

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(43) 국제공개일  
2012년 4월 12일 (12.04.2012)

PCT

(10) 국제공개번호  
WO 2012/047017 A2

(51) 국제특허분류:

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)  
C07D 209/46 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2011/007370

(22) 국제출원일:

2011년 10월 5일 (05.10.2011)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

61/389,950 2010년 10월 5일 (05.10.2010) US

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **크리스탈지노믹스(주) (CRYSTALGENOMICS, INC.)** [KR/KR]; 경기도 성남시분당구삼평동 694-1 코리아바이오파크 A 동 5층, 463-400 Gyeonggi-do (KR). **한국보건산업진흥원 (KOREA HEALTH INDUSTRY DEVELOPMENT INSTITUTE)** [KR/KR]; 충청북도 청원군강외면연제리 643번지, 363-951 Chungcheongbuk-do (KR).

(72) 발명자; 경

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **홍용래 (HONG, Yong Rae)** [KR/KR]; 서울시 강동구성내 2동 137 대림이편한세상아파트 2단지 202-1102, 134-841 Seoul (KR). **이미정 (LEE, Mi Jung)** [KR/KR]; 경기도 수원시장안구울전동화남아파트 101-1008, 440-320 Gyeonggi-do (KR). **김정미 (KIM, Jeong Mi)** [KR/KR]; 광주시 남구봉선 1동모아 2차 아파트 101-907, 503-762 Gwangju (KR). **홍장원 (HONG, Jang-Won)** [KR/KR]; 서울시 강동구길동 77-1, 134-010 Seoul (KR). **장호진 (CHANG, Ho Jin)** [CA/KR]; 서울시 송파구풍납동 293-9102호, 138-875 Seoul (KR). **박수봉 (PARK, Soobong)** [KR/US]; 미국 캘리포니아주 샌머테이오 55 더블유, 5번가, 2층, 94402 California (US). **이휘성 (LEE, WheeSeong)** [US/US]; 미국 캘리포니아주 오린다 모

라가웨이 643, 94563 California (US). **최종류 (CHOI, Jong-Ryoo)** [KR/KR]; 대전시 유성구전민동엑스포아파트 305-1502, 305-761 Daejeon-si (KR). **노성구 (RO, Seonggu)** [KR/KR]; 서울시 송파구신천동 17 파크리오아파트 316-1102, 138-240 Seoul (KR). **조중명 (CHO, Joong Myung)** [KR/KR]; 서울시 송파구잠실동갤러리아펠리스 B-4601, 138-791 Seoul (KR).

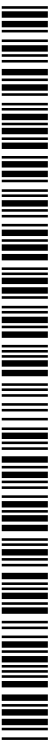
(74) 대리인: **특허법인 태평양 (BAE, KIM & LEE IP GROUP)**; 서울시 서초구서초 2동 1329-7 신덕빌딩 11층, 137-858 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))



WO 2012/047017 A2

(54) Title: 2,3-DIHYDRO-ISOINDOL-1-ONE DERIVATIVE AND A COMPOSITION COMPRISING THE SAME

(54) 발명의 명칭 : 2,3-디히드로-이소인돌-1-온 유도체 및 이를 포함하는 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the treatment, alleviation or prevention of diseases associated with abnormal or deregulated kinase activity, the composition comprising a compound represented by chemical formula 1 and a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, prodrug or solvate thereof. The compound and composition of the present invention inhibit various types of protein kinase activity, and hence can be used to advantage in the treatment, alleviation or prevention of diseases associated with abnormal or deregulated kinase activity.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 프로드러그 또는 용매 화물을 포함하는, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병의 치료, 완화 또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 다양한 종류의 단백질 키나제의 활성을 저해함으로써, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병의 치료, 완화 또는 예방용 유용하게 사용될 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 2,3-디히드로-이소인돌-1-온 유도체 및 이를 포함하는 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 2,3-디히드로-이소인돌-1-온 유도체 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 이상 또는 탈조절된 키나제(kinase) 활성과 관련된 질병 또는 증상의 치료, 완화 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

#### 배경기술

- [2] 단백질 키나제는 단백질의 특정 아미노산을 인산화시켜 세포내의 다양한 신호 전달 및 질병 메커니즘과 밀접하게 연관되어 있으므로 상기 키나제의 저해는 중요한 치료학적 목표가 되어 왔다. 이러한 단백질 키나제는 세포 기능을 유지하는데 있어서 다양한 세포 과정을 조절하는 중추적인 역할을 하는 단백질 거대 군을 나타내며 그 인산화 기질에 따라 분류된다. 상기 키나제는 단백질-티로신, 단백질-세린/스레오닌, 단백질-히스티딘, 등의 군들로 분류되며 그 예로는 다음과 같은 것들이 있다:
- [3] 단백질-티로신 키나제로는 Abl, Irk, IGFR-1, Zap-70, BLK, Bmx, Btk, CHK(Csk homologous kinase), CSK(C-terminal Src kinase), Itk-1, Src(c-Src, Lyn, yn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr, Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR(EGFR-1/ErbB-2, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3, ErbB-4), FAK, FGF1R(FGFR1 또는 FGR-1), FGF2R(FGR-2), MET(Met-1 또는 c-Met), PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , Tie-1, Tie-2(Tek-1 또는 Tek-2), VEGFR1(FLT-1), VEGFR2(KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, PYK2, ALK, EPHA(1-8), EPHB(1-6), RON, Fes, Fer, EPHB4(EPHB4-1) 등이 포함되어 있고, 단백질 세린/스레오닌 키나제로는 Aurora, Ark, AMT(1-3), CamK(I~IV), CamKK, Chk1과 2, CKI, CK2, IKK-I, IKK-2, IIK, Jnk91-3), LimK(1과2), MLK3Raf(A-C), CDK(1-10), PKC, Plk(1-3), NIK, Pak(1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3(A와 B), PKA, P38, Erk(1-3), PKB, IRAK1, FRK, SGK, TAK1, Tpl-2(COT) 등이 포함되어 있다.
- [4] 이러한 단백질 키나제는 세포증식, 발암, 아폽토시스 및 세포 분화를 포함하는 다양한 세포 작용을 위한 신호 전달에서 중요한 작용을 하므로 이들 효소의 저해제는 이들 효소에 의존적인 암과 같은 증식성 질환의 치료 및 예방에 유효하다(Plowman, G.D.; Ullrich, A.; Shawver, L. K.: Receptor Tyrosine Kinases As Targets for Drug Intervention. SN amp; P (1994) 7: 334-339). 확실한 역학적 증거는 이러한 신호 전달에 관여하는 단백질 키나제의 과다발현 및 활성화가 다수의 인간 암종에서 중요한 인자로서 밝혀져 있다. 특히, 이러한 과정에 관여되는 단백질 키나제로서 Abl, Aurora, CDK, EGFR, EMT, Erk, FGF, FAK, Flk-1, Flt,

JAK, KDR, HER-2, IGF-1R, IR, LCK, MAP, MEK, c-MET, PDGFR, PI3, RAF, Src. 및 m-Tor 등이 알려져 있다(Traxler, P.M. protein Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Treatment. Exp. Opin. Ther. Patents (1997) 7: 571-588).

[5] 이러한 원리로 개발되어 최초로 출시된 글리벡의 성공적인 시장 진입 이후에, 많은 분자 생물학적 증거를 토대로 다른 암종에 대한 주요 키나제의 동정 및 이를 표적으로 하는 표적 저해제들의 개발이 활발히 진행되고 있다. 이러한 표적 치료제의 경우 단일 표적 치료제와 다중 표적 치료제로 크게 분류할 수 있는데, 단일 표적 치료제의 대부분은 작용시 키나제의 변이, 회피, 보상기전의 발생, 네거티브 피드백 효과 등의 내성으로 말미암아 저조한 치료율을 보이고 있다. 이 같은 단일 표적 치료제의 문제점을 극복하기 위하여, 조합 치료 이외에 다중 표적 신호전달 저해제의 필요성이 대두되고 있으며, 암과 관련된 신호기전들에 대한 복합적인 저해제를 개발하기 위해 많은 회사들이 연구개발 중에 있고 Sutent(Pfizer), Sprycel(BMS) 등과 같은 광범위한 비선택적 키나제 저해제들이 출시되어 사용되고 있다. 그러나 이들 약물은 일부 고형 암에 사용되어 선택적인 키나제 저해제보다 효과가 좋은 것으로 보이지만, 선택성의 결여로 인한 off-target 독성으로 인해 사용 범위가 상당히 제한되어 있다.

[6] 이를 극복하기 위해서는 정상세포에는 영향을 덜 미치면서 암세포의 증식, 성장, 전이 및 분화에 큰 영향들을 주는 다중표적들의 선택적 기전차단 및 세포 분열 주기 회로의 차단 효과를 갖는 신규 화합물의 연구가 지속적으로 요구되고 있다(Zachary A. Knight, Henry Lin and Kevan M. shokat; Targeting the cancer kinome through polypharmacology; Nature reviews/Cancer, 10, (2010), 130-136).

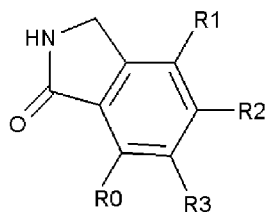
**발명의 상세한 설명**

**기술적 과제**

[7] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[8] [화학식 1]

[9]



[10] 상기에서, R0 내지 R3은 하기에서 정의한 바와 같다.

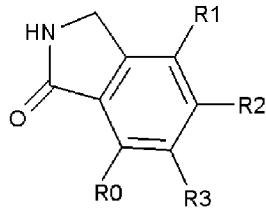
[11] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 프로드러그 또는 용매화물을 포함하는, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병의 치료, 완화 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

**과제 해결 수단**

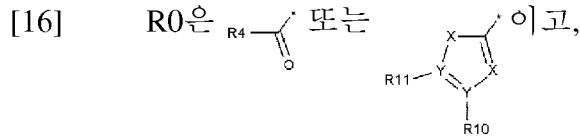
[12] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[13] [화학식 1]

[14]



[15] 상기에서,




[17] R1 내지 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되며,

[18] R4는 수소, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[19] R10 및 R11은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 에틸히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되지만, Y가 N일 경우에는 R10과 R11은 도입되지 않으며, 및

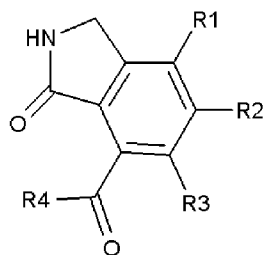
[20] X 및 Y는 각각 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 원소로부터 선택된다.

[21]

[22] 또한, 본 발명의 한 구현예에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물에 있어서 R0이  인 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제공한다:

[23] [화학식 2]

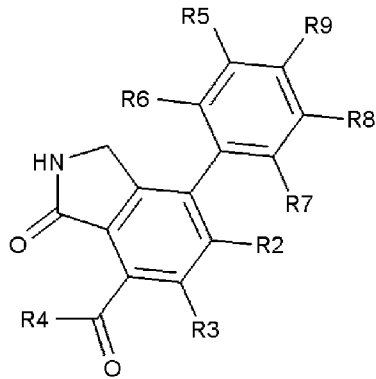
[24]



[25] 상기에서, R1 내지 R4는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 특히, 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 R1이 아릴 또는 치환된 아릴인 화합물의 구체적인 예로는 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 들 수 있다.

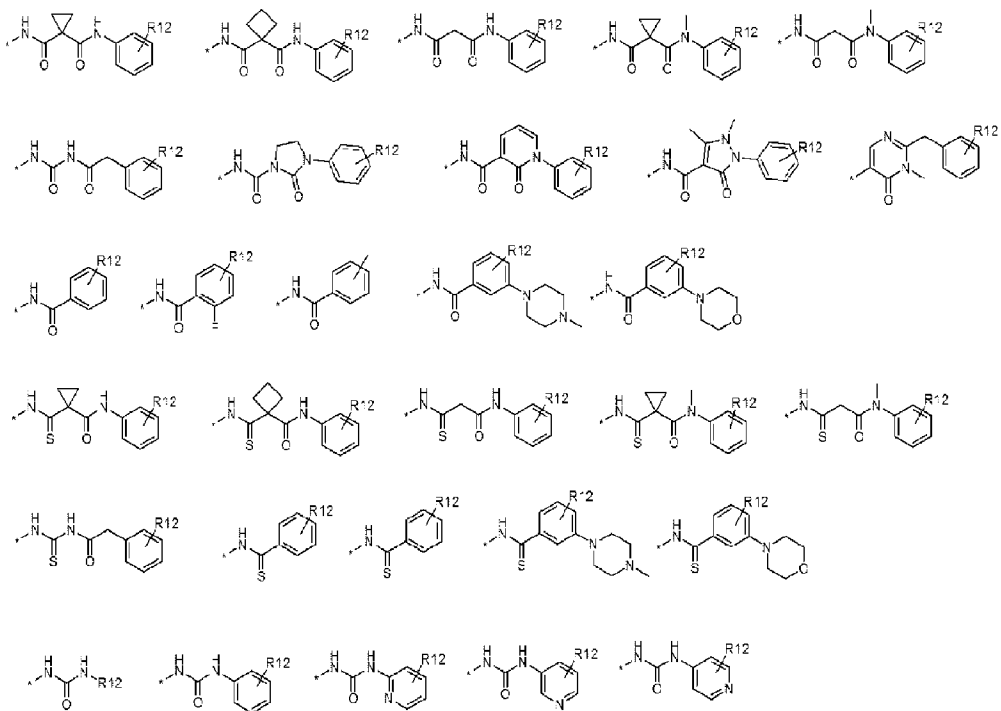
[26] [화학식 3]

[27]



[28] 상기에서, R2 내지 R4는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R5 내지 R9는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히, R9는 하기 작용기들 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

[29]

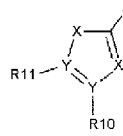


[30] 상기에서, R12는 수소, 히드록시, 알킬, 치환된알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[31]

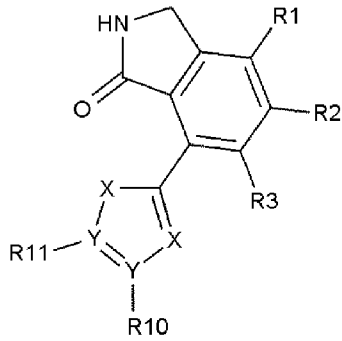
[32] 또한, 본 발명의 다른 구현에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물에

있어서 R0이 인 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제공한다:



[33] [화학식 4]

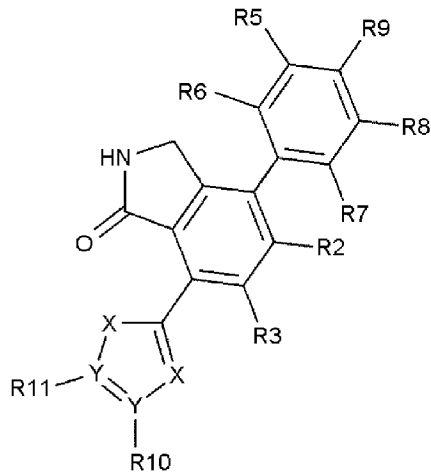
[34]



[35] 상기에서, R1 내지 R3, R10, R11, X 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 특히, 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 R1이 아릴 또는 치환된 아릴인 화합물의 구체적인 예로는 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 들 수 있다.

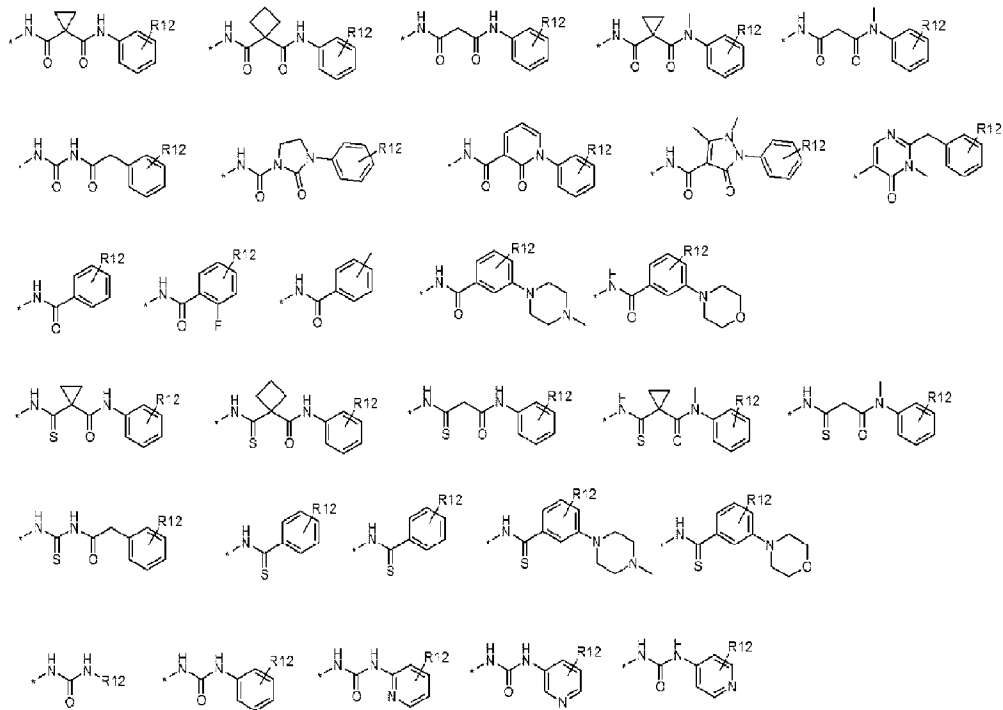
[36] [화학식 5]

[37]



[38] 상기에서, R2, R3, R10, R11, X 및 Y는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R5 내지 R9는 상기 화학식 3에서 정의한 바와 같다. 특히, R9는 하기 작용기들 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

[39]



[40] 상기에서, R12는 상기 화학식 3에서 정의한 바와 같다.

[41]

[42] 본 발명에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물 내에 광학 이성질체가 있을 경우에는 각각의 거울상 이성질체(enantiomers), 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 라세믹 혼합물(racemic mixture) 등도 모두 본 발명의 화합물의 범주에 포함한다. 본 발명에 개시된 화합물에 대한 다양한 변형은 본 발명에 개시된 내용으로부터 본 기술분야의 숙련자에게 자명할 것이다.

[43] 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수도 있다. 따라서, 만일 원한다면, 그러한 화합물은 순수한 입체이성질체, 즉 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서, 또는 입체이성질체-부분입체 이성질체로서 제조되거나 분리될 수 있다. 이러한 모든 입체이성질체(및 다이아스테레오머)도 본 발명의 화합물의 범위 내에 포함된다.

[44]

[45] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 프로드러그 또는 용매화물을 포함하는, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병의 치료, 완화 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

[46]

본 발명의 약학적 조성물의 적용 대상이 되는 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병에는 암, 천식, 알러지, 아토피 피부염, 건선, 류마티스성 관절염 등이 있으며, 이 중에서도 상기 질병은 암인 것이 바람직하다. 상기 암은 위암, 갑상선암, 대장암, 간암, 신장암, 뇌암, 자궁암, 남소암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 혈액암, 방광암, 결장직장암, 교모세포종 등이 제한없이 포함될

수 있다.

