(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044436
(43) 공개일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 31/53* (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)
*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 31/53* (2013.01)
*A61K 41/0038* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007181
(22) 출원일자(국제) 2023년08월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/071458
(87) 국제공개번호 WO 2024/028411
국제공개일자 2024년02월08일
(30) 우선권주장
63/395,549 2022년08월05일 미국(US)

(71) 출원인
**주식회사 큐리언트**
경기도 성남시 분당구 판교로 242, 씨동 8층 (삼평동, 피디씨씨타워)
(72) 발명자
**남기연**
대한민국 경기도 성남시 분당구 정자일로 248 605-2402
**김재승**
대한민국 서울시 성동구 금호로 117 104-1105
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인필앤온지**

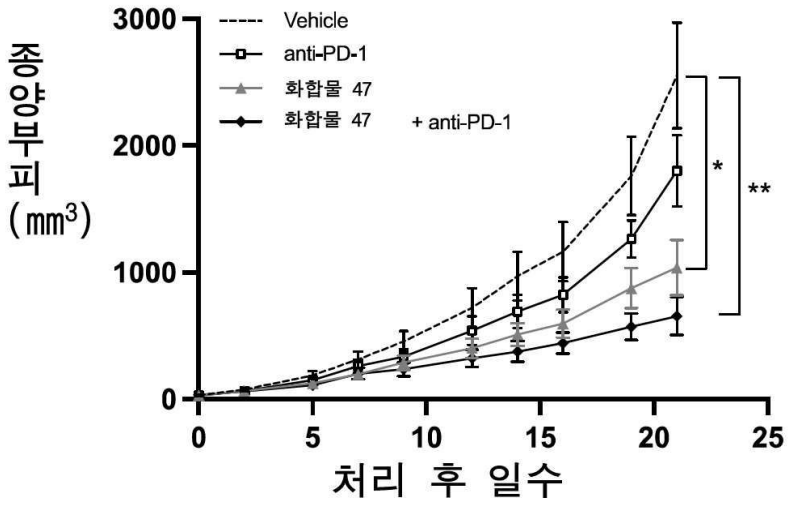
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **CDK7 억제제와 기타 항암 치료제의 병용 치료**

## (57) 요 약

본 개시는 암 치료에서 사이클린 의존성 키나제 7(CDK7) 억제제 및 다른 치료요법, 특히 다른 항암제의 병용 및 이러한 병용의 용도에 관한 것이다.

*대 표 도* - 도2a



(52) CPC특허분류
***A61K 45/06*** (2013.01)
***A61P 35/00*** (2018.01)
*A61K 2300/00* (2023.05)
(72) 발명자
**전예진**
대한민국 경기도 광명시 목감로 58 112-901
**유동훈**
대한민국 경기도 용인시 수지구 문인로 59 108-608
**안원균**
대한민국 경기도 용인시 수지구 풍덕천로 91 105-1102
**이승주**
대한민국 경기도 성남시 분당구 미금로 177 303-1401

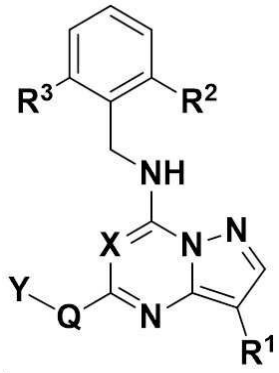
# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

사이클린 의존성 키나제 7의 억제제 및 상기 사이클린 의존성 키나제 7와 다른 항암제의 병용으로,

여기서 상기 사이클린 의존성 키나제 7의 억제제는 일반 화학식 I을 갖는 화합물,




화학식 I

여기서

X는 각 발생 시, 독립적으로, CH와 N 중에서 선택되며;

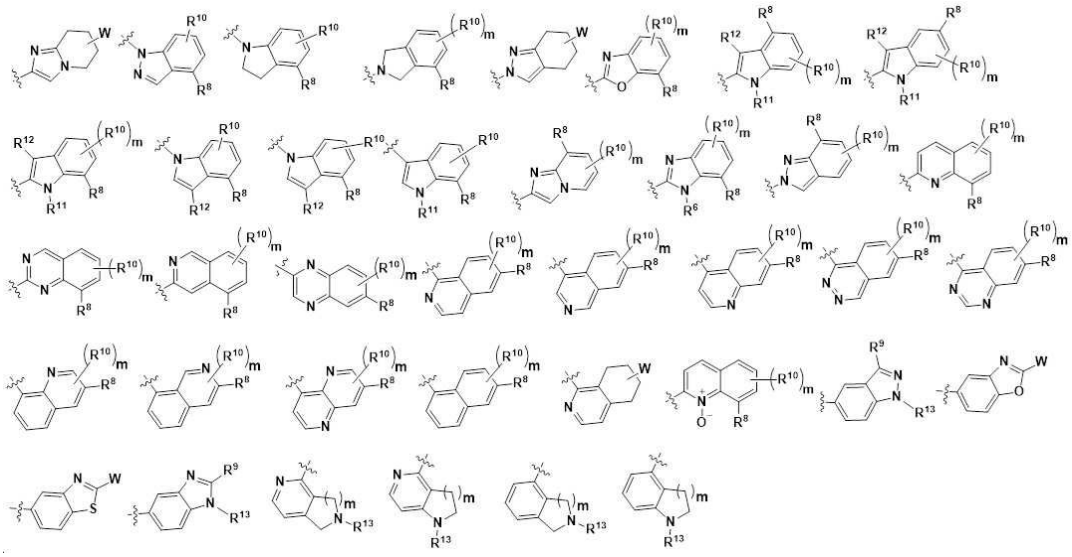
Q는 존재하지 않거나 독립적으로, 각 발생 시 -NH-, $-NH(CH_2)-$, $-NH(CH_2)_2-$, -NH(C=O)-, $-NHSO_2-$, -O-, $-O(CH_2)-$, -(C=O)-, -(C=O)NH- 및 $-(C=O)(CH_2)-$로 이루어진 그룹에서 선택되며;

Y는 각 발생 시 독립적으로, 할로겐; C1-C3 할로알킬; C3-C8 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; $-S(=O)_2R^4$; C1-C6 알킬; 및 $-OR^6$, $-N(R^6)R^6$, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 중 하나 또는 두 개로 치환된 C1-C6 알킬;로 이루어진 그룹에서 선택되며;

여기서 C3-C8 사이클로알킬은 $R^4$, $R^5$ 및 $-(C=O)R^6$ 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로사이클릴은 $R^4$, $R^5$ 및 $-(C=O)R^6$ 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 $R^4$, C1-C6 알킬, $-OR^6$, $-N(R^6)R^6$, $-(C=O)R^6$, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되며;

$R^1$은 각 발생 시, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, -CN, $-(C=O)CH_3$ 및 C1-C3 할로알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되며;

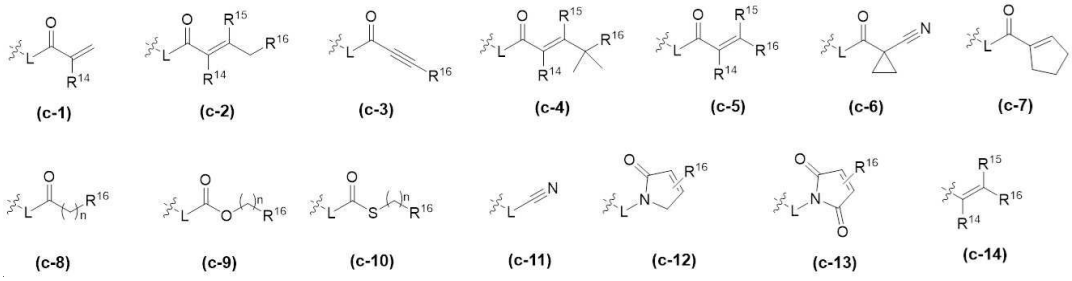
$R^2$는 각 발생 시, 다음 그룹 A의 임의의 구조에서 독립적으로 선택되며;



그룹 A

여기서 m은 각 발생시에, 독립적으로 1, 2 및 3에서 선택되며;

W는 다음 그룹 B의 임의의 구조이며;




그룹 B

L은 존재하지 않거나, 각 발생 시 -O- 및 -NH-로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

여기서 n은 각 발생 시 독립적으로 1, 2 및 3에서 선택되며;

$R^3$ 은, 각 발생 시에, 수소; 할로겐; C1-C6 알킬; C1-C3 할로알킬; $-OR^6$; -CN; 및 -OH, $-OR^6$ 또는 $-NHR^6$로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^4$ 는 존재하지 않거나, 각 발생 시 독립적으로 수소; $-OR^6$; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-N(R^6)R^6$; (=O); $-NH(C=O)R^6$; $-(C=O)NH_2$; $-S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 $-OR^6$, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며;

$R^5$ 는 각 발생 시, 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-OR^6$; $-N(R^6)R^6$; (=O); $S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 -OH, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며;

여기서 $R^4$ 와 $R^5$는 모두 Y가 헤테로사이클인 부분을 형성하는 단일 황 원자에 부착된 경우 (=O)이거나;

또는 여기서 $R^4$ 와 $R^5$는 이들이 부착된 구조와 함께 방향족 고리; 헤테로방향족 고리; 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리; 또는 임의의 방향족 고리, 헤테로방향족 고리 및 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리의 융합

또는 가교 고리 구조를 형성하며;

$R^6$ 은 각 발생 시, 독립적으로, 수소; C1-C6 알킬; C3-C6 사이클로알킬; C1-C3 할로알킬; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; 할로겐; $-OR^7$; $-N(R^7)R^7$; C1-C6 알킬; 및 -OH, $-NH_2$로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두개로 치환된 헤테로아릴; 할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬, 및 -OH, 또는 $-NH_2$로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두개로 치환된 헤테로사이클릴;로 이루어진 그룹에서 선택되며;

$R^7$ 은 각 발생 시, 수소; C1-C6 알킬; C3-C10 사이클로알킬; 및 상기에서 정의한 바와 같은 W로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며, ;

$R^8$ 은 각 발생 시, 수소 및 상기에서 정의한 바와 같은 W에서 독립적으로 선택되며;

여기서 $R^7$ 이 W인 경우, $R^8$ 은 수소이고;

$R^9$ 는 각 발생 시에 수소 및 상기에서 정의한 바와 같은 W로부터 독립적으로 선택되며;

$R^{10}$ 은 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$, -CN 및 W로부터 독립적으로 선택되며, 이는 상기에서 정의한 바와 같고;

여기서 $R^{10}$ 이 W인 경우, $R^8$은 수소이며;

$R^{11}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬 및 C1-C3 할로알킬로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{12}$ 는 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$ 및 -CN으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

$R^{13}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬 및 상기에서 정의한 바와 같은 W로부터 독립적으로 선택되며;

여기서 $R^{13}$ 이 W인 경우, $R^9$ 는 수소이고;

$R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각 발생 시에, 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-OR^6$, 헤테로사이클릴 및 -CN으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고;

$R^{16}$ 은 각 발생 시에, 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}CH_2(CO)NH_2$, 헤테로사이클릴, $-OR^6$ 및 -CN으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며,

또는 상기 언급된 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체 형태, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 병용.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

상기 항암제는

a) 면역 체크포인트 억제제, 특히 면역 체크포인트를 표적으로 하는 단일 클론 항체 및 항체 단편; 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제; 면역 체크포인트를 표적으로 하지 않는 단일 클론 항체 및 항체 단편; 티로신 키나제 억제제; 면역 독소; MEK 억제제; KRAS 억제제; c-MET 억제제; FGFR 억제제; 프로테아좀 억제제; 사이클린 의존성 키나제 억제제; mTOR 억제제; 레티노이드; 면역 조절제; 히스톤 탈아세틸화효소 억제제; 단백질 분해 표적 키메라 화합물(PROTAC); siRNA; 항체-약물-접합체(ADC); 항체-siRNA-접합체(ARC); DNA 손상 반응 억제제 및 표적-특이적 융합 단백질로 구성된 군에서 선택된 표적-특이적 화합물; 및

b) 탁산, 알킬화제, 뉴클레오시드 유사체, 항엽산제, 토포이소머라제 억제제, 안트라사이클린, 포도필로톡신,

빈카 알칼로이드 및 백금 화합물에서 선택된 세포독성 비특이적 화합물;

c) 호르몬; 호르몬 길항제; 호르몬 수용체 길항제; 호르몬 수용체 분해제 및 아로마타제 억제제에서 선택된 호르몬 항암제;

여기서, 바람직하게는 상기 호르몬은 메드록스프로게스테론; 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄; 메게스트롤; 랄록시펜; 에스트라무스틴; 류프롤리드, 고세렐린, 트립토렐린, 히스트렐린, 아바렐릭스와 같은 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬; 테스토락톤, 플루옥시메스테론과 같은 안드로겐; 엔잘루타미드, 비칼루타미드, 아팔루타미드, 다롤루타미드, 닐루타미드, 플루타미드 같은 항안드로겐제;

및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 길항제는 데가렐릭스와 같은 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬 길항제에서 선택되고;

및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 수용체 길항제는 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜에서 선택되고;

및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 수용체 분해제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 및 선택적 안드로겐 수용체 분해제에서 선택되고; 더 바람직하게는 기레데스트란트, 암세네스트란트, 풀베스트란트, AZD9833, 린토데스트란트, LSZ102, LY3484356, 엘라세스트란트, ZN-c5, D-0502, SHR9549 및 바브데갈루타미드에서 선택되며;

및 여기서, 바람직하게는, 상기 아로마타제 억제제는 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸, 테스토락톤 및 아미노글루테티미드로부터 선택됨; 및

d) 방사성 의약품으로부터 선택되는 병용.

**청구항 3**

제1항 내지 제2항 중 어느 하나의 항에 있어서,

여기서 상기 병용은 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제가 함께 존재하거나, 서로 물리적으로 혼합되어 있거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제 사이에 적어도 하나의 물리적 분리 장벽에 의해 서로 분리되어 있는 조성물이며, 상기 적어도 하나의 물리적 분리 장벽은 상기 병용의 일부를 형성하고, 예를 들어, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제는 별도의 용기 또는 구획 또는 챔버 또는 투여 단위에 보관되고, 상기 분리 용기, 구획, 챔버 및 투여 단위는 상기 병용의 일부를 형성하는, 병용.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서,

여기서 상기 항암제가 면역 체크포인트 억제제, 특히 면역 체크포인트를 표적으로 하는 단일클론 항체; 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제; 면역 체크포인트를 표적으로 하지 않는 다른 단일클론 항체; 티로신 키나제 억제제; DNA 손상 반응 억제제; 및 항체-사이토카인 융합 단백질 중에서 선택된 표적 특이적 화합물인 병용.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 여기서 상기 표적 특이적 화합물은 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-LAG-3 항체, 항-VEGF 항체, 항-VEGFR 항체, 항-EGFR 항체, 항-HER2 항체, 항-CD52 항체, 항-CD33 항체, 항-CD30 항체, 항-CD20 항체, 항-TIM3 항체, 항-TIGIT 항체, 항-41BB 항체, 항-OX40 항체, 항-CD40 항체, 항-CD27 항체, 항-GITR 항체, 항-ICOS 항체, 항-Siglec 항체 및 항-PVRIG 항체 중에서 선택되는 병용.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 표적 특이적 화합물은 항-인간-PD1 항체, 특히 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 렐라틀리맙, 베바시주맙, 라무시루맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙-엠탄신, 알렘투주맙, 젬투주맙, 젬투주맙-오조아미신, 브렌툭시맙, 브렌툭시맙-베도틴, 이브리투모맙, 이브리투모맙-티욱세탄, 리툭시맙, 오비누투즈맙, 토시투모맙, 오파투무맙, 피딜리주맙, 토리팔리맙, 신틸리맙, 캄렐리주맙, 티스렐리주맙, 짐베렐리맙, 프롤고리맙, 도스타리맙으로부터 선택되며; 여기서, 바람직하게는, 상기 표적 특이적 화합물은 펨브롤리주맙인 병용.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 여기서 상기 표적 특이적 화합물은 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제, 특히 올라파립, 파미파립 및 니라파립; 티로신 키나제 억제제, 특히 아파티닙, 애플리버셉트, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, 안로티닙, 아파티닙, 오시머티닙 및 알렉티닙; MEK 억제제, 특히 코비메티닙 및 트라메티닙; KRAS 억제제, 특히 소토라십 및 아다그라십; c-MET 억제제, 특히 사볼리티닙; FGFR 억제제, 특히 에르다프티닙, 페미가티닙 및 보파타맙; WEE1 억제제 및 ATR 억제제 중에서 선택된 DNA 손상 반응 억제제, 특히 아다보세르팁, 베르조세르팁 및 볼라세르팁으로부터 선택되는 병용.

**청구항 8**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 여기서 상기 항암제는

a) 바람직하게는 도세탁셀, 카르바지탁셀 및 파클리탁셀 중에서 선택되는 탁산,

b) 바람직하게는 벤다무스틴, 부설판, 카르무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파마이드, 다카르바진, 포테무스틴, 이포스파마이드, 로무스틴, 멜팔란, 스트렙토조토신 및 테모졸로마이드에서 선택되는 알킬화제,

c) 바람직하게는 아자시티딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오르우라실, 젬시타빈, 메르캅토퓨린, 넬라라빈, 펜토스타틴, 테가푸르 및 티오구아닌 중에서 선택된 뉴클레오시드 유사체;

d) 바람직하게는 메토트렉세이트, 페메트렉세드 및 랄티트렉세드 중에서 선택되는 항엽산제,

e) 바람직하게는 이리노테칸 및 토포테칸 중에서 선택되는 토포이소머라제 억제제,

f) 바람직하게는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및 발루비신 중에서 선택되는 안트라사이클린,

g) 바람직하게는 에토포사이드 및 테니포사이드에서 선택되는 포도필로톡신,

h) 바람직하게는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌 및 비노렐빈 중에서 선택되는 빈카 알칼로이드,

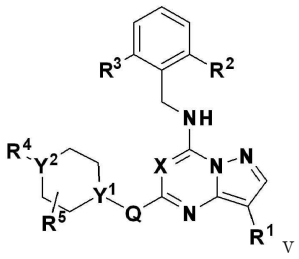
i) 바람직하게는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 헵 타플라틴 및 로바플라틴 중에서 선택되는 백금 화합물,

로부터 선택된 세포독성 비특이적 화합물인 병용.

**청구항 9**

앞서 언급된 청구항 중 어느 하나의 항에 있어서,

여기서 화합물은 일반 화학식 Ia를 갖는 화합물,




화학식 Ia

여기서

X 는 각 발생 시 독립적으로 CH와 N 중에서 선택되며;

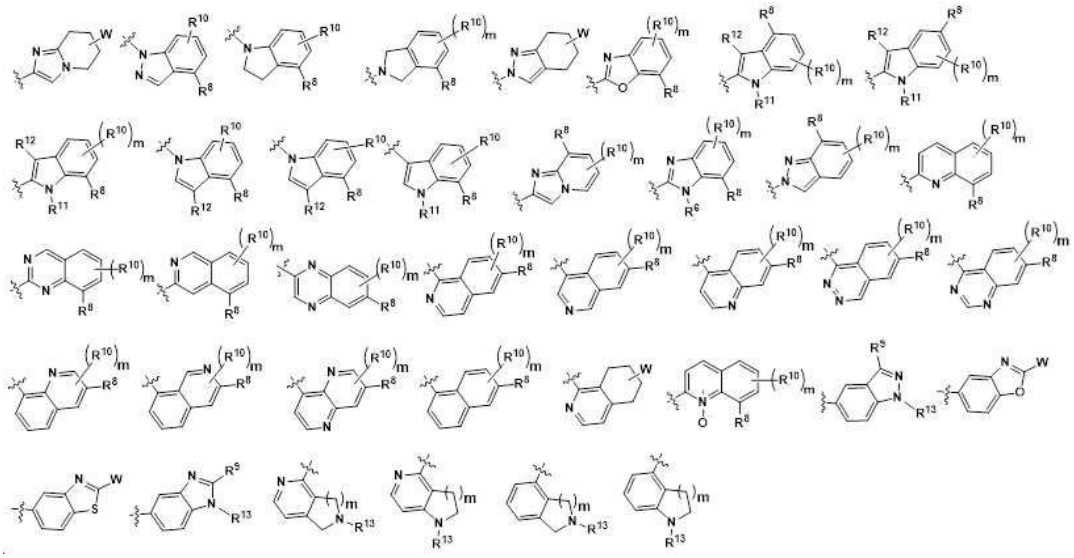
$Y^1$ 는 각 발생 시 독립적으로 CH, C(OH) 및 N 중에서 선택되며;

$Y^2$ 는 각 발생 시 독립적으로 CH, C(OH) 및 N 중에서 선택되며;

Q는 존재하지 않거나, 각 발생 시 -NH-, -NH($CH_2$)-, -NH(C=O)-, -$NHSO_2$-, -O-, -O($CH_2$)-, -(C=O)- 및 -(C=O)($CH_2$)-로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^1$ 은 각 발생 시 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, -CN, -(C=O)$CH_3$ 및 C1-C3 할로알킬 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되며;

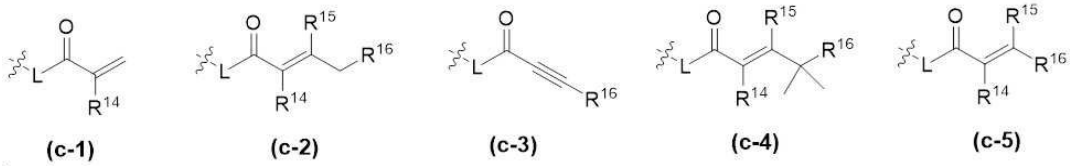
$R^2$ 는 각 발생 시 다음 그룹 **A** 의 임의의 구조에서 독립적으로 선택되며,



그룹 **A**

여기서 m = 1, 2 또는 3;

W는 다음 그룹 **B'** 의 임의의 구조이며;




그룹 **B'**

L은 존재하지 않거나, 각 발생 시 -O- 및 -NH-로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^3$ 은 각 발생 시 수소; 할로겐; C1-C6 알킬; C1-C3 할로알킬; -$OR^6$; -CN; 및 -OH, -$OR^6$ 또는 -$NHR^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^4$ 는 존재하지 않거나 독립적으로, 각 발생 시 수소; -$OR^6$; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; -N($R^6$)$R^6$; (=O); -NH(C=O)$R^6$; -(C=O)$NH_2$; -S(=O)$_2$N($R^6$)$R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 -$OR^6$, -$NH_2$ 또는 -S(=O)$_2$N($R^6$)$R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬;로 구성된 그룹에서 선택되며,

$R^5$ 는 각 발생 시 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; -$OR^6$; -N($R^6$)$R^6$; (=O); S(=O)$_2$N($R^6$)$R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 -OH, -$NH_2$ 또는 -S(=O)$_2$N($R^6$)$R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬로 구성된 그룹에서 선택되며;

여기서 $R^4$ 와 $R^5$ 는 모두 Y가 헤테로사이클인 부분을 형성하는 단일 황 원자에 부착된 경우 (=O)이며;

또는 여기서 $R^4$ 와 $R^5$ 는 이들이 부착된 구조와 함께 방향족 고리; 헤테로방향족 고리; 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리; 또는 방향족 고리, 헤테로방향족 고리 및 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리의 임의의 융합 또는 가교 고리 구조를 형성하며;

$R^6$ 은 각 발생 시 수소; C1-C6 알킬; C3-C6 사이클로알킬; C1-C3 할로알킬; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; 할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬 및 -OH, $-NH_2$ 로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두 개로 치환된 헤테로아릴; 할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬 및 -OH 또는 $-NH_2$ 로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두 개로 치환된 헤테로 사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

$R^7$ 은 각 발생 시에 수소; C1-C6 알킬; C3-C10 사이클로알킬; 및 위에서 정의한 W로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^8$ 은 각 발생 시 수소 및 위에 정의한 W 중에서 독립적으로 선택되며;

여기서 $R^7$ 이 W인 경우, $R^8$ 은 수소이며;

$R^9$ 는 각 발생 시 수소 및 위에 정의한 W 중에서 독립적으로 선택되며;

$R^{10}$ 은 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$, -CN 및 위에 정의한 W 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{10}$ 이 W 인 경우, $R^8$ 은 수소이며;

$R^{11}$ 은 각 발생 시 수소, C1-C6 알킬 및 C1-C3 할로알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{12}$ 는 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$ 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{13}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬 및 위에서 정의한 W로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{13}$ 이 W 인 경우, $R^9$ 는 수소이며;

$R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-OR^6$, 헤테로사이클릴 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

$R^{16}$ 은 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$, 헤테로사이클릴, $-OR^6$ 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며,

또는 상기 언급된 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체 형태, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 병용.

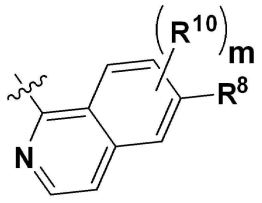
**청구항 10**

앞서 언급된 청구항에 있어서, 여기서 $R^2$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ 및 $R^{13}$ 중 적어도 하나 또는 정확히 하나가 청구항 1에 정의된 바와 같은 W이거나, 청구항 1에 정의된 바와 같은 W를 포함하는 구조인 병용.

**청구항 11**

앞서 언급된 청구항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 $R^1$ 은 C1 -C6 알킬 또는 C1-C3 할로알킬인 병용.

**청구항 12**

앞서 언급된 청구항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 $R^2$ 는  인 병용.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 여기서 $R^0$ 은 수소이고; m은 1이고; R 은 W이고; W는 (c-1) 또는 (c.-2) 또는 (c-3), 바람직하게는 (c-1)이고; L은 -NH-이고; $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C6 알킬이고, 여기서 바람직하게는 $R^{14}$는 할로겐이고; 여기서 $R^{16}$ 은 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$이고, 여기서 바람직하게는 $R^{16}$ 은 $-N(R^6)_2$ 또는 $-NR^{13}R^{14}$ 인 병용.

**청구항 14**

앞선 청구항에 있어서, 여기서 상기 화합물은 명세서의 표 1의 "구조"라는 제목의 열에 정의된 구조 1~198 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물인 병용.

**청구항 15**

앞선 청구항에 있어서, 여기서 상기 화합물은 청구항 14에 정의된 화합물 3, 14, 47 및 156 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물인 병용.

**청구항 16**

암에 걸렸거나 걸렸을 의심이 있는 환자의 암 예방 및/또는 치료 방법에 사용을 위한 앞서 언급된 청구항의 병용.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 예방 및/또는 치료 방법은 사이클린 의존성 키나제 7 억제제의 유효량과 상기 항암제의 유효량을 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 사용을 위한 병용.

**청구항 18**

제16항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 예방 및/또는 치료 방법에서, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제는 상기 항암제를 상기 환자에게 투여하기 전 또는 후에 투여되거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제는 모두 상기 환자에게 함께 또는 동시에 또는 시간적으로 겹치는 방식으로 투여되거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제는 상기 항암제에 부가적으로 상기 환자에게 투여되거나, 상기 항암제는 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제에 부가적으로 상기 환자에게 투여되는 사용을 위한 병용.

**청구항 19**

제16항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 예방 및/또는 치료 방법은 상기 병용을 방사선 요법과 함께 투여하는 것을 포함하는, 사용을 위한 병용.

**청구항 20**

제16항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 여기서 상기 암은 다음을 포함하거나 이로 구성된 그룹에서 선택된 암인, 사용을 위한 병용: 신세포 암종(RCC), 신장암, 유전성 유두상 신장암, 산발성 유두상 신장암, 비편평 비소세포 폐암(비편평 NSCLC), 편평 비소세포 폐암(편평 NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 삼중 음성 유방암, 대장암, 흑색종, 췌장관 선암, 식도암, 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 요로 상피암, 선암, 맥락막 흑색종, 급성 백혈병, 청신경초종, 팽대부 암종, 항문 암종, 성상세포종, 기저세포 암종, 췌장암, 데스모이드 종양, 방광암. 기관지암, 에스트로겐 의존성 및 비의존성 유방암, 버킷 림프종, 체부암, 암종 불명 원발성 종양(CUP 증후군), 소장암, 소장 종양, 난소암, 자궁내막암, 상피세포종, 상피암 유형, 유잉 종양, 위장관 종양, 위암, 담낭암, 담

낭 암종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁경부, 신경교종, 부인과 종양, 귀, 코, 인후 종양, 혈액 종양, 모세포 백혈병, 요도암, 피부암, 피부 고환암, 뇌 종양 (신경교종), 뇌 전이, 고환암, 뇌하수체 종양, 카르시노이드, 카포시 육종, 후두암, 생식 세포 종양, 뼈암, 두경부 종양(귀, 코, 인후 영역의 종양), 대장암, 두개인두종, 구강암(입 주위와 입술에 있는 암), 중추신경계암, 간암, 간 전이, 백혈병, 눈꺼풀 종양, 폐암, 림프종, 위암, 악성 흑색종, 악성 신생물, 위장관 악성 종양, 유방암, 직장암, 수질모세포종, 수막종, 호지킨/비호지킨 림프종, 균상식육종, 비강암, 신경초종, 신경모세포종, , 과소교종, 골용해성 암종 및 골형성성 암종, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 형질세포종, 전립선암, 인두암, 직장암, 망막모세포종, 질암, 갑상선암, T세포 림프종, 흉선종, 관암, 눈 종양, 요도암, 비뇨기 종양, 요로상피암, 외음암, 사마귀 모양, 연부조직 종양, 연부조직 육종, 신모세포종, 자궁경부암, 혀암, 침습성 관암, 침습성 소엽암, 관상피암, 소엽상피암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 기관지 선종, 흉막폐모세포종, 중피종, 뇌간 신경교종, 시상하부 신경교종, 소뇌성 성상세포종, 뇌성 성상세포종, 신경외배엽성 종양, 송과선 종양, 자궁 육종, 침샘암, 항문선 선암, 비만세포 종양, 골반 종양, 요관 종양, 안구 내 흑색종, 간세포암, 담관암, 혼합성 간세포담관암, 편평세포암, 메르켈 세포 피부암, 비흑색종 피부암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 구강암, 편평세포암, 구강 흑색종, 에이즈 관련 림프종, 피부 T세포 림프종, 중추신경계 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종, 횡문근육종, 악성 조직구증, 섬유모세포 육종, 혈관육종, 혈관주위세포종, 평활근육종(LMS), 개 유선암, 고양이 유선암.

**청구항 21**

제1항, 제9항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같이 일반 화학식 I을 갖는 사이클린 의존성 키나제 7 억제제로서, 암의 예방 및/또는 치료 방법에 사용하기 위한 것으로, 상기 방법에서 상기 사이클린 의존성 키나제 7 억제제는 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여되고, 상기 사이클린 의존성 키나제 7 억제제를 상기 환자에게 투여하는 것은 방사선 요법의 투여와 함께되는 일반식 I을 갖는 사이클린 의존성 키나제 7 억제제.

**청구항 22**

환자의 암을 예방 및/또는 치료하는 방법으로, 상기 방법은 사이클린 의존성을 키나제 7 억제제와 항암제의 병용을 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 병용은 1~15 중 하나에 정의된 것인 환자의 암을 예방 및/또는 치료하는 방법.

**청구항 23**

환자의 암 예방 및/또는 치료를 위한 의약품 제조를 위해 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 병용의 사용.

