 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

**도면**

**도면1**