- [47] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 항생제, 알킬화제, 항대사제, 호르몬제, 면역학적 제제, 인터페론 제제 또는 다른 항암제와 같은 제제 중 적어도 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 궁극적으로는 암세포의 성장을 저해하고 전이를 억제하거나 암세포를 괴사시키는데 그 목적이 있다.
- [48] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 단백질 키나제, 특히 암세포의 분화, 성장, 침윤 및/또는 전이에 있어서 중요한 역할을 담당하는 키나제에 대해 단일 또는 다중 표적의 선택적인 조합으로 작용하여 이들의 활성을 조절함으로써, 종래의 항암제나 단백질 키나제 조절제보다 우월한 효과를 나타낼 수 있다. 상기에서, 단백질 키나제로는 Abl, Aurora, AXL, BLK, BMX, Aurora, c-KIT, c-MET, CDK, FER, FGFR, FGR, FLT, FRK, FYN, HCK, IRR, ITK, JAK, KDR, KIT, LCK, LYN, MAPK, MER, MEK, MUSK, PDGFR, PLK, RET, RON, SRC, SRM, TIE2, TNK1, TRKA, TNIK, VEGFR 등을 예시할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 암세포의 분화, 성장, 침윤 및/또는 전이에 있어서 중요한 역할을 하는 대표적인 키나제들의 종류와 그의 역할을 요약하면 다음과 같다:
- [49]
- [50] c-Met은 hepatocyte growth factor(HGF) / scatter factor(SF)에 높은 친화력을 갖는 수용체 티로신 키나제(RTK, receptor tyrosine kinase)로서, 신호 활성화 과정은 HGF가 결합하면 트랜스 인산화를 과정을 거쳐 다이머가 형성되고 다시 티로신 잔기가 인산화되면서 도킹 사이트를 형성하게 된다. 이후 down stream의 시그널 분자들이 유도되면서 세포 내로 신호를 전달하게 된다.
- [51] 이러한 HGF/c-Met의 신호 전달 경로로는 MAPK 활성화를 통한 세포의 증식 및 분화와 관련된 경로, PI3K-Akt 신호 전달 경로를 경유하는 세포 생존, 아포토시스, PKCa의 경로와도 관계가 있으며, STAT3의 신호전달 경로를 통해 transformation과 tubulogenesis에도 관여하는 것으로 알려져 있다. HGF와 c-Met간의 dysregulation 및 c-Met의 과발현은 전이암의 진행에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으므로, c-Met은 항암 치료의 중요한 표적으로서 이에 대한 인식이 커지고 있다(Livio T., Andrea B., Paolo M.; MET signaling: principles and function in development, organ regeneration and cancer, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 11(12), (2010), 834-848).
- [52] 또한, 다수의 실험 데이터가 종양의 침윤, 성장, 생존 및 전이에 이르는 진행에 있어서 HGF 및 c-Met의 역할을 뒷받침해 주고 있으며, 이들을 표적으로 하는 생물학적 제제, 예컨대 리보자임, 항체 및 안티센스 RNA는 종양의 발생을 억제하는 것으로 나타났다(Stabile et al., Gene therapy, 11, 2004, 325-335; Jiang et al., Clin. Cancer Res., 9, (2003), 4274-4281). 따라서, c-Met을 표적으로 하는 저분자 키나제 저해제가 c-Met 수용체 활성화가 원발성 종양 및 속발성 전이의 발생 및 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 암의 치료에 대해 아주 효과적일 것으로 기대된다.



- [53] 또한, HGF는 종양성장 및 전염에 중요한 과정인 혈관 형성을 조절하는 것으로 공지되어 있으므로, 상기 c-Met의 저해제는 특히 당뇨 망막병증, 황반변성 및 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염을 포함하는 혈관형성-의존성 질환에도 효과를 보일 수 있다.
- [54]
- [55] 다음으로, Aurora는 보존된 세린/트레오닌 키나제의 일종으로서, 3 가지 타입의 오로라 키나제(A, B 및 C)로 구분되며, 이러한 오로라 패밀리는 세포 분화 과정에서 필수적인 기능을 수행한다. 3종의 포유동물 파라로그스(paralogues)는 매우 유사한 서열을 갖지만, 그들의 위치, 기능, 기질 및 조절 파트너(regulatory partner)는 서로 매우 다르다.
- [56] 오로라 A는 주로 유사분열 동안 방추극과 연관되며, 여기서 중심체 분리 및 성숙에 필요하다(Sausville EA. *Nat. Med.*, 10, (2004), 234-235). 또한, 오로라 A는 난모세포 성숙, 극체 방출, 방추 위치화 및 중기 I의 종료를 촉진함으로써 감수분열 과정에서 그 기능을 수행한다.
- [57] 오로라 B는 유사분열에서 다수의 기능을 갖는 염색체-폐쇄 단백질이다. 이것은 히스톤 H3의 인산화, 정상 염색체의 표적 응축 및 압축에 필요하다. 또한 최근에는 염색체 바이오리엔테이션(chromosome biorientation), 동원체-미세소관 상호작용 및 방추-조립 체크포인트에 필수적인 것으로 나타났으며, 세포질분열의 완료에 필수적인 역할을 한다.
- [58] 오로라 C 키나제에 대해서는 감수분열 세포에서 우선적으로 발현되는 것으로 보인다는 것을 제외하고 거의 알려지지 않으며, 오로라 C 키나제는 감수분열의 구성에 필수적일 수 있는 추가적 조정 수준을 제공하는 것으로 보인다.
- [59] 오로라 키나제는 대장암, 유방암, 췌장암, 난소암 및 다른 고형 암을 포함하는 특정 종류의 암에서 과발현된다. 오로라 A 및 B 키나제를 암호화하는 유전자는 특정 종류의 암에서 증폭되는 경향이 있는 반면, 오로라 C 키나제를 암호화하는 유전자는 재배열 및 결실되는 염색체의 영역에 존재한다. 오로라 A는 원발성 대장암, 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 전립선암 및 자궁경부암, 신경모세포종, 및 다른 고체-종양 암을 포함하는 다양한 악성종양과 연관된다(Warner et al.; *Molecular Cancer Therapeutics* 2,(2003),589-595). 오로라 A 및 B 키나제는 사람의 암에서 빈번히 증가하거나 과발현되므로, 이들은 효과적인 암 치료에 흥미로운 표적이 될 수 있다(Mountzios et al., *Cancer Treatment Reviews*, 34, (2008), 175-182; Gautschi et al., *Clin., Cancer Res.* 14(6), (2008), 1639-1648; Mortlock et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5,(2005), 807-821).
- [60]
- [61] 다음으로, 혈관계 및 이에 대한 성분의 성장 및 분화를 조절하는 네트워크 중심에 있는 혈관성 내피 성장 인자인 VEGF(Vascular endothelial growth factor)를 들 수 있다. VEGF는 혈소판-유래성 성장인자(PDGF)와 관련있는 이량체성 당단백질로서, 정상세포 및 종양 세포 주에 의해서 생성되며, 생체내 시험

시스템(예: 토끼의 각막)에서 혈관 형성 활성을 나타내고, 내피세포에서 모세혈관 형성 중에 세포외 기질의 단백질 분해와 관련된 플라스미노겐 활성인자를 유도한다. VEGF와 대등한 생물학적 활성을 보이지만 이를 분비하는 세포 형태 및 헤파린-결합능력에 있어서 차이를 보이는 다수의 이소폼들[VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR), VEGFR-3]이 공지되어 있다.

- [62] 다수의 인체 종양, 특히 신경교종 및 암종은 높은 수준의 VEGF 및 이의 수용체가 발현되며, 종양 세포에서 발현된 VEGF가 신생혈관의 성장 및 종양 내피의 증식을 자극하고 혈액 공급의 개선을 통해 종양 성장을 가속화시킨다고 알려져 있다.
- [63] 직경이 1-2 mm 이하인 종양에서는 확산에 의해 산소 및 영양분이 공급이 가능하지만, 그 이상의 크기로 도달한 이후에는 종양의 기원 및 원인에 상관없이 신생혈관 형성이 절대적인 필수 요건이 되며, 이후의 종양 성장이 크게 좌우된다. 그러므로, VEGF의 저해 활성은 종양의 치료에 효과적인 수단이 될 수 있다(R. Connell, J. Beebe, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11, (2001), 77-114).

[64]

[65] 본 발명의 화합물의 합성

[66] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 순수한 예증이 목적인 하기 구현예를 참고하여 더욱 이해되지만, 본 발명은 예증된 구현예에 의해 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 화합물은 기능적으로 등가인 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 어떤 작용기에 대한 보호기 도입에 있어서도 예증된 구현예에 국한되지 않으며, 일반적으로 알려진 보호기 도입이나 탈 보호기의 방법까지 확장될 수 있다.

[67] 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 출발 물질의 경우 다양한 합성법이 알려져 있으며, 상기 출발 물질이 시판되고 있는 경우는 공급처로부터 구매하여 사용할 수 있다. 시약 공급처로는 Aldrich, Sigma, TCI, Wako, Kanto, Fluorchem, Acros, Abocado, Alfa, Fluka 등의 회사가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[68] 본 발명의 화합물은 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 이용 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력) 등은, 달리 언급한지 않는 한, 다른 공정 조건도 사용될 수 있다. 최적의 반응 상태는 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 그러한 상태는 통상적인 최적화 과정에 의해 본 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

[69] 아울러, 본 기술분야의 숙련자에게 있어서 자명한 바와 같이, 특정 기능적 기가 원하지 않는 반응을 겪지 않도록 방지하기 위하여 통상의 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 기능적 기를 보호 및/또는 탈보호하기 위해 적합한 조건뿐만 아니라 다양한 기능적 기에 대해 적합한 보호기는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 수많은 보호기는 T.W. Greene 및 G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second edition, Wiley, New York, 1991, 및 상기 문헌에 인용된

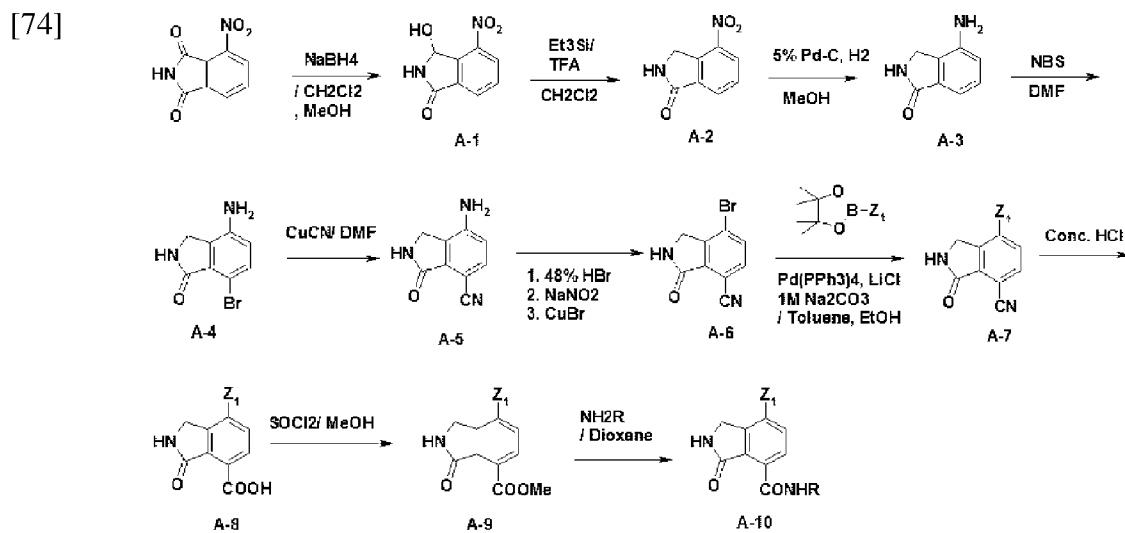
참고문헌에 기술되어 있다.

[70] 아울러, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수도 있다. 따라서, 만일 원한다면, 그러한 화합물은 순수한 입체이성질체, 즉 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서, 또는 입체이성질체-부분입체 이성질체로서 제조되거나 분리될 수 있다. 순수한 입체이성질체(및 부분입체 이성질체)는, 예를 들어, 본 기술분야에 공지된 광학적으로 활성인 출발 물질 또는 입체선택성 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 다른 한편으로, 이러한 화합물의 라세믹 혼합물은, 예를 들어, 키랄 칼럼 크로마토그래피, 키랄 분해제 등을 사용하여 분리될 수 있다.

[71]

[72] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 따른 반응에 의해 합성될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[73] [반응식 1]

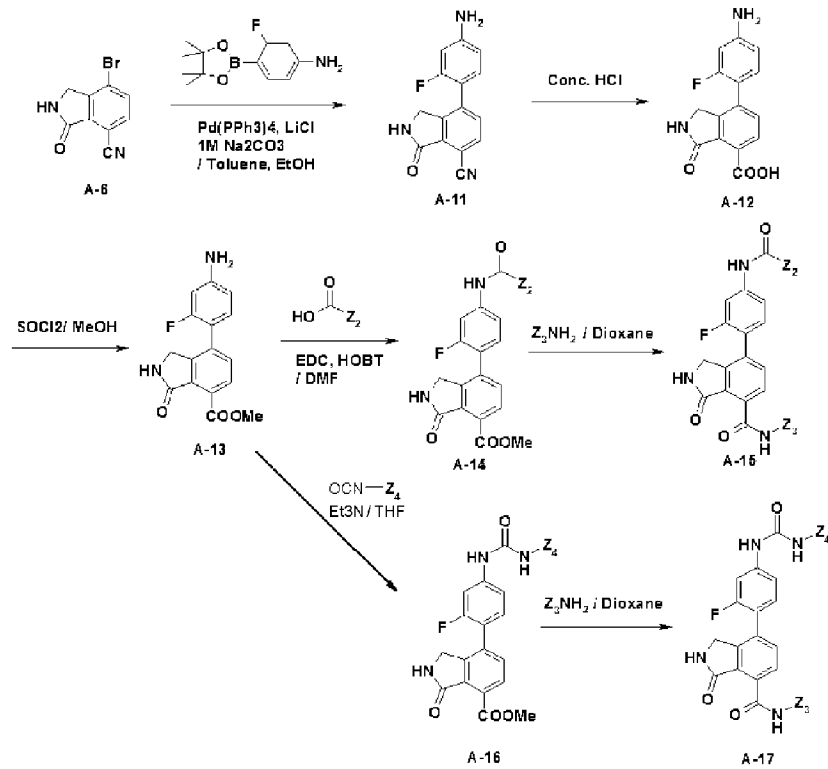


[75]

[76] 또한, 본 발명의 화학식 3으로 표시되는 화합물은 하기 반응식 2에 따른 반응에 의해 합성될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[77] [반응식 2]

[78]

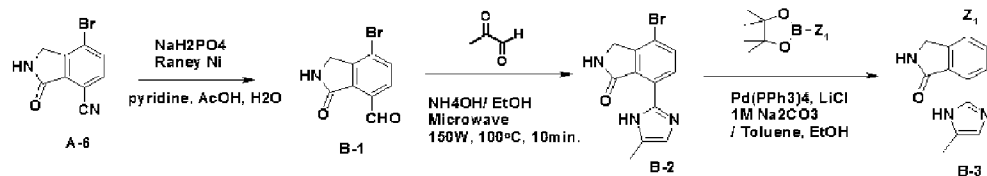


[79]

[80] 또한, 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 4로 표시되는 화합물은 하기 반응식 3 또는 반응식 4에 따른 반응에 의해 합성될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

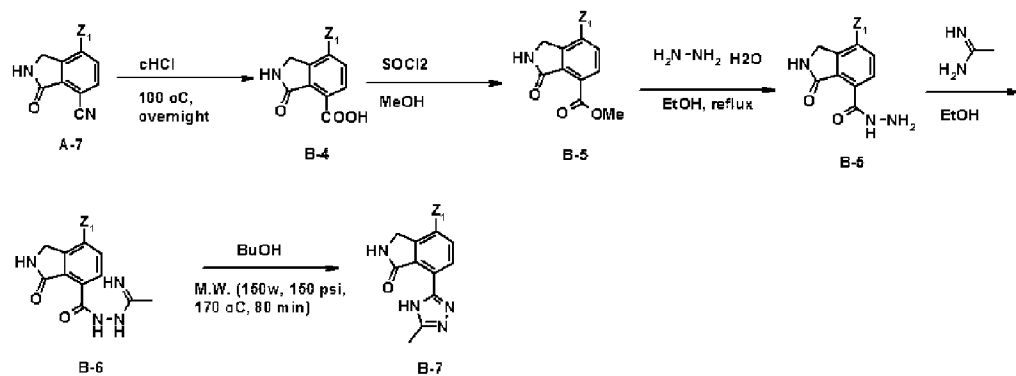
[81] [반응식 3]

[82]



[83] [반응식 4]

[84]

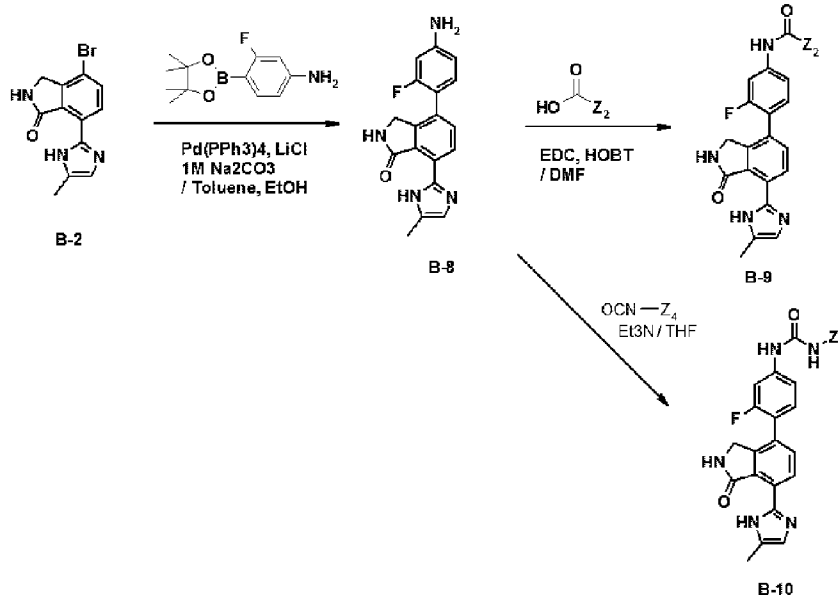


[85]

[86] 또한, 본 발명의 화학식 5로 표시되는 화합물은 하기 반응식 5 또는 반응식 6에 따른 반응에 의해 합성될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

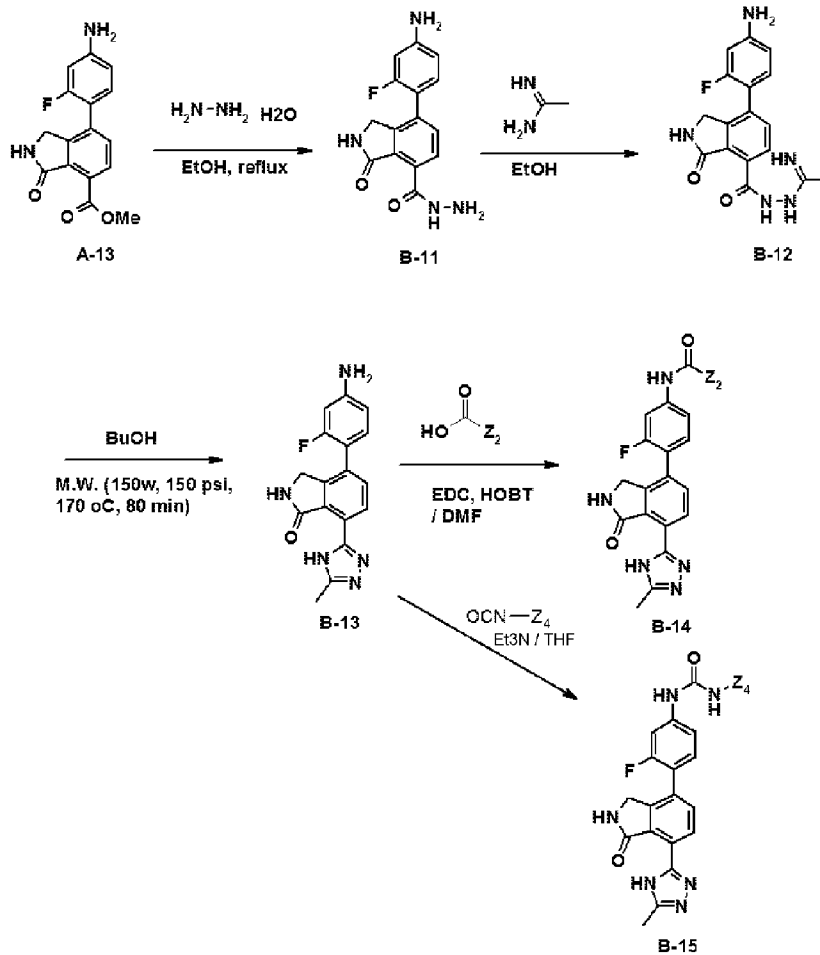
[87] [반응식 5]

[88]



[89] [반응식 6]

[90]



[91] 상기 반응식 1 내지 반응식 6에 개시된 화합물에 있어서,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  및  $Z_4$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된

알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[92]

[93] 제약 제제 및 투여 경로

[94] 본 발명의 조성물은 직접적으로 또는 당업계에 잘 알려진 적합한 담체 또는 부형제와 함께 약학적 조성물로 송달될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은, 예를 들어, 만성 신부전, 당뇨병, 암, AIDS, 방사선 요법, 화학요법, 신장 투석, 또는 수술로 인한 빈혈증이 있거나 위험에 있는 대상에게 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 피험자는 포유동물 대상이고, 보다 바람직하게는 사람 대상이다.