**청구항 24**

암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에의 암을 예방 및/또는 치료하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 정의된 병용을 포함하는 약제학적 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 공개는 사이클린 의존성 키나제 7(CDK7) 억제제와 다른 치료법, 특히 다른 항암제의 병용 및 암 치료에 있어서 이러한 병용의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] CDK7은 세포 주기 진행의 주요 조절자이며 RNA 중합효소 II 매개 전사를 조절하는 일반 전사 인자 TFIIH의 구성 요소이기도 하다. CDK7 억제는 세포 주기를 정지시키고 복제 스트레스를 유도하여 DNA 손상과 게놈 불안정성을 초래할 수 있다. 세포 주기와 전사의 주요 조절자로서의 역할 때문에 CDK7은 암 치료를 위한 매력적인 치료 표적이다.

[0003] 다양한 CDK7 억제제가 해당 기술 분야에 설명되어 있다. 예를 들어, 억제제 사무라시클리브는 진행성 전립선암을 억제하기 위해 증식 경로를 표적으로 삼는 것으로 설명되었다(Constantin et al., Oncogene 2022;

http://doi.org/101101/2022.06.29.497030.

[0004] CDK1, 2, 4, 6, 7, 9를 억제하는 반합성 플라본 유도체인 알보시딥(플라보피리돌)은 임상 시험에 들어간 최초의 CDK 억제제였다. 대부분의 시험에서 제한된 임상 활동이 관찰되었지만 만성 림프구성 백혈병(CLL)과 맨틀세포 림프종에 대한 적당한 반응이 나타났다(Byrd et al., 2006, Blood, 109(2), pp. 399-404).

[0005] WO 2019/197546은 선택적 CDK7 억제제인 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진과 피라졸로[1,5-a]피리미딘 유도체를 개시한다.

[0006] BS-181은 구조적으로 PAN-CDK 억제제인 로스코비틴과 관련된 선택적 CDK7 억제제의 또 다른 예이다[Ali et al., 2009, Cancer Research, 69(15), pp. 6208-6215.

[0007] Syros Pharmaceuticals에서 개발한 또 다른 선택적 CDK7 억제제인 SY-1365는 진행성 고형 종양 치료를 위한 1상 임상 시험에 사용되었다(Q et al. 2019, Cancer Research, https://doi.org/10.1158/0008-5472). 그러나 이러한 임상 시험은 중단되었다.

[0008] 이러한 치료에 효과적인 증식성 질환, 특히 암의 새로운 치료 방식에 대한 필요성이 여전히 있다.

## *발명의 내용*

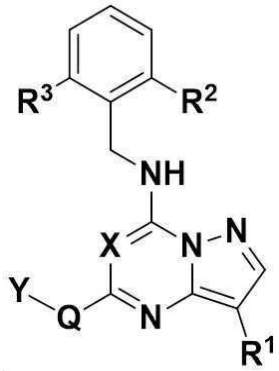
### *해결하려는 과제*

[0009] 암 치료 분야에서는 기존 치료법을 개선하고 새로운 치료법을 제공해야 할 필요성도 여전히 남아 있다.

### *과제의 해결 수단*

[0010] 첫 번째 측면에서, 본 발명은 사이클린 의존성 키나제 7 억제제와 상기 사이클린 의존성 키나제 7 억제제와 다른 항암제의 병용에 관한 것이며,

[0011] 여기서 사이클린 의존성 키나제 7의 억제제는 일반 화학식 I을 갖는 화합물이며,




[0012]

[0013] 화학식 I

[0014] 여기서

[0015] X는 각 발생 시 독립적으로 CH와 N 중에서 선택되며;

[0016] Q는 존재하지 않거나 독립적으로, 각 발생 시 -NH-, -NH($CH_2$)-, -NH($CH_2$)$_2$-, -NH(C=O)-, -NHS$O_2$-, -O-, -O($CH_2$)-, -(C=O)-, -(C=O)NH- 및 -(C=O)($CH_2$)-로 이루어진 그룹에서 선택되며;

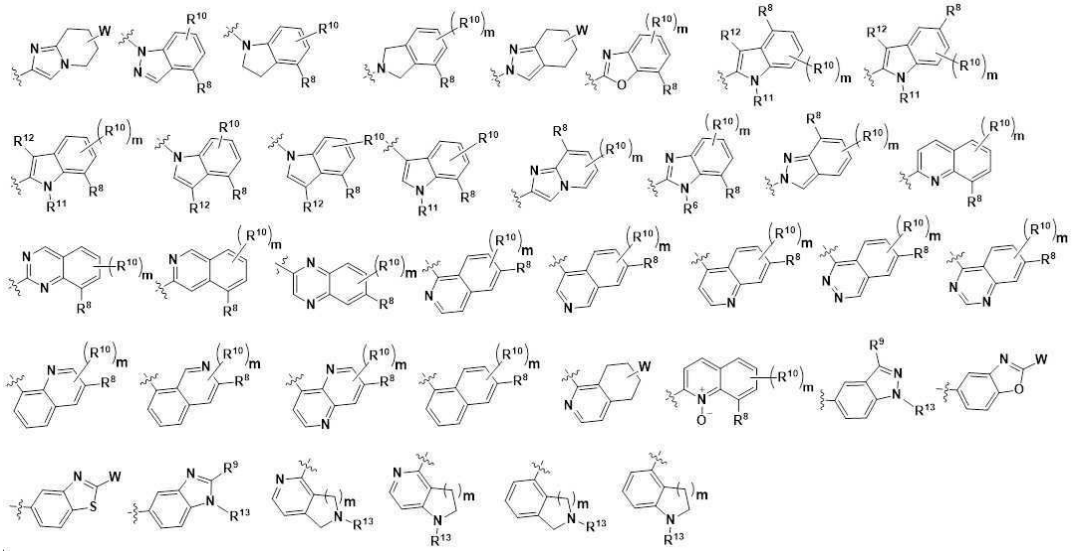
[0017] Y는 각 발생 시 독립적으로, 할로겐; C1-C3 할로알킬; C3-C8 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; -S(=O)$_2$$R^4$; C1-C6 알킬; 및 -$OR^6$, -N($R^6$)$R^6$, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 중 하나 또는 두 개로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며;

[0018] 여기서 C3-C8 사이클로알킬은 $R^4$, $R^5$ 및 -(C=O)$R^6$ 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로사이클릴은 $R^4$, $R^5$ 및 -(C=O)$R^6$ 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 $R^4$, C1-C6

알킬, $-OR^6$, $-N(R^6)R^6$, $-(C=O)R^6$, 할로겐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 중 하나 또는 두 개로 임의로 치환되며;

[0019] $R^1$은 각 발생 시, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, -CN, $-(C=O)CH_3$ 및 C1-C3 할로알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되며;

[0020] $R^2$는 각 발생 시, 다음 그룹 A의 모든 구조에서 독립적으로 선택되며;

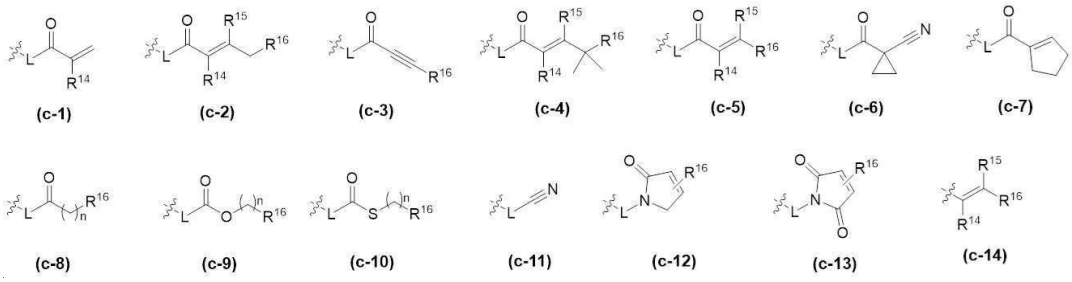


[0021]

[0022] 그룹 A

[0023] 여기서 m은 각 발생시에, 독립적으로 1, 2 및 3에서 선택되며;

[0024] W는 다음 그룹 B의 임의의 구조이며;




[0025]

[0026] 그룹 B

[0027] L은 존재하지 않거나, 각 발생 시 -O- 및 -NH-로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0028] 여기서 n은 각 발생 시 독립적으로 1, 2 및 3에서 선택되며;

[0029] $R^3$ 은, 각 발생 시에, 수소; 할로겐; C1-C6 알킬; C1-C3 할로알킬; $-OR^6$; -CN; 및 -OH, $-OR^6$ 또는 $-NHR^6$로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0030] $R^4$ 는 존재하지 않거나, 각 발생 시 독립적으로 수소; $-OR^6$; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-N(R^6)R^6$; (=O); $-NH(C=O)R^6$; $-(C=O)NH_2$; $-S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 $-OR^6$, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며;

[0031] $R^5$ 는 각 발생 시, 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-OR^6$; $-N(R^6)R^6$; (=O); $S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 -OH, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며;

[0032] 여기서 $R^4$ 와 $R^5$는 모두 Y가 헤테로사이클인 부분을 형성하는 단일 황 원자에 부착된 경우 (=O)이거나;

[0033] 또는 여기서 $R^4$ 와 $R^5$는 이들이 부착된 구조와 함께 방향족 고리, 헤테로방향족 고리, 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리, 또는 임의의 방향족 고리, 헤테로방향족 고리 및 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리의 융합 또는 가교 고리 구조를 형성하며;

[0034] $R^6$ 은 각 발생 시, 독립적으로, 수소; C1-C6 알킬; C3-C6 사이클로알킬; C1-C3 할로알킬; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; 할로겐; $-OR^7$; $-N(R^7)R^7$; C1-C6 알킬; 및 -OH, $-NH_2$로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두개로 치환된 헤테로아릴; 할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬, 및 -OH, 또는 $-NH_2$로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두개로 치환된 헤테로사이클릴;로 이루어진 그룹에서 선택되며;

[0035] $R^7$ 은 각 발생 시, 수소; C1-C6 알킬; C3-C10 사이클로알킬; 및 상기에서 정의된 바와 같은 W로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0036] $R^8$ 은 각 발생 시, 수소 및 상기에 정의된 바와 같은 W에서 독립적으로 선택되며;

[0037] 여기서 $R^7$ 이 W인 경우, $R^8$ 은 수소이고;

[0038] $R^9$ 는 각 발생 시에 수소 및 상기에 정의된 바와 같은 W로부터 독립적으로 선택되며;

[0039] $R^{10}$ 은 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$, -CN 및 상기에 정의된 바와 같은 W로부터 독립적으로 선택되며;

[0040] 여기서 $R^{10}$ 이 W인 경우, $R^8$은 수소이며;

[0041] $R^{11}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬 및 C1-C3 할로알킬로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0042] $R^{12}$ 는 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$ 및 -CN으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0043] $R^{13}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬 및 상기에 정의된 바와 같은 W로부터 독립적으로 선택되며;

[0044] 여기서 $R^{13}$ 이 W인 경우, $R^9$ 는 수소이고;

[0045] $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각 발생 시에, 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-OR^6$, 헤테로사이클릴 및 -CN으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되고;

[0046] $R^{16}$ 은 각 발생 시에, 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}CH_2(CO)NH_2$, 헤테로사이클릴, $-OR^6$ 및 -CN으로 이루어진 그룹에서 독립적으로 선택되며,

[0047] 또는 상기 언급된 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체 형태, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0048] 일 구현예에서, 상기 항암제는

[0049] a) 면역 체크포인트 억제제, 특히 면역 체크포인트를 표적으로 하는 단일 클론 항체 및 항체 단편; 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제; 면역 체크포인트를 표적으로 하지 않는 단일 클론 항체 및 항체 단편; 티로신 키나제 억제제; 면역 독소; MEK 억제제; KRAS 억제제; c-MET 억제제; FGFR 억제제; 프로테아좀 억제제; 사이클린 의존성 키나제 억제제; mTOR 억제제; 레티노이드; 면역 조절제; 히스톤 탈아세틸화효소 억제제; 단백질 분해 표적 키메라 화합물(PROTAC); siRNA; 항체-약물-접합체(ADC); 항체-siRNA-접합체(ARC); DNA 손상 반응 억제제 및 표적-특이적 융합 단백질로 구성된 군에서 선택된 표적-특이적 화합물; 및

[0050] b) 탁산, 알킬화제, 뉴클레오시드 유사체, 항엽산제, 토포이소머라제 억제제, 안트라사이클린, 포도필로톡신, 빈카 알칼로이드 및 백금 화합물에서 선택된 세포독성 비특이적 화합물;

[0051] c) 호르몬; 호르몬 길항제; 호르몬 수용체 길항제; 호르몬 수용체 분해제 및 아로마타제 억제제에서 선택된 호르몬 항암제;

[0052] 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬은 메드록스프로게스테론; 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄; 메게스트롤; 랄록시펜; 에스트라무스틴; 류프롤리드, 고세렐린, 트립토렐린, 히스트렐린, 아바렐릭스와 같은 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬; 테스토락톤, 플루옥시메스테론과 같은 안드로겐; 엔잘루타미드, 비칼루타미드, 아팔루타미드, 다롤루타미드, 닐루타미드, 플루타미드 같은 항안드로겐제;

[0053] 및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 길항제는 데가렐릭스와 같은 생식선 자극 호르몬 방출 호르몬 길항제에서 선택되고;

[0054] 및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 수용체 길항제는 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜에서 선택되고;

[0055] 및 여기서, 바람직하게는 상기 호르몬 수용체 분해제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 및 선택적 안드로겐 수용체 분해제에서 선택되고; 더 바람직하게는 기레데스트란트, 암세네스트란트, 풀베스트란트, AZD9833, 린토데스트란트, LSZ102, LY3484356, 엘라세스트란트, ZN-c5, D-0502, SHR9549 및 바브데갈루타미드에서 선택되며;

[0056] 및 여기서, 바람직하게는, 상기 아로마타제 억제제는 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸, 테스토락톤 및 아미노글루테티미드로부터 선택됨; 및

[0057] d) 방사성 의약품으로부터 선택된다.

[0058] 일 구현예에서, 상기 병용은 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제가 함께 존재하거나, 서로 물리적으로 혼합되어 있거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제 사이에 적어도 하나의 물리적 분리 장벽에 의해 서로 분리되어 있는 조성물이며, 상기 적어도 하나의 물리적 분리 장벽은 상기 병용의 일부를 형성하고, 예를 들어, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제는 별도의 용기 또는 구획 또는 챔버 또는 투여 단위에 보관되고, 상기 분리 용기, 구획, 챔버 및 투여 단위는 상기 병용의 일부를 형성한다.

[0059] 일 구현예에서, 상기 항암제가 면역 체크포인트 억제제, 특히 면역 체크포인트를 표적으로 하는 단일클론 항체; 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제; 면역 체크포인트를 표적으로 하지 않는 다른 단일클론 항체; 티로신 키나제 억제제; DNA 손상 반응 억제제; 및 항체-사이토카인 융합 단백질 중에서 선택된 표적 특이적 화합물이다.

[0060] 일 구현예에서, 상기 표적 특이적 화합물은 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-LAG-3 항체, 항-VEGF 항체, 항-VEGFR 항체, 항-EGFR 항체, 항-HER2 항체, 항-CD52 항체, 항-CD33 항체, 항-CD30 항체, 항-CD20 항체, 항-TIM3 항체, 항-TIGIT 항체, 항-41BB 항체, 항-OX40 항체, 항-CD40 항체, 항-CD27 항체, 항-GITR 항체, 항-ICOS 항체, 항-Siglec 항체 및 항-PVRIG 항체 중에서 선택된다.

[0061] 일 구현예에서, 상기 표적 특이적 화합물은 항-인간-PD1 항체, 특히 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 스파탈리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 렐라틀리맙, 베바시주맙, 라무시루맙, 세툭시맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙-엠탄신, 알렘투주맙, 젬투주맙, 젬투주맙-오조아미신, 브렌툭시맙, 브렌툭시맙-베도틴, 이브리투모맙, 이브리투모맙-티욱세탄, 리툭시맙, 오비누투즈맙, 토시투모맙, 오파투무맙, 피딜리주맙, 토리팔리맙, 신틸리맙, 캄렐리주맙, 티스렐리주맙, 짐베렐리맙, 프롤고리맙, 도스타리맙으로부터 선택되며; 여기서, 바람직하게는, 상기 표적 특이적 화합물은 펨브롤리주맙이다.

[0062] 일 구현예에서, 상기 표적 특이적 화합물은 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제, 특히 올라파립, 파미파립 및 니라파립; 티로신 키나제 억제제, 특히 아파티닙, 애플리버셉트, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 다사티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩소리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 반데타닙, 안로티닙, 아파티닙, 오시머티닙 및 알렉티닙; MEK 억제제, 특히 코비메티닙 및 트라메티닙; KRAS 억제제, 특히 소토라십 및 아다그라십; c-MET 억제제, 특히 사볼리티닙; FGFR 억제제, 특히 에르다프티닙, 페미가티닙 및 보파타맙; WEE1 억제제 및 ATR 억제제 중에서 선택된 DNA 손상 반응 억제제, 특히 아다보세르팁, 베르조세르팁 및 볼라세르팁으로부터 선택된다.

[0063] 일 구현예에서, 상기 항암제는

[0064] a) 바람직하게는 도세탁셀, 카르바지탁셀 및 파클리탁셀 중에서 선택되는 탁산,

[0065] b) 바람직하게는 벤다무스틴, 부설판, 카르무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파마이드, 다카르바진, 포테무스틴, 이포스파마이드, 로무스틴, 멜팔란, 스트렙토조토신 및 테모졸로마이드에서 선택되는 알킬화제,

[0066] c) 바람직하게는 아자시티딘, 카페시타빈, 카르모푸르, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오르우라실, 겜시타빈, 메르캅토퓨린, 넬라라빈, 펜토스타틴, 테가푸르 및 티오구아닌 중에서 선택된 뉴클레오시드 유사체;

[0067] d) 바람직하게는 메토트렉세이트, 페메트렉세드 및 랄티트렉세드 중에서 선택되는 항엽산제,

[0068] e) 바람직하게는 이리노테칸 및 토포테칸 중에서 선택되는 토포이소머라제 억제제,

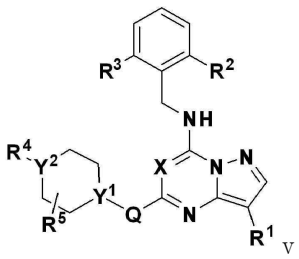
[0069] f) 바람직하게는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및 발루비신 중에서 선택되는 안트라사이클린,

[0070] g) 바람직하게는 에토포사이드 및 테니포사이드에서 선택되는 포도필로톡신,

[0071] h) 바람직하게는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌 및 비노렐빈 중에서 선택되는 빈카 알칼로이드,

[0072] i) 바람직하게는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 헵 타플라틴 및 로바플라틴 중에서 선택되는 백금 화합물로부터 선택된 세포독성 비특이적 화합물이다.

[0073] 일 구현예에서, 상기 화합물은 일반 화학식 Ia를 갖는 화합물로,

[0074] 

[0075] 화학식 Ia

[0076] 여기서

[0077] X 는 각 발생 시 독립적으로 CH와 N 중에서 선택되며;

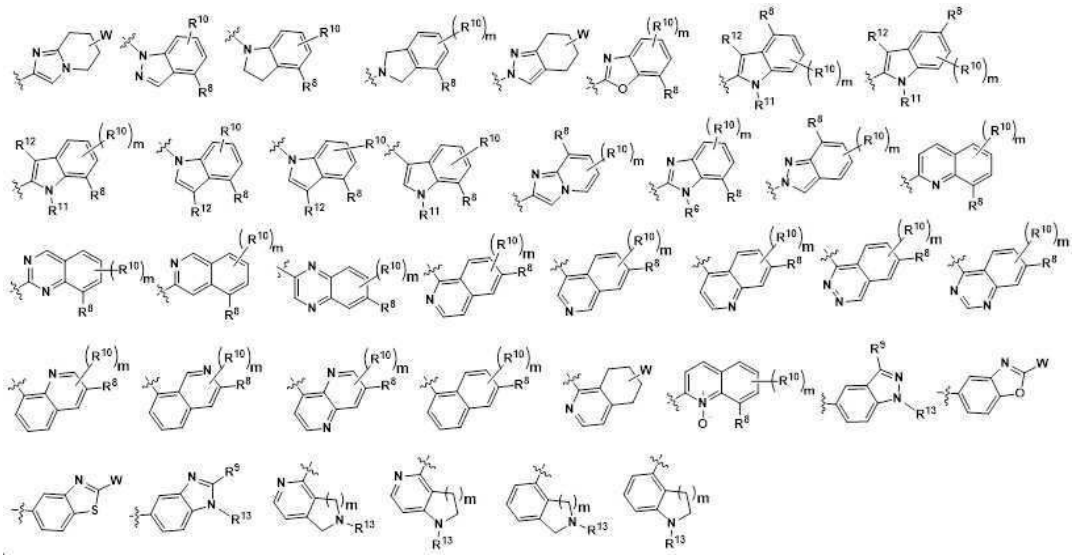
[0078] $Y^1$ 는 각 발생 시 독립적으로 CH, C(OH) 및 N 중에서 선택되며;

[0079] $Y^2$ 는 각 발생 시 독립적으로 CH, C(OH) 및 N 중에서 선택되며;

[0080] Q는 존재하지 않거나, 각 발생 시 -NH-, $-NH(CH_2)-$, -NH(C=O)-, $-NHSO_2-$, -O-, $-O(CH_2)-$, -(C=O)- 및 $-(C=O)(CH_2)-$로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0081] $R^1$ 은 각 발생 시 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, -CN, $-(C=O)CH_3$ 및 C1-C3 할로알킬 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환되며;

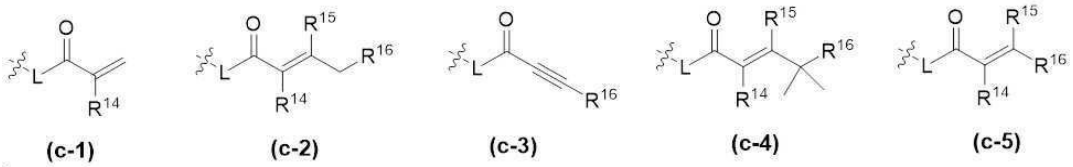
[0082] $R^2$ 는 각 발생 시 다음 그룹 **A** 의 임의의 구조에서 독립적으로 선택되며,

[0083] 

[0084] 그룹 **A**

[0085] 여기서 m = 1, 2 또는 3;

[0086] W는 다음 그룹 **B'** 의 임의의 구조이며;

[0087] 


[0088] 그룹 **B'**

[0089] L은 존재하지 않거나, 각 발생 시 -O- 및 -NH-로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0090] $R^3$ 은 각 발생 시 수소; 할로겐; C1-C6 알킬; C1-C3 할로알킬; $-OR^6$; -CN; 및 -OH, $-OR^6$ 또는 $-NHR^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬;로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0091] $R^4$ 는 존재하지 않거나 독립적으로, 각 발생 시 수소; $-OR^6$; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-N(R^6)R^6$; (=O); $-NH(C=O)R^6$; $-(C=O)NH_2$; $-S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 $-OR^6$, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬;로 구성된 그룹에서 선택되며,

[0092] $R^5$ 는 각 발생 시 독립적으로 수소; 할로겐; C1-C3 할로알킬; -CN; $-OR^6$; $-N(R^6)R^6$; (=O); $S(=O)_2N(R^6)R^6$; 아릴; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; C1-C6 알킬; 및 -OH, $-NH_2$ 또는 $-S(=O)_2N(R^6)R^6$ 로 치환된 C1-C6 알킬로 구성된 그룹에서 선택되며;

[0093] 여기서 $R^4$ 와 $R^5$ 는 모두 Y가 헤테로사이클인 부분을 형성하는 단일 황 원자에 부착된 경우 (=O)이며;

[0094] 또는 여기서 $R^4$ 와 $R^5$ 는 이들이 부착된 구조와 함께 방향족 고리; 헤테로방향족 고리; 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리; 또는 방향족 고리, 헤테로방향족 고리 및 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리의 임의의 융합 또는 가교 고리 구조를 형성하며;

[0095] $R^6$ 은 각 발생 시 수소; C1-C6 알킬; C3-C6 사이클로알킬; C1-C3 할로알킬; 헤테로아릴; 헤테로사이클릴; 할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬 및 -OH, $-NH_2$ 로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두 개로 치환된 헤테로아릴;

할로겐, $-OR^7$, $-N(R^7)R^7$, C1-C6 알킬 및 -OH 또는 $-NH_2$ 로 치환된 C1-C6 알킬 중 하나 또는 두 개로 치환된 헤테로 사이클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

[0096] $R^7$ 은 각 발생 시에 수소; C1-C6 알킬; C3-C10 사이클로알킬; 및 위에서 정의한 W로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0097] $R^8$ 은 각 발생 시 수소 및 위에 정의한 W 중에서 독립적으로 선택되며;

[0098] 여기서 $R^7$ 이 W인 경우, $R^8$ 은 수소이며;

[0099] $R^9$ 는 각 발생 시 수소 및 위에 정의한 W 중에서 독립적으로 선택되며;

[0100] $R^{10}$ 은 각 발생 시에 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$, -CN 및 위에 정의한 W 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0101] $R^{10}$ 이 W 인 경우, $R^8$ 은 수소이며;

[0102] $R^{11}$ 은 각 발생 시 수소, C1-C6 알킬 및 C1-C3 할로알킬로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0103] $R^{12}$ 는 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-NH_2$, $-OR^6$ 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0104] $R^{13}$ 은 각 발생 시에 수소, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬 및 위에서 정의한 W로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0105] $R^{13}$ 이 W 인 경우, $R^9$ 는 수소이며;

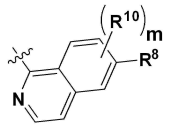
[0106] $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C1-C3 할로알킬, $-OR^6$, 헤테로사이클릴 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

[0107] $R^{16}$ 은 각 발생 시 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, C3-C10 사이클로알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$, 헤테로사이클릴, $-OR^6$ 및 -CN 으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며,

[0108] 또는 상기 언급된 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체 형태, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0109] 일 구현예에서, 여기서 $R^2$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ 및 $R^{13}$ 중 적어도 하나 또는 정확히 하나가 청구항 1에 정의된 바와 같은 W이거나, 청구항 1에 정의된 바와 같은 W를 포함하는 구조이다.

[0110] 일 구현예에서, $R^1$ 은 C1 -C6 알킬 또는 C1-C3 할로알킬이다.

[0111] 일 구현예에서, $R^2$ 는  이다.

[0112] 일 구현예에서, $R^{10}$ 은 수소이고; m은 1이고; $R^8$ 은 W이고; W는 (c-1) 또는 (c.-2) 또는 (c-3), 바람직하게는 (c-1)이고; L은 -NH-이고; $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C1-C6 알킬이고, 여기서 바람직하게는 $R^{14}$는 할로겐이고; 여기서 $R^{16}$ 은 수소, 할로겐, C1-C6 알킬, $-N(R^6)_2$, $-NR^{13}R^{14}$이고, 여기서 바람직하게는 $R^{16}$ 은 $-N(R^6)_2$ 또는 $-NR^{13}R^{14}$ 이다.

[0113] 일 구현예에서, 상기 화합물은 여기의 표 1의 "구조"라는 제목의 열에 정의된 구조 1~198 중에서 선택된 구조를

갖는 화합물이다.

[0114] 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 화합물은 본원에 정의되어진 화합물 3, 14, 47 및 156 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물이다.

[0115] 다른 측면에서, 본 발명은 암에 걸렸거나 걸렸을 의심이 있는 환자의 암 예방 및/또는 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 정의된 본 발명의 병용에 관한 것이다.

[0116] 본 발명의 이 측면의 한 구현예에서, 상기 예방 및/또는 치료 방법은 사이클린 의존성 키나제 7 억제제의 유효량과 상기 항암제의 유효량을 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0117] 본 발명의 이 측면의 한 구현예에서, 상기 예방 및/또는 치료 방법에서, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제는 상기 항암제를 상기 환자에게 투여하기 전 또는 후에 투여되거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제와 상기 항암제는 모두 상기 환자에게 함께 또는 동시에 또는 시간적으로 겹치는 방식으로 투여되거나, 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제는 상기 항암제에 부가적으로 상기 환자에게 투여되거나, 상기 항암제는 상기 사이클린-의존성 키나제 7 억제제에 부가적으로 상기 환자에게 투여된다.

[0118] 본 발명의 이 측면의 한 구현예에서, 상기 예방 및/또는 치료 방법은 상기 병용을 방사선 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0119] 일 구현예에서, 상기 암은 다음을 포함하거나 이로 구성된 그룹에서 선택된다: 신세포 암종(RCC), 신장암, 유전성 유두상 신장암, 산발성 유두상 신장암, 비편평 비소세포 폐암(비편평 NSCLC), 편평 비소세포 폐암(편평 NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 삼중 음성 유방암, 대장암, 흑색종, 췌장관 선암, 식도암, 두경부 편평세포 암종(HNSCC), 요로 상피암, 선암, 맥락막 흑색종, 급성 백혈병, 청신경초종, 팽대부 암종, 항문 암종, 성상세포종, 기저세포 암종, 췌장암, 데스모이드 종양, 방광암. 기관지암, 에스트로겐 의존성 및 비의존성 유방암, 버킷 림프종, 체부암, 암종 불명 원발성 종양(CUP 증후군), 소장암, 소장 종양, 난소암, 자궁내막암, 상피세포종, 상피암 유형, 유잉 종양, 위장관 종양, 위암, 담낭암, 담낭 암종, 자궁암, 자궁경부암, 자궁경부, 신경교종, 부인과 종양, 귀, 코, 인후 종양, 혈액 종양, 모세포 백혈병, 요도암, 피부암, 피부 고환암, 뇌 종양 (신경교종), 뇌전이, 고환암, 뇌하수체 종양, 카르시노이드, 카포시 육종, 후두암, 생식 세포 종양, 뼈암, 두경부 종양(귀, 코, 인후 영역의 종양), 대장암, 두개인두종, 구강암(입 주위와 입술에 있는 암), 중추신경계암, 간암, 간전이, 백혈병, 눈꺼풀 종양, 폐암, 림프종, 위암, 악성 흑색종, 악성 신생물, 위장관 악성 종양, 유방암, 직장암, 수질모세포종, 수막종, 호지킨/비호지킨 림프종, 균상식육종, 비강암, 신경초종, 신경모세포종, 과소교종, 골용해성 암종 및 골형성성 암종, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 형질세포종, 전립선암, 인두암, 직장암, 망막모세포종, 질암, 갑상선암, T세포 림프종, 흉선종, 관암, 눈 종양, 요도암, 비뇨기 종양, 요로상피암, 외음암, 사마귀 모양, 연부조직 종양, 연부조직 육종, 신모세포종, 자궁경부암, 혀암, 침습성 관암, 침습성 소엽암, 관상피암, 소엽상피암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 기관지 선종, 흉막폐모세포종, 중피종, 뇌간 신경교종, 시상하부 신경교종, 소뇌성 성상세포종, 뇌성 성상세포종, 신경외배엽성 종양, 송과선 종양, 자궁 육종, 침샘암, 항문선 선암, 비만세포 종양, 골반 종양, 요관 종양, 안구 내 흑색종, 간세포암, 담관암, 혼합성 간세포 담관암, 편평세포암, 메르켈 세포 피부암, 비흑색종 피부암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 구강암, 편평세포암, 구강 흑색종, 에이즈 관련 림프종, 피부 T세포 림프종, 중추신경계 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종, 횡문근육종, 악성 조직구증, 섬유모세포 육종, 혈관육종, 혈관주위세포종, 평활근육종(LMS), 개 유선암, 고양이 유선암.

[0120] 다른 측면에서, 본 발명은 암의 예방 및/또는 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같이 일반 화학식 I을 갖는 사이클린 의존성 키나제 7 억제제에 관한 것으로, 여기서, 상기 방법에서 상기 사이클린 의존성 키나제 7 억제제는 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여되고, 상기 사이클린 의존성 키나제 7 억제제를 상기 환자에게 투여하는 것은 방사선 요법의 투여와 함께 된다.

[0121] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본원에 정의된 병용의 용도에 관한 것으로, 환자의 암을 예방 및/또는 치료하는 방법으로, 상기 방법은 사이클린 의존성을 키나제 7 억제제와 항암제의 병용을 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 병용은 본원에 정의된 것이다.

[0122] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 환자의 암 예방 및/또는 치료를 위한 의약품 제조를 위해 본원에 정의된 병용의 사용에 관한 것이다.

[0123] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 암을 앓고 있거나 암이 의심되는 환자에의 암을 예방 및/또는 치료하기 위한,

본원에 정의된 병용을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0124] 본 발명자들은 놀랍게도 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘 계열의 매우 특이적인 CDK7 억제제와 다른 항암제의 조합이 각각의 단일 요법/단일 요법들과 비교하여 상당히 개선된 항종양 효능의 개선 측면에서 매우 효율적이라는 것을 발견했다. 특히, 이러한 CDK7 억제제와 다른 항암제의 병용은 관련된 완전히 무관한 메커니즘을 고려할 때 예상할 수 없는 다른 항암제의 치료 효능을 크게 개선하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 본 발명에 따른 CDK7 억제제는 PD1 억제제 또는 PD-$L_1$ 억제제와 같은 면역 체크포인트 억제제와 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제의 효능을 크게 개선한다. 또한, 본 발명에 따른 CDK7-저해제를 탁산과 같은 세포독성 비특이적 화합물 또는 호르몬 수용체 길항제와 같은 호르몬 항암제와 조합하면, 그러한 다른 항암제의 단독 요법의 효능이 크게 향상된다. 놀랍게도, 그러한 개선 효과는 다른 항암제의 특정 유형 및 특성과 무관한 것으로 보이며, 그 결과 본 발명의 데이터는 다른 항암제 및 다른 항암 치료 방식으로 외삽될 수 있다. 더욱이, 본 발명자들은 또한 본 발명의 실시양태에 따른 그러한 조합이 그렇지 않으면 해당 단독 요법에 내성을 가진 암 세포의 감수성을 회복시킬 것으로 기대한다.

[0125] 본 발명에 따른 바람직한 실시양태에서, 사이클린 의존성 키나제 7-억제제는 면역 체크포인트 억제제, 특히 면역 체크포인트를 표적으로 하는 항체 또는 항체 단편과 병용된다. 바람직하게는, 이러한 면역 체크포인트는 $PD_1$ 또는 PD-$L_1$이다. 본 발명의 이 측면의 바람직한 실시양태에서, 이러한 면역 체크포인트 억제제는 항-$PD_1$-항체 또는 항-PD-$L_1$-항체이다. 예를 들어, 이러한 항체는 항-인간-PD1-항체일 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 이러한 항-$PD_1$-항체는 펨브롤리주맙, 니볼루맙 또는 세미플리맙이다. 본 발명에 따른 또 다른 실시양태에서, 사이클린 의존성 키나제 7-억제제는 올라파립, 파미파립 또는 니라파립과 같은 폴리-ADP-리보스-중합효소(PARP) 억제제와 병용된다.

[0126] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 CDK7 억제제는 세포독성 비특이적 화합물과 병용되는데, 이 화합물은 바람직하게는 탁산, 특히 도세탁셀, 카르바시탁셀 또는 파클리탁셀이고, 그 중에서도 도세탁셀이 특히 바람직하다.

[0127] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 CDK7-억제제는 호르몬 항암제, 바람직하게는 호르몬, 호르몬 길항제, 호르몬 수용체 길항제, 호르몬 수용체 분해제 또는 아로마타제 억제제와 병용된다. 더욱 바람직하게는, 이러한 호르몬 항암제는 호르몬 수용체 길항제이며, 더욱 바람직하게는 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 레트로졸 또는 아나스트로졸이다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 용어 "[본] 발명의", "발명에 따라", "발명에 따른" 등은 본 명세서에서 설명 및/또는 청구된 발명의 모든 측면 및 실시예를 지칭하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는"은 "포함하는"과 "이루어진"을 모두 포괄하는 것으로 해석되어야 하며, 두 의미 모두 구체적이고 명확하게 의도되며, 따라서 본 발명에 따라 개별적으로 개시된 실시양태이다. 본 명세서에서 사용되는 경우, "및/또는"은 순서 여부와 관계없이 두 개의 지정된 특징 또는 구성 요소 각각에 대한 구체적인 공개로 간주되어야 한다. 예를 들어, "A" 및/또는 "B"는 (i) A, (ii) B 및 (iii) A 및 B 각각에 대한 구체적인 공개로 간주되어야 하며, 마치 각각이 본 명세서에 개별적으로 명시된 것처럼 간주되어야 한다. 부정관사 또는 정관사가 사용되는 경우, 단수 명사, 예를 들어 "a", "an" 또는 "the"를 지칭하는 경우, 다른 것이 구체적으로 명시되지 않는 한 해당 명사의 복수형을 포함한다. 마찬가지로, 이러한 공개는 "a", "an" 또는 "the"로 시작된 단일 개별 개체에 대한 구체적인 공개로 간주되어야 한다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 용어 "CDK7-억제제"는 사이클린-의존성 키나제 7에 특이적이고 다른 사이클린-의존성 키나제를 억제하지 않거나 훨씬 작은 정도로만 억제하는 사이클린-의존성 키나제 7의 억제제를 지칭하는 것을 의미한다. 다시 말해, 본 발명에 따른 CDK7-억제제는 다수의 사이클린-의존성 키나제에 대한 억제 활성을 갖는 억제제가 아니다. 보다 구체적으로, 바람직하게는, 본 발명에 따른 CDK7-억제제는 PAN-CDK-억제제가 아니다.

[0130] 본 명세서에서 화합물의 맥락에서 사용되는 용어 "타겟 특이적"은 그러한 화합물 및/또는 그러한 화합물의 일부를 형성하는 분자 구조가 리간드, 항원, 특히 에피토프와 같은 특정 구조에 특정 상호작용을 통해 결합하는 능력과 관련이 있다. 예를 들어, 그러한 용어 타겟 특이적은 항체, 항원 결합 펩타이드, 항원 결합 단백질 또는 세포독성 T 세포와 같은 면역 세포의 표면 분자와 함께 사용될 수 있다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용"은 바람직하게는 상기 사이클린-의존성 키나제 7의 억제제와 상기 항암제가 함께 존재하거나, 서로 물리적으로 혼합되거나, 상기 억제제와 상기 항암제 사이에 적어도 하나의 물리적 분리

장벽에 의해 서로 분리되어 있는 조성물을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 물리적 분리 장벽은 상기 병용의 일부를 형성한다. 예를 들어, 사이클린-의존성 키나제 7의 억제제와 항암제는 용기, 구획, 챔버 및 투여 단위를 분리하는 별도의 용기 또는 구획 또는 챔버 또는 투여 단위에 보관될 수 있지만, 그럼에도 불구하고 상기 병용의 일부를 형성한다. 다른 실시양태에서, 이러한 "병용"은 사이클린-의존성 키나제 7의 억제제와 항암제가 서로 다른 별도의 용기, 구획, 챔버 또는 투여 단위에 별도로 보관되는 시나리오를 의미하며, 이는 하나 이상의 물리적 분리 장벽에 의해 분리되도록 제조되거나 배열되지만, 그럼에도 불구하고 서로 함께 투여되도록 의도된다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 용어 "서로 함께하는"은 바람직하게는 투여를 지칭하는 것으로, 여기서 두 가지 작용제 또는 치료 양식, 또는 한 가지 작용제와 한 가지 치료 양식이 환자에게 함께, 바람직하게는 동시에, 원하는 유용한 순서로 하나씩 차례로, 또는 중복되는 방식으로 투여된다. 이러한 공동 투여는 동시에 또는 적어도 중복되는 방식으로 각각의 작용제 또는 각각의 치료 양식에 의한 효과적인 치료의 상승된 수준을 달성하여 두 가지 작용제 또는 치료 양식, 또는 한 가지 작용제와 한 가지 치료 양식이 함께 항암 효과를 발휘할 수 있도록 의도된다.

[0133] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 실질적으로 온전한 항체, 항체 단편, 예를 들어 Fab 단편, F(ab')2 단편, 단일 사슬 Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 이중특이적 항체, 나노바디 및 이러한 "항체"가 특이적인 리간드에 대한 결합 친화성을 유지하는 기타 펩타이드/단백질 분자를 지칭하는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 단일클론 항체이다. 한 구체예에서, 이러한 항체는 인간 항체 또는 인간화된 항체 또는 설치류 항체, 예를 들어 추가로 인간화될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 마우스 항체이다.

[0134] 본 명세서에서 사용되는 용어 "융합 단백질"은 바람직하게는 구체적으로 항체-사이토카인 융합 단백질을 지칭하는 것을 의미한다. 한 구체예에서, 이러한 융합 단백질에서, 온전한 항체 또는 항체 단편(예: 온전한 IgG, Fc 단편, Fab 단편 또는 scFv 단편)은 사이토카인 단량체(예: IL-2 또는 IFN-알파 또는 GM-CSF) 또는 사이토카인 동종다량체(IFN-감마 또는 TNF) 또는 사이토카인 이종다량체(예: IL-12 또는 IL-27)에 연결된다. 본 발명의 구체예에서 사용될 수 있는 적합한 항체-사이토카인 융합 단백질의 예는 Jin et al., 2022; Signal Transduction and Targeted Therapy; 7: 39; https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x 에 공개되어 있다 .

[0135] 본 명세서에서 사용되는 용어 "방사성 의약품"은 방사성 동위 원소를 포함하는 약물, 보다 구체적으로 방사성 동위 원소를 포함하는 표적 특이적 약물을 지칭한다. 일반적으로 표적 특이적 약물은 특정 세포 유형 또는 조직 유형, 보다 구체적으로 암 세포 또는 암 조직에 특이적이며, 이에 특이적으로 결합하거나 특이적으로 상호 작용하며, 방사성 의약품의 일부를 형성하는 방사성 동위 원소는 따라서 이러한 세포 또는 조직에 근접하여 방사선을 방출함으로써 이러한 세포 또는 조직을 손상시킨다. 방사성 의약품 내의 표적 특이적 약물의 예로는 항체 및 항체 단편, 특히 모노클로날 항체 및 항체 단편, 폴리-ADP-리보스-폴리머라제(PARP) 억제제; 티로신 키나제 억제제; 면역 독소가 있다. 방사성 의약품의 구체적인 예로는 메타스트론, 제발린, 조피고, 루타테라, 아제드라, 플루빅토 등이 있다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 용어 "방사선 요법"은 외부 빔 방사선 요법, 근접 방사선 치료 및 방사성 의약품를 사용한 치료 및 이들의 병용을 포함하는 것을 의미한다. 따라서 청구항 21에 정의된 바와 같이 본 발명의 한 측면에 따라 본 명세서에 정의된 바와 같이 사이클린 의존성 키나제 7의 억제제가 "방사선 요법의 투여와 함께" 환자에게 투여되는 경우, 이러한 공동 투여는 이러한 억제제가 a) 외부 빔 방사선 요법, 또는 b) 근접 방사선 치료 또는 c) 방사성 약제를 사용한 치료, 또는 d) a) - c)의 임의의 조합과 함께 투여되는 시나리오를 포함하는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 이러한 공동 투여는 외부 빔 방사선 요법(및 근접 방사선 치료 없음 및 방사성 의약품을 사용한 치료 없음)과 함께 상기 억제제를 투여하는 것을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 공동 투여는 상기 억제제를 근접 방사선 치료 (그리고 외부 빔 방사선 요법 및 방사성 의약품 치료 없음)와 함께 투여하는 것을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 이러한 공동 투여는 상기 억제제를 방사성 의약품 치료 (그리고 근접 방사선 치료 없음 및 외부 빔 방사선 치료 없음)와 함께 투여하는 것을 의미한다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 "외부 빔 방사선 요법"은 방사성 의약품 또는 기타 방사성 물질을 환자의 신체에 투여하거나 환자의 신체 안으로 투여하는 것을 기반으로 하거나 이를 포함하는 요법과 다르며 이를 포함하지 않는다. 대신 본 명세서에서 사용되는 "외부 빔 방사선 요법"은 환자의 신체 외부에서 환자의 신체로 또는 환자의 신체 안으로 이온화 방사선의 빔, 바람직하게는 콜리메이트 또는 초점 빔을 사용하여 장애 또는 질병, 바람직하게는 암성 질병을 치료하는 것을 말한다. 바람직한 실시 예에서, "외부 빔 방사선 요법"은 X선, 감마선, 양성자, 중성자, 전자 또는 중이온, 바람직하게는 X선에 의한 조사를 포함한다. 또 다른 바람직한 실시 예에서, "외부 빔 방사선 요법"은 3차원 형상 방사선 요법(3D-CRT), 강도 변조 방사선 요법(IMRT), 영상 유도 방사선

요법(IGRT) 및 입체 조사 방사선 요법(SRT)을 포함하되 이에 국한되지 않는 치료 방식에서 선택된다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 용어 "근접 방사선 치료"는 씨드, 캡슐, 볼러스, 리본, 스트립, 스틱, 바늘, 막대, 석고 또는 와이어와 같은 적합한 임플란트를 환자의 신체, 바람직하게는 종양 또는 암 조직 또는 그 근처에 삽입하고 이러한 임플란트에 방사선원이 포함된 유형의 내부 방사선 치료를 지칭한다. 임플란트가 환자의 신체에 삽입된 결과, 방사선은 임플란트에서 방출되어 이러한 임플란트가 삽입된 신체 부위로 방출된다. 임플란트의 배치는 원하는 유형, 강도 및 치료 기간에 따라 일시적이거나 영구적일 수 있다. 근접 방사선 치료의 예로는 저선량률(LDR) 임플란트, 고선량률(HDR) 임플란트 및 영구 임플란트가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 용어 "임의로(optionally) 치환된"은 그룹 내의 구성원 원자에 존재하고 부착된 수소 원자 또는 그러한 수소 원자 여러 개가 불소를 포함하는 할로겐, $C_1$-$C_3$ 알킬, $C_1$-$C_3$ 할로알킬, 메틸하이드록실, COOMe, C(O)H, COOH, OMe 또는 $OCF_3$와 같은 적합한 그룹으로 치환될 수 있음을 나타내는 것을 의미한다.

[0140] 용어 "알킬"은 지정된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 단가의 직쇄, 분지 또는 고리형 사슬, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서 예를 들어, "$C_1$-$C_6$ 알킬"은 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체, n-, iso-, sec- 및 t-부틸, n- 및 iso프로필, 고리형 프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.

[0141] "알케닐"이라는 용어는 탄소-탄소 이중 결합을 하나 포함하고 지정된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 단가 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서 예를 들어 "$C_2$ -$C_6$ 알케닐"은 헥세닐 및 펜테닐 이성질체와 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 이소부테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 에테닐(또는 비닐)을 모두 지칭한다.

[0142] 용어 "사이클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되어, 달리 정의되지 않는 한, 임의로 치환되거나 치환되지 않은 고리 탄화수소와 같은 3~8개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "$C_3$ -$C_8$ 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 지칭한다.

[0143] 용어 "할로알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 알킬 그룹을 지칭한다. 본 발명에서 유용한 직쇄 또는 분지쇄 "할로알킬" 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*- 부틸 및 *t*-부틸이 하나 이상의 할로겐으로 독립적으로 치환된 것을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 용어 "할로알킬"은 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-CF_3$ 등과 같은 치환기를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0144] "헤테로알킬"이라는 용어는 하나 이상의 탄소 원자가 O, N 또는 S와 같은 헤테로원자로 치환된 알킬 그룹을 말한다. 예를 들어, 모 분자에 부착된 알킬 그룹의 탄소 원자가 헤테로원자(*예* : O, N 또는 S)로 치환되는 경우, 생성되는 헤테로알킬 그룹은 각각 알콕시 그룹(*예* : $-OCH_3$ 등), 아민(*예* : $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등) 또는 티오알킬 그룹(*예* : $-SCH_3$ 등)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 그룹의 비-말단 탄소 원자가 헤테로원자(*예* : O, N 또는 S)로 치환되고, 생성된 헤테로알킬기가 각각 알킬 에테르(*예* : $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬 아민(*예* : $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등) 또는 티오알킬 에테르(예: $-CH_2-S-CH_3$)이다.

[0145] "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 용어 "페닐"은 임의로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹을 나타내는 것을 의미한다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 용어 "벤질"은 임의로 치환되거나 치환되지 않은 벤질 그룹을 나타내는 것을 의미한다.

[0148] 용어 "헤테로아릴"은 (i) 임의로 치환된 5원 및 6원 헤테로방향족 고리 및 (ii) 임의로 치환된 9원 및 10원 바이사이클릭, 융합 고리 시스템을 말하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 헤테로방향족 고리 또는 바이사이클릭, 융합 고리 시스템은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하며, 여기서 각 N은 임의로 산화물 형태이고 방향족이 아닌 고리의 각 S는 임의로 S(O) 또는 $S(O)_2$ 이다. 적합한 5- 및 6-원 헤테로방향족 고리에는 예를 들어 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 티아디아졸릴이 포함된다. 적합한 9- 및 10-원 헤테로바이사이클릭 융합 고리 시스템은 예를 들어, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인다졸릴, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 벤조피페리디닐, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조옥사졸릴, 크로메닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트

라하이드로이소퀴놀리닐, 이소인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조트리아졸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐 및 2,3-디하이드로벤조-1,4-디옥시닐을 포함한다.

[0149] 용어 "헤테로사이클릴"은 (i) 임의로 치환된 4- 내지 8-원자, 포화 및 불포화이지만 방향족이 아닌, 적어도 하나의 탄소 원자와 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 고리, (ii) 임의로 치환된 1 내지 6개의 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 고리 시스템, 및 (iii) 임의로 치환된 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 (ii) 또는 (iii)의 각 고리는 다른 고리 또는 고리들과 독립적으로 융합되거나 연결되며 각 고리는 포화되거나 불포화되지만 방향족이 아니며, (i), (ii), 및 (iii)의 각 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 각 N은 임의로 산화물 형태이고, 각 S는 임의로 S(O) 또는 $S(O)_2$로 산화된다. 적합한 4- 내지 8-원 포화 헤테로사이클릴은 예를 들어 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피라졸리디닐, 헥사히드로피리미디닐, 티아지나닐, 티아제파닐, 아제파닐, 디아제파닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 디옥사닐 및 아자시클로옥틸을 포함한다. 적합한 불포화 헤테로사이클릭 고리는 단일 결합이 이중 결합으로 대체된 상기 문장에 나열된 포화 헤테로사이클릭 고리에 해당하는 것을 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 특정 고리 및 고리 시스템은 이 문단 및 이전 문단에 나열된 것에 국한되지 않는다는 것이 이해된다. 이러한 고리와 고리 시스템은 단지 대표적인 것일 뿐이다.

[0150] 약학적으로 허용되는 염

[0151] 약학적으로 허용되는 부가염의 예로는 아세트산에서 유래한 아세트산염, 아코니트산에서 유래한 아코네이트, 아스코르브산에서 유래한 아스코르브산, 벤젠설폰산에서 유래한 벤젠설포네이트, 벤조산에서 유래한 벤조산, 계피산에서 유래한 신나메이트, 구연산에서 유래한 시트르산, 엠보네이트에서 유래한 엠보네이트, 에난트산에서 유래한 에난테이트, 포름산에서 유래한 포름산염, 푸마르산에서 유래한 푸마르산염, 글루탐산에서 유래한 글루타메이트, 글리콜산에서 유래한 글리콜레이트, 염산에서 유래한 염산염, 브롬화수소산에서 유래한 브롬화수소산염, 락트산에서 유래한 락테이트, 말레산에서 유래한 말레인산염, 말론산에서 유래한 말로네이트, 만델산에서 유래한 만델레이트, 메탄 설폰산으로부터 유래된 메탄설포네이트, 나프탈렌-2-설폰산으로부터 유래된 나프탈렌-2-설폰산염, 질산으로부터 유래된 질산염, 과염소산으로부터 유래된 과염소산염, 인산으로부터 유래된 인산염, 프탈산으로부터 유래된 프탈레이트, 살리실산으로부터 유래된 살리실산염, 소르빈산으로부터 유래된 소르베이트, 스테아르산으로부터 유래된 스테아레이트, 석신산으로부터 유래된 석신산염, 황산으로부터 유래된 황산염, 타르타르산으로부터 유래된 타르트레이트, p-톨루엔 설폰산으로부터 유래된 톨루엔-p-설폰산염 등을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 이러한 염은 당업계에 잘 알려지고 기술된 절차에 의해 형성될 수 있다.

[0152] 약학적으로 허용가능하지 않은 것으로 간주될 수 있는 옥살산과 같은 다른 산은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 얻는 데 중간체로 유용한 염을 제조하는 데 유용할 수 있다.

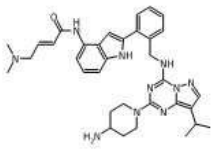
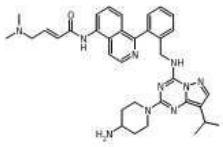
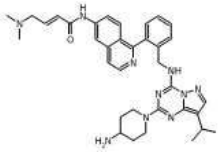
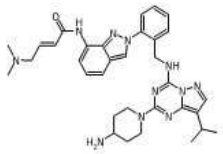
[0153] 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 본 발명에 따라 각각의 유리 염기 형태로 사용된다.

[0154] 본 발명의 화합물의 금속염에는 알칼리 금속염, 예를 들어 카르복시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 나트륨염이 포함된다.

[0155] 본 발명의 병용 내의 화학 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매와 함께 용매화되지 않거나 용매화된 형태로 제공될 수 있다. 용매화된 형태에는 모노하이드레이트, 디하이드레이트, 헤미하이드레이트, 트리하이드레이트, 테트라하이드레이트 등과 같은 수화된 형태도 포함될 수 있다. 일반적으로 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.

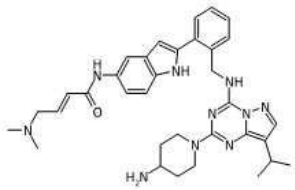
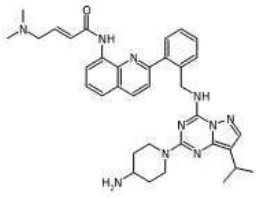
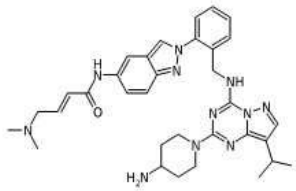
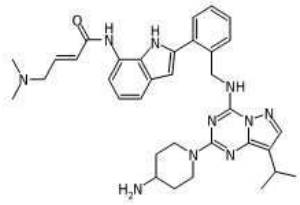
[0156] 본 발명에 따른 병용의 일부를 형성하는 바람직한 CDK7 억제제는 본 명세서의 "구조"라는 제목의 열에 있는 표 1에 나열되고 표시된 것과 같다.

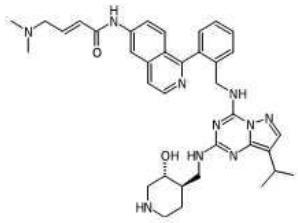
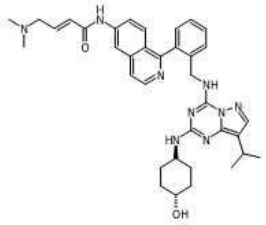
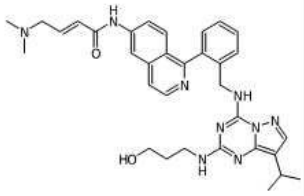
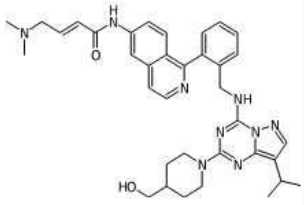
[0157] **표 1.** 구조 및 예시적 대응 특성에 따른 화합물 1-198의 요약

| #cpds | 구조 | 특성 데이터 |
|---|---|---|
| 1 |  | White powder; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 8.65 (1H, brs), 7.89 (1H, brs), 7.62 (1H, s), 7.48-7.59 (3H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 6.61 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.56 (1H, s), 6.21 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.83 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 2.80-2.89 (3H, m), 2.30 (6H, s), 1.77-1.79 (2H, m), 1.28-1.32 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629.4[M + Na]$^+$ |
| 2 |  | white powder; $^1$H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.47-8.49 (2H, s), 7.97-7.99 (1H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.38-7.49 (4H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 6.63-6.65 (1H, m), 6.35-6.40 (1H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 4.78-4.55 (2H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 2.35 (6H, s), 1.79-7.82 (2H, m), 1.14-1.29 (8H, m); LCMS: 95.3%, MS (ESI): m/z 619.4[M + H]+. |
| 3 |  | white powder; $^1$H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.51 (1H, brs), 8.44-8.50 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.55-7.60 (1H, m), 7.46-7.53 (3H, m), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.25-4.43 (4H, m), 3.08 (2H, d, J = 5.2 Hz), 2.72-2.86 (4H, m), 2.19 (6H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.19 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.05-1.10 (2H, m); LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 619.4[M + H]+. |
| 4 |  | yellow powder; $^1$H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.22 (1H, brs), 8.59 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.66 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.40-7.47 (4H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 6.61 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.83-4.88 (2H, m), 4.58 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.38-3.40 (1H, m), 3.27 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.98-3.05 (3H, m), 2.56 (6H, s), 2.21-2.38 (2H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 1.25-1.29 (8H, m); LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 608.3[M + H]$^+$. |

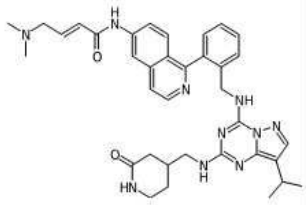
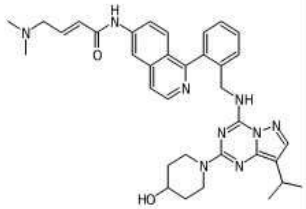
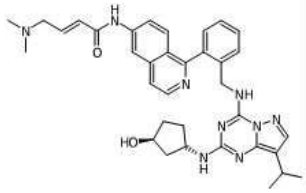
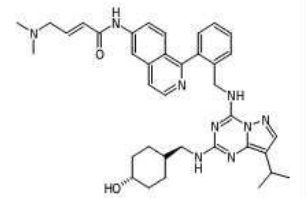
[0158]

[0159]

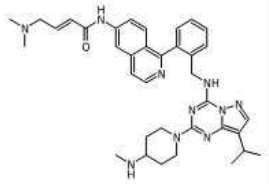
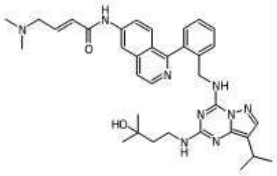
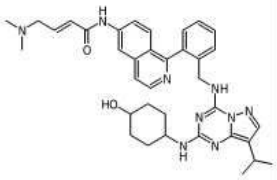
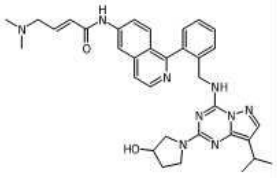
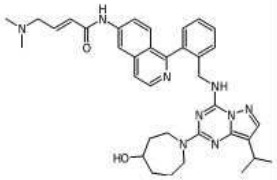
| | | |
|---|---|---|
| 5 |  | white powder; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 8.72 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (2H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 6.90-7.01 (1H, m), 6.64 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.13 (1H, d, $J$ = 15.6 Hz), 4.82 (2H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J$ = 5.2 Hz), 2.98-3.05 (1H, m), 2.79-2.88 (3H, m), 2.28 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.29 (8H, d, $J$ = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629.2[M + Na]$^+$ |
| 6 |  | yellow powder; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 10.08 (1H, brs), 8.89 (1H, t, $J$ = 5.6 Hz), 8.69 (1H, d, $J$ = 7.6 Hz), , 8.50 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, $J$ = 8.4 Hz), 7.60-7.85 (7H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 6.73-6.80 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J$ = 16.0 Hz), 5.04 (2H, d, $J$ = 6.4 Hz ), 4.30-4.33 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.00 (2H, d, $J$ = 6.4 Hz), 2.83-2.92 (1H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 2.11 (6H, s), 1.71-1.75 (2H, m), 1.07-1.27 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 619.4[M + H]$^+$. |
| 7 |  | brown powder; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 10.2 (1H, brs), 8.93-8.97 (1H, m), 8.71 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J$ = 2.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J$ = 9.6 Hz), 7.56-7.72 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 6.71-6.80 (1H, m), 6.38 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 4.61 (2H, d, $J$ = 5.6 Hz), 4.39-4.50 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 2.72-2.83(2H, m), 2.17-2.35 (6H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 1.14-1.34 (8H, m); LCMS: 96.5 %, MS (ESI): m/z = 608.3 [M+ H]$^+$. |
| 8 |  | white powder; $^1$H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 10.44 (1H, brs), 7.61 (1H, brs), 7.54-7.63 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J$ = 7.6 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 6.93-7.07 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J$ = 7.2 Hz), 6.57-6.68 (2H, m), 6.21 (1H, d, $J$ = 14.8 Hz), 4.90 (2H, d, $J$ = 5.6 Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J$ = 5.6 Hz), 3.98-3.06 (1H, m), 2.80-2.91 (3H, m), 2.29 (6H, s), 1.74-1.84 (2H, m), 1.29 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz), 1.20-1.26 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629.3[M + Na]$^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| 9 |  | (3*R*, 4*R*); pale-yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10.91-11.17 (2H, m), 9.03 (1H, br s), 8.82 (1H, br s), 8.38-8.58 (3H, m), 7.79-7.89 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.37 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 6.85-6.98 (1H, m), 6.63 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 5.67-5.96 (1H, m), 4.33-4.50 (2H, m), 3.96 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.42-3.57 (2H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.58-2.69 (1H, m), 1.39-1.90 (3H, m), 1.19 (6H, br d, *J* = 6.4 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 649.3[M + H]$^+$ |
| 10 |  | (1*R*, 4*R*); yellow powder; $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.67 (1H, s), 8.42 (1H, br d, *J* = 6.4 Hz), 8.24 (1H, br d, *J* = 6.4 Hz), 7.84-7.93 (2H, m), 7.78 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.49-7.62 (3H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 6.72 (1 H, br d, *J* = 15.2 Hz), 4.70-5.10 (2H, m), 4.07 (2H, br d, *J* = 6.8 Hz) 3.47-3.65 (2H, m), 2.91-3.01 (6H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 1.87-2.10 (3H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.30-1.51 (4H, m), 1.12-1.23 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634.3[M+H]$^+$. |
| 11 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.42 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.68-7.77 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.46-7.60 (4H, m), 7.40 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 6.64 (1 H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.01-5.04 (1H, m), 4.39-4.43 (1H, m), 4.06 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.65 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.33-3.41 (2H, m), 2.97 (6H, s), 2.82-2.91 (1H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.15-1.25 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 594.3[M+H]$^+$. |
| 12 |  | yellow solid; $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.66 (1H, s), 6.42-6.44 (1H, m), 8.21-8.23 (1H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 7.59-7.71 (4H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 6.74-6.78 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.95-5.02 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 4.31-3.41 (2H, m), 4.08 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.46-3.47 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 2.96-2.97 (6H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.16-1.19 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI):634.3 m/z [(M+H)]$^+$. |