[95]

본 발명의 조성물의 효과량은 가장 효과적이고 편리한 경로 및 가장 적당한 제법이 될 수 있도록 일상적인 실험에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 다양한 제제와 약물 송달 시스템은 당업계에서 이용가능하다(예를 들면, Gennaro, A. R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 참조). 본 발명의 조성물의 적합한 투여 경로는 경막내, 직접 심실내, 정맥내, 복막내, 코안, 또는 눈속 주사는 물론이고, 근육내, 피하, 골수내 주사를 포함하여, 예를 들어, 경구, 직장, 점막을 통해, 코, 또는 창자 투여 및 비경구 송달을 포함할 수 있다. 작용제 또는 그것의 조성물은 전신 방식보다는 국소로 투여될 수 있다. 예를 들어, 적합한 작용제는 주사를 통해 또는 저장 또는 지속 방출제제과 같은 표적화 약물 송달 시스템으로 송달될 수 있다.

[96]

본 발명의 약학적 조성물은 잘 알려진 방법 중 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포착화, 또는 동결건조 공정과 같은 어떤 것에 의해서도 제한없이 제조될 수 있다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 부형제 및 보조제와 같은 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다.

[97]

본 발명의 약학적 조성물의 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 주사를 위해, 예를 들어, 본 발명의 조성물은 수성 용액, 바람직하게는 Hanks 용액, Ringer 용액, 또는 생리식염수 완충액과 같이 생리학적으로 호환가능한 완충액으로 조제화될 수 있다. 점막을 통한 투여 또는 코 투여를 위하여, 장벽으로 침투하기에 적당한 침투제가 제제에 사용된다. 그러한 침투제는 일반적으로 당업계에 잘 알려져 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구 투여를 위한 제제로 제조된다. 경구 투여를 위하여, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 약학적으로 허용가능한 담체와 조합시킴으로써 용이하게 제제화될 수 있다. 그러한 담체는 본 발명의 화합물이 대상에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리,

현탁액 등으로 제제화되도록 한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정제 관장액과 같은 직장 조성물로도 조제될 수 있다.

- [98] 경구 용도를 위한 제제는, 필요시 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해 적합한 보조제를 첨가한 후에, 선택적으로 결과물인 혼합물을 그라인딩하고, 미립의 혼합물을 가공함으로써 고체 부형체로서 얻을 수 있다. 적합한 부형체는 특히, 유당, 수크로스, 만니톨, 또는 솔비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로오스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스 고무, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 필요시, 예를 들면, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 나트륨 알기네이트와 같은 그것의 염과 같은 붕괴제가 첨가될 수 있다. 또한, 나트륨 도데실설페이트와 같은 습윤제가 포함될 수 있다.
- [99] 당의정 코어는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위하여, 농축 당 용액이 사용될 수 있고, 이것은 선택적으로 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌글리콜 및/또는 티타늄 다이옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 동정을 위해 또는 다른 조합의 활성 화합물 복용량을 특징짓기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [100] 경구 투여를 위한 제형은 젤라틴으로 만들어진 부드러운, 밀봉의 캡슐 및 글리세롤 또는 솔비톨과 같은 가소제는 물론이고 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏(밀어맞추기) 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 유당과 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 선택적으로는 안정화제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나, 현탁될 수 있다. 아울러, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 용량이 되어야 한다.
- [101] 한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 피부 패치를 통해서와 같이 경피로, 또는 국소로 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 경피 또는 국소 제제는 추가적으로 하나 또는 다중 침투 인핸서 또는 송달된 화합물의 이동을 강화하는 작용제를 포함하는 다른 작동체를 포함할 수 있다. 경피 또는 국소 투여는 예를 들면, 위치 특이적 송달이 바람직한 상황에서 바람직할 수 있다.
- [102] 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 발명에 따른 용도를 위한 화합물은 적합한 분사제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 어떠한 다른 적합한 가스의 사용과 함께, 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에, 적당한 용량 유닛은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 흡입기 또는 취입기에서

사용하기 위한 젤라틴의 캡슐과 카트리지가 조제화될 수 있다. 이들은 전형적으로 화합물과 유당 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 믹스를 함유한다. 주사에 의한, 예를 들면, 약덩이주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 조제된 조성물은, 첨가된 보존제와 함께 예를 들어, 앰플 또는 다중-복용량 용기에 단위 용량 형태로 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 매개체 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 화학제를 함유할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 수성 용액 또는 수용성 형태의 다른 조성물을 포함한다.

- [103] 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적당한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 매개체는 참깨 오일과 같은 지방 오일 및 에틸 올레에이트 또는 트라이글리세리드, 또는 리포솜과 같은 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 솔비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수 있다. 다른 한편으로, 활성 성분은 적합한 매개체, 예를 들면, 발열원이 없는 무균수와 함께 구성하기 위해 분말 형태가 될 수 있다.
- [104] 전술한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 또한 저장 제제로서 조제될 수 있다. 그러한 장기 작용 제제는 이식(예를 들면, 피하로 또는 근육내로)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 발명 화합물은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 아주 조금 가용성인 유도체로서, 예를 들면, 아주 조금 가용성인 염으로서 조제될 수 있다.
- [105] 본 발명의 치료 방법에 사용된 어떠한 조성물에 있어서, 치료에 효과적인 복용량은 초기에 본 기술분야에 잘 알려진 다양한 기술을 사용하여 추정될 수 있다. 예를 들면, 세포 배양 분석법에서, 복용량은 동물 모델에서 세포 배양에서 결정된 바와 같은  $IC_{50}$ 을 포함하는 순환하는 농도 범위를 달성하기 위하여 공식화될 수 있다. 사람 대상에 적당한 용량 범위는, 예를 들면, 세포 배양 분석법 및 다른 동물 연구로부터 얻어진 데이터를 사용하여 결정될 수 있다.
- [106] 약제의 치료에 효과적인 복용량은 대상에서 증상의 완화 또는 생존의 연장을 가져오는 약제의 양을 의미한다. 그러한 분자의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서, 예를 들면,  $LD_{50}$ (개체의 50%까지 치사 복용) 및  $ED_{50}$ (개체의 50%에서 치료에 효과적인 복용량)을 결정함으로써 표준 제약 과정에 의해 결정될 수 있다. 치료에 대한 독성의 복용량 비는 치료 지수이고, 이것은  $LD_{50}/ED_{50}$ 의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 약제가 바람직하다.
- [107] 용량은 바람직하게는 거의 또는 전혀 독성이 없는  $ED_{50}$ 을 포함하는 순환하는 농도의 범위 내에 있다. 용량은 채택된 용량의 형태와 이용된 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 변할 수 있다. 정확한 조제물, 투여 경로 및 용량은 대상의



상태의 특징의 관점에서 본 기술분야에 공지된 방법에 따라 선택되어야 한다.

- [108] 약제 또는 조성물의 투여량은 치료되는 대상의 성별, 연령, 체중, 고통의 심각성, 투여 방식 및 처방하는 의사의 판단을 포함하는 다양한 인자에 따라 변할 수 있다.

### 발명의 효과

- [109] 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 다양한 종류의 단백질 키나제의 활성을 저해함으로써, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병의 치료, 완화 또는 예방용 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [110] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.  
 [111] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[112]

[113] 실시예 1. 화학식 2의 화합물의 합성

- [114] 전술한 반응식 1 및 반응식 2에 개시된 '화합물 A-15'를 하기 단계에 따라 합성하였다.

- [115] (1) 화합물 A-1의 합성

- [116] 메틸렌클로라이드(2.5 l) 와 메탄올(2.5 l)의 혼합용액에 3-니트로 프탈이미드(250 g, 1.3 mol)를 넣고 분산시켰다. 실온에서  $\text{NaBH}_4$ (50 g, 1.3 mol)를 천천히 나누어 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응을 확인한 후, 감압하에서 용매를 제거한 후 물(800 ml)을 가하였다. 생성된 고체를 여과하고 감압하에서 건조하여 목적 화합물 A-1을 노란색 고체로 얻었다(198 g; 수율: 78.5%).

- [117] (2) 화합물 A-2의 합성

- [118] 화합물 A-1(198 g, 1.02 mol)을 메틸렌클로라이드(3 l)에 녹인 후,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ (242 ml, 1.53 mol)와 TFA(707 ml, 9.18 mol)의 혼합 용액을 실온에서 천천히 적가하였다. 실온에서 3시간 교반한 후 반응이 종결되면 감압하에서 용매를 제거한 후, 물(1,000 ml)을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과한 후 메탄올로 세척하여 목적 화합물 A-2를 노란색 고체로 얻었다(147 g; 수율: 80.9%).

- [119] (3) 화합물 A-3의 합성

- [120] 화합물 A-2(147 g, 0.826 mol)와 Pd/C(10%, 14.7 g)를 메탄올(2.8 l)에 가한 후, 수소 가스 하, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 celite로 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 농축액에 에틸아세테이트 100 ml를 첨가하여 고체화한 후 여과하고 건조하여 목적 화합물 A-3을 노란색 고체로 얻었다(98.6 g; 수율: 80.7%).

- [121] (4) 화합물 A-4의 합성

- [122] 화합물 A-3(98.6 g, 0.666 mol)을 메탄올 1,500 ml와 THF 1600 ml에 녹이고

-65°C로 냉각한 후 NBS(118.5 g, 0.666 mol)을 소분하여 천천히 첨가하였다. 반응액을 이 온도에서 20분간 교반한 후, 물 800 ml로 Quenching 하였다. 감압 하에서 유기용매를 제거한 후, 생성된 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 얻어진 고체를 감압 하에서 건조하여 목적 화합물 A-4를 얻었다(122 g; 수율: 80.7 %).

[123] (5) 화합물 A-5의 합성

[124] 화합물 A-4(107.5 g, 470 mmol), CuCN(50.9 g, 570 mmol)을 DMF 537 ml에 녹이고 혼합물을 가열하여 환류 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 감압 하에서 DMF를 제거하고 THF/에틸아세테이트(500 ml/500 ml)의 혼합용매를 첨가한 후 30분 동안 환류한 후 여과하였다. THF/에틸아세테이트(500 ml/500 ml)의 혼합 용매로 9번 세척한 후, 여액을 농축하여 약간 불순한 목적 화합물 A-5를 얻었다(수율 약 50%).

[125] (6) 화합물 A-6의 합성

[126] 화합물 A-5(49.4 g, 285 mmol)를 THF(400 ml)와 HBr(40% aq, 490 ml)에 녹이고 0°C로 냉각하였다. 나트륨 나이트레이트(21.7 g, 313.7 mmol) 수용액(200 ml water)을 이 온도에서 천천히 적가하고 30분간 교반시켰다. 이후, 동일한 온도에서 CuBr(40.9 g, 285 mmol)을 천천히 첨가한 후 1.5시간 더 교반시켰다. 반응 종결 후 반응액을 물(2,000 ml)에 부어 넣고, 생성된 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 NaHCO<sub>3</sub>로 알카리화시키고, 다시 생성된 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 에틸아세테이트로 추출하고 물로 씻은 후 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 반응액을 여과하고 감압 하에서 농축하여 다소 불순한 목적 화합물 A-6을 얻었다. 이 다소 불순한 화합물을 에탄올로 재결정하여 순수한 목적 화합물 A-6을 얻었다(수율 약 60%).

[127] (7) 화합물 A-11의 합성

[128] 플라스크에 화합물 A-6(5 g, 21.1 mmol)과 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아미드(8.1 g, 42.2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.6 g, 1.69 mmol), LiCl(2 g, 59.1 mmol)을 넣고, 에탄올 100 ml과 톨루엔 100 ml 및 1 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40 ml)을 넣고 90°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응의 종결을 TLC로 확인하였으며, 반응이 완료되면 실온으로 냉각한 후 여과하고 에틸아세테이트로 세척하였다. 여액을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고, 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하였다. 감압하에서 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼에서 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 = 20 : 1로 전개하여 목적 화합물 A-11을 순수하게 얻었다(3.5 g, 수율 76%).

[129] (8) 화합물 A-12의 합성

[130] 플라스크에 화합물 A-11(7.65 g, 28.6 mmol)과 진한 염산(300 ml)을 넣고, 10시간 동안 환류 교반하였다. 반응 확인 후, 감압 증류하여 다소 불순한 상태의 목적 화합물 A-12를 얻었고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다(10 g, 수율 122%).

[131] (9) 화합물 A-13의 합성

- [132] 다소 불순한 화합물 A-12(10 g, 34.9 mmol)에 MeOH(300 ml)을 넣고, 실온에서 SOCl<sub>2</sub>(5 ml, 69.8 mmol)를 적가한 후 2시간 30분 동안 환류, 교반하였다. 반응 완료 후 용매는 감압 증류하여 제거하였고, 메틸렌 클로라이드를 넣어 희석시킨 후, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기층은 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 증류한 후, 실리카겔 컬럼에서 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 = 20 : 1로 전개하여 목적 화합물 A-13을 순수하게 얻었다(5.6 g, 수율 64%).
- [133] (10) 화합물 A-14의 합성 {Z<sub>2</sub>= -C(시클로프로필)CONH(4-플루오로페닐)}
- [134] 플라스크에 화합물 A-13(2.56 g, 8.53 mmol), 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-시클로프로판카르복시산(2.44 g, 11.09 mmol), EDC(2.45 g, 12.80 mol), HOBT(1.5 g, 11.09 mmol)를 넣고 DMF 1 l에 녹인 후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 다시 1-(4-플루오로-페닐카바모일)-시클로프로판카르복시산(2.44 g, 11.09 mmol), EDC(2.45 g, 12.8 mmol), HOBT(1.5 g, 11.09 mmol)를 넣고, 실온에서 12시간 이상 교반하였다. 반응 완료 후 에틸아세테이트로 희석시킨 후, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압 증류한 후, 실리카겔 컬럼에서 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 = 25 : 1로 전개하여 목적 화합물 A-14를 순수하게 얻었다(3.5 g, 수율 81%).
- [135] (11) 화합물 A-15의 합성 (하기 표 1의 112번 화합물)
- [136] {Z<sub>2</sub>= -C(시클로프로필)CONH(4-플루오로페닐), Z<sub>3</sub>= -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}
- [137] 밀봉된 튜브에 화합물 A-14(3 g, 5.93 mmol), N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(30 ml) 및 디옥산(100 ml)을 넣고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 증류하여 제거한 후, 실리카겔 컬럼에서 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 = 20 : 1로 전개하여 목적 화합물 A-15를 순수하게 얻었다(1.5 g, 수율 45%).
- [138]
- [139] 실시에 2. 화학식 4의 화합물의 합성
- [140] 전술한 반응식 3 및 반응식 5에 개시된 '화합물 B-10'을 하기 단계에 따라 합성하였다.
- [141] (1) 화합물 B-1의 합성
- [142] 화합물 A-6(40 g, 168 mmol)을 아세트산(400 ml)에 분산시킨 후, 물(400 ml), 피리딘(800 ml)을 넣고 10°C로 냉각시켰다. Sodium phosphate monobasic monohydrate(101 g, 2.86 mol)를 첨가하고 Raney nickel(101 g)을 물(70 ml)을 이용해 첨가하였다. 반응액의 온도를 50°C로 올리고, 2시간 동안 반응시킨 후 냉각하고 여과하였다. 에틸아세테이트로 세척하고 여과액에 물을 가해 분액한 후 분리된 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 여기에 냉각된 물(800 ml)을 넣고 생성된 고체를 여과한 후 냉각수로 세척한 후 건조하여 목적 화합물 B-1을 얻었다(26.7 g, 수율 66%).
- [143] (2) 화합물 B-2의 합성
- [144] 화합물 B-1(25.6 g, 107 mmol)을 에탄올(800 ml)에 분산시킨 후 메틸 글리옥살

48% 수용액(66 ml)과 암모니아 28% 수용액(72 ml)을 첨가하였다. 반응액의 온도를 90°C로 올리고 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 감압 하에서 농축하여 반응액의 부피를 200 ml 정도로 줄이고 생성된 고체를 여과하였다. 에탄올로 세척한 후 여과된 고체를 건조하여 목적 화합물 B-2를 얻었다(16.5 g, 수율 53%).

[145] (3) 화합물 B-8의 합성

[146] 화합물 B-2(22.4 g, 76.7 mmol)와

3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민(21.8 g, 107.4 mmol), LiCl(9.1 g, 214.8 mmol), Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8.9 g, 7.7 mmol)를 톨루엔(670 ml)과 에탄올(670 ml)에 분산시킨 후, 1 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(192 ml)을 첨가하고 85°C에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응액을 감압 하에서 완전히 농축시켰다. 여기에 아세톤(1.57 l)과 아세토니트릴(1.57 l)의 혼합 용액을 넣은 후 80°C에서 2시간 동안 교반시킨 후 냉각하여 여과하였다. 여과된 고체를 아세토니트릴과 n-헥산으로 세척하고 감압 하에서 건조하여 목적 화합물 B-8을 얻었다(14.3 g, 수율 70%).

[147] (4) 화합물 B-10의 합성 (하기 표 1의 157번 화합물, Z<sub>4</sub>= 4-플루오로페닐)

[148] 화합물 B-8(10.7 g, 33.2 mmol)과 4-플루오로페닐 이소시아네이트(9.1 g, 66.4 mmol)를 THF(330 ml)에 용해시킨 후 90°C에서 6시간 교반 시켰다. 반응이 완결되면 감압 농축하여 반응액의 부피를 1/3로 줄이고 생성된 고체를 여과하였다. 여과된 고체를 THF와 n-헥산으로 세척하고 건조하여 목적 화합물 B-10을 얻었다. (9.5 g, 수율 65%).

[149]

[150] 실시예 3. 화학식 1의 화합물의 합성

[151] 전술한 반응식 1 내지 반응식 6에 개시된 합성 방법을 기초로 하여, 상기 시예 1 및 실시예 2에 개시된 방법에 따라 하기 표 1에 나타낸 것과 같은 총 268 종의 본 발명의 2,3-디히드로-이소인돌-1-온 유도체를 합성하였다.