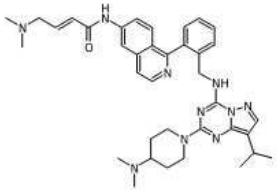
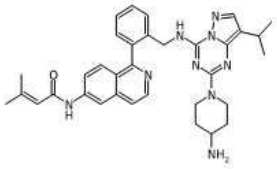
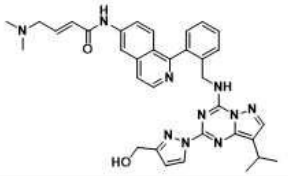
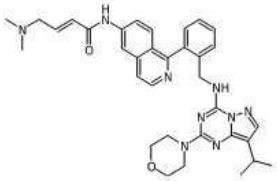
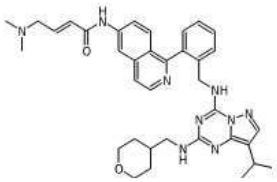
[0160]

| | | |
|---|---|---|
| 13 |  | Racemic mixture; off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.27-8.42 (2H, m) 7.25-7.75 (8H, m), 6.91-7.07 (1H, m), 6.33 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.80-4.87 (1H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.26 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.05-3.13 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.15-1.26 (6H, m); LCMS: 95.9%, MS (ESI): m/z 324.2 $[M/2+H]^+$. |
| 14 |  | light yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.32 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.63-7.68 (1H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.49 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 6.38-6.42 (1H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 4.13-4.25 (2H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 3.49 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.98-3.13 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.53 (6H, s), 1.81 (2H, m), 1.23-1.45 (3H, m), 1.19 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 620.2 $[M + H]^+$. |
| 15 |  | (1*S*, 3*S*); light yellow solid; $^1$H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.69-8.71 (1H, m), 8.42-8.45 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 7.58-7.72 (4H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 6.73 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.01-5.06 (1H, m), 4.91-4.94 (1H, m), 4.71-4.78 (1H, m), 4.39-4.44 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 4.07(2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.96 (6H, s), 2.84-2.88 (1H, m), 2.06-2.32 (2H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 1.61-1.80 (3H, m), 1.18-1.21 (6H, m); LCMS: 99.7%, MS (ESI):620.2 m/z $[M+H]^+$. |
| 16 |  | (1*R*, 4*R*); white powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.76-7.88 (3H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 6.97-7.08 (1H, m), 6.71 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.89-4.90 (2H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.84 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 1.67-1.83 (2H, m), 1.36-1.49 (1H, m), 1.28-1.35 (1H, m), 1.14-1.21 (7H, m), 0.84-1.11 (2H, m); LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 648.2 $[M+H]^+$; HPLC (254 nm): 100%. |

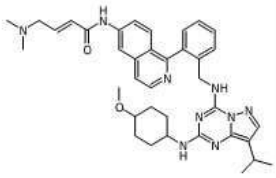
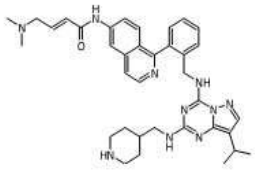
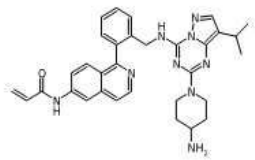
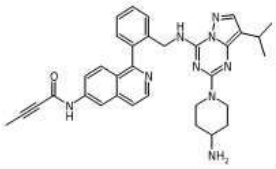
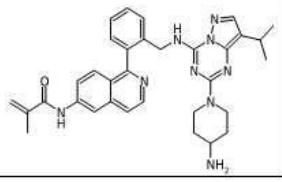
[0161]

| | | |
|---|---|---|
| 17 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.67 (1H, s), 8.38-8.45 (1H, br s), 8.18-8.26 (1H, m), 7.78-7.88 (3H, m), 7.55-7.73 (4H, m), 6.97-7.08 (1H, m), 6.74 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.95-5.03 (1H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 4.48-4.59 (2H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.39-3.54 (1H, m), 3.03-3.24 (3H, m), 2.96 (6H, s), 2.76 (3H, s), 2.14-2.31 (2H, m), 1.46-1.80 (2H, m), 1.19 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 633.3 $[M+H]^+$ |
| 18 |  | light yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.69 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.81-7.87 (3H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.59-7.60 (2H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 6.73 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.04-5.08 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.41-3.44 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.82-2.86 (1H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.28 (6H, s), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 98.2%, MS (ESI):622.3 m/z $[(M+H)]^+$. |
| 19 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 11.24-11.45 (2H, m), 9.42-9.66 (1H, m), 8.61-8.66 (1H, m), 8.41-8.47 (1H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 7.72-7.75 (2H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 6.65 (1 H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 2.72-2.81 (6H, m), 1.76-1.91 (1H, m), 1.44-1.68 (5H, m), 1.21-1.38 (2H, m), 1.10-1.16 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634.3 $[M+H]^+$. |
| 20 |  | Racemic mixture; off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.64-8.70 (1H, m), 8.40-8.51 (1H, m), 8.17-8.28 (1H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 6.77 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.11-5.20 (1H, m), 4.53-4.72 (2H, m), 4.09 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.38-3.86 (4H, m), 3.08-3.21 (1H, m), 2.93 (6H, s), 2.03-2.32 (2H, m), 1.14-1.26 (6H, m); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 606.2 $[M+H]^+$. |
| 21 |  | Racemic mixture; light yellow solid; $^1$H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.67 (1H, s), 8.41-8.43 (1H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 7.59-7.68 (4H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 6.74 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.95-4.99 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.42-3.93 (4H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.07-2.22 (1H, m), 1.43-1.98 (5H, m), 1.16-1.19 (6H, m); LCMS: 99.8%, MS (ESI):634.2 m/z $[(M+H)]^+$ |

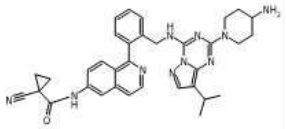
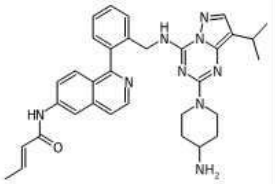
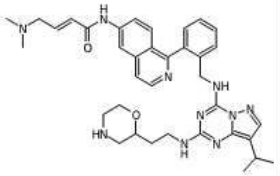
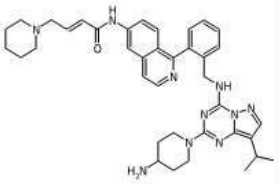
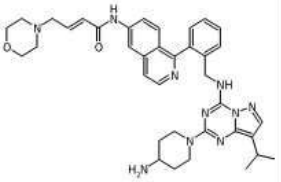
[0162]

| | | |
|---|---|---|
| 22 |  | Light yellow solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.68 (1H, s), 8.42 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.82-7.89 (3H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.00-7.11 (1H, m), 6.74 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.98-5.07 (1H, m), 4.68-4.75 (1H, m), 4.54-4.62 (2H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.59-3.69 (1H, m), 3.08-3.28 (3H, m), 2.98 (6H, s), 2.94 (6H, s), 2.21-2.29 (2H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 1.29-1.33 (2H, m), 1.19-1.24 (6H, m); LCMS: 97.9%, MS (ESI): m/z 647.3 $[M+H]^+$ |
| 23 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.58 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.10-8.19 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 6.02 (1H, s), 5.00-5.09 (1H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 4.48-4.56 (2H, m), 3.46-3.59 (1H, m), 2.97-3.23 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.10-2.22 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.47-1.76 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); HPLC: 96.1%, MS (ESI): m/z 590.2$[M+H]^+$ |
| 24 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.51 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.77-7.89 (4H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 6.58-6.63 (2H, m), 5.03-5.10 (1H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 4.74 (2H, s), 4.09 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.08-3.17 (1H, m), 2.99 (6H, s), 1.29-1.34 (6H, m); LCMS: 99.2%, MS (ESI):617.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 25 |  | off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.65 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.41 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.77-7.89 (3H, m), 7.55-7.73 (4H, m), 6.97-7.12 (1H, m), 6.75 (1 H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.97-5.03 (1H, m), 4.69-4.76 (1H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.66-3.85 (8H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 2.96 (6 H, s), 1.16-1.21 (6H, m); HPLC: 99.4%, MS (ESI): m/z 606.2 $[M+H]^+$ |
| 26 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.70 (1H, s), 8.46 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.22-8.28 (1H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 7.57-7.76 (4H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 6.71 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 4.08 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.84-4.01 (2H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 2.98 (6H, s), 2.83-2.88 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 1.25-1.32 (1H, m), 1.18-1.24 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 634.2$[M+H]^+$ |

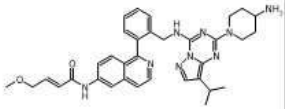
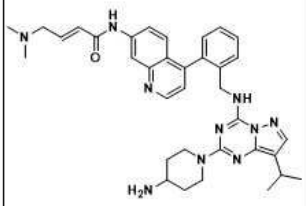
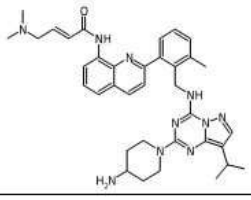
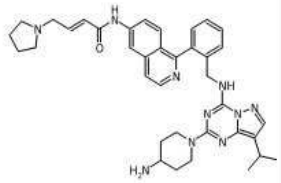
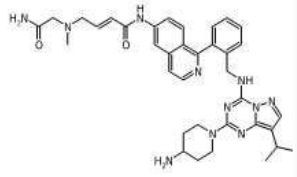
[0163]

| | | |
|---|---|---|
| 27 |  | Light yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.88-6.89 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 7.78-7.88 (3H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz ), 4.95-4.99 (1H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 4.07 (2H, d, $J$ = 7.2 Hz), 3.52-3.57 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.22-3.28 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.80-2.87 (1H, m), 2.03-2.17 (3H, m), 1.71-1.73 (1H, m), 1.27-1.48 (4H, m), 1.16-1.19 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI):648.3 m/z [(M+H)]$^+$ |
| 28 |  | Light yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.68 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.23 (1H, d, $J$ = 6.8 Hz), 7.82-7.83 (3H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 5.04-5.08 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 4.07 (2H, d, $J$ = 6.8 Hz), 3.37-3.48 (3H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 2.96-3.02 (8H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 1.93-1.96 (m, 3H), 1.49-1.55 (2H, m), 1.18-1.21 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI): 633.3 m/z [(M+H)]$^+$ |
| 29 |  | off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.59 (1 H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.16 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.79-7.88 (2H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.53 (1H, s), 6.51-6.58 (2H, m), 5.94 (1H, dd, $J$ = 8.0, 3.6 Hz), 4.98-5.09 (1H, m), 4.65-4.74 (1H, m), 4.49-4.57 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 2.95-3.21 (3H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 1.44-1.76 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 562.2[M+H]$^+$. |
| 30 |  | Light yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.43 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.17 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.55 (1H, s), 4.91-5.05 (1H, m), 4.63-4.71 (1H, m), 4.47-4.551 (2H, m), 3.43-3.56 (1H, m), 3.10-3.29 (2H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 2.02-2.21 (5H, m), 1.63-1.76 (1H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.21-1.27 (6H, m); LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 574.2 [M+H]$^+$ |
| 31 |  | Pale yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.55 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.37-8.42 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.77-7.92 (3H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 5.98 (1H, s), 5.71 (1H, d, $J$ = 1.2 Hz), 4.99-5.07 (1H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.64-1.78 (1H, m), 1.55-1.60 (1H, m), 1.16-1.21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 576.2 [M + H]$^+$ |

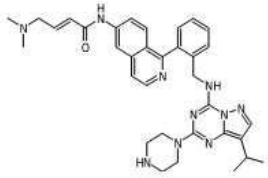
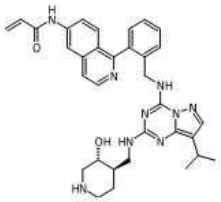
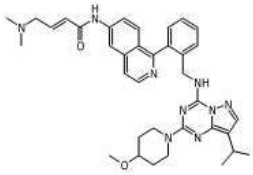
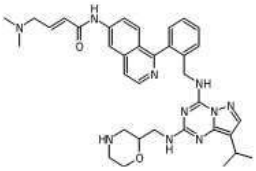
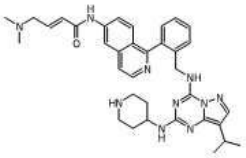
[0164]

| | | |
|---|---|---|
| 32 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.48 (1H, d, $J$ = 1.6 Hz), 8.40 (1H, d, $J$ = 6.8 Hz), 8.19 (1H, d, $J$ = 6.8 Hz), 7.80-7.89 (3H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 4.98-5.07 (1H, m), 4.68-4.75 (1H, m), 4.51-4.57 (2H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 3.13-3.23 (2H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 1.74-1.87 (4H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 1.23-1.28 (6H, m); LCMS: 99.8%, MS (ESI):601.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 33 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.57 (1H, d, $J$ = 2.0 Hz), 8.41 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.19 (1H, d, $J$ = 6.8 Hz), 7.73-7.88 (3H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.06-7.17 (1H, m), 6.25 (1H, dd, $J$ = 14.8, 2.0 Hz), 4.99-5.06 (1H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 4.45-4.52 (2H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 3.18-3.38 (2H, m, overlap with $CD_3OD$ signal), 3.0-3.09 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 1.98 (3H, dd, $J$ = 6.8, 1.6 Hz), 1.65-1.80 (1H, m), 1.49-1.64 (1H, m), 1.18 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 576.3 $[M+H]^+$ |
| 34 |  | Racemic mixture; off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.71 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.27 (1H, d, $J$ = 6.0 Hz), 7.81-7.92 (3H, m), 7.56-7.75 (4H, m), 7.00-7.13 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 5.06-5.14 (1H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 4.06- 4.21 (3H, m), 3.86-3.97 (2H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.25-3.33 (3H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 2.98 (6H, s), 2.83-2.94 (1H, m), 1.57-1.82 (2H, m), 1.21 (6H, d, $J$ = 6.4 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 649.3$[M+H]^+$ |
| 35 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.69 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J$ = 5.2 Hz), 7.80-7.93 (3H, m), 7.56-7.76 (4H, m), 7.02-7.14 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J$ = 14.8 Hz), 5.08-5.18 (1H, m), 4.69-4.78 (1H, m), 4.47-4.56 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 3.48-3.68 (5H, m), 2.94-3.18 (3H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, m), 1.51-1.67 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 6.0 Hz); HPLC: 97.1%, MS (ESI): m/z 659.3$[M+H]^+$ |
| 36 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.69 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J$ = 5.2 Hz), 8.25 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.81-7.96 (3H, m), 7.59-7.76 (4H, m), 7.02-7.17 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 5.01-5.08 (1H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 4.48-4.55 (2H, m), 4.05-4.21 (4H, m), 3.79-3.92 (2H, m), 3.48-3.63 (4H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 2.11-2.27 (2H, m), 1.56-1.85 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 6.0 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 661.3$[M+H]^+$ |

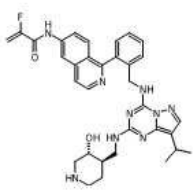
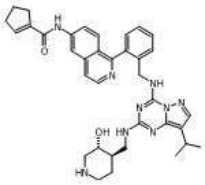
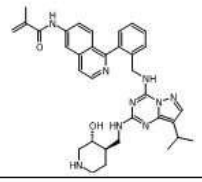
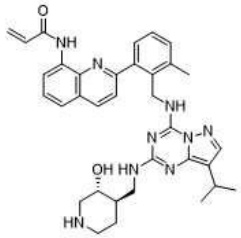
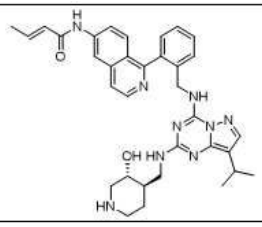
[0165]

| | | |
|---|---|---|
| 37 |  | off-white powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.56 (1H, s), 8.31-8.36 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 7.77-7.90 (2H, m), 7.42-7.75 (5H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 4.64-4.71 (1H, m), 4.52-4.58 (2H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 3.44-3.53 (4H, m), 2.87-3.19 (3H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 1.29-1.72 (3H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); LCMS: 99.8%, MS (ESI):606.2 m/z [M+H]+ |
| 38 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 10.95 (1H, brs) 8.87 (1H, d, $J$ = 4.8 Hz), 8.65-8.72 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.13 (2H, brs), 7.65-7.75 (2H, m), 7.39-7.57 (3H, m), 7.24-7.38 (3H, m), 6.82-6.95 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J$ = 14.8 Hz), 4.18-4.48 (4H, m), 3.76-3.88 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 2.55-2.76 (9H, m), 1.86 (2H, m), 1.28-1.39 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 619.3 $[M + H]^+$ |
| 39 |  | yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.70-8.72 (1H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.61-7.72 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 6.72-6.75 (1H, m), 4.32-4.36 (2H, m), 4.03 (2H, d, $J$ = 7.2 Hz), 3.45-3.49 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 2.94 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.09-2.12 (2H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.26 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI):633.3 m/z $[(M+H)]^+$ |
| 40 |  | off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.63 (1H, s), 8.32-8.37 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.68 (1H, t, $J$ = 8.0 Hz ), 7.54-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, s), 6.96-7.15 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J$ = 15.20 Hz), 4.66-4.73 (2H, m), 4.53-4.59 (2H, m), 4.16 (2H, d, $J$ = 6.8 Hz), 3.69-3.74 (2H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 2.93-3.25 (5H, m), 2.03-2.32 (6H, m), 1.43-1.69 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J$ = 7.2 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 645.3$[M+H]^+$ |
| 41 |  | yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.63 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J$ = 6.4 Hz), 8.16 (1H, d, $J$ = 6.2 Hz), 7.73-7.88 (3H, m), 7.50-7.71 (4H, m), 6.95-7.08 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J$ = 15.2 Hz), 4.95-5.03 (1H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 4.46-4.54 (2H, m), 3.99-4.19 (4H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 2.91-3.07 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 1.43-1.74 (2H, m), 1.16 (6H, d, $J$ = 6.8 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 662.3$[M+H]^+$ |

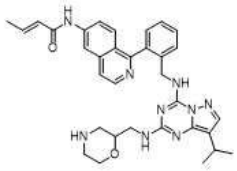
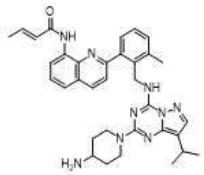
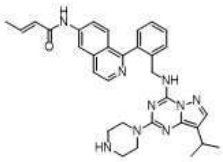
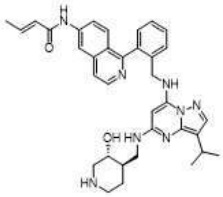
[0166]

| | | |
|---|---|---|
| 42 |  | pale yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.77-7.85 (2H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, s), 6.97-7.07 (1H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.96-5.03 (2H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 4.05-4.09 (2H, m), 3.91-4.00 (4H, m), 3.26-3.32 (4H, m), 2.94-2.99 (7H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 605.6 $[M+H]^+$ |
| 43 |  | (3*R*, 4*R*); off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.54 (1H, s), 8.33-8.37 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 6.38-6.44 (2H, m), 5.80-5.86 (1H, m), 4.94-5.05 (2H, m), 4.52-4.72 (2H, m), 3.49-3.75 (2H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 2.64- 2.95 (3H, m), 1.85-2.01 (1H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.42-1.50 (1H, m), 1.09 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); HPLC: 97.5%, MS (ESI): m/z 592.3$[M+H]^+$ |
| 44 |  | pale yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.64 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.76-7.86 (3H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.54-7.64 (3H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.95-5.01 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 4.07 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.85-3.99 (2H, m), 3.52-3.64 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.91 (1H, s), 1.83-2.05 (3H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.15-1.20 (6H, m); LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 634.3 $[M+H]^+$ |
| 45 |  | Racemic mixture; yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.65-8.69 (1H, m), 8.43-8.47 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, m), 7.78-7.88 (3H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 6.73 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.99-5.11 (2H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 3.84-4.12 (5H, m), 3.38-3.65 (3H, m), 2.81-3.24 (9H, m), 1.16-1.22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI):657.2 m/z $[M+Na]^+$ |
| 46 |  | yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.63 (1H, s), 8.39-8.45 (1H, m), 8.11-8.17 (1H, m), 7.50-7.91 (7H, m), 6.96-7.13 (1H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 5.09-5.16 (1H, m), 3.97-4.16 (3H, m), 3.37-3.62 (3H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 2.77-3.05 (8H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 1.68-2.05 (3H, m), 1.12-1.29 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 619.3 m/z $[M+H]^+$ |

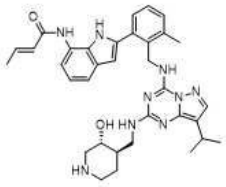
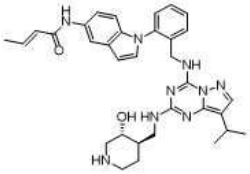
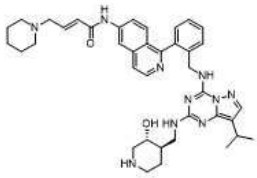
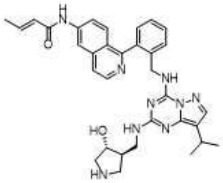
[0167]

| | | |
|---|---|---|
| 47 |  | (3*R*, 4*R*); yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.64-8.68 (1H, m), 8.51 (1H, dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 5.87 (1H, dd, *J* = 46.0, 3.6 Hz), 5.46 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 5.06-5.13 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.34-3.47 (3H, m), 2.78-3.01 (3H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 1.81-1.92 (1H, m), 1.53-1.65 (1H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 99.4%, MS (ESI): 610.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 48 |  | (3*R*, 4*R*); yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.58-8.61 (1H, m), 8.44 (1H, dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz), 8.17-8.22 (1H, m), 7.79-7.91 (3H, m), 7.56-7.72 (4H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.05-5.13 (1H, m), 4.68-4.75 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.37-3.59 (4H, m), 2.60-3.01 (7H, m), 1.96-2.07 (3H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 98.3%, MS (ESI): 632.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 49 |  | (3*R*, 4*R*); yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.52-8.59 (1H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.04-8.13 (1H, m), 7.52-7.88 (7H, m), 5.94 (1H, s), 5.69 (1H, s), 5.08-5.17 (1H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 3.34-3.76 (5H, m), 2.76-3.05 (3H, m), 1.52-2.10 (6H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 98.9%, MS (ESI): 606.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 50 |  | (3*R*, 4*R*); light yellow powder; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.73 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.59-7.69 (3H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 6.49-6.56 (1H, m), 6.32-6.36 (1H, m), 5.69-5.76 (1H, m), 4.91-4.95 (3H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.25-3.28 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.57 (3H, s), 1.88-1.94 (1H, m), 1.73-1.77 (1H, m), 1.43-1.47 (1H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI):606.3 m/z $[(M+H)]^+$ |
| 51 |  | (3*R*, 4*R*); yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.59-8.63 (1H, m), 8.42-8.47 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 7.55-7.73 (7H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 6.22 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.05-5.12 (1H, m), 4.64-4.75 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.30-3.58 (4H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 1.95-2.04 (4H, m), 1.80-1.91 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.18 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): 606.3 m/z $[M+H]^+$ |

[0168]

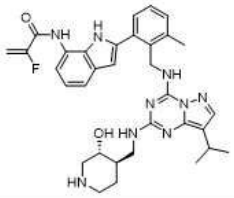
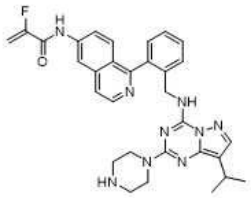
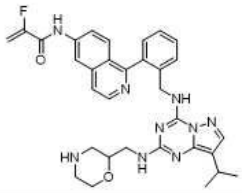
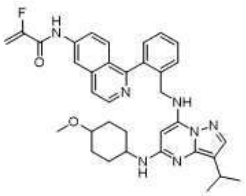
| | | |
|---|---|---|
| 52 |  | Racemic mixture; yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.54-8.61 (1H, m), 8.42 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 7.55-7.87 (7H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 6.22 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.03-5.13 (1H, m), 4.67-4.72 (1H, m), 3.81-4.15 (3H, m), 3.34-3.61 (3H, m), 2.79-3.25 (3H, m), 1.97 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.16-1.21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 592.3 m/z $[M+H]^+$ |
| 53 |  | Yellow powder; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.54 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65-7.77 (4H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 6.22 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.93-4.94 (2H, m), 3.64-3.65 (1H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 2.74-2.77 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.87-1.95 (3H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 1.44-1.52 (1H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.85-0.91 (1H, m); LCMS: 98.5%, MS (ESI):620.2 m/z $[(M+H)]^+$ |
| 54 |  | yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.57 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.79-7.86 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 6.25 (1H, dd, *J* = 15.2, 1.6 Hz), 5.01-5.05 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 4.01-4.05 (4H, m), 3.33-3.36 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 1.98 (3H, dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz), 1.20 (6H, dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI):562.2 m/z $[(M+H)]^+$ |
| 55 |  | (3*R*, 4*R*); yellow powder; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.46-8.52 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.49-7.55 (3H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 6.24 (1H, dd, *J* = 15.2, 1.2 Hz), 4.99-5.03 (1H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.38-3.48 (4H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.4-2.09 (1H, m), 1.97 (3H, dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz), 1.81-1.86 (1H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.17-1.22 (6H, m); LCMS: 99.4%, MS (ESI):605.3 m/z $[(M+H)]^+$ |

[0169]

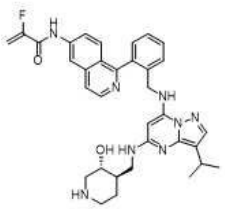
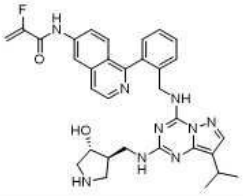
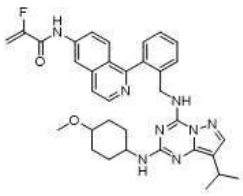
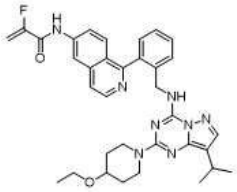
| | | |
|---|---|---|
| 56 |  | (3*R*, 4*R*); off-white powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.85 (1H, s), 7.36-7.45 (3H, m), 7.34 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 6.60-6.74 (1H, m), 6.17 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.93-4.97 (2H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.23-3.27 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.88 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.64-1.84 (2H, m), 1.34-1.45 (1H, m), 1.30 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608.3 $[M + H]^+$ |
| 57 |  | (3*R*, 4*R*); white powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.93 (1H, s), 7.68-7.84 (2H, m), 7.59 (2H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 6.89-7.04 (2H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 6.48-6.56 (1H, m), 6.18 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.51-4.69 (2H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 2.70-3.02 (4H, m), 1.89-1.99 (4H, m), 1.74-1.82 (1H, m), 1.41-1.57 (1H, m), 1.20-1.34 (6H, m); LCMS: 99.9%, MS (ESI):594.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 58 |  | (3*R*, 4*R*); Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.66-8.70 (1H, m), 8.45 (1H, dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz), 8.19-8.24 (1H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 6.70 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 5.02-5.07 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 4.02 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 3.53-3.60 (3H, m), 3.31-3.46 (3H, m), 2.76-3.07 (5H, m), 1.96-2.03 (3H, m), 1.78-1.91 (4H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.19 (6H, d, *J* = 7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): 689.3 m/z $[M+H]^+$. |
| 59 |  | Mixture of 2 trans isomer; yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.55-8.62 (1H, m), 8.41-8.46 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 7.56-7.87 (7H, m), 7.06-7.18 (1H, m), 6.21 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.09-5.21 (1H, m), 4.67-4.82 (2H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 3.41-3.62 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.38-2.59 (1H, m), 1.97 (3H, dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 1.18 (6H, d, *J* = 6.8 Hz). LCMS: 100%, MS (ESI): 592.2 m/z $[M+H]^+$. |

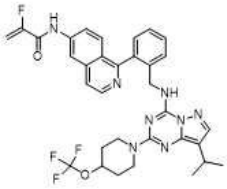
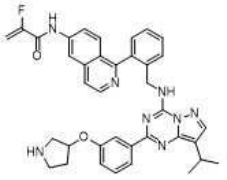
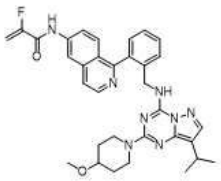
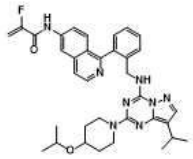
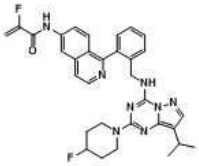
[0170]

[0171]

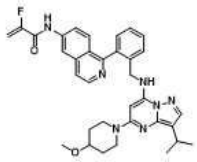
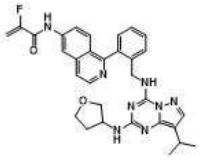
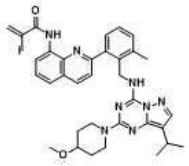
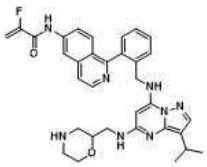
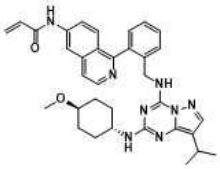
| | | |
|---|---|---|
| 60 |  | (3*R*, 4*R*); gray powder; $^1$H NMR (MeOD, 400 MHz): δ ppm 7.85 (1H, s), 7.34-7.48 (4H, m), 7.18 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 6.49 (1H, s), 5.34-5.52 (1H, m), 5.21 (1H, dd, *J*=15.2, 3.2 Hz), 4.92-4.95 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 2.50-2.61 (5H, m), 1.67-1.83 (2 H, m), 1.33-1.42 (1H, m), 1.30 (6H, d, *J*=6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 612.3 [M + H]+ |
| 61 |  | Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.56 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.76-7.83 (3H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.44 (1H, s), 5.85 (1H, dd, *J* = 46.0, 3.6 Hz), 5.44 (1H, dd, *J* = 15.2, 3.6 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.63 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.89-4.00 (4H, m), 3.21-3.29 (4H, m, overlap with water signal), 2.87-2.95 (1H, m), 1.15-1.21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 566.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 62 |  | Racemic mixture; Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.62-8.65 (1H, m), 8.44-8.49 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 46.4, 3.6 Hz), 5.44 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 5.03-5.13 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 3.81-4.12 (3H, m), 3.32-3.61 (3H, m), 2.78-3.21 (4H, m), 1.16-1.21 (6H, m); LCMS: 99.3%, MS (ESI): 596.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 63 |  | off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.56 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.92-8.00 (1H, m), 7.81-7.91 (2H, m), 7.73 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.46 (1H, s), 5.85 (1H, dd, *J* = 46.4, 4.0 Hz), 5.48 (1H, dd, *J* = 15.2, 4.0 Hz), 4.90-5.02 (2H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 1.99-2.24 (3H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 1.30-1.55 (4H, m), 1.15-1.24 (6H, m); HPLC: 98.5% MS (ESI): m/z 608.2$[M+H]^+$ |