[152] 표 1

[Table 1]

화합물 No.	화합물명
1	5-Methyl-2-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester
2	2-[7-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-cyclopropanecarbonyl]-amino]-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester
3	2-(7-{2-Fluoro-4-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester
4	1-{4-[7-(4,5-Dichloro-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea
5	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(4,5-dichloro-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
6	2-(1-Ethoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid
7	2-[7-(2-Chloro-phenylmethanesulfonylamino)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester
8	2-[7-(2-Chloro-phenylmethanesulfonylamino)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid
9	2-[7-(2-Chloro-phenylmethanesulfonylamino)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
10	2-[7-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid
11	2-[7-(2-Fluoro-4-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-ureido}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid
12	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-4-methylcarbamoyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
13	2-[7-(2-Fluoro-4-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-ureido}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

	methylamide
14	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(4-ethylcarbamoyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
15	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(3-fluoro-4-{7-[5-methyl-4-(2-piperidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
16	2-[7-(2-Fluoro-4-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-ureido}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
17	[(2-{7-[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carbonyl)-amino]-acetic acid
18	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(4-{7-[5-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-3-fluoro-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
19	2-[7-(2-Fluoro-4-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-ureido}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-diethylamino-ethyl)-amide
20	((2-[7-(2-Fluoro-4-{1-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-cyclopropanecarbonyl]-amino}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carbonyl)-amino)-acetic acid
21	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(3-fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
22	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-hydroxymethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
23	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(3-fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-methyl-amide
24	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic

	acid(3-fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
25	Cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid(4-{7-[5-(2-diethylamino-ethylcarbamoyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-3-fluoro-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
26	2-{7-[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-diethylamino-ethyl)-amide
27	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(3-fluoro-4-{7-[5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
28	2-{7-[2-Fluoro-4-(3-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-hydroxy-ethyl)-amide
29	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-{4-methyl-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
30	2-[7-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
31	N-(3-Fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-N'-(4-fluoro-phenyl)-malonamide
32	N-(3-Fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
33	2-{7-[4-(Cyclopropanecarbonyl-amino)-2-fluoro-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
34	2-{7-[2-Fluoro-4-(3-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide

35	2-[7-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid [2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide
36	2-[7-(4-Hydroxy-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
37	N-(3-Fluoro-4-{7-[4-methyl-5-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
38	N-{3-Fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylcarbamoyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
39	2-{7-[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
40	2-{7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
41	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-{4-methyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-methyl]-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
42	2-[7-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
43	2-[7-(4-Carbamoyl-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
44	2-[7-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid methylamide
45	2-[7-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid dimethylamide
46	2-[7-(2-Fluoro-4-{[3-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
47	2-[7-(4-Cyano-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
48	2-{7-[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid methylamide



49	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-{5-methyl-4-[(E)-methyliminomethyl]-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
50	3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-4-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
51	2-{7-[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benzenesulfonylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
52	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
53	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
54	2-(6-Isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide
55	2-(6-Isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid [3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amide
56	N-{4-[7-(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
57	2-(7-{2-Fluoro-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzoylamino]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid dimethylamide
58	2-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
59	N-{4-[7-(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-2-fluoro-benzamide
60	N-{3-Fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
61	2-{7-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-ethylamino]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid methylamide
62	N-[3-Fluoro-4-(7-{5-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazo

	l-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
63	2-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(7-{5-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-benzamide
64	4-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
65	4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(7-{5-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-benzamide
66	N-{4-[7-(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-4-fluoro-benzamide
67	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(5-ethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
68	N-{4-[7-(5-Ethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-2-fluoro-benzamide
69	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid cyclopropylamide {4-[7-(5-diethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide
70	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid (3-fluoro-4-{7-[5-(isopropylamino-methyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
71	2-Fluoro-N-(3-fluoro-4-{7-[5-(isopropylamino-methyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-benzamide
72	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(5-diethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
73	N-{4-[7-(5-Diethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-2-fluoro-benzamide
74	N-{4-[7-(5-Cyclopropylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-2-fluoro-benzamide
75	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-{5-[(ethyl-methyl-amino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide

76	Pyridine-2-carboxylic acid {4-[7-(5-ethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide
77	N-[4-(7-{5-[(Cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-2-fluoro-benzamide
78	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(5-cyclopropylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
79	Piperidine-4-carboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylcarbamoyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
80	2-{7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-5-methyl-3H-imidazole-4-carboxylic acid [2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide
81	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-{5-[(cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
82	4-Fluoro-N-(3-fluoro-4-{7-[5-(isopropylamino-methyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-phenyl)-benzamide
83	N-[4-(7-{5-[(Cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-4-fluoro-benzamide
84	6-Chloro-pyridine-2-carboxylic acid {4-[7-(5-ethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide
85	N-{4-[7-(5-Ethylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-4-fluoro-benzamide
86	N-{4-[7-(5-Cyclopropylaminomethyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-4-fluoro-benzamide
87	4-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
88	N-{4-[7-(4-Ethylaminomethyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-nicotinamide
89	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-

	4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
90	3,5-Difluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
91	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
92	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-methylcarbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
93	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide
94	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-morpholin-4-yl-benzamide
95	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid
96	7-[2-Fluoro-4-(3-fluoro-5-morpholin-4-yl-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
97	7-{2-Fluoro-4-[(pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
98	7-[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
99	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
100	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(3-morpholin-4-yl-propylcarbamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
101	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[1-oxo-7-(3-pyrrolidin-1-yl-propylcarbamoyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
102	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid(3-morpholin-4-yl-propyl)-amide
103	7-{2-Fluoro-4-[(pyridine-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
104	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-carbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amid

	e(4-fluoro-phenyl)-amide
105	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
106	7-{4-[3-(2-Dimethylamino-ethylamino)-5-fluoro-benzoylamino]-2-fluoro-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
107	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[1-oxo-7-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylcarbamoyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
108	7-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-cyclopropanecarbonyl]-amino]-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid
109	{[7-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-cyclopropanecarbonyl]-amino]-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carbonyl]-amino}-acetic acid
110	4-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzylamino)-phenyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one
111	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid methylamide
112	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(2-dimethylamino-ethylcarbamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
113	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(3-dimethylamino-propylcarbamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
114	4-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzylamino)-phenyl]-7-(4-methyl-5-methylaminomethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one
115	7-(2-Fluoro-4-[[3-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carbonyl]-amino]-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
116	4-(2-Fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-[5-(isopropylamino-methyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-isoindol-1-one
117	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-ethylcarbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
118	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-isopropylcarbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phe

	nyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
119	7-(2-Fluoro-4-{3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-ureido}-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
120	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
121	7-[2-Fluoro-4-(2-fluoro-benzylamino)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
122	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-cyclopropylcarbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
123	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-methoxycarbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
124	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-cyano-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
125	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-carbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
126	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-carbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
127	6-(2-Fluoro-4-{[3-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carbonyl]-amino}-phenoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
128	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(4-methyl-5-methylcarbamoyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
129	Cyclobutane-1,1-dicarboxylic acid [4-(7-carbamoyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-3-fluoro-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
130	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide

131	7-[4-(4-Chloro-phthalazin-1-ylamino)-2-fluoro-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
132	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-morpholin-4-yl-benzamide
133	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
134	7-(2-Fluoro-4-[[1-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonyl]-amino]-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
135	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-acetyl]-urea
136	N-(4-(7-carbamoyl-1-oxoisoindolin-4-yl)-3-methylphenyl)-N-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide
137	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea
138	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[1-oxo-7-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
139	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
140	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide
141	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-benzamide
142	4-(4-Hydroxy-phenyl)-7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one
143	7-(4-Hydroxy-phenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
144	N-(4-(7-carbamoyl-1-oxoisoindolin-4-yl)-3-fluorophenyl)-N-(2-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide
145	7-(5-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4-(3-nitro-phenyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one
146	N-(5-(7-carbamoyl-1-oxoisoindolin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(4-fluorophenyl)cyc

	lopropane-1,1-dicarboxamide
147	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {4-[7-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-fluoro-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
148	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-morpholin-4-yl-benzamide
149	methyl 1-(4-(7-carbamoyl-1-oxoisoindolin-4-yl)-3-fluorophenylcarbamoyl)cyclopropanecarboxylate
150	3-(2-Dimethylamino-ethylamino)-5-fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
151	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-((S)-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-yl)-benzamide
152	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[1-oxo-7-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
153	3-Fluoro-N-{3-fluoro-4-[1-oxo-7-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-5-morpholin-4-yl-benzamide
154	7-{2-Fluoro-4-[3-(4-fluoro-phenyl)-ureido]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
155	7-{2-Fluoro-4-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-carboxylic acid amide
156	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-fluoro-phenyl)-urea
157	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-fluoro-phenyl)-urea
158	Ethanesulfonic acid {3-[7-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
159	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-hydroxymethyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
160	7-[2-Fluoro-4-(3-m-tolyl-ureido)-phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-



	carboxylic acid amide
161	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid [3-fluoro-4-(7-oxazol-2-yl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-phenyl]-amide(4-fluoro-phenyl)-amide
162	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea
163	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea
164	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-m-tolyl-urea
165	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide(2-fluoro-phenyl)-amide
166	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-m-tolyl-urea
167	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-fluoro-phenyl)-urea
168	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-morpholin-4-yl-isonicotinamide
169	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide phenylamide
170	6-Morpholin-4-yl-pyridine-2-carboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
171	N-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-morpholin-4-yl-isonicotinamide
172	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-fluoro-phenyl)-urea
173	Cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid(4-fluoro-phenyl)-amide {4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-3-methyl-phenyl}-amide
174	6-Morpholin-4-yl-pyridine-2-carboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}

	yl}-amide
175	1-[3-Fluoro-4-(7-oxazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea
176	3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4'-carboxylic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
177	1-(4-Chloro-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
178	1-(2-Chloro-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
179	1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
180	1-Cyclohexyl-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
181	1-[3-Fluoro-4-(7-oxazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl]-3-m-tolyl-urea
182	1-Benzyl-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
183	N-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-N'-(4-fluoro-phenyl)-N'-methyl-malonamide
184	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-oxazol-4-yl-urea
185	1-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
186	1-(5-tert-Butyl-isoxazol-3-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
187	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-methoxy-phenyl)-urea
188	1-(3-Ethyl-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
189	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-thiazol-4-yl-urea
190	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-thiazol-4-yl-urea

191	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-3-yl-urea
192	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-3-yl-urea
193	1-(3-Chloro-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
194	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-2-yl-urea
195	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-2-yl-urea
196	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-4-yl-urea
197	1-Cyclopropyl-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
198	1-Cyclopropyl-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
199	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-4-yl-urea
200	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-furan-2-yl-urea
201	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-furan-2-yl-urea
202	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-urea
203	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-urea
204	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(1H-imidazol-4-yl)-urea
205	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(1H-imidazol-2-yl)-urea
206	1-tert-Butyl-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
207	1-(4-Cyano-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea

208	1-(3-Cyano-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
209	1-(3-Dimethylamino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
210	1-(3-Dimethylamino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
211	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-urea
212	1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
213	1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
214	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-piperidin-4-yl-urea
215	4-(3-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-ureido)-benzoic acid
216	1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
217	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-piperidin-4-yl-urea
218	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-hydroxy-phenyl)-urea
219	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(2-methoxy-phenyl)-urea
220	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(3-methyl-furan-2-yl)-urea
221	3-(3-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-ureido)-benzoic acid
222	1-Ethyl-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
223	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-urea
224	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-urea

225	1-(p-toulene sulfonyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
226	3-(3-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-ureido)-propionic acid
227	1-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
228	1-(3-Amino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
229	1-(2-Amino-phenyl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
230	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-urea
231	1-(4-Chloro-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
232	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(6-methyl-pyridin-2-yl)-urea
233	1-(4-Ethyl-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
234	1-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
235	1-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
236	1-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
237	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-quinolin-2-yl-urea
238	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(6-methyl-pyridin-2-yl)-urea
239	1-(4-Chloro-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
240	1-(2-Dimethylamino-4-methyl-thiazol-5-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
241	1-(4-Ethyl-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea

	dro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
242	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-urea
243	1-{3-Fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-methyl-pyridin-2-yl)-urea
244	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-urea
245	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(6-hydroxy-pyridin-2-yl)-urea
246	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(6-methoxy-pyridin-2-yl)-urea
247	1-(6-Ethyl-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
248	1-(6-Ethyl-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
249	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyrimidin-2-yl-urea
250	4-tert-Butyl-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-benzamide
251	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(6-fluoro-pyridin-2-yl)-urea
252	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-phenyl-thiourea
253	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-pyridin-2-yl-thiourea
254	1-(3-Ethyl-phenyl)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-7-thiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
255	1-[3-Fluoro-4-(1-oxo-7-thiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl]-3-pyridin-2-yl-urea
256	Propane-2-sulfonic acid {3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-amide
257	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-phenyl-acetamide

258	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-isopropyl-urea
259	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(4-nitro-pyridin-2-yl)-urea
260	1-(4-Amino-pyridin-2-yl)-3-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-urea
261	2-(4-Chloro-phenyl)-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-methyl-butyramide
262	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide
263	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-pyridin-2-yl-acetamide
264	1-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-3-(2-methyl-thiazol-4-yl)-urea
265	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide
266	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide
267	2-(3,5-Difluoro-phenyl)-N-{3-fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-acetamide
268	N-{3-Fluoro-4-[7-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-phenyl}-2-(3-methoxy-phenyl)-acetamide

[153] 상기 화합물들의 NMR 및 LCMS 데이터를 하기 표 2에 나타내었다.

[154] 표 2

[Table 2]

화합물No.	NMR 자료	LCMS 자료E/Z;[M+1]
1	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73(brs, 1H), 7.69(brs, 1H), 7.48(brs, 1H), 6.48(brs, 1H), 4.57(s, 2H), 4.41(q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 1.43(t, J = 6.9 Hz, 3H)	286
2	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.41(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.53(s, 1H), 8.49-8.43(m, 1H), 7.79(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.69-7.59(m, 3H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.16-7.10(m, 2H), 4.44(s, 2H), 4.31-4.21(m, 2H), 2.45(s, 3H), 1.45(s, 4H), 1.32(t, J = 6.9 Hz, 3H)	600
3	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 15.01(br s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.43(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.49~8.35(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.67~7.52(m, 5H), 7.34~7.30(m, 2H), 4.52~4.46(m, 2H), 4.27~4.26(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.32~1.21(m, 3H)	582
4	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.71(br s, 1H), 9.23~9.22(m, 2H), 8.28(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.71~7.47(m, 5H), 7.34~7.27(m, 2H), 4.48(s, 2H)	565
5	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.41(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.29(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81~7.50(m, 6H), 7.16~7.10(s, 2H), 4.47(s, 2H), 1.49~1.45(m, 4H)	583
6	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 3.70-3.52(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.23(t, J = 6.9 Hz, 3H)	302
7	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.24(d, J= 11Hz, 1H), 7.62(d, J= 11Hz, 1H), 7.57(m, 1H), 7.28(m, 3H), 4.45(s, 2H), 4.40(s, 4H), 1.40(m, 3H).	489
8	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.15(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.24(m,1H), 7.65(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58~7.30(m, 3H), 4.73(s, 2H), 4.41(s, 2H), 2.43(s, 3H).	461
9	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.08(s, 1H), 9.45(s, 1H), 9.00(brd. S, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.24(m, 1H), 7.62(d, J= 8.4Hz, 1H), 7.50-7.32(m, 4H), 4.75(s, 2H), 4.42(s, 2H), 3.60(m, 4H), 3.23(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.55(s, 3H), 1.82-1.26(m, 6H).	572



10	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.43(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48-6.41(m, 2H), 6.75-5.50(brs, 2H), 4.41(s, 2H), 2.48(s, 3H)	367
11	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.03(s, 1H), 10.63(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.53(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.33(m, 2H), 7.30-7.23(m, 1H), 7.18-7.09(m, 3H), 4.43(s, 2H), 3.74(s, 2H), 2.48(s, 3H)	566
12	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14.28(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.61(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.74~7.69(m, 2H), 7.60~7.43(m, 3H), 7.10~7.03(m, 2H), 6.58~6.53(m, 1H), 4.43(s, 2H), 3.00(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.69(s, 3H), 1.67~1.60(m, 4H)	585
13	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56-8.51(m, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.36-7.17(m, 5H), 7.08-7.02(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.00(d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.71(s, 3H)	559
14	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.21(s, 1H), 10.78(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.61~8.57(m, 1H), 8.42~8.31(m, 6H), 7.95~7.93(m, 2H), 5.23(s, 2H), 4.16~4.14(m, 2H), 3.36(s, 3H), 2.28~2.26(m, 3H), 1.92~1.90(m, 4H)	599
15	: <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.44-7.42(m, 2H), 7.09-7.03(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.55(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.51(m, 9H), 1.69-1.60(m, 8H), 1.54-1.45(m, 2H)	682
16	: <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.63(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 -7.29(m, 4H), 7.10-7.04(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.56(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64-2.51(m, 9H), 1.68-1.61(m, 4H), 1.55-1.45(m, 2H)	656
17	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.52(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.79(m, 2H), 7.62-7.50(m, 2H), 4.47(s, 2H), 4.14(s, 2H), 2.64(s, 3H)	520
18	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.06(t, J = 9.0 Hz, 2H) 4.41(s, 2H), 3.49(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75-2.61(m, 6H), 2.24(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.11(t, J	670

	= 6.9 Hz, 6H)	
19	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14.78(s, 1H), 10.64(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.46(d, J=8.1Hz, 1H), 7.92(m, 1H), 7.67~7.56(m, 5H), 7.40~7.31(m, 5H), 4.43(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.25(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.48(m, 4H), 1.05(m, 6H)	644
20	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.42(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.50(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22(br s, 1H), 7.81~7.70(m, 2H), 7.64~7.51(m, 5H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 3.93(d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.47~1.39(m, 4H)	629
21	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.61-7.52(m, 3H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.05(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 3.55(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68-2.59(m, 7H), 1.84-1.81(m, 4H), 1.68-1.60(m, 4H)	668
22	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.11-7.03(m, 2H), 4.63(s, 2H), 4.43(s, 2H), 2.36(s, 3H), 1.64(s, 4H)	558
23	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.58(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.18(m, 5H), 7.04(t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43(s, 2H), 3.64(t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.05-2.92(m, 9H), 2.63(s, 3H), 1.98-1.90(m, 4H), 1.53-1.48(m, 2H), 1.35-1.28(m, 2H)	682
24	: <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.07(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 3.74-3.67(m, 4H), 3.54(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64-2.43(m, 9H), 1.64(s, 4H)	684
25	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.63-7.56(m, 3H), 7.50-7.38(m, 2H), 7.05(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 3.53(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85-2.74(m, 10 H), 2.61(s, 3H), 2.05-1.94(m, 2H), 1.15(t, J = 7.2 Hz, 6H)	684
26	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.79(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.78-7.60(m, 4H), 4.44(s, 2H), 3.38-3.23(m, 2H), 2.60-2.51(m, 9H), 0.99(t, J = 6.9 Hz, 6H)	561
27	<sup>1</sup> H NMR, 300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.81(s, 1H), 10.40(s, 1H),	615

	9.97(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 2H), 7.70-7.60(m, 3H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.14(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.78(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.51(q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.38(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.45(s, 4H)	
28	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.82(s, 1H), 10.62(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.51(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.81(m, 4H), 7.69-7.59(m, 5H), 4.78(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 3.51(q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.34(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56(s, 3H)	532
29	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.54(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76~7.72(m, 1H), 7.63~7.61(m, 1H), 7.57~7.52(m, 2H), 7.43~7.41(m, 2H), 7.10~7.04(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.56~3.53(m, 2H), 2.66~2.55(m, 9H), 2.29(s, 3H), 1.64(s, 4H)	697
30	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.53(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84~7.18(m, 6H), 6.40(brd. S, 2H), 4.26(s, 1H), 3.36(m, 4H), 3.23(m, 2H), 2.56(m, 5H), 1.68(m, 4H)	463
31	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50(br s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88~7.86(m, 1H), 7.80~7.75(m, 1H), 7.68~7.44(m, 5H), 7.18~7.10(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.50~3.28(m, 4H), 2.55~2.48(m, 9H), 1.95~1.92(m, 4H)	642
32	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.79(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 1H), 7.70-7.61(m, 2H), 7.57-7.40(m, 3H), 7.39-7.21(m, 3H), 4.42(s, 2H), 3.39-3.32(m, 2H), 3.22-3.15(m, 5H), 2.59-2.48(m, 9H), 1.67(s, 4H)	656
33	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.53(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84~7.18(m, 6H), 4.26(s, 1H), 3.36(m, 4H), 3.23(m, 2H), 2.56(m, 5H), 1.78(m, 1H), 1.68(m, 4H), 0.83(m, 4H).	531
34	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.84~7.79(m, 1H), 7.72~7.45(m, 5H), 7.39~7.34(m, 1H), 4.46(s, 2H), 3.58~3.56(m, 2H), 2.83~2.81(m, 2H), 2.74~2.72(m, 4H), 2.63(s, 3H), 2.03~2.01(m, 4H)	585
35	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14.27(br s, 1H), 8.59(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61~7.54(m, 2H), 7.11(t, J = 8.1 Hz, 1H),	492

	6.57~6.47(m, 3H), 4.44(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.58~3.56(m, 2H), 2.68~2.51(m, 11H), 2.31(s, 3H)	
36	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.80(s, 1H), 9.70(brs, 1H), 9.49(s, 1H), 8.46(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85(t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 3.39-3.32(m, 2H), 2.59-2.48(m, 9H), 1.68(s, 4H)	446
37	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.68(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62(m, 2H), 7.44~7.18(m, 5H), 4.41(s, 2H), 3.40(m, 2H), 2.66~2.61(m, 9H), 1.86~1.83(m, 7H), 1.28(m, 2H), 1.12(m, 2H).	670
38	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.76(s, 1H), 10.27(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.50(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92~7.90(m, 1H), 7.68~7.65(m, 2H), 7.54~7.26(m, 6H), 4.41(s, 2H), 3.30(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.75(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.55(s, 3H)	573
39	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.81(s, 1H), 10.58(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05~8.03(m, 2H), 7.90~7.88(m, 2H), 7.72~7.66(m, 2H), 7.59~7.57(m, 1H), 7.40~7.38(m, 2H), 4.45(s, 2H), 3.42~3.36(m, 2H), 2.56~2.49(m, 9H), 1.70~1.68(m, 4H)	585
40	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.80(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.50(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89~7.87(m, 2H), 7.69~7.59(m, 5H), 7.39~7.36(m, 2H), 4.45(s, 2H), 3.42~3.36(m, 2H), 2.56~2.48(m, 9H), 1.69~1.66(m, 4H)	585
41	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.42(br s, 1H), 10.00(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.42~8.27(m, 3H), 7.78(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.64~7.49(m, 5H), 7.13(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.49~3.30(m, 2H), 2.69~2.48(m, 9H), 1.70~1.64(m, 4H), 1.46~1.44(m, 4H)	654
42	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.56-8.48(m, 2H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.12-6.86(m, 3H) 4.60(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.76-3.70(m, 2H), 3.51-3.38(m, 6H), 2.63(s, 3H), 2.11(s, 4H)	476
43	<sup>1</sup> H NMR( 300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.81(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.52(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.99(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95(t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 4.65(s, 2H), 3.41(q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.57-2.45(m, 7H), 1.70(s, 4H)	473

44	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26(m, 2H), 6.96(d, J= 9.2Hz, 2H), 6.52(brs. S, 2H), 4.49(s, 2H), 3.00(s, 3H), 2.71(s, 3H).	380
45	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05(m, 3H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 6.95(d, J= 9.2Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 2.98(s, 3H), 2.74(s, 6H).	394
46	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.80(s, 1H), 10.57(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.49(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25~8.22(m, 1H), 7.95~7.88(m, 1H), 7.75~7.52(m, 4H), 7.42~7.32(m, 1H), 7.30~7.24(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.94(s, 4H), 3.48~3.42(m, 2H), 2.56~2.49(m, 9H), 1.70~1.68(m, 4H)	669
47	<sup>1</sup> H NMR( 300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.39(brs, 1H), 7.88(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 2H), 7.65-7.62(m, 2H) 4.61(s, 2H), 3.75(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.54-3.41(m, 6H), 2.64(s, 3H), 2.15-2.08(m, 4H)	455
48	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03(m, 3H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26(m, 6H), 6.96(d, J= 9.2Hz, 2H), 6.52(brs. S, 2H), 4.49(s, 2H), 3.00(s, 3H), 2.71(s, 3H).	538
49	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.12(m, 1H), 8.62(m, 1H), 8.42(m, 1H), 7.74~7.06(m, 6H), 6.42(s, 1H), 4.40(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.45(s, 3H).1.25(m, 6H).	569
50	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.57(s, 1H), 8.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82~7.16(m, 8H), 4.42(s, 2H), 4.10(m, 2H), 3.97(m, 2H), 3.78(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.34(s, 3H).	572
51	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.55(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95~7.89(m, 2H), 7.59(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38~7.26(m, 3H), 7.13~7.03(m, 2H), 4.38(s, 2H), 3.75~3.72(m, 2H), 3.40~3.37(m, 6H), 2.63(s, 3H), 2.09~2.07(m, 4H)	621
52	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40~8.36(m, 1H), 7.76~7.71(m, 1H), 7.61~7.51(m, 3H), 7.41~7.38(m, 2H), 7.09~7.01(m, 2H), 4.39(s, 2H), 3.72(s, 2H), 2.49(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.64~1.62(m, 4H)	571
53	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43(d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.75(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58~7.53(m, 2H), 7.43~7.41(m, 2H), 7.10~7.03(m, 2H), 4.01(s, 2H), 3.55(br s, 2H), 2.31(s, 9H), 1.65~1.63(m, 4H)	585

54	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.48(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.09(s, 1H) 4.90-4.77(m, 1H), 4.47(s, 2H), 3.75-3.72(m, 2H), 3.30-3.24(m, 6H), 2.60(s, 3H), 1.91-1.73(m, 4H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.38-1.35(m, 6H)	426
55	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.52(s, 1H), 7.96(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10(s, 1H) 4.90-4.77(m, 1H), 4.48(s, 2H), 3.52-3.48(m, 4H), 3.12-2.95(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.08-1.95(m, 4H), 1.94-1.75(m, 3H), 1.68-1.57(m, 2H), 1.38-1.34(m, 9H)	454
56	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 2H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.29(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21(t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.33-3.29(m, 5H), 2.32(s, 9H)	573
57	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93~7.90(m, 2H), 7.87~7.82(m, 1H), 7.63~7.58(m, 2H), 7.50~7.41(m, 3H), 4.42(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.37~3.34(m, 4H), 3.12~3.10(m, 4H), 2.51(s, 6H), 2.47(s, 3H), 2.28(s, 3H)	610
58	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.49~8.48(m, 2H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.78~7.74(m, 1H), 7.68(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60~7.56(m, 2H), 7.47(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.46(s, 2H), 4.18(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.41(s, 3H)	488
59	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53(br s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87~7.83(m, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.67(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60~7.55(m, 2H), 7.46(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.46(s, 2H), 4.13(s, 2H), 2.79(s, 6H), 2.41(s, 3H)	502
60	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43-8.39(m, 1H), 7.70-7.59(m, 2H), 7.46-7.36(m, 3H), 7.34-7.18(m, 3H), 4.41(d, J = 3.3Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 3.34-3.29(m, 5H), 2.44(d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.35(s, 3H)	559
61	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 14.32(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.17(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71(q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.86(d, J = 5.4 hz, 2H), 4.36(s, 2H), 2.73(d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.49-2.48(s, 3H)	438
62	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8.40(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 2H), 7.43-7.36(m, 3H), 7.31-7.17(m, 3H), 4.40(s,	589

	2H), 3.79(s, 2H), 3.68-3.58(m, 2H), 3.34-3.25(m, 5H), 2.80-2.69(m, 2H), 2.34(s, 3H)	
63	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86~7.82(m, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60~7.54(m, 2H), 7.45(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.81(s, 2H), 3.70(t, J=5.4Hz, 2H), 2.80(t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.34(s, 3H)	518
64	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.48(d, J=8.1Hz, 1H), 8.05~8.00(m, 2H), 7.88~7.83(m, 1H), 7.67(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63~7.59(m, 1H), 7.46(t, J=8.4Hz, 1H), 7.29~7.23(m, 2H), 4.46(s, 2H), 4.19(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.41(s, 3H)	488
65	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.85(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.4 Hz, 2H) 4.44(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.71-3.65(m, 2H), 2.78(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34(s, 3H)	518
66	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.85(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.33(s, 9H)	502
67	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.47(s, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.65(brs, 1H), 7.55(brs, 2H), 7.43(brs, 2H), 7.06(brs, 2H), 4.43(s, 2H), 4.19(s, 2H), 3.18-3.12(s, 2H), 2.41(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.39-1.30(m, 3H)	585
68	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45(d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.85(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.76(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.24(m, 2H), 4.45(s, 2H), 3.93(s, 2H), 2.93-2.80(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.24(t, J = 6.9 Hz, 3H)	502
69	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 4.44(s, 2H), 4.31(s, 2H), 2.72-2.65(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.57-1.53(m, 2H), 1.49-1.38(m, 8H), 0.75-0.71(m, 2H), 0.56-0.53(m, 2H)	559
70	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.40(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.63-7.51(m, 3H), 7.42-7.41(m, 2H),	599

	7.09-7.02(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.75(bris, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.65-1.60(s, 4H), 1.14-1.11(m, 6H)	
71	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.76(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66-7.54(m, 3H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.23(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.77(s, 2H), 2.94-2.89(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.14(d, J = 6.6 Hz, 6H)	516
72	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.50~8.47(m, 2H), 7.78~7.74(m, 1H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57~7.53(m, 2H), 7.44~7.42(m, 2H), 7.10~7.04(m, 2H), 4.44(s, 2H), 4.28(s, 2H), 3.29~3.26(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.65(s, 4H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 6H)	613
73	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.76(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.46(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.24(m, 2H), 4.46(s, 2H), 3.74(s, 2H), 2.70-2.62(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.17(t, J = 6.9 Hz, 6H)	530
74	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87~7.83(m, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60~7.54(m, 2H), 7.49~7.43(m, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.12~2.09(m, 1H), 0.53~0.50(m, 2H), 0.44~0.42(m, 2H)	514
75	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.43(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.06(t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41(s, 2H), 3.65(s, 2H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.32(s, 6H), 1.64(s, 4H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)	599
76	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.73(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06-7.96(m, 2H), 7.70-7.60(m, 3H), 7.48(t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.81(s, 2H), 2.76(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.18(t, J = 7.5 Hz, 3H)	485
77	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87~7.82(m, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61~7.54(m, 2H), 7.48~7.42(m, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.79(s, 2H), 2.52(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 1.02~0.98(m, 1H), 0.54~0.51(m, 2H), 0.21~0.17(m, 2H)	528
78	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77~7.73(m, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58~7.53(m, 2H),	597



	7.43~7.41(m, 2H), 7.10~7.04(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.64(s, 4H), 0.89~0.87(m, 1H), 0.52~0.50(m, 2H), 0.46~0.42(m, 2H)	
79	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 4.40(s, 2H), 3.56-3.46(m, 2H), 3.12-3.04(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.58-2.50(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.15-1.92(m, 4H)	491
80	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.54(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28(brd. S, 1H), 7.86~7.26(m, 8H), 5.74(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.59(m, 4H), 3.13(s, 3H), 2.58(s, 3H).	614
81	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58~7.53(m, 2H), 7.43~7.41(m, 2H), 7.10~7.04(m, 2H), 4.42(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.56(d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.64(s, 4H), 1.02~0.98(m, 1H), 0.55~0.52(m, 2H), 0.21~0.19(m, 2H)	611
82	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05~8.01(m, 2H), 7.86(dd, J = 12.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30~7.24(m, 2H), 4.47(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.49~3.36(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.41(d, J = 6.0 Hz, 4H)	516
83	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05~8.00(m, 2H), 7.88~7.83(m, 1H), 7.67(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63~7.59(m, 1H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 4.09(s, 2H), 2.87(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.05~1.02(m, 1H), 0.69~0.66(m, 2H), 0.37~0.35(m, 2H)	528
84	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 3H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 3.84(s, 2H), 2.80(q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 1.20(t, J = 7.2 Hz, 3H)	519
85	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 2H), 7.84(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.46(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44(s, 2H), 3.79(s, 2H), 2.73(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.73(t, J = 7.2 Hz, 3H)	502
86	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H),	514

	8.05-7.99(m, 2H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.64(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.45(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43(s, 2H), 3.83(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.23-2.20(m, 1H), 0.53-0.43(m, 4H)	
87	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.30(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04~7.99(m, 2H), 7.86(dd, J = 12.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28~7.22(m, 2H), 7.14(s, 1H), 4.48(s, 2H), 2.39(s, 3H)	445
88	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.76(d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.44(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06-7.96(m, 2H), 7.70-7.60(m, 3H), 7.48(t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.81(s, 2H), 2.76(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.20(t, J = 7.5 Hz, 3H)	485
89	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76~7.71(m, 1H), 7.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57~7.52(m, 2H), 7.43~7.39(m, 2H), 7.09~7.03(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.39(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.64(s, 4H)	528
90	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80(dd, J = 12.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.65~7.57(m, 2H), 7.45~7.40(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.12~7.09(m, 1H), 6.90~6.85(m, 2H), 4.45(s, 2H), 2.36(s, 3H)	463
91	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.77(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.71-7.66(m, 2H), 7.61-7.55(m, 3H), 7.40-7.32(m, 2H), 4.37(s, 2H), 2.87(d, J = 4.5 Hz, 3H)	422
92	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.22(q, J = 4.8 Hz, 1H), 10.40(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.27(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 3H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35(s, 2H), 2.87(d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.46(d, J = 3.3 Hz, 4H)	505
93	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.28(bs, 1H), 8.62(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.58(m, 1H), 8.20(m, 1H), 7.87(dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.59(m, 1H), 7.40(m, 3H), 6.47(s, 1H), 4.41(s, 2H), 3.75-3.65(m, 6H), 2.68(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.58-2.48(m, 4H)	521
94	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85(dd,	530

	J = 12.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.66~7.59(m, 2H), 7.49~7.43(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.14~7.11(m, 1H), 6.94~6.89(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.87~3.83(m, 4H), 2.32(s, 3H)	
95	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.71-7.66(m, 2H), 7.64-7.52(m, 3H), 7.40-7.32(m, 2H), 4.36(s, 2H)	409
96	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.8 Hz, 1H), 10.52(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.56(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01(d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.76-3.72(m, 4H), 3.24-3.20(m, 4H), 2.87(d, J = 4.5 Hz, 3H)	507
97	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.75(s, 1H), 9.39(s, 1H), 9.11(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32-8.27(m, 2H), 7.91(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.60-7.55(m, 2H), 4.38(s, 2H), 2.87(d, J = 4.5 Hz, 3H)	405
98	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.62(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08-8.04(m, 2H), 7.92(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.71-7.67(m, 2H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 4.38(s, 2H), 2.87(d, J = 4.5 Hz, 3H)	422
99	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79(br s, 1H), 10.77(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88~7.84(m, 2H), 7.71~7.64(m, 3H), 7.61~7.56(m, 2H), 7.40~7.33(m, 2H), 4.36(s, 2H)	408
100	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79~7.74(m, 1H), 7.69(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58~7.53(m, 2H), 7.45~7.37(m, 2H), 7.10~7.04(m, 2H), 4.40(s, 2H), 3.88~3.85(m, 4H), 3.57(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09~2.01(m, 4H), 1.91~1.85(m, 2H), 1.65(s, 4H)	618
101	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79~7.74(m, 1H), 7.69(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59~7.53(m, 2H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.11~7.04(m, 2H), 4.40(s, 2H), 3.55(d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94~2.86(m, 6H), 2.01~1.89(m, 6H), 1.64(s, 4H)	602
102	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.37(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 13.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.78~7.76(m, 1H), 7.72(d, J = 8.1 Hz,	535

	1H), 7.62~7.55(m, 2H), 7.46(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 2H), 4.43(s, 2H), 3.71~3.68(m, 4H), 3.53(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41~3.29(m, 2H), 2.58~2.53(m, 6H)	
103	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 11.03(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.82(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28(d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10-8.03(m, 2H), 7.89(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.57(t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 2.87(d, J = 4.5 Hz, 3H)	405
104	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.78(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 4H), 7.55-7.47(m, 2H), 7.13(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 1.50-1.44(m, 4H)	491
105	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.38(t, J = 5.4 Hz, 1H), 10.42(br s, 1H), 9.98(br s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81~7.76(m, 1H), 7.69~7.59(m, 3H), 7.49~7.47(m, 2H), 7.16~7.10(m, 2H), 4.35(s, 2H), 3.57~3.44(m, 6H), 2.55~2.40(m, 6H), 1.44(s, 4H)	604
106	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.43(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.55(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.85(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.07(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.17-3.11(m, H), 2.88(d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.44(t, J = 6 Hz, 2H), 2.18(s, 6H)	508
107	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.42(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.27(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 3H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 4.34(s, 2H), 2.62(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48-2.46(m, 4H), 1.68-1.65(m, 4H), 1.48-1.43(m, 4H)	588
108	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.42(brs, 1H), 9.99(brs, 1H), 8.15(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.15-7.10(m, 2H), 4.52(s, 2H), 1.45(d, J = 3.6 Hz, 4H)	492
109	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.69(brs, 1H), 10.42(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.30(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.44(m, 6H), 7.13(t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 4.02(d, J = 3.6 Hz, 2H).	549
110	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33(d, J = 8.4 Hz, 1H),	431

	7.55~7.52(m, 1H), 7.42(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31~7.24(m, 1H), 7.17~7.06(m, 3H), 6.55(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.43(dd, J = 13.2 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.38(s, 2H), 2.31(s, 3H)	
111	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.31(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61~7.58(m, 1H), 7.44~7.39(m, 1H), 7.29~7.24(m, 1H), 7.17~7.06(m, 3H), 6.55(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.44(dd, 13.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.37(s, 2H), 2.99(s, 3H)	408
112	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.42(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79(d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.69-7.60(m, 3H), 7.53-7.47(m, 2H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36(s, 2H), 3.60-3.53(m, 2H), 2.54-2.42(m, 8H), 1.46(d, J = 4.2 Hz, 4H)	562
113	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23(q, J = 4.5 Hz, 1H), 10.40(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 3H), 7.50-7.48(m, 2H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35(s, 2H), 3.39-3.34(m, 2H), 2.29(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11(s, 6H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.48-1.43(m, 4H)	576
114	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56~7.54(m, 1H), 7.44~7.39(m, 1H), 7.31~7.24(m, 1H), 7.17~7.06(m, 3H), 6.55(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.44(dd, J = 13.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.39(s, 2H), 3.99(dd, J = 14.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.62(dd, J = 14.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.40(d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.33(s, 3H)	474
115	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79(s, 1H), 10.58(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.61(m, 5H), 7.53(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 3.94(s, 4H)	492
116	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.36(s, 1H), 8.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.57(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72-6.67(m, 2H), 4.37(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.47-3.41(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.16(s, 6H)	395
117	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.35(t, J = 3.5 Hz, 1H), 10.41(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.42(m, 7H), 7.13(t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.35(s, 2H), 3.41(m, 2H), 1.19(m, 3H).	519
118	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.38(d, J = 7.8 Hz, 1H),	533