[0172]

| | | |
|---|---|---|
| 64 |  | (*3R, 4R*); light yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.52-8.60 (1H, m), 8.44 (1H, *J* = 6.8 Hz), 8.22-8.26 (1H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.48 (1H, s), 5.87 (1H, dd, *J* = 46.0, 2.8 Hz), 5.46 (1H, dd, *J* = 15.2, 4.0 Hz), 5.07-5.12 (1H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 2.81-2.97 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 1.82-1.89 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.17-1.24 (6H, m); LCMS: 99.7%; MS (ESI): 609.2m/z $[(M+H)]^+$ |
| 65 |  | Mixture of 2 trans isomer; Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.60-8.67 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 7.81-7.93 (3H, m), 7.56-7.73 (4H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 46.0, 3.6 Hz), 5.44 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 5.09-5.22 (1H, m), 4.67-4.77 (1H, m), 4.36-4.35 (1H, m), 3.46-3.62 (3H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 2.41-2.62 (1H, m), 1.16-1.22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 596.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 66 |  | Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.63 (1H, s), 8.43 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.82-7.92 (3H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.54 (1H, s), 5.85 (1H, dd, *J* = 46.4, 3.6 Hz), 5.45 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 4.92-4.99 (1H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.22-3.31 (1H, m, overlap with $CD_3OD$ signal), 2.76-2.83 (1H, m), 2.01-2.18 (3H, m), 1.69-1.73 (1H, m), 1.27-1.46 (4H, m), 1.15-1.21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 609.2 m/z $[M+H]^+$ |
| 67 |  | White powder; H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.54 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 8.30 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 7.59 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.30-7.42 (3H, m), 7.25 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 47.6, 3.6 Hz), 5.26 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 4.76-4.85 (1H, m), 4.12-4.31 (3H, m), 3.42-3.53 (3H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.43-1.51 (2H, m, overlap with water signal), 1.15-1.21 (9H, m); LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 609.3 $[M+H]^+$ |

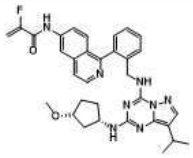
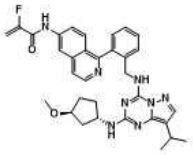
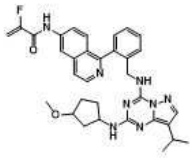
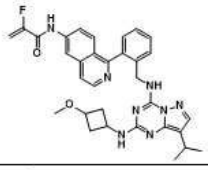
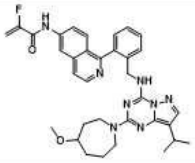
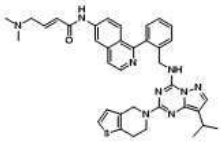
| | | |
|---|---|---|
| 68 |  | Off-white powder; $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.62 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.06-8.15 (1H, m), 7.61-7.75 (3H, m), 7.31-7.57 (5H, m), 7.02-7.23 (1H, m), 5.95 (1H, dd, *J* = 47.6, 3.2 Hz), 5.37 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.2 Hz), 4.85-4.96 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.07-4.36 (2H, m), 3.47-3.60 (2H, m), 29.5-3.04 (1H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 97.3%, MS (ESI):649.1 m/z [M+H]+ |
| 69 |  | Racemic mixture; off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.39 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.83-7.92 (2H, m), 7.73-7.80 (4H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 7.56 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.44 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 40.0, 4.0 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz), 5.35-5.38 (1H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.18- 3.27 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 1.58-1.64 (1H, m), 1.28-1.34 (6H, m); HPLC: 96.9% MS (ESI): m/z 643.2$[M+H]^+$ |
| 70 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.47 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 8.04-8.08 (1H, m), 7.59 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 47.6, 3.6 Hz), 5.27 (1H, dd, *J* = 15.2, 3.6 Hz), 4.78-4.85 (1H, m), 4.08-4.24 (3H, m), 3.32-3.39 (4H, m), 3.19-3.30 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 1.45-1.58 (2H, m, overlap with water signal), 1.17 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); LCMS: 98%, MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$ |
| 71 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.91 (3H, m), 7.56-7.74 (4H, m), 5.94 (1H, dd, J = 46.4, 3.6 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 14.8, 3.6 Hz), 4.94-5.02 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 3.74-3.88 (2H, m), 3.46-3.59 (2H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.47-1.65 (2H, m), 1.18-1.23 (12H, m); LCMS: 99.9%, MS (ESI):623.2 m/z [M+H]+ |
| 72 |  | White solid; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz,) δ 8.62 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16-8.21 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.43-7.49 (3H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 5.91 (1H, dd, J = 47.6, 3.6 Hz), 5.35 (1H, dd, J = 15.2, 3.6 Hz), 4.76-4.95 (2H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 3.71-3.92 (4H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 1.78-1.94 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 583.1 [M+H]+ . |

[0173]

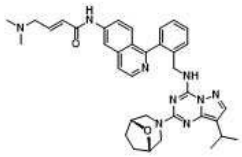
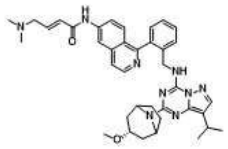
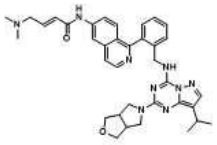
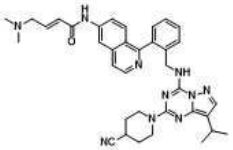
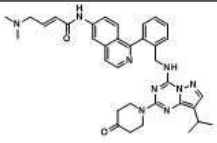
| | | |
|---|---|---|
| 73 |  | Yellow powder; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.41 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 5.78 (1H, dd, J = 46.4, 3.6 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 14.8, 3.2 Hz), 5.02 (1H, s), 4.48-4.55 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.04-3.15 (2H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 1.38-1.51 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz); LCMS: 98.5%, MS (ESI):594.2m/z [(M+H)]+. |
| 74 |  | White powder; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.60 (1H, brs), 8.38-8.41 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.38-7.51 (4H, m), 5.90 (1H, dd, J = 47.6, 3.6 Hz), 5.84 (1H, d, J = 15.2, 3.2 Hz), 4.73-4.89 (2H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 3.91-4.03 (2H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 1.22-1.29 (7H, m); LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 567.2 [M + H]+ |
| 75 |  | White solid; $^1$H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 10.59 (1H, brs), 8.82-8.84 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.35-7.40 (3H, m), 6.24 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.82 (1H, dd, J = 46.8, 3.2 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 14.8, 3.2 Hz), 4.83-4.87 (2H, m), 4.14-4.19 (2H, m), 3.35-3.40 (4H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 2.55 (3H, s), 1.82-1.85 (2H, m), 1.41-1.49 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): 609.2m/z [(M+H)]+. |
| 76 |  | off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD^3OD$) δ 8.53-8.62 (1H, m), 8.41-8.45 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.79-7.97 (3H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.79-5.97 (1H, m), 5.46 (1H, dd, J = 14.8, 3.6 Hz), 4.93-5.00 (2H, m, overlap with water signal), 3.96-4.17 (2H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.41-3.51 (2H, m), 2.84-3.24 (4H, m), 1.10-1.29 (6H, m); HPLC: 96.4% MS (ESI): m/z 595.2[M+H]+. |
| 77 |  | White solid; $^1$H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.58 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.41-8.48 (1H, m), 7.77 (1H, brs), 7.53-7.68 (4H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.23 (1H, brs), 6.52 (1H, dd, J = 12.6, 1.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 16.8, 10.0 Hz), 5.85 (1H, dd, J = 10.0, 1.2 Hz), 4.79-4.91 (1H, m), 4.14-4.22 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 1.81-2.13 (5H, m, overlap with water signal), 1.15-1.38 (9H, m).; LCMS: 100%, MS (ESI): 591.2 m/z [M+H]+. |

[0174]

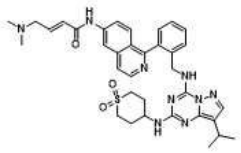
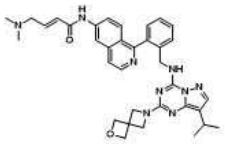
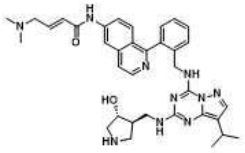
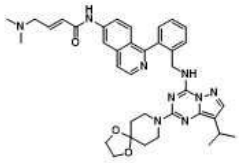
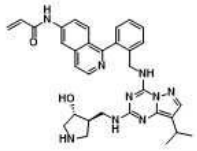
[0175]

| | | |
|---|---|---|
| 78 |  | Cis or trans form; yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.64-8.67 (1H, m), 8.43-8.51 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 7.78-7.93 (3H, m), 7.56-7.74 (4H, m), 5.88 (1H, dd, J = 46.0, 2.0 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 15.2, 4.0 Hz), 4.97-5.09 (1H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 1.63-2.16 (5H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.18-1.26 (6H, m); LCMS: 97.9%, MS (ESI): 595.2 m/z [M+H]+ |
| 79 |  | Cis or trans form; yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.64-8.67 (1H, m), 8.43-8.51 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 7.78-7.93 (3H, m), 7.56-7.74 (4H, m), 5.88 (1H, dd, J = 46.0, 2.0 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 15.2, 4.0 Hz), 4.97-5.09 (1H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 1.63-2.16 (5H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.18-1.26 (6H, m); LCMS: 99.8%, MS (ESI): 595.2 m/z [M+H]+ |
| 80 |  | Racemic mixture; yellow powder; yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.64-8.67 (1H, m), 8.43-8.51 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 7.78-7.93 (3H, m), 7.56-7.74 (4H, m), 5.88 (1H, dd, J = 46.0, 2.0 Hz), 5.48 (1H, dd, J = 15.2, 4.0 Hz), 4.97-5.09 (1H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 1.63-2.16 (5H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.18-1.26 (6H, m); LCMS: 99.8%, MS (ESI): 595.2 m/z [M+H]+ |
| 81 |  | White solid; $^1$H NMR (CD3OD, 400 MHz,) δ 8.58-8.64 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J = 46.0, 3.2 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 14.8, 3.2 Hz), 4.98-5.05 (1H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 3.28 (3H, s), 2.76-2.84 (2H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 1.83-2.02 (2H, m), 1.17-1.22 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 581.2 [M+H]+ . |
| 82 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8.56-8.61 (1H, m), 8.44-8.53 (1H, m), 8.22-8.27 (1H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 7.54-7.71 (4H, m), 5.87 (1H, dd, J = 46.0, 3.6 Hz), 5.46 (1H, dd, J = 15.2, 3.6 Hz), 3.42-3.96 (7H, m), 3.34 (3H, s), 3.03-3.15 (1H, m), 1.47-2.13 (5H, m), 1.20-1.24 (1H, m), 1.14-1.22 (6H, m); LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 609.2 [M+H]+ |
| 83 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03-8.12 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.93-7.02 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.01-4.09 (3H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 2.91-3.02 (9H, m), 1.17-1.22 (6H, m).; LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 658.2 [M + H]+ |

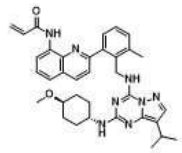
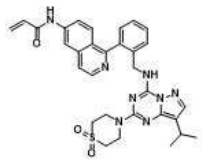
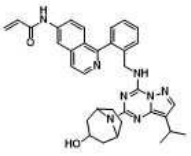
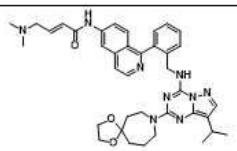
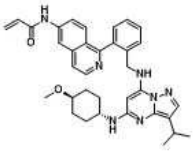
[0176]

| | | |
|---|---|---|
| 84 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.33-8.42 (1H, m), 8.18-8.25 (1H, m), 7.80-7.91 (3H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 6.99-7.10 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.73-4.84 (2H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.09 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.97-4.06 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m, overlap with CD3OD signal), 3.05-3.19 (1H, m), 2.98 (6H, s), 1.47-2.14 (4 H, m), 1.14-1.26 (6H, m); HPLC (254 nm): 100% MS (ESI): m/z 632.2[M+H]+ |
| 85 |  | off-white powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.62 (1H, s), 8.27-8.46 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 7.70-7.88 (3H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.87-4.92 (2H, m, overlap with water signal), 4.63-4.72 (1H, m), 4.07 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.46-3.49 (1H, m), 3.30-3.33 (4H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.51-2.43 (8H, m), 1.17 (6H, d, J = 6.4 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 660.3 [M+H]+ |
| 86 |  | Yellow solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.62-8.66 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.81-7.88 (3H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 6.99-7.07 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.80-4.84 (1H, m, overlap with water signal), 4.72-4.75 (1H, m), 4.07 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.66-3.88 (9H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 2.96 (6H, s), 1.16-1.21 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI):632.2m/z [M+H]+ |
| 87 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.29-8.33 (2H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.32-7.43 (4H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.92-4.95 (1H, m, overlap with water signal), 4.36-4.43 (1H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.23 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.96-3.03 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.34 (6H, s), 1.80-1.92 (2H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.17-1.23 (6H, m); LCMS: 99.2%, MS (ESI): 629.2 m/z [M+H]+ |
| 88 |  | off-white solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz) δ 8.58 (1H, s), 8.21-8.28 (1H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.62-7.73 (2H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 4.67-4.73 (2H, m), 4.07 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.54-3.70 (4H, m), 2.96 (6H, s), 1.93-2.16 (2H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 1.21-1.28 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 618.2 [M + H]+ |

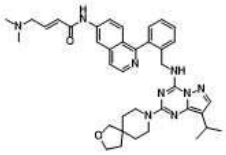
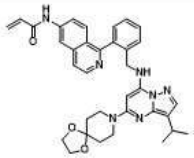
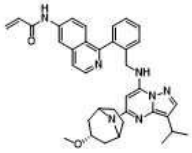
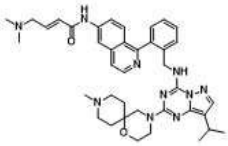
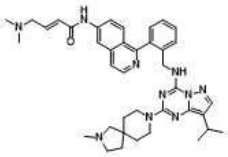
[0177]

| | | |
|---|---|---|
| 89 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.30-8.35 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.95-4.98 (1H, m, overlap with water signal), 4.30-4.37 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 3.44 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.18-3.24 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 2.1-2.90 (1H, m), 2.50 (6H, s), 2.26-2.35 (2H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 1.16-1.22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 668.3 [M + H]+ |
| 90 |  | white solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz) δ 8.30 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.31-7.47 (4H, m), 6.91-7.02 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.86-4.90 (1H, m, overlap with water signal), 4.79-4.84 (4H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 3.95- 4.07 (4H, m), 3.28 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.88-2.97 (1H, m), 2.37 (6H, s), 1.16-1.21 (6H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 618.1 [M + H]+ |
| 91 |  | Yellow solid; $^1$H-NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.65-8.68 (1H, m), 8.42-8.47 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 6.68-6.75 (1H, m), 5.03-5.18 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 4.06 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.31-3.62 (4H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 2.95 (6H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 2.38-2.61 (1H, m), 1.18-1.22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 635.2 m/z [M+H]+ |
| 92 |  | White solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz) δ 8.28-8.32 (2H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.54-7.61 (2H, m) 7.46-7.52 (1H, m), 7.31-7.39 (4H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.79-4.84 (1H, m, overlap with water signal), 4.36-4.41 (1H, m), 3.98 (4H, s), 3.60-3.74 (4H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 2.44-2.52 (6H, m), 1.52-1.64 (4H, m), 1.19 (6H, d, J = 5.6 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 662.3 [M + H]+ |
| 93 |  | Yellow solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.58-8.64 (1H, m), 8.40-8.46 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.63-7.89 (5H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 6.48-6.52 (2H, m), 5.89-5.94 (1H, m), 5.06-5.23 (1H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 4.26-4.36 (1H, m), 3.34-3.61 (4H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 2.78-2.85 (1H, m), 2.38-2.61 (1H, m), 1.15-1.21 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): 578.2 m/z [M+H]+ |

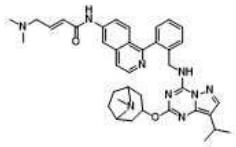
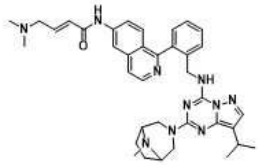
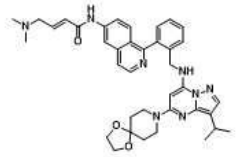
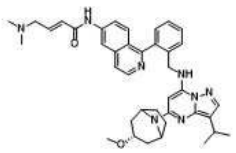
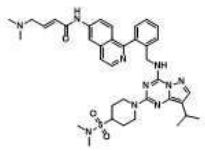
[0178]

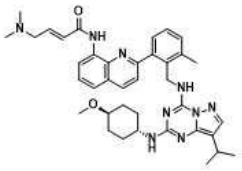
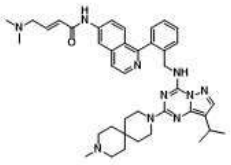
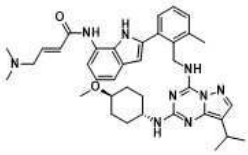
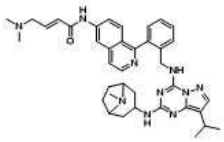
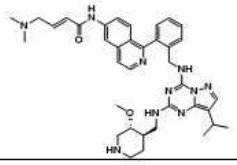
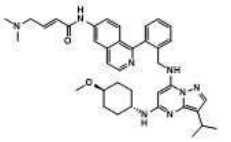
| | | |
|---|---|---|
| 94 |  | White solid; $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.77 (1H, s), 8.88 (1H, dd, J = 6.0, 2.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.61 (4H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 6.62 (1H, brs), 6.30-6.44 (2H, m), 5.58 (1H, dd, J = 9.2, 2.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 3.73-3.76 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.12-3.18 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.03-2.13 (4H, m), 1.13-1.35 (10H, m); LCMS: 98.7%, MS (ESI): 606.3 m/z [(M+H)]+ |
| 95 |  | White solid; $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.45-7.49 (3H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 16.8, 1.2 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 16.8, 10.4 Hz), 5.88 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 4.24-4.36 (5H, m), 2.93-3.05 (5H, m), 1.27 (6 H, d, J = 6.8 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 597.1 [M + H]+ |
| 96 |  | Light yellow powder; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.61 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.40 (1H, brs), 7.62-7.70 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.38-7.49 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.27-6.35 (1H, m), 5.87 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 4.55-4.64 (2H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 2.15-2.26 (3H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.26 (6H, d, J = 7.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): 589.1 m/z [(M+H)]+ |
| 97 |  | Light yellow solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.28-8.31 (2H, m), 7.43-7.65 (4H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.73-4.80 (1H, m, overlap with water signal), 4.36-4.42 (1H, m), 3.89 (4H, s), 3.49-3.82 (4H, m), 3.23 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.33 (6H, s), 1.56-1.91 (6H, m), 1.15-1.20 (6H, m); LCMS: 99.0%, MS (ESI): 676.2 m/z [M+H]+ |
| 98 |  | White powder; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.49 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.38 (1H, brs), 7.55-7.65 (2H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.29-7.42 (3H, m), 7.14-7.18 (1H, m, overlap with CDCl3 signal), 6.45 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.17-6.28 (2H, m), 5.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.71 (1H, s), 4.12-4.35 (2H, m), 3.21-3.50 (4H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 1.79-2.12 (4H, m), 1.02-1.33 (10H, m); LCMS: 99.9%, MS (ESI):590.2 m/z [M+H]+ |

[0179]

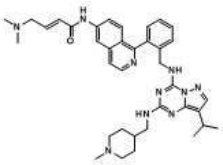
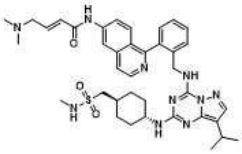
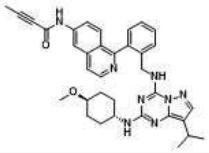
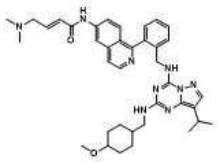
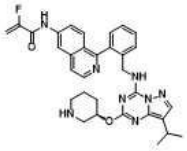
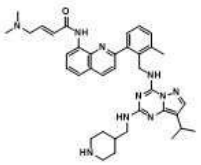
| | | |
|---|---|---|
| 99 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.65 (1H, d, J=1.60 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.80 Hz), 8.15 (1H, d, J=6.40 Hz), 7.79-7.88 (3H, m), 7.56-7.73 (4H, m), 6.97-7.12 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=15.20 Hz), 4.75 (2H, br d, J=15.60 Hz), 4.09 (2H, d, J=7.00 Hz), 3.93 (2H, t, J=7.20 Hz) 3.60-3.78 (6H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 2.98 (6H, s), 1.90 (2H, t, J=7.20 Hz), 1.65 (4H, br s), 1.21 (6H, dd, J=6.80, 5.60 Hz); HPLC: 100% MS (ESI): m/z 660.2[M+H]+ |
| 100 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.56 (1H, d, J=5.60 Hz), 8.42 (1H, s), 7.36-7.68 (7H, m), 6.53 (1H, d, J=17.20 Hz), 6.24-6.38 (2H, m), 5.87 (1H, d, J=10.40 Hz), 5.16 (1H, s), 4.35 (2H, d, J=5.60 Hz), 4.01 (4H, s), 3.62-3.74 (4H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 1.68-1.79 (4H, m), 1.30 (6H, d, J=7.00 Hz); HPLC: 97.2% MS (ESI): m/z 604.1[M+H]+ |
| 101 |  | White powder; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.43 (1H, s), 7.36-7.65 (8H, m), 7.20 (1H, dd, J=2.0 and 9.1 Hz), 6.52 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.24-6.34 (2H, m), 5.86 (1H, d, J=10.5 Hz), 5.00 (1H, s), 4.22-4.42 (4H, m), 3.72 (1H, br d, J=3.6 Hz), 3.34 (1H, br s), 3.28 (3H, s), 3.02 (1H, quin, J=6.8 Hz), 2.10 (2H, br d, J=7.1 Hz), 1.91-2.05 (3H, m), 1.66-1.91 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=6.9 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 602.5 [M + H]+ |
| 102 |  | Yellow solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.64-7.86 (4H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.47 (1H, s), 6.97-7.06 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.95-5.01 (1H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 4.06 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.46-3.81 (6H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 2.93-3.02 (7H, m), 2.87 (3H, s), 2.09-2.21 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 1.14-1.19 (6H, m); LCMS: 98.6%, MS (ESI): 689.4 m/z [M+H]+ |
| 103 |  | Pale yellow solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=6.4Hz), 8.17 (1H, d, J=6.4Hz), 7.79-7.81 (3H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.54-7.63 (3H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=14.8Hz), 4.95-4.99 (1H, m), 4.68-4.71 (1H, m), 4.08 (2H, d, J=7.2Hz), 3.76-3.81 (3H, m), 3.67-3.73 (3H, m), 3.02-3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.96 (6H, s), 2.17-2.20 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 1.72-1.77 (4H, m), 1.19 (6H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 99.8%, MS (ESI): 673.4 m/z [M+H]+ |

[0180]

| | | |
|---|---|---|
| 104 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz) δ 8.64 (1H, d, J=2 Hz), 8.36 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.77-7.86 (2H, m), 7.69-7.75 (1H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.97-7.08 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.09 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.64 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 3.93 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.89 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.03-2.58 (8H, m), 1.21 (6H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 660.5 [M + H]+ |
| 105 |  | White solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz) δ 8.54 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=6.8Hz), 8.09 (1H, d, J=6.8Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.33 (1H, s), 6.97-7.03 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=15.2Hz), 4.95-5.00 (2H, m), 4.39-4.68 (2H, m), 4.00-4.08 (4H, m), 3.31-3.44 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.81-2.86 (1H, m), 2.21-2.26 (2H, m), 1.88-1.93 (1H, m), 1.67-1.72 (2H, m), 1.27-1.32 (2H, m), 1.18 (6H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 99.5%, MS (ESI): m/z 645.4 [M + H]+ |
| 106 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32-8.47 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 7.56-7.62 (1 H, m), 7.52 (1H, t, J=7.60 Hz), 7.34-7.41 (4H, m), 6.99 (1H, dt, J=15.37, 6.49 Hz), 6.34 (1H, d, J=15.60 Hz), 5.03 (1H, s), 4.55 (1H, br d, J=15.56 Hz), 4.37-4.45 (1H, m), 4.00 (4H, s), 3.50-3.71 (4H, m), 3.24 (2H, d, J=5.60 Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 2.34 (6H, s), 1.56 -1.71 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=8.00 Hz); HPLC: 99.4% MS (ESI): m/z 661.3[M+H]+ |
| 107 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz): δ 8.57 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.84-7.90 (1H, m), 7.80 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 7.49-7.58 (3H, m), 6.94-7.07 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.99 (1H, s), 4.94 (1H, br s), 4.65-4.75 (1H, m), 4.49 (2H, br s), 4.06 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.46-3.52 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.30 (2H, br d, J=7.5 Hz), 1.92-2.11 (5H, m), 1.68 (1H, br s), 1.18 (6H, dd, J=6.9 and 12.2 Hz).. LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 659.5 [M + H]+ |
| 108 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.65 (1H, s), 8.35-8.47 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=6.40 Hz), 7.78-7.92 (3H, m), 7.53-7.73 (4H, m), 6.94-7.11 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=14.40 Hz), 4.95- 5.02 (1H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 4.34-4.55 (2H, m), 4.07 (2H, d, J=7.20 Hz), 3.51-3.63 (1H, m), 3.02-3.25 (3H, m), 2.96 (12H, s). 1.52-2.27 (4H, m), 1.18 (6H, t, J=6.78 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): 711.5 m/z [M+H]+ |

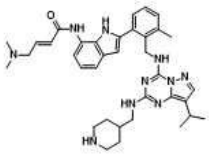
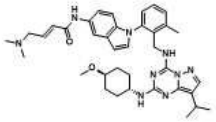
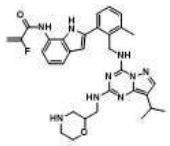
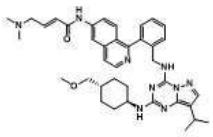
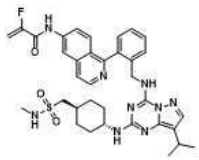
| | | |
|---|---|---|
| 109 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz) δ8.67 (1 H, d, J=8.0 Hz) 8.29 (1 H, d, J=8.4 Hz) 7.65 (2 H, d, J=9.2 Hz) 7.53 - 7.59 (2 H, m) 7.40 - 7.44 (2 H, m) 7.34 - 7.39 (1 H, m) 6.78 - 6.91 (1 H, m) 6.27 (1 H, s) 4.76 (2 H, s) 3.33 (3 H, s) 3.14 (3 H, s) 2.92 (1 H, t, J=8.4 Hz) 2.56 (3 H, s) 2.33 (6 H, s) 2.02 (4 H, d, J=12.0 Hz) 1.29 (2 H, s) 1.24 (6 H, d, J=6.8 Hz) 1.17 (2 H, s); LCMS: 92.5%, MS (ESI): m/z 662.5 [M + H]+ |
| 110 |  | Yellow solid; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz) δ 8.67 (1 H, d, J=1.2 Hz) 8.44 (1 H, d, J=6.4 Hz) 8.23 (1 H, d, J=6.4 Hz) 7.88 (1 H, dd, J=9.2, 1.6 Hz) 7.80 - 7.85 (2 H, m) 7.65 - 7.72 (2 H, m) 7.62 (1 H, s) 7.58 - 7.61 (1 H, m) 6.99 - 7.09 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, J=15.56 Hz) 5.01 (2 H, br d, J=15.6 Hz) 4.73 (1 H, d, J=15.6 Hz) 4.08 (2 H, d, J=6.8 Hz) 3.77 (4 H, s) 3.43 (2 H, d, J=12.0 Hz) 3.19 - 3.24 (2 H, m) 3.08 - 3.16 (1 H, m) 2.96 (6 H, s) 2.92 (3 H, s) 1.93 - 2.13 (2 H, m) 1.84 (2 H, s) 1.71 - 1.78 (2 H, m) 1.54 - 1.65 (2 H, m) 1.18 (6 H, dd, J=6.8, 3.2 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 687.6 [M + H]+ |
| 111 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 7.72 (1H, s), 7.37 (3H, s), 7.25-7.34 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=7.80 Hz), 6.81-6.92 (1H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.35 (1H, s), 5.00 (2H, s), 4.01 (2H, d, J=7.03 Hz), 3.59-3.76 (1H, m), 3.32-3.38 (3H, m), 3.12-3.20 (1H, m) 2.94 (7H, s), 2.55 (3H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 1.22-1.31 (10H, m); HPLC: 98.0%, MS (ESI): 650.5 m/z [M+H]+ |
| 112 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz): δ 8.60-8.72 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.78-7.89 (3H, m), 7.53-7.73 (4H, m), 6.96-7.10 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.01 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.07 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.90-3.99 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.81-2.90 (4H, m), 2.06-2.66 (8H, m), 1.23 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 659.4 [M + H]+ |
| 113 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.57 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.50-7.88 (7 H, m), 6.92-7.08 (1H, m) 6.66 (1 H, d, J=15.20 Hz), 4.96 - 5.19 (2H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 4.06 (2 H, d, J=7.20 Hz), 3.38-3.69 (7H, m), 2.81-3.03 (9H, m), 1.88-2.12 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.18 (6H, d, J=6.80 Hz); HPLC: 99.8% MS (ESI): m/z 663.6[M+H]+ |
| 114 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.55 (1H, s), 8.40 (1 H, d, J=6.40 Hz), 8.03 (1H, s), 7.76-7.89 (2H, m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.43-7.57 (3H, m), 6.96-7.03 (1H,m), 6.70 (1H, d, J=15.20 Hz), 4.95-5.02 (2H, m) 4.65-4.75 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=7.20 Hz), 3.38 (3H, s) 3.21-3.28(1 H, m), 2.91-3.01 (7H, m), 2.00-2.19 (3H, m), 1.72 (1H, s), 1.29-1.48 (4 H, m) 1.18 (6 H, dd, J=14.00, 6.80 Hz); HPLC: 100% MS (ESI): m/z 647.4[M+H]+ |

[0181]