	10.20(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.24(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.42(m, 7H), 7.08(t, J= 7.8Hz, 2H), 4.28(s, 2H), 1.12(m, 6H).	
119	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.05(s, 1H), 10.78(s, 1H), 10.69(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 3H), 7.50(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.32(m, 3H), 7.15(t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 3.74(s, 2H)	465
120	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.20(t, J = 5.1 Hz, 1H), 10.41(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.23(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 3H), 7.51-7.49(m, 2H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 3.56-3.51(m, 2H), 3.43-3.40(m, 2H), 1.45(s, 4H)	535
121	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.33(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62~7.59(m, 1H), 7.41(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31~7.24(m, 1H), 7.18~7.06(m, 3H), 6.57~6.54(m, 1H), 6.47~6.42(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.37(s, 2H)	374
122	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.43(d, J = 4.5 Hz, 1H), 10.39(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.25(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78(d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 3H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.13(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 1.44(s, 4H), 0.76-0.73(m, 2H), 0.53-0.50(m, 2H)	531
123	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.04(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.19(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.50-7.47(m, 2H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 3.75(s, 3H), 1.45(s, 4H)	521
124	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.44(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.03(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83~7.73(m, 2H), 7.64~7.52(m, 4H), 7.16~7.10(m, 2H), 4.37(s, 2H), 1.46~1.45(m, 4H)	473
125	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80(s, 1H), 10.42(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.68-7.56(m, 4H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.14(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 1.50-1.45(m, 4H)	471
126	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.85~7.75(m, 2H), 7.57~7.53(m, 2H), 7.38~7.35(m, 1H), 7.26~7.23(m, 2H), 7.09~7.03(m, 2H),	507

	4.44(s, 2H), 1.62(s, 4H)	
127	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.93(s, 1H), 10.49(s, 1H), 9.17(s, 1H), 7.81~7.75(m, 2H), 7.68~7.61(m, 3H), 7.41~7.23(m, 5H), 4.40(s, 2H), 3.94(s, 4H)	508
128	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.31(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.90-7.81(m, 2H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.28(t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13(t, J = 9.3 Hz, 2H), 6.96(s, 1H), 4.41(s, 2H), 2.72(t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.53(s, 3H), 1.48-1.42(m, 4H)	601
129	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.39(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79(dd, J = 12.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60~7.55(m, 2H), 7.49(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.41(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08~7.03(m, 2H), 4.38(s, 2H), 2.77(t, J = 8.1 Hz, 4H), 2.01~1.97(m, 2H)	505
130	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.43(s, 1H), 9.98(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80(d, J = 12 Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.13(t, J = 9 Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 2.35(s, 2H), 1.45(d, J = 3 Hz, 4H)	529
131	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.57~8.53(m, 1H), 8.35~8.32(m, 1H), 8.13~8.08(m, 3H), 7.99~7.96(m, 1H), 7.81~7.76(m, 2H), 7.51(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99(s, 2H)	448
132	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.53(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.41(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.58(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02(d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.25-3.21(m, 4H), 2.35(s, 3H)	531
133	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.43(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.83-7.79(m, 2H), 7.72(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.49(m, 4H), 7.16-7.10(m, 2H), 4.36(s, 2H), 2.56(s, 3H), 1.45(d, J = 2.4 Hz, 4H)	530
134	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.16(s, 1H), 10.80(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.58(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.71~7.38(m, 8H), 7.20(t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36(s, 2H)	501
135	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.04(s, 1H), 10.64(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.69(m, 2H), 7.54(t, J	503

	= 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.16(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 3.74(s, 2H), 2.35(s, 3H)	
136	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.31(s,1H),8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.51(m, 6H), 7.21-7.10(m,3H), 4.13(s, 2H), 2.03(s,3H), 1.45(s, 4H)	487
137	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.39(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.75(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67-7.49(m, 4H), 7.31(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.48(s, 2H), 2.37(s, 3H)	511
138	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.53(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.33(s, H), 8.80(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.74(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.47(m, 4H), 7.15-7.10(m, 2H), 4.34(s, 2H), 1.44(d, J = 2.4 Hz, 4H)	515
139	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 10.40(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78(d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.64~7.60(m, 3H), 7.54~7.49(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.16~7.10(m, 3H), 4.41(s, 2H), 1.45(s, 4H)	514
140	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 12.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.66~7.59(m, 2H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.12~7.10(m, 1H), 6.94~6.90(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.36~3.29(m, 4H), 2.65~2.62(m, 4H), 2.37(s, 3H), 2.33(s, 3H)	543
141	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.38(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.62~7.56(m, 2H), 7.42(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98~6.85(m, 3H), 6.56~6.53(m, 1H), 4.41(s, 2H), 3.73~3.70(m, 4H), 3.28(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53~2.46(m, 4H), 2.32(s, 3H)	573
142	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.31(d, J = 29.4 Hz, 1H), 9.68(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 2.23(d, J = 29.7 Hz, 3H)	306
143	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.88(s, 1H), 9.75(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.25(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.64(m, 2H), 7.43(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52(s, 2H)	269
144	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79(s, 1H), 10.23(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.36(s,1H),8.29(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03(d,J=8.1	503



	Hz,1H), 7.76-7.66(m, 3H), 7.58-7.51(m,2H), 7.07-7.03(m,2H),6.93-6.87(m,1H),4.35(s, 2H), 3.86(s,3H), 1.59(d, 4H)	
145	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64(s, 1H), 8.43(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.30(dd, J = 7.2Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.92(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.84(t,1H), 7.49(m, 2H), 4.66(s, 2H), 2.37(s, 3H)	336
146	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.79(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.31(s,1H),8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.51(m, 6H), 7.21-7.10(m,3H), 4.13(s, 2H), 1.45(s, 4H)	474
147	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.36(brs, 1H), 10.48(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.16(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90~7.79(m, 2H), 7.64~7.51(m, 4H), 7.14(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48(s, 2H), 4.04(s, 4H), 1.46(d, J = 8.1 Hz, 4H)	516
148	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.69~7.60(m, 2H), 7.51~7.45(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.21~7.15(m, 2H), 6.95~6.91(m, 2H), 4.46(s, 2H), 3.85~3.84(m, 4H), 3.32~3.28(m, 4H)	516
149	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.84(s, 1H), 10.79(s, 1H), 10.64(s, 1H), 9.36(s,1H),8.28(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.65(m, 3H), 7.54-7.43(m,2H), 4.34(s, 2H),3.68(s,3H), 1.44-1.39(m, 4H)	412
150	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 12.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.66~7.58(m, 2H), 7.45(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00~6.95(m, 2H), 6.90~6.87(m, 1H), 6.58~6.54(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.29(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35(s, 6H), 2.34(s, 3H)	531
151	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 12.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.66~7.58(m, 2H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02~6.90(m, 3H), 6.57~6.53(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.95~3.93(m, 1H), 3.48~3.46(m, 1H), 3.38~3.36(m, 1H), 2.75~2.50(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.17~2.07(m, 4H), 1.88~1.85(m, 4H)	597
152	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59(s, 1H), 8.46(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.72-7.68(m, 1H), 7.64-7.59(m, 3H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.13(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 1.44(s, 4H)	582

153	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.51(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.90(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.73(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.59(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.14(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 3.76 -3.72(m, 4H), 3.25-3.21(m, 4H)	584
154	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.80(s, 1H), 9.35(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.60(m, 3H), 7.49-7.43(m, 3H), 7.26(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12(t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35(s, 2H)	423
155	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81(s, 1H), 9.35(s, 1H), 9.27(d, J = 4.8Hz, 2H), 8.27(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.69-7.31(m, 8H), 4.36(s, 2H)	473
156	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 9.39(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.48(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.62(t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50-7.45(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.26(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.15-7.09(m, 3H), 4.40(s, 2H)	446
157	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 9.48(s, 1H), 9.35(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.51-7.41(m, 3H), 7.28(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97(d, J = 92 Hz, 1H), 4.40(s, 2H)	460
158	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51~7.46(m, 2H), 7.35~7.30(m, 2H), 4.62(s, 2H), 3.16(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.33(t, J = 7.2 Hz, 3H)	398
159	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.07(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.66(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.47~7.41(m, 3H), 7.38~7.35(m, 1H), 7.32~7.22(m, 2H), 7.08~7.02(m, 2H), 6.82~6.80(m, 1H), 5.76~5.72(m, 1H), 4.94(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 1.63~1.61(m, 4H)	478
160	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.28(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62~7.38(m, 8H), 4.40(s, 2H), 2.25(s, 3H)	419
161	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.41(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.82-7.77(m, 2H), 7.67-7.52(m, 3H), 7.53(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.13(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32(s, 2H),	515

	1.45(d, J = 2.1 Hz, 4H)	
162	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 9.47(s, 2H), 9.40(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.66-7.60(m, 3H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.33-7.27(m, 2H), 7.12(s, 1H), 4.42(s, 2H)	496
163	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 29.4 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.27(s, 2H), 8.42(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.66-7.59(m, 3H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.33-7.26(m, 2H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	510
164	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66~7.61(m, 2H), 7.48(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38~7.37(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.26~7.22(m, 2H), 7.18~7.12(m, 2H), 6.80(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.27(s, 3H)	442
165	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 10.29(brs, 2H), 9.41(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82~7.73(m, 2H), 7.64(dd, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.57~7.48(m, 2H), 7.38~7.37(m, 1H), 7.29~7.12(m, 4H), 4.41(s, 2H), 1.58~1.56(m, 4H)	514
166	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 29.4 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.47(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.07(m, 5H), 6.80(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.27(s, 3H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	456
167	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 29.1 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.35-7.24(m, 2H), 7.16-6.76(m, 3H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.4 Hz, 3H)	460
168	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.3 Hz, 1H), 10.63(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.44(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.30(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.67~7.56(m, 3H), 7.24(s, 1H), 7.11(d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.73~3.70(m, 4H), 3.54~3.51(m, 4H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H)	513
169	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 10.37(s, 1H), 9.96(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80~7.76(m, 1H), 7.65~7.59(m, 3H), 7.51~7.49(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.29(t, J	496

	= 8.1 Hz, 2H), 7.12~7.03(m, 2H), 4.41(s, 2H), 1.46(s, 4H)	
170	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.65(s, 1H), 10.37(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.42(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.78~7.43(m, 6H), 7.10(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.74~3.72(m, 4H), 3.61~3.57(m, 4H), 2.20(s, 3H)	513
171	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 10.63(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82(d, J=12.0Hz, 1H), 7.68~7.38(m, 3H), 7.23(s, 1H), 7.11(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 3.78~3.73(m, 4H), 3.70~3.60(m, 4H)	499
172	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.35 -7.25(m, 2H), 7.16-7.12(m, 2H), 6.80(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42(s, 2H)	446
173	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 10.13(s, 1H), 10.00(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.45(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64~7.47(m, 5H), 7.37(s, 1H), 7.23~7.10(m, 4H), 4.20(s, 2H), 2.07(s, 3H), 1.46(s, 4H)	510
174	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.65(s, 1H), 10.38(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.50(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.81~7.76(m, 2H), 7.68(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46~7.39(m, 2H), 7.13~7.10(m, 2H), 4.44(s, 2H), 3.75~3.73(m, 4H), 3.63~3.60(m, 4H)	499
175	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.08(s, 1H), 7.87(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 12.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.47~7.38(m, 3H), 7.33~7.25(m, 2H), 7.13~7.10(m, 1H), 6.79~6.72(m, 1H), 4.43(s, 2H)	447
176	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.6 Hz, 1H), 10.60(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.43(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.24(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90~7.85(m, 1H), 7.68~7.55(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.01~6.99(m, 1H), 6.96(d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.61~3.59(m, 4H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.58~1.55(m, 6H)	511
177	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 28.5 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63~7.45(m, 5H), 7.35~7.24(m, 3H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H),	476

	4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	
178	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27 Hz, 1H), 9.78(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.45~8.40(m, 2H), 8.13(dd, J = 8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.68~7.62(m, 2H), 7.60~7.45(m, 2H), 7.34~7.21(m, 2H), 7.05~7.02(m, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	476
179	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 9.56(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.66-7.61(m, 2H), 7.51(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34-7.23(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.88-6.81(m, 1H), 4.42(s, 2H)	464
180	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.39(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.42(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58(d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.42(t, 1H), 7.24(m, 2H), 6.22(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 1.98-1.42(m, 5H), 1.34-1.16(m, 6H)	448
181	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.14(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.78(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.50(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.30-7.13(m, 4H), 6.80(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 2.27(s, 3H)	443
182	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 9.34(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.41(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.62~7.57(m, 2H), 7.44~7.16(m, 7H), 6.94(d, J = 74.1 Hz, 1H), 6.80~6.78(m, 1H), 4.39(s, 2H), 4.31(d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	456
183	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.53-7.26(m, 7H), 7.12(s, 1H), 4.40(s, 2H), 3.21(s, 2H), 3.17(s, 3H)	502
184	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.35(s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.48(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(s, 3H)	433
185	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.3 Hz, 1H), 9.69(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64~7.47(m, 3H), 7.25(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.28(s, 9H)	489

186	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 9.73(brs, 1H), 9.40(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65~7.47(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.27~7.25(m, 1H), 7.12(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.42(s, 2H), 1.28(s, 9H)	475
187	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59(m, 2H), 7.48(t, 1H), 7.23-7.16(m, 3H), 6.94(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.25(s, 3H)	472
188	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.41(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62(t, 1H), 7.43(t, 1H), 7.33-7.06(m, 6H), 6.82(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.57(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.17(t, 3H)	470
189	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.94(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68~7.63(m, 2H), 7.50(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38~7.35(m, 2H), 7.25~7.22(m, 2H), 7.12(s, 1H), 4.42(s, 3H)	435
190	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 9.64(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.94(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42(dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.67~7.59(m, 2H), 7.49(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.95(d, J = 74.7 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	449
191	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.4(d, J = 32 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.62(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20(dd, J = 4.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.96-7.92(m, 1H), 7.65-7.59(m, 2H), 7.49(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.26(m, 2H), 6.95(d, J = 75.9 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	443
192	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.0(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.32(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.62(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.62(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.12(s, 1H), 4.40(s, 2H)	429
193	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.36(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.63(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.48(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.24(m, 3H),	476

	7.05-7.01(m, 1H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	
194	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 10.90(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.43(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.79-7.69(m, 2H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H)	443
195	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(s,1H), 10.88(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.79-7.64(m, 3H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.03(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43(s, 2H)	429
196	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 9.32(s, 2H), 8.43(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.50(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.28(dd, J = 8.4 Hz, , 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	443
197	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.34(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.40(dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.61~7.56(m, 2H), 7.41(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19~7.16(m, 1H), 6.94(d, J = 75 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.38(s, 2H), 2.57~2.52(m, 1H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 0.67~0.60(m, 2H), 0.43~0.38(m, 2H)	406
198	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.63(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.46(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63~7.56(m, 2H), 7.44~7.37(m, 2H), 7.20~7.11(m, 2H), 6.59(s, 1H), 4.40(s, 2H), 2.55~2.49(m, 1H), 0.66~0.62(m, 2H), 0.43~0.40(m, 2H)	392
199	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 9.41-9.34(m, 3H), 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36(d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.51(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 -7.42(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.29(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 4.41(s, 2H)	429
200	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.39(d, J = 30 Hz, 1H), 9.35(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 2H),	432

	6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 6.41(t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.04(d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 1H)	
201	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.60(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.48(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.26(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.42(t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05(d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.42(s, 2H)	418
202	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 11.86(s, 1H), 9.89(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.22(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 4.41(s, 2H), 2.10(s, 3H)	432
203	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 11.83(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.41(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.66~7.58(m, 3H), 7.48~7.42(m, 2H), 7.18(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.94(d, J = 75 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.4 Hz, 3H)	432
204	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 11.85(brs, 1H), 9.40(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76~7.62(m, 3H), 7.49~7.37(m, 3H), 7.20~7.12(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.41(s, 2H)	418
205	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 11.80(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73~7.69(m, 1H), 7.60(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 6.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.93(d, J = 75.6 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.70(s, 2H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	432
206	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.34(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.41(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60~7.32(m, 3H), 7.01(m, 2H), 6.11(s, 1H), 4.38(s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.29(s, 9H)	422
207	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37(s, 1H), 9.34(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.41(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77~7.22(m, 9H), 4.40(s, 2H), 2.20(s, 3H)	467
208	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.31(brs, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.71~7.59(m, 4H), 7.52~7.42(m, 3H), 7.29~7.26(m, 1H), 6.95(d, J = 74.7 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	467
209	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 26.7 Hz, 1H),	485



	9.35(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64~7.59(m, 2H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09~6.82(m, 3H), 6.72(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.86(s, 6H), 2.24(d, J = 29.1Hz, 3H)	
210	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65~7.61(m, 2H), 7.46(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37~7.35(m, 1H), 7.24(dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.12~7.03(m, 2H), 6.93~6.92(m, 1H), 6.75~6.72(m, 1H), 6.38~6.35(m, 1H), 4.42(s, 2H), 2.87(s, 6H)	471
211	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 11.86(s, 1H), 9.91(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.44(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.22(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94(d, J = 74.7 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 2.10(s, 3H)	446
212	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 29.1 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.45(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21(dd, J = 9.0 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.94(d, J = 75Hz, 1H), 6.69(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 2.82(s, 6H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	485
213	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.60(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.59(m, 2H), 7.45(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.69(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 2.82(s, 6H)	471
214	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.38(d, J = 29.4 Hz, 1H), 9.33(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.41(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.40(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94(d, J = 74.7 Hz, 1H), 6.28(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.57-3.43(m, 1H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.57-2.41(m, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.76-1.72(m, 2H), 1.27-1.15(m, 2H)	449
215	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.67(s, 1H), 9.20(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.33(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.06(m, 12H), 4.50(s, 2H), 2.34(s, 6H)	486
216	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 29.4 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H),	548

	7.63-7.59(m, 2H), 7.49-7.30(m, 8H), 7.22(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94(d, J = 75Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	
217	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.31(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.58-3.45(m, 2H), 2.93-2.88(m, 2H), 2.55-2.45(m, 2H), 1.79-1.70(m, 2H), 1.31-1.19(m, 2H)	435
218	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.39(d, J = 29.7 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.45(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23-7.20(m, 3H), 6.94(d, J = 75 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	458
219	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 30 Hz, 1H), 9.69(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.42(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.12(dd, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.48(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.07-6.82(m, 4H), 4.41(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	472
220	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.29(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.47(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 6.04(d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 1H), 1.95(s, 3H)	446
221	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91(s, 2H), 7.66~7.25(m, 6H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	486
222	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 9.35(s, 1H) 8.86(s, 1H), 8.31(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.40(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14(dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.94(d, J = 75 Hz, 1H), 6.29(t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.05(t, J = 7.2 Hz, 3H)	394
223	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.44-7.35(m, 2H), 7.16-7.11(m, 2H), 6.31(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.58-2.42(m, 2H), 2.34(t, J = 6.0	463