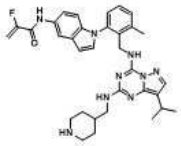
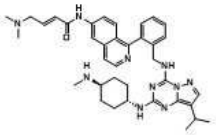
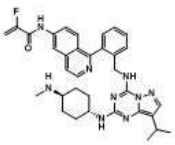
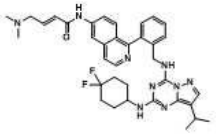
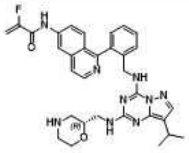
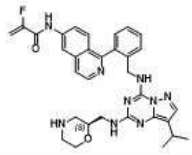
| | | |
|---|---|---|
| 115 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz): δ 8.65 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.76-7.93 (3H, m), 7.54-7.74 (4H, m), 6.97-7.09 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.05 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.53 (2H, d, J=10.4 Hz), 3.10-3.27 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.86 (4H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 1.61 (2H, m), 1.16-1.25 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 647.4 [M + H]+ |
| 116 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz) δ 8.68 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.78-7.92 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.52-7.65 (3H, m), 7.02 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.94-4.95 (1H, m), 4.81-4.82 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.05 (2H, d, J=5.2 Hz), 2.96 (6H, s), 2.77-2.91 (2H, m), 2.74 (3H, s), 1.70-2.16 (5H, m), 1.28-1.52 (4H, m), 1.13-1.22 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 725.4 [M + H]+ |
| 117 |  | White powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz): δ 8.47 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.78-7.88 (2H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 4.97 (1H, s), 4.75 (1H, d, J=16 Hz), 3.45-3.60 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.25 (1H, s), 2.77-2.91 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.65-1.81 (1H, m), 1.27-1.52 (4H, m), 1.17-1.27 (6H, m); LCMS: 98%, MS (ESI): m/z 603.3 [M + H]+ |
| 118 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.66 (1H, d, J=1.60 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.40 Hz), 8.18 -8.32 (1H, m), 7.80-7.87 (3H, m) 7.65-7.75 (1H, m), 7.53-7.63 (3H, m), 6.95-7.09 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=15.20 Hz), 4.92-5.01 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 4.07 (2H, d, J=7.20 Hz), 3.36 (3H, s), 3.22-3.26 (1H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.78- 2.88 (1H, m), 1.96-2.16 (3H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.32-1.51 (2H, m), 1.18 (6H, t, J=6.40Hz), 1.00 - 1.12 (2H, m); HPLC: 96.4% MS (ESI): m/z 662.4[M+H]+ |
| 119 |  | White powder; $^1$H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.56 (1H, m), 8.40 (2H, m), 7.41-7.88 (9H, m), 5.81-6.01 (1H, m), 5.33 (1H, dd, J=15.2, 3.6 Hz), 4.74-5.21 (2H, m), 4.19 (1H, m), 2.84-3.36 (5H, m), 1.91 (4H, m), 1.26 (6H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 581.3 [M + H]+ |
| 120 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.74 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.02 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.11 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 9H), 2.62 (s, 3H), 1.84 (br d, J=13.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.26 (d, J=7.2 Hz, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 647.4[M + H] + |

[0182]

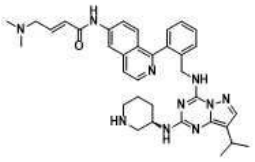
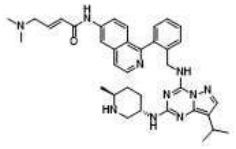
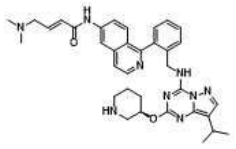
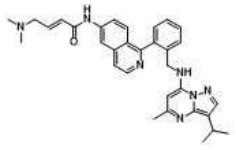
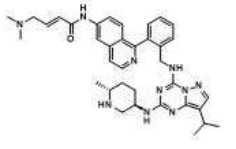
[0183]

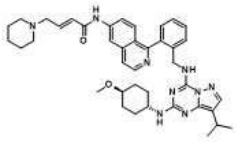
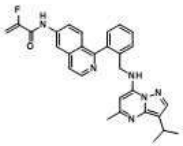
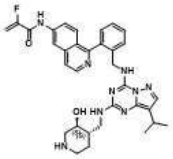
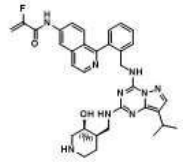
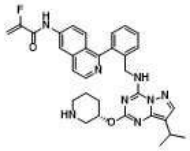
| | | |
|---|---|---|
| 121 |  | White solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 7.83 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.04 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.24 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.00 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 635.4[M + H] + |
| 122 |  | White powder; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 7.96 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (br s, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 10H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 650.4 [M + H]+ |
| 123 |  | Gray solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 7.85 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.49 (br s, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 1H), 5.24 (dd, J=3.4, 15.0 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.86 m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 598.3 [M + H]+ |
| 124 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.68 (1H, s), 8.41 (1 H, d, J=6.40 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.40 Hz), 7.78-7.90 (3H, m), 7.68 (1 H, t, J=6.40 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 6.95-7.11 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=15.20 Hz), 4.95-5.02 (1 H, m) 4.73-4.83 (1H, m), 4.07 (2 H, d, J=7.20 Hz), 3.43 - 3.54 (1H, m), 3.37 (3H, s) 3.25-3.31 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.77-2.87 (1H, m) 1.55 - 2.11 (5H, m), 1.2 -1.44 ( H, m), 1.06-1.22 (8H, m); HPLC: 98.5% MS (ESI): m/z 662.4[M+H]+ |
| 125 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.62 (1H, s) 8.45 (1H, d, J=6.40 Hz), 8.28 (1H, d, J=6.80Hz), 7.84-7.93 (3 H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.00 Hz), 7.52 (1H, s), 5.78-5.95 (1H, m), 5.46 (1H, dd, J=14.80, 3.60 Hz), 4.95-5.02 (1H, m), 4.71-4.82 (1H, m), 3.50-3.59 (1H,m), 3.06 (2H, d, J=6.40 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.68-1.78 (1H, m), 1.25-1.53 (4H, m), 1.12-1.23 (6H, m), 1.87-2.18 (4H, m); HPLC: 98.6% MS (ESI): m/z 686.3[M+H]+ |

[0184]

| | | |
|---|---|---|
| 126 |  | White solid; $^1$H NMR (CDCl3, 400 MHz,) δ9.43 (1 H, s) 8.53 (1 H, d, J=5.2 Hz) 8.47 (1 H, d, J=9.2 Hz) 8.30 (1 H, d, J=2.8 Hz) 7.60 (1 H, dd, J=9.2, 2.8 Hz) 7.56 (1 H, s) 7.46 (1 H, s) 6.47 (1 H, d, J=5.2 Hz) 4.07 (6 H, s) 3.10 - 3.13 (1 H, m) 3.08 (1 H, d, J=3.2 Hz) 3.05 (2 H, d, J=8.8 Hz) 2.62 - 2.75 (2 H, m) 1.73 - 1.80 (2 H, m) 1.02 (3 H, t, J=7.6 Hz); LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z 531.3 [M + H]+ |
| 127 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.91 (br s, 2H), 7.81 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (td, J=7.2, 15.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.09 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.28 m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 647.4 [M + H]+ |
| 128 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.59 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=6.00 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.20Hz), 7.77-7.96 (3H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.48-7.61 (3H, m), 5.73-5.94 (1H, m), 5.45 (1H, dd, J=14.80, 3.60 Hz), 5.05-5.15 (1H, d, J=15.56 Hz), 4.70-4.78 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.07-2.35 (3H, m), 1.37-1.92 (5H, m), 1.18 (6H, d, J=6.80 Hz); HPLC: 100% MS (ESI): m/z 608.3[M+H]+ |
| 129 |  | Light yellow solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 3H), 7.69 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.71 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.84 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 5H), 1.82 - 1.55 (m, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 6H); LCMS: 94.6%, MS (ESI): 654.6 m/z [M+H]+ |
| 130 |  | R form; white powder; $^1$H -NMR ($CD^3OD$, 400 MHz): δ 8.62-8.65 (1H, m), 8.44-8.49 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J = 46.4, 3.6 Hz), 5.44 (1H, dd, J = 14.8, 3.6 Hz), 5.03-5.13 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 3.81-4.12 (3H, m), 3.32-3.61 (3H, m), 2.78-3.21 (4H, m), 1.16-1.21 (6H, m); HPLC: 97.5%, MS (ESI): 596.5 m/z [M+H]+ |
| 131 |  | S form; white powder; $^1$H -NMR ($CD_3OD$, 400 MHz): δ 8.62-8.65 (1H, m), 8.44-8.49 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 7.79-7.90 (3H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J = 46.4, 3.6 Hz), 5.44 (1H, dd, J = 14.8, 3.6 Hz), 5.03-5.13 (1H, m), 4.65-4.76 (1H, m), 3.81-4.12 (3H, m), 3.32-3.61 (3H, m), 2.78-3.21 (4H, m), 1.16-1.21 (6H, m); HPLC: 95.4%, MS (ESI): 596.5 m/z [M+H]+ |

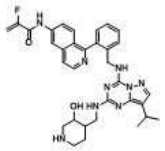
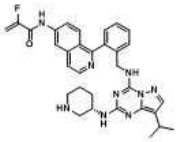
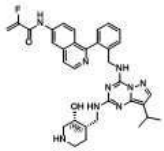
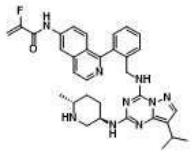
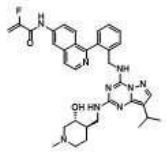
[0185]

| | | |
|---|---|---|
| 132 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 1.19 - 1.28 (m, 6 H) 1.69 - 2.05 (m, 2 H) 2.07 - 2.32 (m, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 2.98 (s, 6 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.36 - 3.60 (m, 2 H) 4.09 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.32 (br s, 1 H) 4.70 (br d, J=16.06 Hz, 0.5 H) 4.94 - 5.10 (m, 2 H) 5.35 (br d, J=14.81 Hz, 0.5 H) 6.68 - 6.77 (m, 1 H) 7.00 - 7.10 (m, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.79 - 7.97 (m, 3 H) 8.20 - 8.33 (m, 1 H) 8.47 (dd, J=16.31, 6.78 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 619.3[M + H]+ |
| 133 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.67 (s, 1H), 8.40-8.50 (m, 1H), 8.13-8.29 (m, 1H) 7.82-7.88 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.41-7.48 (m,1 H), 7.30-7.39 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 5.30-5.42 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 4.96-5.09 (m, 1H), 4.20-4.42 (m, 1H), 4.07 (d, J=7.20 Hz, 2H), 2.80-3.05 (m, 9H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.41-1.47 (m, 3H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 6 H); HPLC: 97.5% MS (ESI): m/z 633.4[M+H]+ |
| 134 |  | Yellow powder; $^1$H NMR ($CD_3OD$, 400MHz): δ 8.61 (1H, dd, J=14.8, 2 Hz), 8.39 (1H, m), 8.16 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.77-7.85 (2H, m), 7.62-7.77 (3H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 6.97-7.08 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.23 (1H, m), 5.00 (1H, t, J=15.6 Hz), 4.62 (1H, dd, J=15.6, 2.8 Hz), 4.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.37-3.56 (2H, m), 3.11-3.28 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.82-2.91 (1H, m), 1.78-2.21 (4H, m), 1.12-1.27 (6H, m); LCMS: 99%, MS (ESI): m/z 620.3 [M + H]+ |
| 135 |  | Brown powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.40 - 8.49 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J=6.00 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.67 (t, J=7.60 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43 (d, J=6.80 Hz, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 6.66 (d, J=15.20 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.90-5.05 (m, 1 H) 4.55-4.65 (m, 1H), 4.05 (d, J=7.20 Hz, 2H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.26 (d, J=6.80 Hz, 6H); HPLC: 100% MS (ESI): m/z 534.3[M+H]+ |
| 136 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 1.20 - 1.25 (m, 6 H) 1.43 (br s, 3 H) 1.63 - 1.90 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.11 - 2.26 (m, 1 H) 2.79 - 2.93 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 4.09 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 4.93 - 5.39 (m, 2 H) 6.71 (dd, J=15.31, 6.53 Hz, 1 H) 6.94 - 7.12 (m, 1 H) 7.57 (br s, 1 H) 7.68 (br s, 3 H) 7.82 (br s, 2 H) 8.12 (br s, 1 H) 8.38 (br s, 1 H) 8.64 (s, 1 H); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 633.4[M + H]+ |

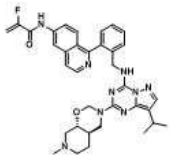
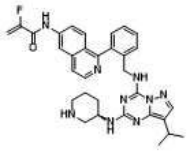
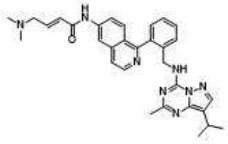
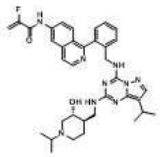
| | | |
|---|---|---|
| 137 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.49 (s, 1H), 8.32 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 7.86 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.44 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.64 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.00 (br d, J=15.1 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.02 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.55 (br s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.84 (br s, 1H), 2.20 - 1.93 (m, 5H), 1.85 (br s, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 5H), 1.19 (d, J=7.0 Hz, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): 688.4 m/z [M+H]+ |
| 138 |  | White solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 5.95 - 5.86 (m, 2H), 5.81 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, J=3.6, 14.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.87 - 4.86 (m, 1H), 4.86 - 4.86 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 3.04 (td, J=7.0, 13.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.25 (dd, J=4.3, 6.8 Hz, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): 495.1 m/z [M+H]+ |
| 139 |  | 3S, 4S form, white solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 1.11 - 1.25 (m, 6 H) 1.28 - 1.64 (m, 1 H) 1.53 (br s, 1 H) 1.87 (br d, J=11.04 Hz, 1 H) 1.96 - 2.14 (m, 1 H) 2.88 (br d, J=6.02 Hz, 3 H) 3.35 - 3.78 (m, 5 H) 4.57 - 4.91 (m, 2 H) 5.11 (br t, J=15.56 Hz, 2 H) 5.46 (dd, J=14.93, 3.39 Hz, 1 H) 5.81 (br s, 1 H) 5.92 (br s, 1 H) 7.52 - 7.93 (m, 7 H) 8.19 (br s, 1 H) 8.47 (br s, 1 H) 8.62 (br s, 1 H); LCMS: 100%, MS (ESI): 610.1 m/z [M+H]+ |
| 140 |  | 3S, 4R form, yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 ( d, J=6.40 Hz, 1H), 7.74-7.88 (m, 3H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 5.75-5.95 (m, 1H), 5.44 (dd, J=14.80, 3.60 Hz, 1H), 4.99-5.17 (m, 1H), 4.65 ( d, J=14.40 Hz, 1H), 4.05 ( d, J=12.80 Hz, 1 H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.82-3.15 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.16-1.22 (m, 6H); HPLC: 96.2% MS (ESI): m/z 610.3[M+H]+ |
| 141 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.58 (dd, J=19.60, 2.00 Hz, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 8.13 (d, J=6.40 Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 5.74-5.95 (m, 1H), 5.44 (dd, J=14.80, 3.60 Hz, 1H), 5.20 ( s, 1H), 5.03 (d, J=15.20 Hz, 1H), 4.56 (t, J=16.00 Hz, 1H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 1.84-2.15 (m, 4H) 1.16-1.26 (m, 6H); HPLC: 99.3% MS (ESI): m/z 581.1[M+H]+ |

[0186]

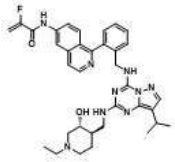
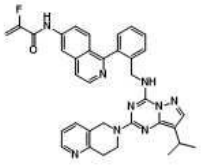
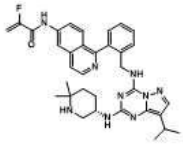
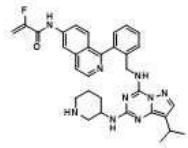
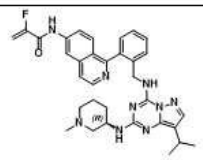
[0187]

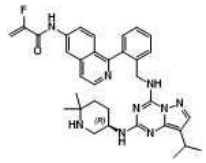
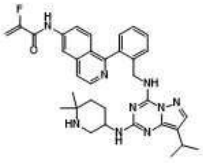
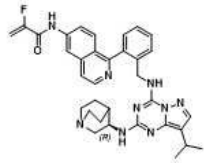
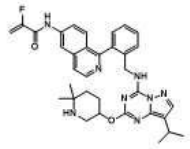
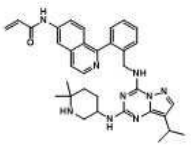
| | | |
|---|---|---|
| 142 |  | 3R,4R and 3S, 4S form mixture; yellow solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.46 ( s, 1H), 8.05-8.25 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 3H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 5.71-5.98 (m, 1H), 5.44 (dd, J=14.80, 3.60 Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.80 Hz, 1H), 4.50-4.65 (m, 1H), 3.51-3.79 (m, 2H). 3.35-3.46 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.02 (d, J=11.20 Hz, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.15-1.30 (m, 6H); HPLC: 99.2% MS (ESI): m/z 610.3[M+H]+ |
| 143 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.54 (s, 1 H) 8.85 (br s, 2 H) 8.52 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.44 - 8.49 (m, 1 H) 8.47 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.13 (br s, 1 H) 7.86 (dd, J=9.03, 2.01 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 3 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.39 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.58 (br s, 1 H) 5.73 - 5.91 (m, 1 H) 5.47 (dd, J=15.69, 3.89 Hz, 1 H) 4.49 (br s, 2 H) 4.04 (br s, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 2.75 - 2.99 (m, 4 H) 1.93 (m, 2 H) 1.76 (m, 1 H) 1.60 (m, 1 H) 1.24 (d, J=7.03 Hz, 6 H); HPLC: 95.8%, MS (ESI): 580.1 m/z [M+H]+ |
| 144 |  | 3R, 4S form white solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.52 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=6.53 Hz, 1 H) 7.80 - 8.00 (m, 3 H) 7.54 - 7.76 (m, 4 H) 5.80 - 5.98 (m, 1 H) 5.48 (dd, J=14.81, 3.76 Hz, 1 H) 5.12 (br dd, J=15.56, 7.28 Hz, 1 H) 4.74 (br dd, J=15.69, 2.89 Hz, 1 H) 4.13 (br s, 1 H) 3.35 - 3.54 (m, 3 H) 2.96 - 3.23 (m, 2 H) 2.87 (dt, J=13.61, 6.87 Hz, 1 H) 1.59 - 2.12 (m, 3 H) 1.14 - 1.28 (m, 6 H) 1.14 - 1.28 (m, 1 H); HPLC: 97.8% (254 nm), MS (ESI): m/z 610.2 [M + H]+ |
| 145 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ = 8.67 (br s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.33 - 8.20 (m, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 4H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 5.96 - 5.79 (m, 1H), 5.46 (dd, J=4.0, 13.6 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 5.15 - 4.93 (m, 1H), 4.62 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 2.79 (m, 2H), 2.35 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.65 (m, 3H), 1.44 (br d, J=6.3 Hz, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 6H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 594.3 [M+H]+ |
| 146 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.43 (1 H, s) 8.51 (1 H, d, J=6.0) 8.41 (1 H, d, J=2.0 Hz) 7.91 (1 H, s) 7.73 - 7.81 (2 H, m) 7.56 - 7.62 (3 H, m) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.31 - 7.37 (1 H, m) 6.22 (1 H, s) 5.68 - 5.86 (1 H, m) 5.44 (1 H, dd, J=15.6, 3.6 Hz) 4.89 (1 H, s) 4.45 (2 H, s) 3.31 - 3.35 (2 H, m) 2.88 (2 H, dq, J=14.0, 7.2 Hz) 2.70 - 2.80 (1 H, m) 2.26 (3 H, s) 1.80 - 2.05 (2 H, m) 1.62 (1 H, d, J=13.2 Hz) 1.23 - 1.43 (2 H, m) 1.21 (6 H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 624.3 [M + H]+ |

[0188]

| | | |
|---|---|---|
| 147 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.72 (1 H, s) 8.79 (1 H, d, J=6.0 Hz) 8.71 (1 H, d, J=2.4 Hz) 8.40 (1 H, s) 8.06 (1 H, dd, J=9.2, 2.0 Hz) 8.01 (1 H, d, J=6.0 Hz) 7.93 (1 H, s) 7.82 - 7.90 (2 H, m) 7.70 - 7.82 (2 H, m) 7.64 (1 H, dd, J=7.2, 1.6 Hz) 6.18 (1 H, d, J=9.6 Hz) 5.99 - 6.15 (1 H, m) 5.76 (1 H, , J=15.6, 3.6 Hz) 4.69 - 4.84 (3 H, m) 4.58 - 4.66 (1 H, m) 3.54 - 3.68 (2 H, m) 3.12 - 3.26 (2 H, m) 3.04 (1 H, d, J=11.2 Hz) 2.91 - 2.99 (1 H, m) 2.50 (3 H, s) 2.13 - 2.24 (1 H, m) 2.05 (1 H, t, J=10.0 Hz) 1.70 (1 H, d, J=10.4 Hz) 1.56 (1 H, s) 1.54 - 1.59 (1 H, m) 1.53 (6 H, d, J=7.2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 636.3 [M + H]+ |
| 148 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.18 (6 H, d, J=6.78 Hz) 1.61 (1 H, br d, J=9.03 Hz) 1.81 - 1.99 (3 H, m) 2.86 (4 H, dt, J=13.68, 6.96 Hz) 4.10 (1 H, br s) 4.67 (2 H, br s) 5.51 (1 H, dd, J=15.56, 3.76 Hz) 5.79 - 5.98 (1 H, m) 7.47 (1 H, d, J=7.53 Hz) 7.53 - 7.59 (3 H, m) 7.68 (1 H, t, J=7.40 Hz) 7.73 - 7.79 (1 H, m) 7.93 (1 H, dd, J=9.29, 2.01 Hz) 8.12 (1 H, d, J=6.27 Hz) 8.47 (1 H, d, J=6.27 Hz) 8.56 (1 H, d, J=1.76 Hz) 9.11 (2 H, br s) 10.80 (1 H, br s); LCMS : 99.72%, MS (ESI): m/z 580.3 [M + H]+ |
| 149 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.27 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.57 (t, J=2.89 Hz, 2 H) 7.54 (td, J=7.59, 1.38 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=7.53, 1.25 Hz, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=7.53, 1.00 Hz, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 1 H) 6.53 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 5.03 (br d, J=14.81 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=14.81 Hz, 1 H) 3.96 (dd, J=7.28, 1.00 Hz, 2 H) 2.96 (quin, J=6.90 Hz, 1 H) 2.88 (s, 6 H) 2.12 (s, 3 H) 1.15 (t, J=7.03 Hz, 6 H); HPLC: 98.1%, MS (ESI): 535.1 m/z [M+H]+ |
| 150 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (1 H, s), 10.67 - 11.00 (1 H, d, J=44.0 Hz), 9.63 (1 H, s), 8.32 - 8.78 (3 H, m), 7.32 - 8.00 (7 H, m), 5.95 (1 H, dd, J=15.60, 4.00 Hz), 5.60 (1 H, dd, J=15.60, 4.00 Hz), 4.79 - 5.01 (1 H, m), 4.44 - 4.65 (1 H, m), 3.80-3.95 (1 H, m), 3.04 - 3.41 (5 H, m), 2.75-2.90 (2 H, m), 2.60-2.70 (1 H, m), 1.57 - 1.93 (3 H, m), 1.28 (6 H, br d, J=6.40 Hz) 1.13 (6 H, t, J=6.40 Hz); HPLC: 97.9%, MS (ESI): m/z 652.4 [M + H]+ |

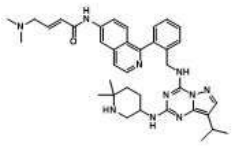
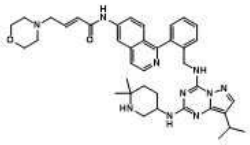
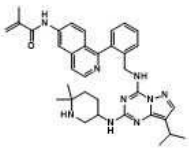
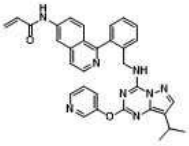
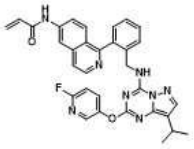
[0189]

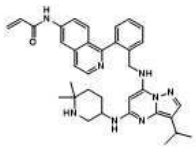
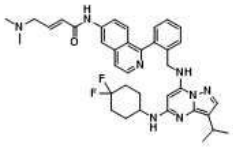
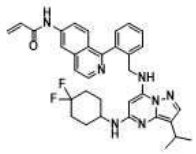
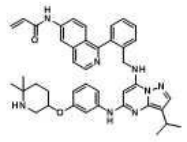
| | | |
|---|---|---|
| 151 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 - 11.31 (2 H, m), 10.11 (1 H, br s), 9.40 (1 H, br s), 8.59 - 8.69 (1 H, m), 8.44 - 8.55 (1 H, m), 8.17 - 8.29 (1 H, m), 7.95 - 8.09 (1 H, m), 7.83 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.73 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.46 - 7.66 (4 H, m), 5.83 - 6.12 (1 H, m), 5.53 (1 H, dd, J=15.6, 4.0 Hz), 3.75 - 3.94 (1 H, m), 3.64 (1 H, d, J=12.0 Hz), 3.32 - 3.45 (2 H, m), 3.02 - 3.24 (3 H, m), 2.88 - 2.96 (1 H, m), 2.58 - 2.84 (2 H, m), 1.92 (1 H, d, J=10.0 Hz), 1.60-1.75 (2 H, m), 1.33 (3 H, t, J=4.0 Hz), 1.19 (6 H, d, J=7.2 Hz); HPLC: 100%, MS (ESI): m/z 638.4 [M + H]+ |
| 152 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.25 (6 H, d, J=6.78 Hz) 2.86 (2 H, t, J=6.02 Hz) 2.93 (1 H, dt, J=13.80, 6.90 Hz) 3.89 (2 H, t, J=6.02 Hz) 4.52 (2 H, br s) 4.70 (2 H, s) 5.44 (1 H, dd, J=15.56, 3.76 Hz) 5.68 - 5.88 (1 H, m) 7.18 (1 H, dd, J=7.78, 4.77 Hz) 7.35 (1 H, dd, J=7.40, 1.38 Hz) 7.41 - 7.53 (3 H, m) 7.56 (1 H, d, J=9.29 Hz) 7.59 - 7.63 (2 H, m) 7.68 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.77 (1 H, dd, J=9.16, 2.13 Hz) 8.08 (1 H, br s) 8.33 - 8.37 (1 H, m) 8.42 (1 H, d, J=2.01 Hz) 8.47 (1 H, d, J=5.77 Hz) 10.41 (1 H, br s); LCMS: 100% MS (ESI): m/z 614.3[M+H]+ |
| 153 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (1 H, s), 9.05-9.30 (2 H, m), 8.56 (1 H, d, J=1.6 Hz), 8.48 (1 H, d, J=6.4 Hz), 8.07 (1 H, d, J=6.4 Hz) 7.94 (1 H, dd, J=9.2, 2.0 Hz), 7.73 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.51 - 7.68 (4 H, m), 7.50 - 7.51 (1 H, m), 7.44 - 7.47 (1 H, m), 5.85 (1 H, dd, J=48.0, 4.0 Hz), 5.50 (1 H, dd, J=16.0, 4.0 Hz), 4.50-4.75 (2 H, m), 4.01 - 4.23 (1 H, m), 2.80-3.00 (3 H, m), 1.71 - 1.89 (4 H, m), 1.38 (6 H, d, J=16.0 Hz), 1.19 (6 H, d, J=8.0 Hz); HPLC: 98.5%, MS (ESI): m/z 608.3 [M + H]+ |
| 154 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.71 (1 H, s) 9.04 (2 H, br s) 8.55 (1 H, d, J=1.76 Hz) 8.49 (1 H, d, J=6.27 Hz) 8.02 (1 H, d, J=6.27 Hz) 7.92 (1 H, dd, J=9.16, 1.88 Hz) 7.68 - 7.74 (1 H, m) 7.50 - 7.67 (4 H, m) 7.42 - 7.47 (1 H, m) 5.75 - 5.95 (1 H, m) 5.50 (1 H, dd, J=15.56, 4.02 Hz) 4.60 (2 H, br s) 4.07 (1 H, br s) 2.88 (4 H, dt, J=13.80, 6.90 Hz) 1.93 (2 H, br d, J=10.29 Hz) 1.80 (1 H, br d, J=13.30 Hz) 1.61 (1 H, br d, J=9.54 Hz) 1.21 (7 H, d, J=7.03 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 580.1 [M + H]+ |
| 155 |  | Pink powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.20 (6 H, br d, J=6.78 Hz) 1.38 - 1.82 (4 H, m) 1.83 - 2.44 (6 H, m) 2.76 - 3.00 (2 H, m) 3.49 - 3.93 (1 H, m) 4.42 (2 H, br s) 5.52 (1 H, dd, J=15.81, 3.76 Hz) 5.73 - 5.89 (1 H, m) 5.94 - 6.77 (1 H, m) 7.34 (1 H, br d, J=7.28 Hz) 7.41 - 7.55 (3 H, m) 7.63 (2 H, s) 7.76 - 7.86 (2 H, m) 8.26 - 8.61 (3 H, m) 10.70 (1 H, br s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 594.3 [M + H]+ |

| | | |
|---|---|---|
| 156 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MH) δ 8.52 (1 H, d, J=5.6 Hz) 8.44 (1 H, d, J=2.0 Hz) 7.92 (1 H, s) 7.83 (1 H, dd, J=9.2, 2.4 Hz) 7.74 (1 H, d, J=5.6 Hz) 7.55 - 7.66 (3 H, m) 7.40 - 7.53 (2 H, m) 7.35 (1 H, dd, J=7.6, 1.2 Hz) 6.04 (1 H, s) 5.68 - 5.87 (1 H, m) 5.45 (1 H, dd, J=15.6, 3.6 Hz) 4.46 (2 H, s) 3.59 (1 H, s) 2.89 (2 H, dt, J=14.0, 6.8 Hz) 2.55 - 2.61 (1 H, m) 1.69 (1 H, s) 1.57 (1 H, q, J=9.2 Hz) 1.42 - 1.51 (1 H, m) 1.25 - 1.36 (1 H, m) 1.22 (6 H, d, J=6.8 Hz) 1.06 (6 H, d, J=4.8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608.3 [M + H]+ |
| 157 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ8.52 (1 H, d, J=6.0 Hz) 8.44 (1 H, d, J=1.2 Hz) 7.93 (1 H, s) 7.83 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz) 7.74 (1 H, d, J=5.6 Hz) 7.56 - 7.65 (3 H, m) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.35 (1 H, d, J=6.4 Hz) 6.05 (1 H, s) 5.69 - 5.87 (1 H, m) 5.45 (1 H, dd, J=15.6, 3.6 Hz) 4.46 (2 H, s) 3.59 (1 H, s) 2.86 - 2.93 (2 H, m) 2.57 (1 H, dd, J=12.4, 7.2 Hz) 1.69 (1 H, s) 1.51 - 1.63 (1 H, m) 1.43 - 1.51 (1 H, m) 1.25 - 1.33 (1 H, m) 1.22 (6 H, d, J=7.2 Hz) 1.06 (6 H, d, J=4.0 Hz); LCMS: 98.4%, MS (ESI): m/z 608.3 [M + H]+ |
| 158 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.19 - 1.28 (8 H, m) 1.73 (1 H, br s) 1.90 (2 H, br s) 1.99 - 2.23 (3 H, m) 2.87 (1 H, dt, J=14.05, 7.03 Hz) 3.11 - 3.14 (3 H, m) 3.54 - 3.69 (1 H, m) 4.11 (1 H, br s) 4.56 (2 H, br s) 5.50 (1 H, dd, J=15.56, 4.02 Hz) 5.72 - 5.95 (1 H, m) 7.28 - 7.34 (1 H, m) 7.40 - 7.44 (1 H, m) 7.51 (1 H, t, J=7.28 Hz) 7.57 - 7.64 (4 H, m) 7.85 - 7.94 (2 H, m) 8.33 (1 H, s) 8.44 - 8.55 (2 H, m) 9.99 - 10.30 (1 H, m) 10.66 (1 H, br s); LCMS: 99.0%, MS (ESI): m/z 606.3 [M + H]+ |
| 159 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.22 (6 H, d, J=6.78 Hz) 1.26 (1 H, s) 1.38 - 1.44 (6 H, m) 1.70 - 1.89 (3 H, m) 1.99 - 2.07 (1 H, m) 2.90 (1 H, dt, J=13.80, 6.90 Hz) 3.14 (1 H, br s) 3.37 (1 H, br d, J=11.54 Hz) 5.06 - 5.20 (1 H, m) 5.53 (1 H, dd, J=15.69, 3.89 Hz) 5.84 - 5.99 (1 H, m) 7.46 - 7.51 (1 H, m) 7.53 - 7.64 (2 H, m) 7.64 - 7.75 (3 H, m) 7.97 (1 H, br d, J=9.29 Hz) 8.14 (1 H, d, J=6.53 Hz) 8.50 (1 H, d, J=6.27 Hz) 8.60 (1 H, d, J=2.01 Hz) 8.63 (1 H, br s) 9.04 (1 H, br s) 9.52 (1 H, br s) 10.87 (1 H, s); LCMS : 98.77%, MS (ESI): m/z 609.2 [M + H]+ |
| 160 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ 10.39 (1 H, br s), 8.49 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.45 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.04 (1 H, br s), 7.73 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.67 - 7.71 (1 H, m), 7.55 - 7.63 (3 H, m), 7.43 - 7.53 (2 H, m), 7.35 (1 H, dd, J=8.0, 4.0 Hz), 6.47 - 6.66 (1 H, m) 6.23-6.38 (2 H, m), 5.81 (1 H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 4.47 (2 H, br s), 3.81 (1 H, br s), 2.78 - 2.90 (3 H, m), 1.63 - 1.79 (2 H, m), 1.43-1.53 (2 H, m), 1.13 - 1.29 (12 H, m); HPLC: 97.1%, MS (ESI): m/z 590.3 [M + H]+ |

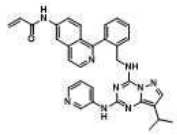
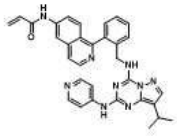
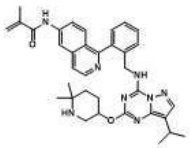
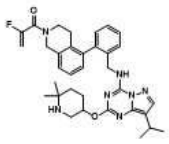
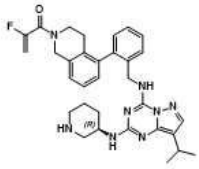
[0190]

[0191]

| | | |
|---|---|---|
| 161 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ ppm 10.30 (1 H, s) 8.48 (1 H, d, J=5.6 Hz) 8.43 (1 H, s) 8.01 (1 H, s) 7.65 - 7.74 (2 H, m) 7.54 - 7.62 (3 H, m) 7.42 - 7.52 (2 H, m) 7.35 (1 H, d, J=6.8 Hz) 6.78 - 6.90 (1 H, m) 6.35 (1 H, d, J=15.6 Hz) 6.18 (1 H, s) 4.46 (2 H, s) 3.69 (1 H, s) 2.85 - 2.95 (1 H, m) 2.67 (2 H, s) 2.50 (17 H, s) 2.22 (6 H, s) 1.90 (1 H, s) 1.71 (1 H, s) 1.49 - 1.66 (3 H, m) 1.40 (1 H, d, J=9.6 Hz) 1.22 (6 H, d, J=6.8 Hz) 1.13 (6 H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 647.3 [M + H]+ |
| 162 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ ppm 10.33 (1 H, s) 8.48 (1 H, d, J=5.6 Hz) 8.43 (1 H, d, J=2.0 Hz) 8.06 (1 H, s) 7.66 - 7.74 (2 H, m) 7.54 - 7.62 (3 H, m) 7.42 - 7.52 (2 H, m) 7.35 (1 H, dd, J=7.6, 1.2 Hz) 6.84 (1 H, dt, J=15.6, 6.0 Hz) 6.30 - 6.42 (2 H, m) 4.46 (2 H, s) 3.85 (1 H, s) 3.59 - 3.66 (4 H, m) 2.90 (1 H, dt, J=13.6, 6.8 Hz) 2.43 - 2.46 (4 H, m) 1.91 (1 H, s) 1.78 (1 H, s) 1.65 (2 H, d, J=13.2 Hz) 1.54 (1 H, d, J=10.4 Hz) 1.22 - 1.27 (12 H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 689.4 [M + H]+ |
| 163 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.99 (1 H, s), 8.49 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.43 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.55 - 7.63 (3 H, m), 7.41 - 7.52 (2H, m), 7.35 (1 H, d, J=8.0 Hz,), 6.13 (1 H, s), 5.89 (1 H, s), 5.57 (s, 1 H), 4.46 (2 H, s), 3.63 (1 H, s), 2.83 - 3.00 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.62-1.69 (1 H, m), 1.56-1.59 (1 H, m), 1.46 - 1.55 (1 H, m), 1.30-1.35 (1 H, m), 1.23 (6 H, d, J=4.0 Hz), 1.09 (6 H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 604.3 [M + H]+ |
| 164 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.29 (s, 1 H) 8.72 (br s, 1 H) 8.28 - 8.52 (m, 4 H) 7.76 - 7.90 (m, 1 H) 7.68 (d, J=5.60 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.49 - 7.53 (m, 3 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.40 (dd, J=8.40, 4.64 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 6.40 - 6.59 (m, 1 H) 6.26 - 6.39 (m, 1 H) 5.69 - 5.88 (m, 1 H) 4.49 (br s, 2 H) 1.17 (d, J=7.20 Hz, 6 H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 557.5 [M + H]+ |
| 165 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.40 (br s, 1 H) 8.37 - 8.45 (m, 2 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H) 8.10 (d, J=1.20 Hz, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 2 H) 7.67 (d, J=5.60 Hz, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 4 H) 7.37 (m, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=8.80, 3.20 Hz, 1 H) 6.42 - 6.60 (m, 1 H) 6.25 - 6.40 (m, 1 H) 5.72 - 5.84 (m, 1 H) 4.47 (br s, 2 H) 2.77 - 2.93 (m, 1 H) 1.16 (d, J=7.20 Hz, 6 H); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 1011.5 [M + H]+ |

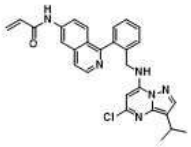
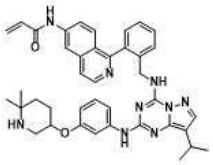
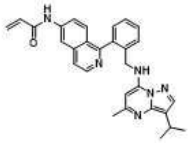
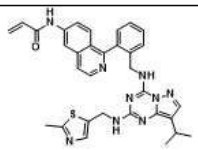
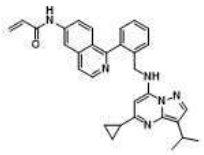
| | | |
|---|---|---|
| 166 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ10.39 (1 H, s), 8.53 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.47 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.68 - 7.73 (1 H, m), 7.60 - 7.64 (1 H, m), 7.43 - 7.57 (4 H, m), 7.37 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.12 - 7.24 (1 H, m), 6.47 - 6.59 (1 H, m), 6.27 - 6.39 (1 H, m), 6.17 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 5.82 (1 H, d, J=12.0 Hz), 5.03 (1 H, s), 4.25 (2 H, br d, J=4.0 Hz), 3.86 (1 H, br s), 2.90 - 2.97 (2 H, m), 2.73-2.88 (1 H, m), 1.45-1.90 (4 H, m), 1.25 (6 H, d, J=8.0 Hz), 1.21 (6 H, s); HPLC: 98.8% (254 nm), MS (ESI): m/z 589.3 [M + H]+ |
| 167 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.25 (6 H, d, J=6.78 Hz) 1.52 - 1.64 (3 H, m) 1.92 (3 H, br s) 1.99 - 2.09 (3 H, m) 2.22 (5 H, s) 2.96 (1 H, dt, J=13.55, 6.78 Hz) 3.87 (2 H, br s) 4.24 (2 H, br d, J=6.27 Hz) 5.05 (1 H, s) 6.21 (1 H, br d, J=6.78 Hz) 6.32 - 6.38 (1 H, m) 6.84 (1 H, dt, J=15.43, 5.96 Hz) 7.11 (1 H, br s) 7.35 - 7.38 (1 H, m) 7.43 - 7.48 (1 H, m) 7.48 - 7.51 (1 H, m) 7.52 (1 H, s) 7.53 - 7.57 (1 H, m) 7.58 - 7.61 (1 H, m) 7.65 - 7.69 (1 H, m) 7.74 (1 H, d, J=5.52 Hz) 8.45 (1 H, d, J=2.01 Hz) 8.51 (1 H, d, J=5.77 Hz) 10.29 (1 H, s); LCMS:97.46%, MS (ESI): m/z 653.3 [M + H]+ |
| 168 |  | Pink powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (1 H, s), 8.53 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.47 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.67 - 7.72 (1 H, m), 7.59 - 7.65 (1 H, m), 7.43 - 7.58 (4 H, m), 7.37 (1 H, d, J=8.0 Hz) 7.08-7.15 (1 H, m), 6.47 - 6.60 (1 H, m), 6.30 - 6.42 (1 H, m), 6.22 (1 H, d, J=8.0 Hz), 5.82 (1 H, dd, J=10.00, 2.0 Hz), 5.06 (1 H, s), 4.25 (2 H, d, J=8.0 Hz), 3.82 - 3.94 (1 H, m), 2.91 - 3.00 (1 H, m), 1.85 - 2.10 (6 H, m), 1.51 - 1.65 (2 H, m), 1.26 (6 H, d, J=4.0 Hz); HPLC: 98.0% (254nm), MS (ESI): m/z 596.3 [M + H]+ |
| 169 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.36 (1 H, s) 8.72 (1 H, s) 8.52 (1 H, d, J=5.6 Hz) 8.46 (1 H, d, J=2.0 Hz) 7.72 - 7.77 (2 H, m) 7.62 - 7.70 (3 H, m) 7.45 - 7.57 (3 H, m) 7.38 (1 H, d, J=7.2 Hz) 7.32 (1 H, s) 7.08 - 7.12 (2 H, m) 6.46 - 6.56 (2 H, m) 6.30 - 6.40 (1 H, m) 5.78 - 5.85 (1 H, m) 5.35 (1 H, s) 4.32 (2 H, d, J=6.0 Hz) 4.18 – 4.25 (1 H, m) 2.81 (1 H, dd, J=13.2, 7.2 Hz) 1.90 - 1.96 (1 H, m) 1.67 - 1.79 (1 H, m) 1.56 - 1.65 (1 H, m) 1.35 - 1.42 (1 H, m) 1.32 (6 H, dd, J=6.8, 0.8 Hz) 1.26 (1 H, d, J=3.2 Hz) 1.11 (6 H, d, J=12.0 Hz); LCMS: 99.6%, MS (ESI): m/z 681.4 [M + H]+ |

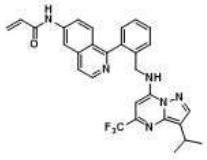
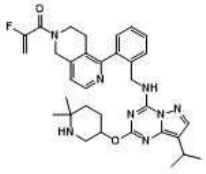
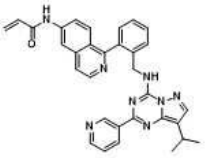
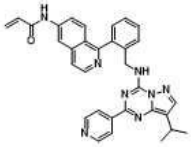
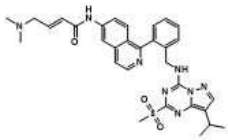
[0192]

| | | |
|---|---|---|
| 170 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.39 (s, 1 H) 9.10 (br s, 1 H) 8.99 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.35 (br s, 1 H) 8.22 - 8.26 (m, 1 H) 8.20 - 8.22 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.75 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.59 (td, J=7.47, 1.38 Hz, 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=7.40, 1.38 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.41, 4.64 Hz, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 5.85 - 5.93 (m, 1 H) 4.65 (br d, J=5.02 Hz, 2 H) 3.02 - 3.10 (m, 1 H) 1.37 (d, J=6.78 Hz, 6 H); HPLC: 98.7%, MS (ESI): 556.1 m/z [M+H]+ |
| 171 |  | White powder; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ8.85 (2 H, d, J=7.6 Hz) 8.23 - 8.30 (2 H, m) 7.98 (1 H, s) 7.67 (1 H, d, J=7.2 Hz) 7.39 - 7.56 (5 H, m) 7.32 (1 H, d, J=7.2 Hz) 7.01 (2 H, d, J=7.2 Hz) 6.49 - 6.59 (1 H, m) 6.33 (1 H, dd, J=16.8, 2.0 Hz) 5.80 (1 H, dd, J=10.0, 2.0 Hz) 4.71 (2 H, s) 1.31 (6 H, d, J=6.8 Hz); LCMS: 97.2%, MS (ESI): m/z 556.3 [M + H]+ |
| 172 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 (6 H, d, J=8.78 Hz) 1.25 (6 H, d, J=7.03 Hz) 1.32 - 1.40 (1 H, m) 1.51 - 1.58 (1 H, m) 1.64 - 1.74 (1 H, m) 1.84 - 1.95 (1 H, m) 2.01 (3 H, s) 2.76 (1 H, dd, J=12.92, 7.40 Hz) 2.94 - 3.00 (2 H, m) 4.51 (2 H, br s) 4.69 (1 H, tt, J=7.78, 4.02 Hz) 5.57 (1 H, s) 5.89 (1 H, s) 7.34 (1 H, d, J=7.03 Hz) 7.43 - 7.52 (2 H, m) 7.53 - 7.60 (2 H, m) 7.68 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.73 - 7.79 (2 H, m) 8.40 (1 H, s) 8.45 (1 H, d, J=5.52 Hz) 9.97 (1 H, br s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 605.4 [M + H]+ |
| 173 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (br s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 5.13 - 5.32 (m, 2 H) 5.08 (br s, 1 H) 4.76 (br d, J=17.07 Hz, 1 H) 4.53 (m 2 H) 4.32 - 4.45 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.36 (m, 1 H) 3.15 - 3.18 (m, 1 H) 2.99 - 3.03 (m, 1 H) 2.54 (m, 2 H) 2.04 (m, 1 H) 1.72 - 1.90 (m, 2 H) 1.56 - 1.67 (m, 1 H) 1.34 (m, 6 H) 1.29 (d, J=7.03 Hz, 6 H); HPLC: 100%, MS (ESI): 598.4 m/z [M+H]+ |
| 174 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.23 (br s, 1 H) 9.09 (br s, 1 H) 8.15 - 8.83 (m, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 3 H) 5.10 - 5.32 (m, 2 H) 4.74 (m, 1 H) 4.32 - 4.70 (m, 3 H) 4.16 (br s, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.34 (m, 1 H) 3.15 (m, 1 H) 2.98 (dt, J=13.80, 6.90 Hz, 1 H) 2.87 (m, 2 H) 2.53 - 2.60 (m, 1 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 1.85 - 2.06 (m, 2 H) 1.71 - 1.85 (m, 1 H) 1.55 - 1.69 (m, 1 H) 1.27 (d, J=6.78 Hz, 6 H); HPLC: 100%, MS (ESI): 569.1 m/z [M+H]+ |

[0193]

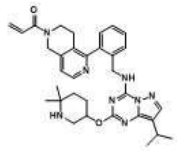
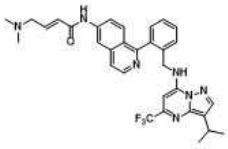
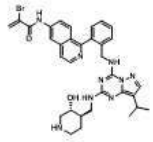
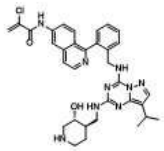
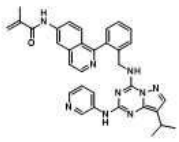
[0194]

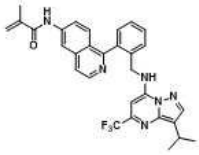
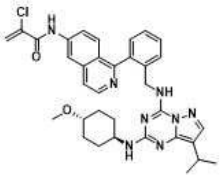
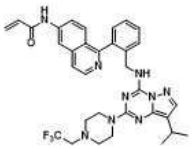
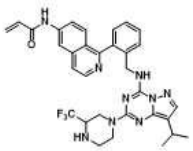
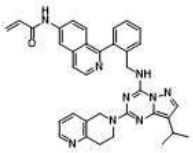
| | | |
|---|---|---|
| 175 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.59 (1 H, d, J=5.52 Hz) 8.36 (1 H, d, J=1.76 Hz) 7.72 (1 H, s) 7.39 - 7.67 (7 H, m) 7.31 (1 H, dd, J=9.03, 2.01 Hz) 7.03 (1 H, br t, J=6.15 Hz) 6.52 (1 H, dd, J=16.81, 1.00 Hz) 6.24 - 6.34 (1 H, m) 5.87 (1 H, dd, J=10.29, 1.00 Hz) 5.61 (1 H, s) 4.28 - 4.59 (2 H, m) 3.13 - 3.23 (1 H, m) 1.28 (7 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 497.2 [M + H] + |
| 176 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.35 (br s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.48 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.22 (br s, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.37 (br d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.23 (br d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.10 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 5.82 (br dd, J=10.16, 1.88 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 2 H) 4.21 (br d, J=3.76 Hz, 1 H) 3.00 - 3.06 (m, 2 H) 2.79 (br dd, J=12.80, 7.03 Hz, 1 H) 1.89 - 2.07 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 1 H) 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.18 - 1.35 (m, 8 H) 1.10 (d, J=13.80 Hz, 4 H); HPLC: 96.8%, MS (ESI): 682.3 m/z [M+H]+ |
| 177 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.37 (1 H, s) 8.54 (1 H, d, J=5.77 Hz) 8.48 (1 H, d, J=1.76 Hz) 7.70 - 7.79 (3 H, m) 7.58 - 7.69 (3 H, m) 7.48 (2 H, dtd, J=18.54, 7.42, 7.42, 1.51 Hz) 7.38 (1 H, dd, J=7.53, 1.51 Hz) 6.47 - 6.56 (1 H, m) 6.31 - 6.40 (1 H, m) 5.82 (1 H, dd, J=10.16, 1.88 Hz) 5.52 (1 H, s) 4.33 (2 H, d, J=6.53 Hz) 2.21 (3 H, s) 1.27 (7 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 477.1 [M + H]+ |
| 178 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.32 (1 H, br s) 8.36 - 8.56 (3 H, m) 8.14 (2 H, br s) 7.68 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.61 - 7.65 (2 H, m) 7.52 - 7.60 (2 H, m) 7.40 - 7.51 (2 H, m) 7.30 - 7.39 (2 H, m) 6.94 (2 H, br s) 6.26 - 6.59 (4 H, m) 5.81 (1 H, dd, J=10.16, 1.88 Hz) 4.38 - 4.53 (4 H, m) 2.63 - 2.73 (1 H, m) 2.52 (3 H, br s) 1.18 - 1.30 (6 H, m); LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 590.1 [M + H] + |
| 179 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.37 (1 H, s) 8.54 (1 H, d, J=5.77 Hz) 8.46 (1 H, d, J=1.51 Hz) 7.77 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.54 - 7.75 (5 H, m) 7.43 - 7.53 (2 H, m) 7.33 - 7.40 (1 H, m) 6.45 - 6.56 (1 H, m) 6.29 - 6.39 (1 H, m) 5.81 (1 H, dd, J=10.04, 1.76 Hz) 5.55 (1 H, s) 4.33 (2 H, br d, J=6.02 Hz) 2.95 - 3.06 (1 H, m) 1.73 (1 H, quin, J=6.40 Hz) 1.25 (6 H, d, J=7.03 Hz) 0.86 (4 H, d, J=6.53 Hz); HPLC: 98.32%, MS (ESI): m/z 503.1 [M + H] + |

| | | |
|---|---|---|
| 180 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.30 (6 H, d, J=6.78 Hz) 3.15 (1 H, dt, J=13.74, 7.06 Hz) 4.50 (2 H, br s) 5.79 - 5.83 (1 H, m) 6.12 (1 H, s) 6.31 - 6.37 (1 H, m) 6.46 - 6.55 (1 H, m) 7.37 (1 H, dd, J=7.40, 1.38 Hz) 7.45 - 7.54 (3 H, m) 7.57 - 7.62 (1 H, m) 7.64 (1 H, d, J=7.28 Hz) 7.71 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.99 (1 H, s) 8.42 (1 H, d, J=1.76 Hz) 8.49 (1 H, d, J=5.77 Hz) 10.32 (1 H, s); HPLC: 99.78% MS (ESI): m/z 531.2 [M+H]+ |
| 181 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.37 (2 H, d, J=5.2 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.43 - 7.54 (1 H, m), 7.32-7.43 (2 H, m), 7.22 (1 H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 7.17 (1 H, d, J=4.0 Hz), 5.11 - 5.34 (2 H, m), 4.58 - 4.81 (3 H, m), 4.49 (2 H, br s), 3.61 (2 H, br s), 2.91 - 3.06 (2 H, m), 2.70 - 2.81 (1 H, m), 2.57 - 2.63 (2 H, m), 1.91 - 2.09 (2 H, m), 1.63 - 1.76 (1 H, m), 1.50-1.57 (1 H, m), 1.32 - 1.41 (1 H, m), 1.26 (6 H, d, J=8.0 Hz), 1.07 (6 H, d, J=12.0 Hz); HPLC (254 nm): 98.4%, MS (ESI): m/z 599.3 [M + H]+ |
| 182 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.27 (1 H, br s), 8.62 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 8.38 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 8.25-8.33 (2 H, m), 7.88 (1 H, br s), 7.67 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 7.44 - 7.55 (5 H, m), 7.32 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 6.45 - 6.52 (2 H, m), 6.27-6.35 (1 H, m), 5.75-5.85 (1 H, m), 2.85-2.95 (1 H, m), 4.65-4.76 (2 H, m) 1.33 (6 H, d, J=8.0 Hz); HPLC: 98.8%(254 nm), MS (ESI): m/z 541.3 [M + H]+ |
| 183 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 - 8.72 (2 H, m), 8.39 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.32 (1 H, d, J=1.6 Hz), 7.88 - 7.98 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.58 - 7.64 (1 H, m), 7.29 - 7.57 (6 H, m), 6.42 - 6.58 (1 H, m), 6.28 - 6.39 (1 H, m), 5.81 (1 H, dd, J=12.0, 2.0 Hz), 5.14 (1 H, s), 5.11 - 5.19 (1 H, m), 4.65-4.76 (2 H, m), 3.25 - 3.33 (1 H, m), 2.91 - 2.99 (1 H, m), 1.34 (6 H, d, J=8.0 Hz); HPLC: 97.6%(254 nm), MS (ESI): m/z 541.3 [M + H]+ |
| 184 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.35 (1 H, br s) 9.22 (1 H, br s) 8.45 (1 H, d, J=5.77 Hz) 8.36 (1 H, s) 8.05 (1 H, s) 7.66 (1 H, d, J=6.02 Hz) 7.55 - 7.62 (2 H, m) 7.44 - 7.54 (2 H, m) 7.30 - 7.40 (2 H, m) 6.84 (1 H, dt, J=15.43, 6.46 Hz) 6.45 (1 H, s) 6.41 (1 H, s) 6.38 - 6.47 (1 H, m) 4.65 (2 H, br d, J=14.56 Hz) 3.41 - 3.56 (2 H, m) 3.13 - 3.14 (1 H, m) 3.14 (2 H, s) 3.01 - 3.03 (2 H, m) 2.95 - 3.03 (7 H, m) 1.29 (6 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 97%, MS (ESI): m/z 599.1 [M + H]+ |

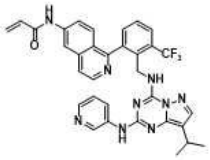
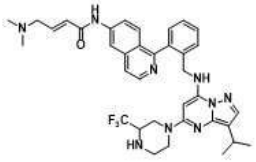
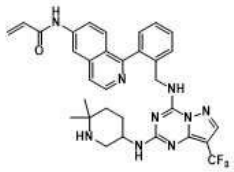
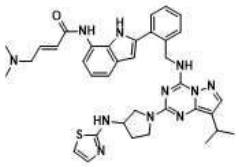
[0195]

[0196]

| | | |
|---|---|---|
| 185 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.51 (1 H, br s), 8.37 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.82 (1 H, s), 7.43 - 7.49 (1 H, m), 7.33 - 7.48 (1 H, m), 7.22 (1 H, br d, J=12.0 Hz), 7.16 (1 H, d, J=4.0 Hz), 6.70-6.85 (1 H, m), 6.12 (1 H, d, J=16.0 Hz), 5.69 (1 H, br d, J=8.0 Hz), 4.90 (1 H, br s), 4.67 (2 H, br s), 4.45-4.55 (2 H, m), 3.61 (2 H, br s), 2.99 (3 H, br d, J=7.28 Hz), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 1.77-1.82 (1 H, m), 1.58-1.68 (1 H, m), 1.42 - 1.54 (2 H, m), 1.12-1.30 (12 H, m); HPLC (254 nm):98.8%, MS (ESI): m/z 581.4 [M + H]+ |
| 186 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.29 (5 H, d, J=6.78 Hz) 2.22 (6 H, s) 2.93 (1 H, br s) 3.30 (2 H, br s) 4.49 (2 H, br s) 6.09 (1 H, s) 6.33 (1 H, br d, J=15.31 Hz) 6.84 (1 H, dt, J=15.37, 5.87 Hz) 7.35 (1 H, d, J=7.28 Hz) 7.44 - 7.54 (3 H, m) 7.54 - 7.59 (1 H, m) 7.64 (1 H, d, J=7.53 Hz) 7.69 (1 H, d, J=5.52 Hz) 7.98 (1 H, s) 8.39 (1 H, s) 8.47 (1 H, d, J=5.52 Hz) 10.24 (1 H, br s); LCMS : 95.92%, MS (ESI): m/z 588.3 [M + H]+ |
| 187 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.50 (1 H, s) 8.48 - 8.68 (2 H, m) 8.40 (2 H, s) 8.21 (1 H, s) 7.82 (1 H, d, J=6.0 Hz) 7.76 (1 H, dd, J=8.8, 2.4 Hz) 7.61 (3 H, t, J=5.2 Hz) 7.54 (1 H, t, J=7.2 Hz) 7.48 (1 H, t, J=7.2 Hz) 7.38 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.82 (1 H, d, J=2.8 Hz) 6.36 (1 H, d, J=3.2 Hz) 5.34 (1 H, t, J=4.4 Hz) 4.49 (2 H, s) 3.54 (1 H, td, J=9.2, 4.0 Hz) 3.43 (2 H, d, J=14.4 Hz) 2.87 - 2.91 (1 H, m) 2.81 (1 H, s) 2.57 (1 H, s) 1.95 - 2.07 (2 H, m) 1.84 (1 H, d, J=12.8 Hz) 1.71 (1 H, s) 1.40 - 1.52 (2 H, m) 1.26 (6 H, s); LCMS: 96.6%, MS (ESI): m/z 672.2 [M + H]+ |
| 188 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (DMSO-d6,400 MHz) δ10.46 (1 H, s) 8.61 (1 H, s) 8.51 (1 H, d, J=6.0 Hz) 8.43 (2 H, d, J=1.6 Hz) 7.75 - 7.87 (2 H, m) 7.62 (2 H, t, J=4.2 Hz) 7.43 - 7.59 (2 H, m) 7.39 (1 H, d, J=6.4 Hz) 6.51 (1 H, d, J=2.4 Hz) 6.14 (1 H, d, J=2.8 Hz) 4.50 (2 H, s) 3.51 - 3.57 (1 H, m) 3.44 (1 H, d, J=10.8 Hz) 3.26 – 3.35 (1 H, m) 3.24 (1 H, d, J=10.8 Hz) 3.17 (1 H, d, J=12.8 Hz) 2.85 - 2.92 (1 H, m) 2.81 (1 H, s) 1.94 - 2.12 (1 H, m) 1.84 (1 H, d, J=13.2 Hz) 1.69 (1 H, d, J=10.8 Hz) 1.33 - 1.51 (1 H, m) 1.26 (1 H, s) 1.21 (6 H, d, J=7.2 Hz); LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 626.3 [M + H]+ |
| 189 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.95 (1 H, br s) 9.02 (1 H, br d, J=5.52 Hz) 8.90 (1 H, d, J=2.26 Hz) 8.46 (1 H, d, J=5.77 Hz) 8.39 (1 H, d, J=1.76 Hz) 8.27 (1 H, br s) 8.11 - 8.19 (2 H, m) 7.71 - 7.79 (2 H, m) 7.66 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.60 (2 H, d, J=8.78 Hz) 7.43 - 7.54 (2 H, m) 7.36 (1 H, dd, J=7.40, 1.38 Hz) 7.22 (1 H, dd, J=8.41, 4.64 Hz) 5.88 (1 H, s) 5.57 (1 H, s) 4.57 (2 H, br d, J=5.02 Hz) 2.99 (1 H, dt, J=13.87, 7.00 Hz) 2.01 (3 H, s) 1.29 (6 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 99%, MS (ESI): m/z 570.3 [M + H]+ |

| | | |
|---|---|---|
| 190 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ9.97 (1 H, s) 8.48 (2 H, d, J=5.6 Hz) 8.41 (1 H, s) 8.00 (1 H, s) 7.69 - 7.76 (2 H, m) 7.64 (1 H, d, J=7.2 Hz) 7.44 - 7.54 (3 H, m) 7.34 - 7.38 (1 H, m) 6.14 (1 H, s) 5.89 (1 H, s) 5.57 (1 H, s) 4.49 (2 H, s) 3.04 – 3.08 (1 H, m) 2.01 (3 H, s) 1.30 (6 H, d, J=7.2 Hz); LCMS: 97.9%, MS (ESI): m/z 545.2 [M + H]+ |
| 191 |  | White solid; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.38 (1 H, br s) 8.50 (1 H, d, J=5.52 Hz) 8.40 (1 H, s) 7.93 (1 H, br s) 7.72 - 7.80 (2 H, m) 7.54 - 7.65 (3 H, m) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, J=7.28 Hz) 6.49 (1 H, d, J=2.51 Hz) 6.11 (1 H, d, J=2.51 Hz) 5.91 (1 H, br s) 4.45 (2 H, br s) 3.55 (1 H, br s) 3.24 (3 H, s) 3.08 (1 H, br s) 2.88 (1 H, quin, J=6.96 Hz) 1.83 - 2.01 (4 H, m) 1.25 (2 H, br d, J=7.03 Hz) 1.21 (6 H, d, J=6.78 Hz) 1.13 - 1.18 (2 H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 625.1 [M + H]+ |
| 192 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (1 H, br s), 8.47 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.42 (1 H, s), 8.15 (1 H, br s), 7.71 (1 H, d, J=5.6 Hz), 7.52 - 7.67 (3 H, m), 7.40-7.51 (2 H, m), 7.32 - 7.37 (1 H, m), 6.45 - 6.59 (1 H, m), 6.26 - 6.42 (1 H, m), 5.76 - 5.88 (1 H, m), 4.46 (2 H, br s), 3.44 - 3.61 (4 H, m), 3.13 - 3.20 (2 H, m), 2.85-2.95 (1 H, m), 2.53 - 2.59 (4 H, m) 1.16 - 1.30 (6 H, m); HPLC (254 nm):97.9%, MS (ESI): m/z 630.1 [M + H]+ |
| 193 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (1 H, br s), 8.40 - 8.55 (2 H, m), 8.11 (1 H, br s), 7.70 (1 H, d, J=4.8 Hz), 7.41 - 7.64 (5 H, m), 7.31 - 7.37 (1 H, m), 6.46 - 6.61 (1 H, m), 6.26 - 6.39 (1 H, m), 5.82 (1 H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 4.48 (2 H, br s), 4.22 - 4.35 (1 H, m), 3.96 (1 H, d, J=12.0 Hz), 3.22-3.35 (1 H, m), 2.83 - 2.96 (2 H, m), 2.53 - 2.73 (3 H, m), 1.23 (6 H, d, J=8.0 Hz); HPLC (254 nm):98.2%, MS (ESI): m/z 616.3 [M + H]+ |
| 194 |  | Yellow solid; $^1$H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.34 (1 H, s) 8.40 - 8.49 (2 H, m) 8.36 (1 H, d, J=4.52 Hz) 8.14 (1 H, br s) 7.67 (1 H, d, J=5.77 Hz) 7.59 - 7.63 (1 H, m) 7.53 - 7.57 (1 H, m) 7.42 - 7.53 (3 H, m) 7.35 (1 H, d, J=6.27 Hz) 7.19 (1 H, dd, J=7.53, 4.77 Hz) 6.46 - 6.55 (1 H, m) 6.30 - 6.37 (1 H, m) 5.81 (1 H, dd, J=10.29, 1.51 Hz) 4.71 (2 H, s) 4.52 (2 H, s) 3.89 (2 H, t, J=5.90 Hz) 2.94 (1 H, dt, J=13.68, 6.71 Hz) 2.86 (2 H, t, J=5.77 Hz) 1.25 (6 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 596.4 [M + H]+ |