	Hz, 4H), 1.55-1.32(m, 6H)	
224	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.61(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.29(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.22-3.15(m, 2H), 2.58-2.41(m, 6H), 1.69(s, 4H)	449
225	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18(s, 1H), 8.28(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85~7.62(m, 5H), 7.58-7.38(m, 4H), 7.26-7.08(m, 3H), 4.64(s, 2H), 2.32(s, 3H), 2.28(s, 3H)	520
226	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.43(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.45(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.04(m, 5H), 6.85(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.39(t, 1H), 4.41(s, 2H), 2.48-2.40(m, 4H), 2.15(s, 2H)	425
227	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 9.59(brs, 1H), 9.36(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.42(d, J = 1H), 7.61~7.47(m, 3H), 7.27(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.95(d, J = 73.8Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.29(s, 3H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	542
228	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65~7.58(m, 2H), 7.46(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22~7.19(m, 1H), 7.07~6.77(m, 3H), 6.57~6.54(m, 1H), 6.19(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	457
229	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.38(d, J = 30 Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.46(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.88-6.82(m, 1H), 6.74(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57(t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.8(s, 2H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	457
230	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84(d, J = 7.5Hz, 2H), 7.86~7.24(m, 7H), 6.85(s, 1H), 4.42(s, 2H), 2.24(s, 3H)	525
231	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.6 Hz, 1H), 10.37(s, 1H), 9.74(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.43(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.28(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74~7.49(m, 4H), 7.32(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.16(dd, J = 5.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 30.6 Hz, 3H)	477
232	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 11.21(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.43(dd, J = 8.1 Hz, 1.8	457

	Hz, 1H), 7.74~7.49(m, 4H), 7.31~7.21(m, 2H), 6.95(d, J = 74.4 Hz, 1H), 6.89(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.47(s, 3H), 2.25(d, J = 30 Hz, 3H)	
233	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 11.10(s, 1H), 9.63(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75~7.71(m, 1H), 7.61(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35~7.32(m, 2H), 6.95(d, J = 74.7 Hz, 1H), 6.91(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.59(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.17(t, J = 7.5 Hz, 3H)	471
234	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.38(d, J = 29.7 Hz, 1H), 9.79(s, 2H), 9.37(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.66-7.59(m, 2H), 7.52(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12(dd, J = 6.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 74.7 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	477
235	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.37(s, 1H), 9.28(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.42(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.48(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26(dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 2.22(s, 6H)	477
236	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 9.77(s, 2H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84-7.76(m, 2H), 7.68-7.64(m, 2H), 7.53(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 4.42(s, 2H)	463
237	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.42(d, J = 27.6 Hz, 1H), 12.28(s, 1H), 10.25(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.44(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.72(t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66-7.39(m, 5H), 6.96(d, J = 74.7 Hz, 1H), 4.43(s, 1H), 2.25(d, J = 29.4 Hz, 3H)	493
238	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 11.20(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74~7.61(m, 3H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.29(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.90~6.87(m, 1H), 4.42(s, 2H), 2.46(s, 3H)	443
239	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.64(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.70(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73~7.63(m, 3H), 7.52(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38~7.31(m, 2H), 7.17~7.12(m, 2H), 4.42(s, 2H)	463

240	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.35(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.62~7.57(m, 2H), 7.45(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.94(d, J = 75 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 2.94(s, 6H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 2.03(s, 3H)	506
241	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 11.05(s, 1H), 9.56(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.33(m, 3H), 7.12(s, 1H), 6.91(d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 2.59(q, 7.5 Hz, 2H), 1.17(t, J = 7.5 Hz, 3H)	457
242	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.39(d, J = 30 Hz, 1H), 11.02(s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.43(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16(d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.72(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 2H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 6.88(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 28.2 Hz, 6H)	457
243	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 11.04(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 12.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.29(m, 3H), 7.12(s, 1H), 6.88(d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 2.29(s, 3H)	443
244	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.9 Hz, 1H), 11.07(s, 1H), 9.53(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73~7.48(m, 3H), 7.34~7.30(m, 1H), 7.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 6.65(dd, J = 6.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.80(s, 3H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	473
245	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.38(brs, 1H), 10.93(brs, 1H), 10.85(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.43(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81~7.51(m, 4H), 7.17(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75~6.73(m, 1H), 6.24(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.24(brs, 3H)	459
246	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 26.7 Hz, 1H), 10.07(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70~7.51(m, 4H), 7.26~7.20(m, 2H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H),	473

	6.44(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	
247	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 29.7 Hz, 1H), 9.67(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.43(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.60(m, 3H), 7.53(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.9 Hz, 1H), 6.90(d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.75(q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25(d, J = 29.4 Hz, 3H), 1.26(t, J = 7.5 Hz, 3H)	471
248	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.62(s, 1H), 11.28(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.64(m, 3H), 7.53(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.90(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 2.75(q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.26(t, J = 7.8 Hz, 3H)	457
249	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 29.7 Hz, 1H), 11.07(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.74(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.29(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80-7.72(m, 2H), 7.64(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.32(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	444
250	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.38(s, 1H), 10.48(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.42(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.90(m, 3H), 7.74-7.45(m, 5H), 7.04-6.82(m, 1H), 4.43(s, 2H), 2.20(d, J = 25 Hz, 3H), 1.32(s, 9H)	483
251	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 28.2 Hz, 1H), 9.54(s, 2H), 9.37(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94~7.88(m, 1H), 7.77~7.74(m, 1H), 7.66~7.48(m, 3H), 7.24(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 6.74(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	461
252	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 29.4 Hz, 1H), 10.09(s, 2H), 9.38(s, 1H), 8.44(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.41-7.30(m, 3H), 7.13(t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	458
253	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 14.25(s, 1H), 11.05(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.44(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.13(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.85(t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66-7.59(m, 3H), 7.27(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.96(d, J	459

	= 75 Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 2.25(d, J = 29.4 Hz, 3H)	
254	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.12(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.19(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68-7.63(m, 2H), 7.49(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.18(t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 2.57(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.17(t, J = 7.5 Hz, 3H)	473
255	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.89(s, 1H), 9.59(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.30(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.79-7.65(m, 3H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 4.34(s, 2H)	446
256	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.44-6.95(m, 4H), 4.34(s, 2H), 2.37(s, 2H), 1.92(m, 1H), 1.86(m, 6H)	429
257	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.51(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.58-6.94(m, 12H), 4.39(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.23(s, 3H)	441
258	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.39(d, J = 27 Hz, 1H), 9.33(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58~7.56(m, 2H), 7.39(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 6.12(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.38(s, 2H). 3.81~3.70(m, 1 H), 2.23(d, J = 27.3 Hz, 3H), 1.10(s, 6H)	408
259	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 27.9 Hz, 1H), 10.04(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.62(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.43(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74~7.51(m, 5H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95(d, J = 75.3 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 30 Hz, 3H)	488
260	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 30 Hz, 1H), 11.02(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.40(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73~7.48(m, 3H), 7.34~7.30(m, 1H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 6.64(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.48(dd, J = 6.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 4.41(s, 2H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H)	458
261	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.9 Hz, 1H), 10.47(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73(d, J =	517

	12.6 Hz, 1H), 7.59~7.37(m, 7H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 2.34~2.32(m, 1H), 2.24(d, J = 29.7 Hz, 3H), 1.02(d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68(d, J = 6.6 Hz, 3H)	
262	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.2 Hz, 1H), 10.45(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 12.9 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 9.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95(d, J = 74.7 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.59(s, 2H), 2.25(d, J = 30 Hz, 2H)	471
263	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.81(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.50(m, 2H), 7.84(m, 3H), 7.52(m, 5H), 6.10(m, 1H), 6.00(m, 1H), 4.52(s, 2H), 3.93(s, 2H), 2.39(s, 3H)	442
264	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 28.5 Hz, 1H), 9.45(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.43(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67~7.60(m, 2H), 7.49(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24~7.21(m, 2H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 2.60(s, 3H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H)	463
265	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 28.5 Hz, 1H), 10.52(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.42(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42~7.34(m, 3H), 7.18~7.12(m, 2H), 6.95(d, J = 75.6 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.25(d, J = 29.4 Hz, 3H)	459
266	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.41(d, J = 28.5 Hz, 1H), 10.54(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.42(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.72~7.60(m, 2H), 7.53~7.50(m, 1H), 7.45~7.39(m, 3H), 7.17~7.08(m, 2H), 6.95(d, J = 75 Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 3.70(s, 2H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H)	509
267	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.6 Hz, 1H), 10.54(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.42(dd, J = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 13.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.60(dd, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.17~7.08(m, 3H), 6.94(d, J = 69.3 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 3.77(s, 2H), 2.25(d, J = 29.7 Hz, 3H)	477
268	<sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.40(d, J = 27.6 Hz, 1H), 10.50(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.42(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74(d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.60(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51(t, J = 9.0 Hz, 1H),	471



7.43~7.40(m, 1H), 7.27~6.81(m, 5H), 4.38(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.25(d, J = 30 Hz, 1H)
--

[155] 상기 합성된 268개 화합물 중 c-Met, Aurora 및 KDR(VEGFR-2)에서 활성이 상대적으로 좋은 화합물들에 대해서, 대표적으로 그들 및 그들의 합성 마지막 단계에 대한 수율을 하기 표 3 및 표 4에 나타내었다.




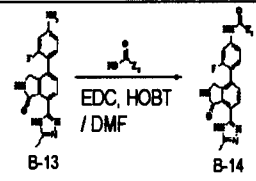


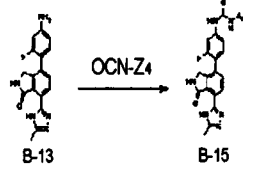


[156] 표 3  
[Table 3]

화학식	분류	반응식	화합물 번호	Z2	Z3	Z4	수율			
화학식 3	A-15		91		Methyl	-	68%			
			92		Methyl	-	65%			
			100			-	83%			
			101			-	81%			
			104		H	-	78%			
			105			-	83%			
			112			-	80%			
			113			-	79%			
			117		Ethyl	-	66%			
			118		iso-Propyl	-	64%			
			122		Cyclopropyl	-	70%			
			127		H	-	72%			
			129		H	-	70%			
			134		H	-	68%			
			A-17	A-16		119	-	H		70%
						155	-	H		68%
160	-	H					72%			

[157] 표 4

[Table 4]

화학식	분류	반응식	화합물 번호	Z2	Z4	수율
화학식 5	B-9		89		-	65%
			94		-	64%
			140		-	48%
			141		-	50%
			150		-	47%
			176		-	49%
			250		-	68%
			257		-	65%
	B-10		157	-		51%
			166	-		48%
			180	-		38%
			182	-		49%
			185	-		45%
			190	-		44%
			194	-		53%
197			-		55%	
200			-		48%	
203			-		39%	
206	-		35%			

			219	-		54%
			222	-		38%
			258	-		40%
B-14			130	-		67%
			132	-		62%
B-15			135	-		32%
			137	-		41%

[158] 실시예 4. 효소 활성 억제 검정법

[159] c-Met, Aurora 및 KDR(VEGFR-2)을 각각 곤충 세포에서 다음과 같은 방법으로 발현시킨 후, 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

[160] c-Met 발현 및 정제

[161] 수확한 High Five cell(Trichopulsia ni cell line)을 1% 트리톤 X-100을 함유한 버퍼 A(50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 5% glycerol, 5 mM B-mercaptoethanol, pH

8.0)에 현탁하였다. Sonicator를 이용하여 세포 현탁액을 파쇄한 후 원심분리(35,000×g, 1시간, 4°C)하여 상등액을 취하였다. 이 상등액을 membrane filter(0.45 μm)를 이용하여 거른 후, 버퍼 A로 평형화시킨 금속 친화성 크로마토그래피 컬럼(GE healthcare, Histrap™ HP)에 로딩하였다. 로딩이 끝나면 버퍼 A를 UV 값이 기준선(baseline)에 도달할 때 까지 흘려주었다. 500 mM 이미다졸을 함유한 버퍼 A를 이용하여 단백질을 용출시키면서 분획별로 용출액을 받았다. 이 분획에서 시료를 채취하여 SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 다음 단계를 진행할 분획을 모았다.

[162] 다음 단계는 버퍼 B(25mM Tris-HCl, 200mM NaCl, 5% glycerol, 2mM DTT, 10mM EDTA, pH 7.5)를 이용하여 겔 여과 크로마토그래피(GE healthcare, HiLoad 16/600 Superdex 200 pg)를 수행하였다. 각 분획에서 시료를 채취하여 SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 분획을 모았다.

[163] 다음 단계는 버퍼 C(25mM Tris-HCl, 5% glycerol, 2mM DTT, 1mM EDTA, pH 7.5)를 이용하여 이온 크로마토그래피(GE healthcare, Resource Q)를 수행하였다. 이때 목적 단백질은 이온 수지에 붙지 않고 용출되므로 flowthrough를 받아 모았다. 이 용액을 10 mg/ml로 농축한 후 -70°C에 보관하였다.

[164] Aurora 발현 및 정제

[165] Aurora를 대장균 세포(*E. coli*)에서 발현시킨 후, 수확된 세포를 1 mM PMSF가 포함된 버퍼 A (50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 200 mM NaCl, 10 % glycerol, 2 mM DTT)에 현탁하여 파쇄하고 18,000 rpm 에서 1시간 동안 원심분리하여 상등액을 취하였다. 분리된 상등액을 금속 친화성 크로마토그래피를 통해 1차 정제하였다. 구체적으로, 완충액 A로 평형화 시킨 금속 친화성 컬럼(GE healthcare, Histrap™ HP)에 로딩하여 목적 단백질을 결합시킨 후, 500 mM 이미다졸을 함유한 완충액 A를 이용하여 단백질을 용출시키면서 분획별로 용출액을 받았다. SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 다음 단계를 진행할 분획을 모았다.

[166] 이후, 겔 여과 크로마토그래피(GE healthcare, HiLoad 26/600 Superdex 200 pg)를 통해 최종 정제하였으며, 버퍼는 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 2 mM DTT를 이용하였다. 각 분획에서 시료를 채취하여 SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 분획을 모아 정제를 완료하였다. 정제를 마친 후 Autophosphorylation을 위해 4°C에서 4 mM ATP와 26 mM MgCl<sub>2</sub>를 첨가하여 하루 동안 반응하였다. 반응이 끝난 후, 50 mM Tris-HCl (pH7.5), 100 mM NaCl, 2 mM DTT 버퍼로 투석하였다. 이 용액을 1 mg/ml로 농축한 후 -70°C에 보관하였다.

[167] KDR 발현 및 정제

[168] 수확한 High Five cell(*Trichopulsia ni* cell line)을 1 mM PMSF를 함유한 버퍼 A(50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 5% glycerol, 5 mM B-mercaptoethanol, pH 8.0)에 현탁하였다. Sonicator를 이용하여 세포 현탁액을 파쇄한 후 원심분리(35,000×g, 1시간, 4°C)하여 상등액을 취하였다. 이 상등액을 membrane filter(0.45 μm)를

이용하여 거른 후 버퍼 A로 평형화시킨 금속 친화성 크로마토그래피 컬럼(GE healthcare, Histrap™ HP)에 로딩하였다. 로딩이 끝나면 버퍼 A를 UV 값이 기준선에 도달할 때까지 흘려주었다. 500 mM 이미다졸을 함유한 버퍼 A를 이용하여 단백질을 용출시키면서 분획별로 용출액을 받았다. 이 분획에서 시료를 채취하여 SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 다음 단계를 진행할 분획을 모았다.

[169] 다음 단계는 버퍼 B(50mM Tris-HCl, 25mM NaCl, 5% glycerol, 1mM DTT, pH 8.0)를 이용하여 겔 여과 크로마토그래피(GE healthcare, HiLoad 26/600 Superdex 200 pg)를 수행하였다. 각 분획에서 시료를 채취하여 SDS-PAGE를 통해 목적 단백질의 위치를 확인한 후 분획을 모았다. 이 분획에 최종 4 mM ATP, 26 mM MgCl<sub>2</sub>를 첨가하여 autophosphorylation 반응을 4°C에서 밤새 진행시켰다.

[170] Phosphorylation을 시킨 시료를 버퍼 C(10 mM HEPES, 10 mM NaCl, 10 mM DTT, pH7.5) 2 l를 이용하여 2~3시간 정도 투석하였다. 이를 3회 반복하고, 6.0 mg/ml로 농축한 후, -70°C에 보관하였다.

[171] <4-1> c-Met 활성 억제 분석(ELISA method)

[172] 본 발명의 화합물의 c-Met 억제제로서의 활성을 평가하기 위하여, c-Met 단백질을 유전자 재조합에 의해 과량 발현시킨 후, 정제한 c-Met 효소를 사용하여 효소 반응을 시켰다. 구체적으로, 20 nM의 c-Met 효소와 기질로 작용하는 250 nM biotin-Axl 기질 펩티드를 반응 버퍼(15 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.01% Tween-20, 2 mM DTT) 내에서 효소 반응을 수행하였다. 시험하고자 하는 농도의 화합물을 처리하여 30°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, ELISA 방법을 이용하여 활성 여부를 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 시료의 흡광도값을 100% 대조군으로 하고, 시험하고자 하는 농도의 화합물을 처리한 시료에서 c-Met 효소의 잔류 활성의 %로서 c-Met 억제제의 활성을 평가하였다. 다양한 농도의 화합물 처리시 남아 있는 c-Met 효소 활성을 측정한 후, 대조군 대비 50% c-Met 효소 활성 억제가 일어나는 화합물의 농도를 c-Met 억제제의 IC<sub>50</sub> 값으로 결정하였다.

[173] <4-2> Aurora 활성 억제 분석(kinase-glo method)

[174] 본 발명의 화합물의 Aurora A 억제제로서의 활성을 평가하기 위하여, 유전자 재조합에 의하여 과량 발현시킨 후 정제된 Aurora A를 사용하였다. 화합물은 100% DMSO에 용해하여 사용하였다. 기질인 100 μM Kemptide, 1 μM ATP, 반응 버퍼[20 mM HEPES(pH 7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 200 mM KCl, 0.2 mM DTT, 0.25% Triton X-100]와 화합물에 7 nM Aurora A를 첨가하고, 30°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후, kinase-glo mix(Promega)를 첨가하고 상온에서 10분 동안 방치한 후, Fusion-FP(Packard) 기기를 사용하여 Luminescence를 측정하였다. 효소 저해능은 시험 화합물이 없는 상태에서의 측정값에 대한 시료 화합물 존재 시의 측정값을 백분율로 표시하였으며, 50%의 효소활성을 저해하는 화합물의 농도를 IC<sub>50</sub>(μM) 값으로 판정하였다.

- [175] <4-3> KDR(VEGFR-2) 활성 억제 분석(kinase-glo method)
- [176] 2.5 nM KDR 효소의 기질로 작용하는 250  $\mu$ M E4Y 펩티드, 1  $\mu$ M ATP를 반응 버퍼(50 mM Tris- HCl (pH 7.5), 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.01% Tween-20, 2 mM DTT) 내에서 효소 반응을 수행하였다. 시험하고자 하는 농도의 화합물을 처리하여 30°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 효소 반응이 끝난 후, kinase glo mix를 첨가하고 실온에서 10분을 반응시킨 후, Fusion-FP(Packard) 기기를 사용하여 Luminescence를 측정하였다. 측정된 RLU 값으로 데이터를 분석하여 KDR 억제제의 활성을 검증하였다. 화합물을 처리하지 않은 시료의 RLU 값을 100% 대조군으로 하고, 시험하고자 하는 농도의 화합물을 처리한 시료에서 KDR 효소의 잔류 활성의 %로서 KDR 억제제의 활성을 평가하였다. 다양한 농도의 화합물 처리시 남아 있는 KDR 효소 활성을 측정된 후, 대조군 대비 50% KDR 효소 활성 억제가 일어나는 화합물의 농도를 KDR 억제제의 IC<sub>50</sub> 값으로 결정하였다.
- [177] <4-4> 세포기반 항-증식성 분석에 의한 검정법(MTS assay)
- [178] 상기에서 제조된 화합물이 세포의 신호조절 키나제 활성 억제를 통하여 암세포 증식 억제 효과를 가지는지 여부를 확인하기 위하여 MTS 분석을 수행하였다(Bartrop, J.A. et al., (1991) 5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazoly)-3-(4-sulfophenyl) tetrazolium, inner salt(MTS) and related analog of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide(MTT) reducing to purple water soluble formazans as cell-viability indicators. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1, 611-4; Cory, A.H. et al(1991) Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. Cancer Comm. 3, 207-12.).
- [179] 인간의 위암 세포주인 MKN45 세포주 및 대장암 세포주인 HCT-116 세포주(ATCC, <http://www.atcc.org>)를 대상으로 하기와 같은 분석을 수행하였다. MKN45 및 HCT-116 세포주는 10% FBS를 포함하는 RPMI-1640 배지(GIBCO, Invitrogen)가 들어있는 96-웰 플레이트에 각각 5,000 세포/웰의 농도로 분주한 후, 5% CO<sub>2</sub> 및 37°C 조건에서 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 각 웰에 상기 실시예 3에서 제조한 화합물들을 각각 0.2, 1, 5, 25 및 100  $\mu$ M 농도로 처리하였고, 대조군으로는 디메틸설폭사이드(DMSO)를 화합물 처리시 사용한 것과 동일한 0.08 중량%의 농도로 처리하였다. 그 후, 각 세포를 48시간 동안 배양하였다.
- [180] 세포의 생존 능력을 확인하기 위하여, 상기 각 배양된 세포의 배지에 CellTiter 96® AQ<sub>uous</sub> Non-Radioactive Cell Proliferation Assay Kit(Promega)에서 제공되는 MTS와 PMS(phenazine methosulfate)의 혼합물 20  $\mu$ l를 첨가하고, 37°C 조건에서 2시간 동안 추가로 배양하였다. 그 후, 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 화합물을 처리하지 않은 대조군 세포의 흡광도를 기준으로 각 화합물들의 처리 농도에 따른 세포 증식 저해 정도를 산출하였으며, 이때 암세포의 증식을 50% 억제하는 각 화합물의 농도를 EC<sub>50</sub>( $\mu$ M) 값으로 결정하였다. 그 결과를 표 5에

[181] 나타내었다.  
표 5

[Table 5]

화합물No.	Enzymatic assay IC <sub>50</sub> (uM)			Cellular assay EC <sub>50</sub> (uM)
	c-Met	VEGFR-2	Aurora A	MKN45
1	D	D	D	-
2	A	A	C	F
3	B	A	D	F
4	D	B	D	-
5	B	B	D	H
6	D	D	D	-
7	D	C	D	-
8	D	D	D	-
9	D	C	D	-
10	D	A	C	-
11	A	B	B	H
12	A	A	A	E
13	A	A	A	E
14	A	A	A	-
15	A	A	B	F
16	A	A	C	F
17	C	A	A	H
18	A	A	A	E
19	A	B	B	E
20	A	A	A	H
21	A	A	B	E
22	A	A	C	F
23	D	A	C	G
24	A	-	-	-
25	B	A	B	-
26	C	A	C	H
27	A	A	B	E



28	A	A	A	E
29	A	A	B	F
30	D	A	B	E
31	A	A	A	G
32	A	A	B	G
33	C	A	B	G
34	B	A	B	G
35	D	A	C	-
36	D	A	C	H
37	A	A	-	G
38	A	A	-	G
39	C	A	-	G
40	C	A	-	-
41	A	A	-	G
42	D	A	-	-
43	D	D	-	H
44	D	A	C	-
45	D	B	-	H
46	A	A	-	H
47	D	D	-	H
48	D	-	D	H
49	A	-	-	-
50	A	B	-	H
51	D	A	-	-
52	A	A	-	G
53	A	A	-	F
54	-	C	-	-
55	D	B	-	-
56	C	A	-	G
57	D	B	D	G
58	B	A	-	F

59	B	A	-	F
60	A	A	-	H
61	D	B	-	-
62	A	A	-	H
63	B	A	-	E
64	B	A	-	G
65	A	A	-	G
66	C	A	-	G
67	A	A	-	F
68	B	A	-	F
69	D	C	-	H
70	A	A	-	F
71	B	A	-	F
72	A	A	-	F
73	C	B	-	E
74	B	A	-	E
75	A	A	-	F
76	B	A	-	F
77	A	C	-	E
78	A	A	-	F
79	D	C	-	H
80	C	A	-	F
81	A	A	-	F
82	-	A	-	G
83	-	A	-	G
84	-	B	-	G
85	C	A	-	-
86	B	A	-	-
87	B	A	-	H
88	C	A	-	G
89	A	A	B	E

90	D	A	-	-
91	C	C	-	G
92	A	A	-	G
93	D	D	-	-
94	B	A	A	E
95	C	C	-	H
96	D	D	B	-
97	D	C	-	H
98	C	C	-	H
99	C	C	-	H
100	B	C	-	H
101	A	C	-	G
102	D	D	-	H
103	D	C	-	G
104	A	A	-	G
105	A	C	-	G
106	C	C	D	H
107	B	D	-	H
108	D	-	-	-
109	C	D	-	H
110	C	A	-	G
111	D	A	-	H
112	C	D	-	H
113	B	C	-	G
114	D	A	-	H
115	D	B	-	H
116	D	A	-	G
117	A	B	-	G
118	C	D	-	H
119	C	B	-	H
120	C	B	-	G

121	D	B	-	H
122	B	B	-	G
123	B	A	-	G
124	D	D	-	-
125	D	A	-	H
126	D	C	-	H
127	C	D	-	H
128	D	A	-	H
129	D	B	-	-
130	A	A	-	G
131	C	B	-	-
132	B	A	A	H
133	A	B	D	H
134	B	A	-	H
135	C	B	-	H
136	A	B	B	G
137	D	A	D	F
138	A	A	-	G
139	A	A	B	E
140	B	A	A	H
141	B	A	B	G
142	-	A	B	H
143	-	D	-	-
144	C	B	-	H
145	-	D	-	-
146	-	B	-	H
147	C	C	-	H
148	D	A	A	H
149	D	C	-	-
150	B	A	A	H
151	B	A	A	H

152	C	A	D	G
153	D	C	C	G
154	C	C	A	G
155	C	A	A	G
156	B	B	A	E
157	B	B	A	E
158	D	D	D	-
159	A	C	D	-
160	D	D	D	G
161	B	D	C	H
162	B	A	A	E
163	A	A	A	G
164	B	A	A	G
165	A	A	A	F
166	B	A	A	G
167	A	A	A	G
168	B	A	A	H
169	A	A	A	F
170	A	C	B	-
171	B	B	A	H
172	A	A	A	E
173	A	B	C	F
174	B	D	B	-
175	C	C	-	-
176	B	A	A	E
177	B	A	A	H
178	B	A	A	H
179	B	A	A	H
180	A	A	A	E
181	D	C	D	G
182	A	A	A	E

183	A	A	A	H
184	A	A	A	H
185	B	A	A	E
186	B	A	A	E
187	A	A	A	E
188	B	A	A	E
189	A	A	A	E
190	A	A	A	E
191	A	A	A	H
192	A	A	A	G
193	A	A	A	E
194	B	A	A	E
195	D	A	A	G
196	A	A	A	H
197	A	A	A	G
198	A	A	A	G
199	A	B	-	-
200	A	A	A	G
201	A	A	A	G
202	B	A	C	H
203	B	A	B	G
204	B	A	-	-
205	B	A	-	H
206	A	B	A	E
207	A	A	A	H
208	B	A	A	H
209	B	A	A	E
210	A	A	A	E
211	B	A	C	-
212	A	A	A	E
213	A	A	A	H

214	B	C	-	-
215	A	A	A	H
216	B	B	-	-
217	C	C	-	-
218	A	A	A	F
219	A	A	-	E
220	A	A	A	E
221	A	A	A	H
222	A	A	-	H
223	C	A	A	H
224	B	B	A	-
225	C	D	C	-
226	C	D	C	-
227	A	A	A	H
228	A	A	A	G
229	A	A	A	-
230	B	B	A	G
231	B	D	A	-
232	B	A	A	F
233	A	A	B	E
234	A	A	A	H
235	A	A	A	H
236	A	B	A	H
237	C	D	B	-
238	D	A	A	F
239	C	A	A	H
240	B	A	B	-
241	B	A	A	H
242	B	A	A	H
243	D	A	A	H
244	B	A	B	H

245	A	A	A	-
246	B	A	A	H
247	C	A	A	G
248	D	C	B	G
249	C	C	C	H
250	B	D	A	-
251	A	A	A	G
252	A	A	A	G
253	C	B	-	G
254	C	B	C	-
255	D	D	D	-
256	-	-	-	H
257	-	-	-	G
258	-	-	-	F
259	-	-	-	G
260	-	-	-	H
261	-	-	-	G
262	-	-	-	G
263	-	-	-	H
264	-	-	-	G
265	-	-	-	H
266	-	-	-	H
267	-	-	-	H
268	-	-	-	H

[182] 상기에서, A: < 50 nM, B: 50 nM ~ 200 nM, C: 200 nM ~ 1  $\mu$ M, D: > 1  $\mu$ M, E: < 0.5  $\mu$ M, F: 0.5  $\mu$ M ~ 1  $\mu$ M, G: 1  $\mu$ M ~ 5  $\mu$ M 및 H: > 5  $\mu$ M을 나타낸다.

[183] 상기에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 c-Met, VEGFR-2 및 Aurora A와 같은 키나제 효소에 대해서 뿐만 아니라, 위암 및 대장암 세포주에 대해서도 뛰어난 키나제 억제 활성을 나타내므로, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질병 또는 증상, 예컨대 다양한 종류의 암의 치료, 완화 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

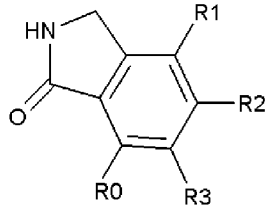


### 청구범위

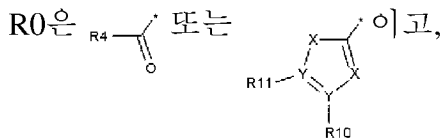
[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



상기에서,



R1 내지 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되며,

R4는 수소, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R10 및 R11은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 에틸히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되지만, Y가 N일 경우에는 R10과 R11은 도입되지 않으며, 및

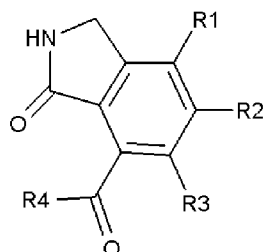
X 및 Y는 각각 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 원소로부터 선택된다.

[청구항 2]

청구항 1에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 화합물:

[화학식 2]



상기에서,

R1 내지 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되고,

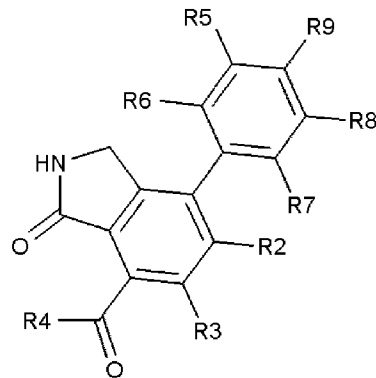
R4는 수소, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[청구항 3]

청구항 2에 있어서,

하기 화학식 3으로 표시되는 화합물:

[화학식 3]



상기에서,

R2 및 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되고,

R4는 수소, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 및

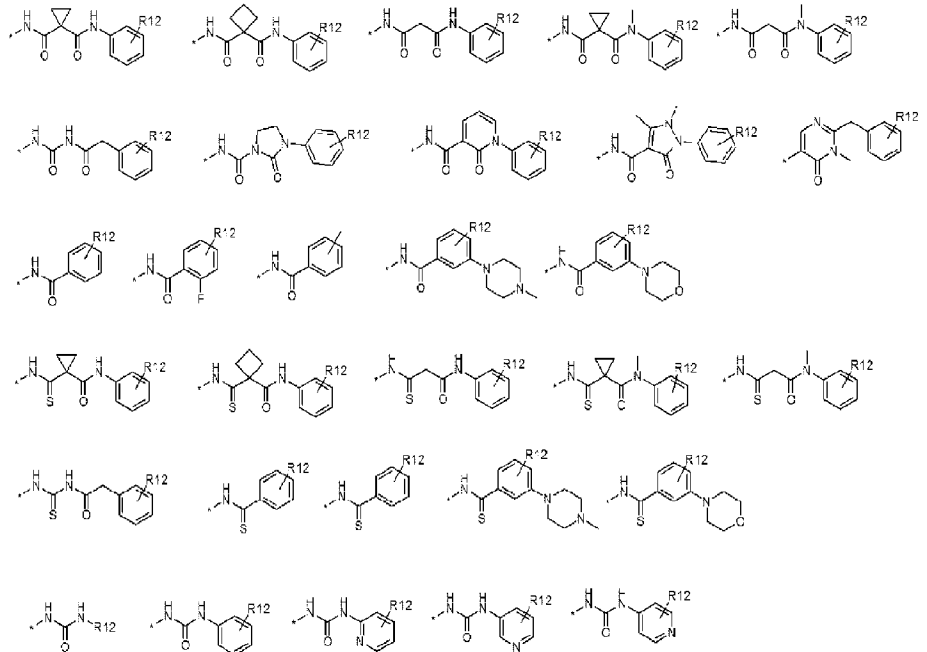
R5 내지 R9는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실,

아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[청구항 4]

청구항 3에 있어서,

상기 R9는 하기 작용기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



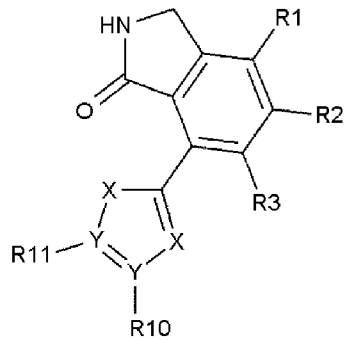
상기에서, R12는 수소, 히드록시, 알킬, 치환된알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[청구항 5]

청구항 1에 있어서,

화학식 4로 표시되는 화합물:

[화학식 4]



상기에서,

R1 내지 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실,

아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되고,

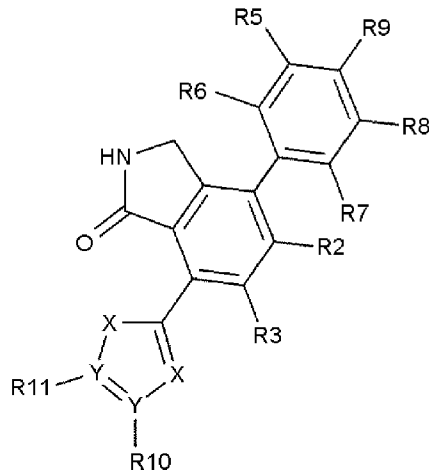
R10 및 R11은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 에틸히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되지만, Y가 N일 경우에는 R10과 R11은 도입되지 않으며, 및

X 및 Y는 각각 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 원소로부터 선택된다.

[청구항 6]

청구항 5에 있어서,  
화학식 5로 표시되는 화합물:

[화학식 5]



상기에서,

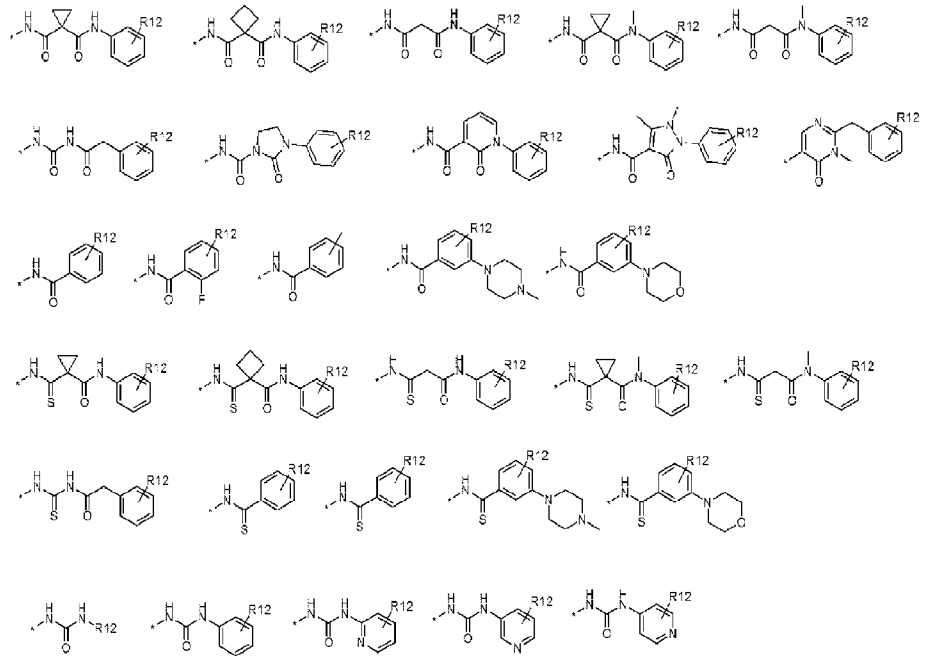
R2 및 R3은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로 선택되고,

R5 내지 R9는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 시아노, 니트로, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알콕시, 티오에스테르, 아마이드, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴, 우레아, 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된

헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되며,  
**R10** 및 **R11**은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬,  
 에틸히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 치환된 아릴, 우레아,  
 치환된 우레아, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는  
 치환된 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택되지만, **Y**가 **N**일  
 경우에는 **R10**과 **R11**은 도입되지 않고, 및  
**X** 및 **Y**는 각각 독립적으로 **C**, **N**, **O** 및 **S**로 이루어진 원소로부터  
 선택된다.

[청구항 7]

청구항 6에 있어서,  
 상기 **R9**는 하기 작용기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



상기에서, **R12**는 수소, 히드록시, 알킬, 치환된알킬, 아릴, 치환된  
 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로환 또는 치환된  
 헤테로환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[청구항 8]

청구항 1에 있어서,  
 표 1에 개시된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[청구항 9]

청구항 1에 있어서,  
 화학식 1의 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및  
 라세믹 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[청구항 10]

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 개시된 화합물 및  
 약학적으로 허용가능한 그의 염, 수화물, 프로드러그 또는  
 용매화물을 포함하는, 이상 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된  
 질병의 치료, 완화 또는 예방용 약학적 조성물.

[청구항 11]

청구항 10에 있어서,

상기 키나제는 Abl, Aurora, AXL, BLK, BMX, Aurora, c-KIT, c-MET, CDK, FER, FGFR, FGR, FLT, FRK, FYN, HCK, IRR, ITK, JAK, KDR, KIT, LCK, LYN, MAPK, MER, MEK, MUSK, PDGFR, PLK, RET, RON, SRC, SRM, TIE2, TNK1, TRKA, TNIK 및 VEGFR로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

[청구항 12]

청구항 10에 있어서,  
상기 질병은 암, 천식, 알러지, 아토피 피부염, 건선 및 류마티스성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

[청구항 13]

청구항 12에 있어서,  
상기 암은 위암, 갑상선암, 대장암, 간암, 신장암, 뇌암, 자궁암, 남소암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 혈액암, 방광암, 결장직장암 및 교모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

[청구항 14]

청구항 10 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,  
항생제, 알킬화제, 항대사제, 호르몬제, 면역학적 제제, 인터페론 제제 및 항암제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.