[0197]

| | | |
|---|---|---|
| 195 |  | White powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (1 H, s) 8.95 (1 H, s) 8.88 (1 H, d, J=2.0 Hz) 8.29 (1 H, d, J=5.6 Hz) 8.25 (1 H, s) 8.06 - 8.18 (2 H, m) 7.97 (1 H, d, J=7.6 Hz) 7.83 (1 H, s) 7.70 - 7.76 (1 H, m) 7.63 - 7.68 (1 H, m) 7.58 (1 H, s) 7.45 - 7.55 (3 H, m) 7.24 (1 H, dd, J=8.0, 4.4 Hz) 7.21 - 7.28 (1 H, m) 6.42 - 6.53 (1 H, m) 6.25 - 6.36 (1 H, m) 5.79 (1 H, dd, J=10.4, 1.6 Hz) 5.24 (1 H, d, J=14.0 Hz) 4.26 (1 H, d, J=14.4 Hz) 2.90 (1 H, m) 1.24 (6 H, d, J=6.8 Hz); HPLC (254 nm): 98.2%, MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$ |
| 196 |  | Yellow powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.46 (1 H, br s) 8.39 - 8.51 (2 H, m) 7.66 - 7.78 (2 H, m) 7.58 - 7.64 (2 H, m) 7.40 - 7.56 (4 H, m) 7.32 - 7.37 (1 H, m) 6.84 (1 H, dt, J=15.43, 5.96 Hz) 6.40 (1 H, br d, J=15.56 Hz) 5.34 (1 H, s) 4.26 - 4.34 (3 H, m) 3.76 (1 H, br d, J=12.30 Hz) 3.27 - 3.39 (4 H, m) 2.92 - 3.05 (2 H, m) 2.66 - 2.73 (2 H, m) 2.23 (6 H, s) 1.91 - 2.09 (1 H, m) 1.25 (6 H, d, J=6.78 Hz); LCMS: 98.05 %, MS (ESI): m/z 672.3 $[M+H]^+$ |
| 197 |  | Off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.32 (1 H, br s) 8.47 (1 H, br d, J=5.77 Hz) 8.41 (1 H, s) 7.92 - 8.05 (1 H, m) 7.62 - 7.77 (2 H, m) 7.58 (1 H, br d, J=7.78 Hz) 7.41 - 7.54 (2 H, m) 7.35 (1 H, br d, J=7.03 Hz) 6.50 (1 H, br dd, J=16.94, 10.16 Hz) 6.33 (1 H, br dd, J=17.07, 1.76 Hz) 5.75 - 5.86 (1 H, m) 4.50 (2 H, br s) 3.19 (3 H, br s) 3.04 (3 H, br s) 2.45 (2 H, br s) 1.94 - 2.10 (2 H, m) 1.49 (2 H, br s) 1.29 - 1.36 (1 H, m) 1.26 (3 H, s) 1.08 (3 H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 616.4 $[M+H]^+$ |
| 198 |  | Off-white powder; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.50 (br s, 1 H) 10.43 (br s, 1 H) 8.53 (br s, 1 H) 7.75 (br d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 7.37 (m, 3 H) 7.13 (br d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.01 (br t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 2 H) 6.71 (br d, J=3.26 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 4.96 (br d, J=6.53 Hz, 2 H) 4.25 (br s, 1 H) 3.95 (br d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.66 (br s, 1 H) 3.45 - 3.51 (m, 1 H) 3.40 (m, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 2.82 (s, 6 H) 2.13 (m, 1 H) 1.89 (m, 1 H) 1.25 (d, J=7.03 Hz, 6 H); HPLC: 96.6%, MS (ESI): 698.4 m/z $[M+Na]^+$ |

[0198]

[0199] 이 특허 출원은 CDK7 억제제와 다른 항암 치료요법, 특히 다른 항암제의 병용으로 달성된 유용성과 뛰어난 활동을 제시한다. CDK7 억제제가 세포 주기를 정지시키고 복제 스트레스와 게놈 불안정성을 유도하는 효과를 고려할 때, CDK7 억제제와 다른 항암 치료제의 병용은 암 치료에 대한 새로운 접근 방식으로서 항종양 효능을 개선한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0200] 또한, 도면을 참조한다. 도면에서:

**도 1A, 1B 및 1C는** CDK7 억제제가 RENCA 세포에 미치는 효과를 보여준다.

**도 1A는** CDK7 억제제의 존재 하에 RENCA 세포 생존력을 조사한 결과를 보여준다.

**도 1B는** CDK7 억제제에 의한 CDK7 결합 분석 결과를 보여준다.

**도 1C는** RENCA 세포에서 CDK7 억제제 처리에 의해 인산화된 H2AX의 웨스턴 블롯 결과를 보여준다.

**도 2 A 및 2B는** RENCA 동종 마우스 종양 모델에서 CDK7 억제제와 항 PD-1 항체의 병용 치료 효과를 보여준다.

**도 2A는** 각 치료군의 RENCA 세포 종양 성장을 MEAN ± SEM으로 보여준다.

**도 2B는** 21일차의 종양 부피 데이터를 보여준다.

**도 3A 및 3B는** OVCAR3 고등급 장액성(漿液性) 난소암 세포주에서 유래한 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 올라파닙의 병용 치료 효과를 보여준다.

**도 3A는** 각 치료군의 OVCAR3 세포 종양 성장을 MEAN ± SEM으로 보여준다.

**도 3B는** 27일차의 종양 크기 데이터를 보여준다.

**도 4A** 및 **4B는** DU145 거세 저항성 전립선암 세포주에서 유래한 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 도세탁셀의 병용 치료 효과를 보여준다.

**도 4A는** 각 치료군의 DU145 세포 종양 성장을 MEAN ± SEM으로 보여준다.

**도 4B는** 26일차의 종양 크기 데이터를 보여준다.

**도 5A** 및 **5B는** MCF7 유방암 세포주에서 유래한 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 풀베스트란트의 병용 치료 효과를 보여준다.

**도 5A는** 각 치료군의 MCF7 세포 종양 성장을 MEAN ± SEM으로 보여준다.

**도 5B는** 28일차의 종양 부피 데이터를 보여준다.

**도 6은** 화합물 47과 시스플라틴의 병용으로 처리한 g-H2AX 양성 OVCAR3 세포의 평균 백분율을 보여준다.

**도 7은** 화합물 47과 X선 방사선의 병용으로 처리한 PC3 세포의 g-H2AX(도 7A~7C) 또는 53BP1(도 7D~7F)의 평균 과립 수를 보여준다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0201] **실시예 1. RENCA세포에 대한 CDK7 억제제의 효과**

[0202] **세포 생존력 분석**

[0203] RENCA 신장선암은 72시간 동안 다양한 농도의 화합물 47로 처리했다. 세포 생존율은 CellTiter-Glo 분석 시스템(Promega)을 사용하여 측정했다. 발광 단위는 처리하지 않은 세포의 발광 단위에 정규화하여 세포 생존율의 백분율로 표시했다. $IC_{50}$ 은 GraphPad Prism에서 생성한 용량-반응 곡선을 사용하여 계산했다. **도 1A는** 화합물 47이 RENCA 세포 생존율에 미치는 영향을 보여준다. RENCA 세포의 성장은 $IC_{50}$ 이 20 nM인 용량 의존적 방식으로 화합물 47에 의해 억제되었다.

[0204] **타겟 점유율 분석**

[0205] RENCA 세포를 다양한 농도의 화합물 47로 4시간 동안 처리했다. 세포를 얼음처럼 차가운 PBS로 두 번 세척한 다음 얼음처럼 차가운 용해 완충액(0.025M Tris, 0.15M NaCl, 0.001M EDTA, 1% NP-40, 5% 글리세롤, pH 7.4)과 프로테아제 및 포스파타제 칵테일(Sigma-Aldrich)로 용해했다. 용해된 세포를 12,000rpm에서 4℃에서 10분간 원심분리한 다음 상층액을 수집했다. 단백질 농도는 BCA 단백질 정량 키트(Thermo Fisher Scientific, #23227)를 사용하여 결정했다. 단백질의 동일한 양을 1μM의 비오틴화된 화합물 3(바이오-화합물 3; 화합물 47의 비오틴화된 유사체)과 함께 4℃에서 밤새 배양한 다음 스트렙타비딘-아가로스 비드로 면역침전시켰다. 풀다운된 단백질을 용출하여 SDS-PAGE에 적재하고 PVDF 멤브레인(MilliporeSigma)으로 옮긴 다음 항-CDK7 항체로 처리했다. CDK7 단백질은 HRP-접합된 2차 항체로 검출했다. 이미지는 ImageQuantTM LAS4000으로 얻었다. **도 1B는** RENCA 세포에서 용량 의존적 방식으로 화합물 47이 CDK7을 점유하는 것을 보여준다.

[0206] **웨스턴 블롯 분석**

[0207] RENA 세포는 37℃, 5% $CO_2$ 에서 48시간 동안 다양한 농도의 화합물 47로 처리했다. 세포를 얼음처럼 차가운 PBS로 두 번 세척하고 용해 완충액을 첨가했다. 세포를 수집하여 얼음 위에 30분 동안 두었다. 용해된 세포를 4℃에서 12,000rpm으로 10분 동안 원심분리한 다음 상층액을 수집했다. 단백질 농도는 BCA 단백질 정량화 키트를 사용하여 정량화했다. 동일한 양의 단백질을 SDS-PAGE로 분획하고 PVDF 멤브레인으로 옮긴 다음 항-포스포-H2AX(Ser139) 항체로 처리했다. H2AX 단백질의 인산화된 형태는 HRP-접합 2차 항체로 검출했고 신호는 Super Signal Western blot 증강제로 얻었다. 이미지는 ImageQuantTM LAS 4000으로 획득했다. **도 1C는** DNA 이중 가닥 절단에 대한 초기 세포 반응의 마커인 히스톤 변형 H2AX의 인산화 형태에 대한 화합물 47의 효과를 보여준다. 화합물 47은 용량 의존적 방식으로 세린-139 잔기에서 H2AX의 인산화를 유도하여 화합물 47이 상동 재조합 복구 및 DNA 불일치 복구 경로를 방지하여 RENCA 세포에서 DAN 이중 가닥 절단을 유도한다는 것을 시사한다.

[0208] **실시예 2. RENCA 동종 신장 종양 마우스 모델에서 CDK7 억제제와 항-PD1의 병용 효과**

[0209] RENCA 세포($1\times10^5$) 를 BALB/c 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양을 가진 마우스를 무작위로 분류한 다음, 평균 종양 부피가 31 $mm^3$에 도달하면 화합물 47(10mg/kg, 매일 복강내), 항-PD-1 항체(10mg/kg, 주 2회

복강내, 클론: RMP1-14, Bio X Cell) 또는 화합물 47과 항-PD-1 항체 둘 다로 처리했다(군당 N=7 또는 8). 대조군 마우스는 운반체와 랫트 IgG2a 동형 대조군 항체(클론: 2A3, Bio X Cell)로 처리했다. 종양 부피와 체중은 주 2회 측정했다. **도 2A는** 각 치료군의 RENCA 종양 세포 성장을 보여준다. 화합물 47 처리는 50.2%의 종양 성장 억제(TGI)를 유도했고 항-PD-1 처리군은 13.2%의 TGI를 보였다. 그러나 화합물 47과 항-PD-1 항체의 병용은 TGI(66%)를 개선했다. **도 2B는** 21일차의 종양 부피를 보여준다. 21일차에 화합물 47과 항-PD-1 항체의 병용을 가진 그룹에서 종양 부피가 상당히 감소했다.

[0210] **실시예 3. OVCAR3 고등급 장액성 (serous) 난소암 세포주 유래 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 올라파립의 병용 효과**

[0211] OVCAR3 세포($1\times10^7$)를 마트리겔(50:50)과 혼합하여 암컷 BALB/c 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양을 가진 마우스를 무작위로 나누어 평균 종양 부피가 173 $mm^3$ 에 도달하면 화합물 47(3 mg/kg, 매일 복강내), 올라파립(100 mg/kg, 매일 경구) 또는 화합물 47과 올라파립을 모두 투여했다(군당 N=8). 종양 부피와 체중은 주 2회 측정했다. **도 3A는** 각 치료군의 OVCAR3 종양 세포 성장을 보여준다. 화합물 47 처리는 36% TGI를 유도했고 올라파립 처리군은 38% TGI를 보였다. 그러나 화합물 47과 올라파립을 병용한 경우 TGI(65%)가 개선되었다. **도 3B는** 27일차의 종양 부피를 보여준다. 27일차에 화합물 47과 올라파립의 병용 치료는 올라파립 단독 그룹이나 화합물 47 단독 그룹에 비해 종양 부피를 상당히 감소시켰다.

[0212] **실시예 4. DU145 거세저항성 전립선암 세포주 유래 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 도세탁셀의 병용 효과**

[0213] DU145 세포($1\times10^7$)를 마트리겔(50:50)과 혼합하여 수컷 BALB/c 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양을 가진 마우스를 무작위로 분류한 다음 평균 종양 부피가 154 $mm^3$ 에 도달하면 화합물 47(3 mg/kg, 매일 복강내), 도세탁셀(15 mg/kg, 주 1회 복강내) 또는 화합물 47과 도세탁셀을 모두 처리했다(군당 N = 8). 종양 부피와 체중은 주 2회 측정했다. **도 4A는** 각 처리군의 DU145 종양 세포 성장을 보여준다. 화합물 47 처리군은 61% TGI를 유도했고 도세탁셀 처리군은 25% TGI를 보였다. 그러나 화합물 47과 도세탁셀을 병용한 경우 TGI(81%)가 개선되었다. **도 4B는** 26일차의 종양 부피 측정 결과를 보여준다. 26일차에 화합물 47과 도세탁셀 병용군에서 도세탁셀 단독군에 비해 종양 크기가 상당히 감소했다.

[0214] **실시예 5. MCF7 인간 유방선암 이종이식 모델에서 CDK7 억제제와 풀베스트란트의 병용 효과**

[0215] MCF7 세포($1\times10^7$)를 마트리겔(50:50)과 혼합하여 암컷 BALB/c 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양을 가진 마우스를 무작위로 나누어 평균 종양 부피가 117 $mm^3$ 에 도달하면 화합물 47(3 mg/kg, 매일 복강내), 풀베스트란트(2.5 mg/용량, 매일 피하) 또는 화합물 47과 풀베스트란트를 모두 투여했다(군당 N = 8). 종양 부피와 체중은 주 2회 측정했다. **도 5A는** 각 치료군의 MCF7 종양 세포 성장을 보여준다. 화합물 47 처리군과 풀베스트란트 처리군은 모두 각각 81% TGI를 보였다. 그러나 화합물 47과 풀베스트란트를 병용한 경우 TGI(101%)가 개선되었다. **도 5B는** 28일차의 종양 크기를 보여준다. 28일차에, 화합물 47과 풀베스트란트의 병용군의 종양 부피는 화합물 47 단독군 또는 풀베스트란트 치료군에 비해 감소했다.

[0216] **실시예 6. OVCAR3 인간 고농도 장액성(serous) 난소암 세포주에서 CDK7 억제제와 시스플라틴의 병용 효과.**

[0217] OVCAR3 세포를 DMSO 또는 100 nM의 시스플라틴으로 24시간 동안 처리했다. 그런 다음 세포를 배양 배지로 세척하고 다양한 농도의 Compound 47로 처리했다. 시스플라틴 세척 후 24, 48 및 72시간 후에 세포를 수집한 다음 4′,6-다이아미디노-2-페닐인돌(DAPI) 및 항-포스포-히스톤 H2AX(Ser129)로 염색했다. 핵 내부의 g-H2AX 초점은 Alexa-568 염색으로 확인했다. g-H2AX 초점의 형광 이미지는 공초점 이미징 시스템인 CQ1(x40 대물렌즈)을 사용하여 캡처했다. 도 6은 g-H2AX 양성 세포의 평균 백분율 ± SD를 보여주며, 화합물 47이 시간 및 용량 의존적 방식으로 g-H2AX 초점의 백분율을 증가시킨 것이 분명해져서 화합물 47이 시스플라틴 처리로 유도된 DNA 손상을 견뎌낸다는 것을 나타낸다.

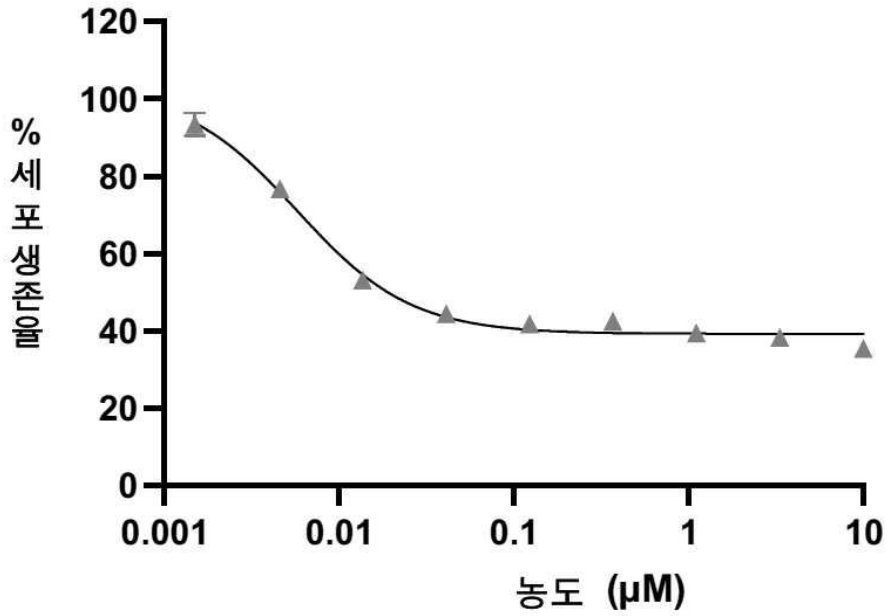
[0218] **실시예 7. PC3 인간 거세 저항성 전립선 암 세포주에서 CDK7 억제제와 X선 조사의 병용 효과.**

[0219] PC3 세포는 DMSO 또는 다양한 농도의 화합물 47로 1시간 동안 처리했다. 그런 다음 Faxitron Specimen Radiography System(8Gy, 4Gy 및 2Gy 조사, 각각 도 7A~7C 및 7D~7F)을 사용하여 세포에 225KV, 17.7mA의 X선을 5분간 조사했다. 세포는 X선 조사 후 1시간, 4시간, 6시간, 24시간 및 48시간에 수집하여 HOECHST 및 항인산화 히스톤 H2AX(Ser129) 또는 53BP1로 염색했다. 핵 내부의 g-H2AX 또는 53BP1 초점은 Alexa Flour488로 식별

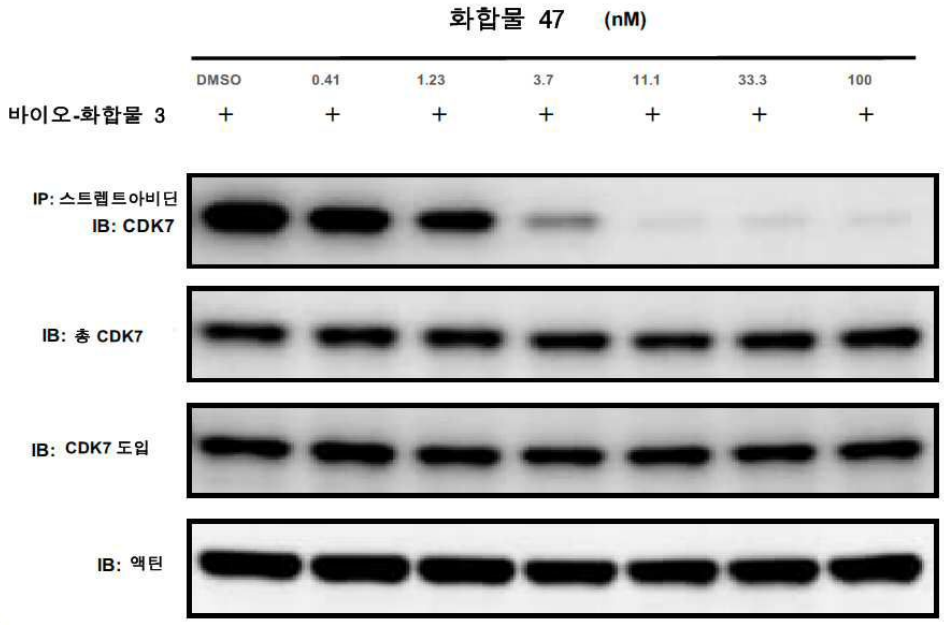
했다. 초점의 형광 이미지는 Opera Phenix 3 고함량 스크리닝 시스템(x40 대물렌즈)을 사용하여 얻었고 g-H2AX의 평균 과립 수 ± SD (도 7A~7C) 또는 53BP1(도 7D~7F)의 세포당 농도는 MetaXpress 소프트웨어를 사용하여 결정되었다. 도 7A~7F에 표시된 대로, 화합물 47은 방사선 조사량 또는 화합물 농도에 따라 달라지는 방식으로 X선 조사 24시간 후에 상당한 DNA 손상 유지 효과를 보였다.

## 도면

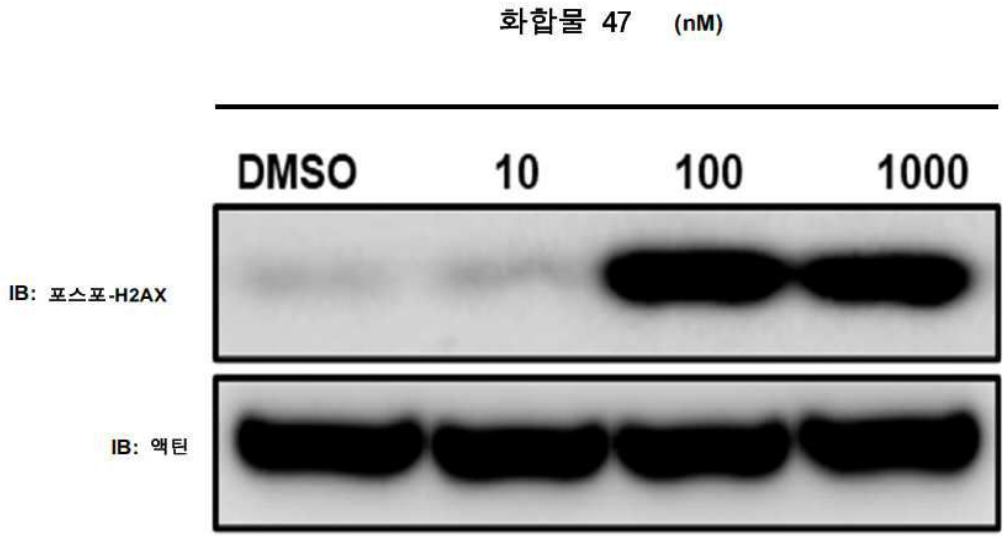
### 도면1a



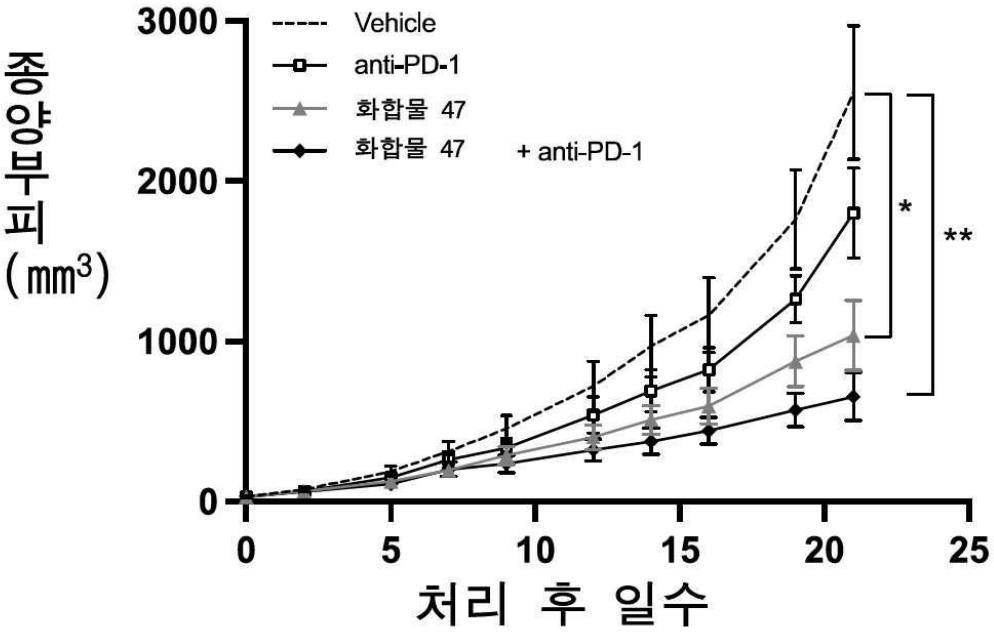

### 도면1b



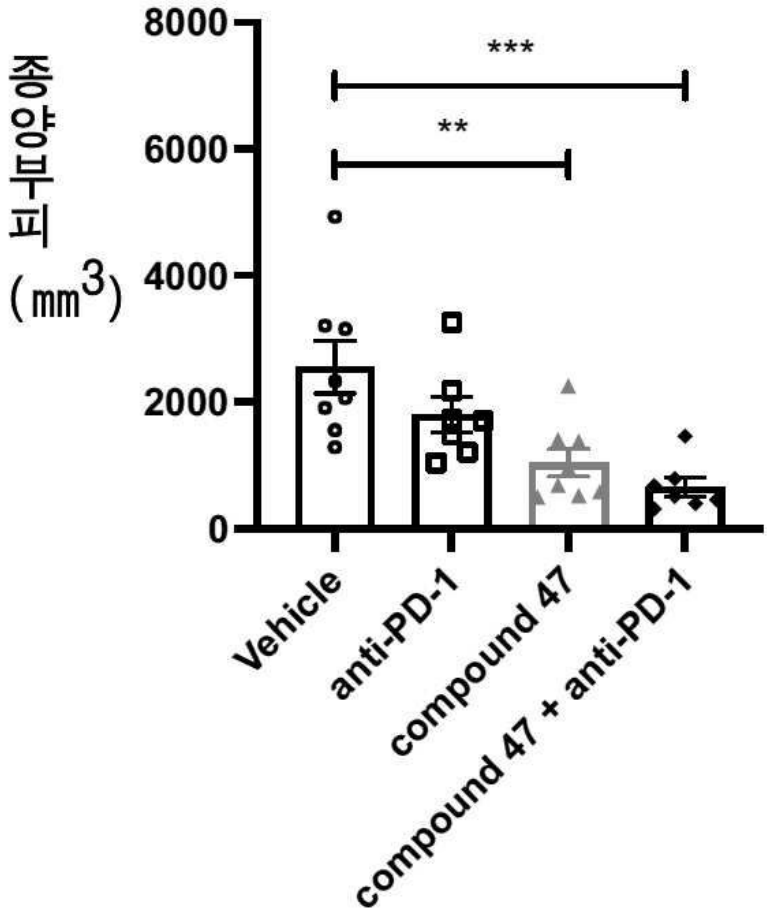
도면1c


화합물 47 (nM)
DMSO
10
100
1000
IB: 포스포-H2AX
IB: 액틴

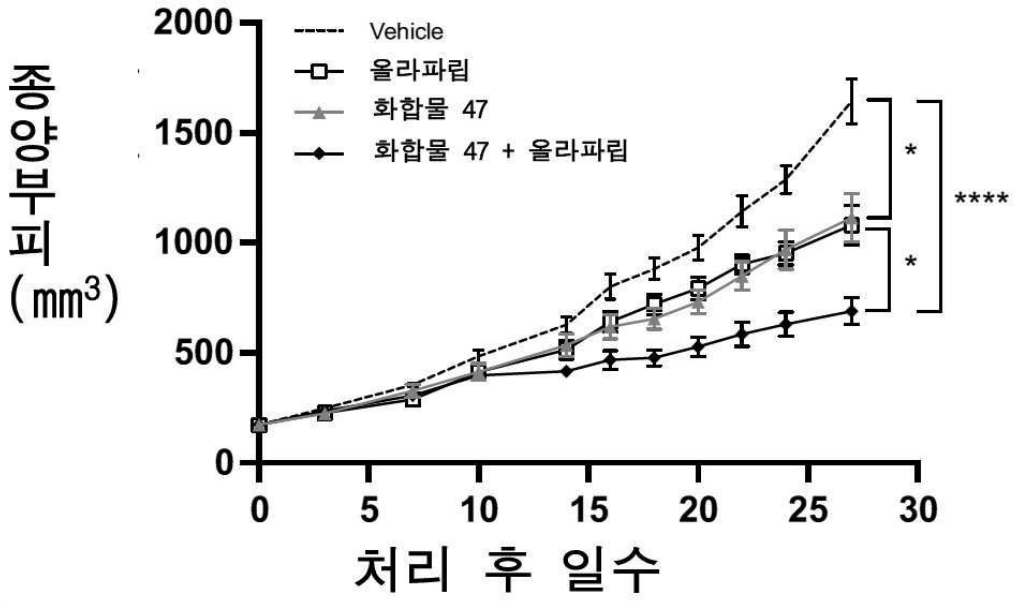
도면2a


종양부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
Vehicle
anti-PD-1
화합물 47
화합물 47 + anti-PD-1
*
**
0
5
10
15
20
25
처리 후 일수

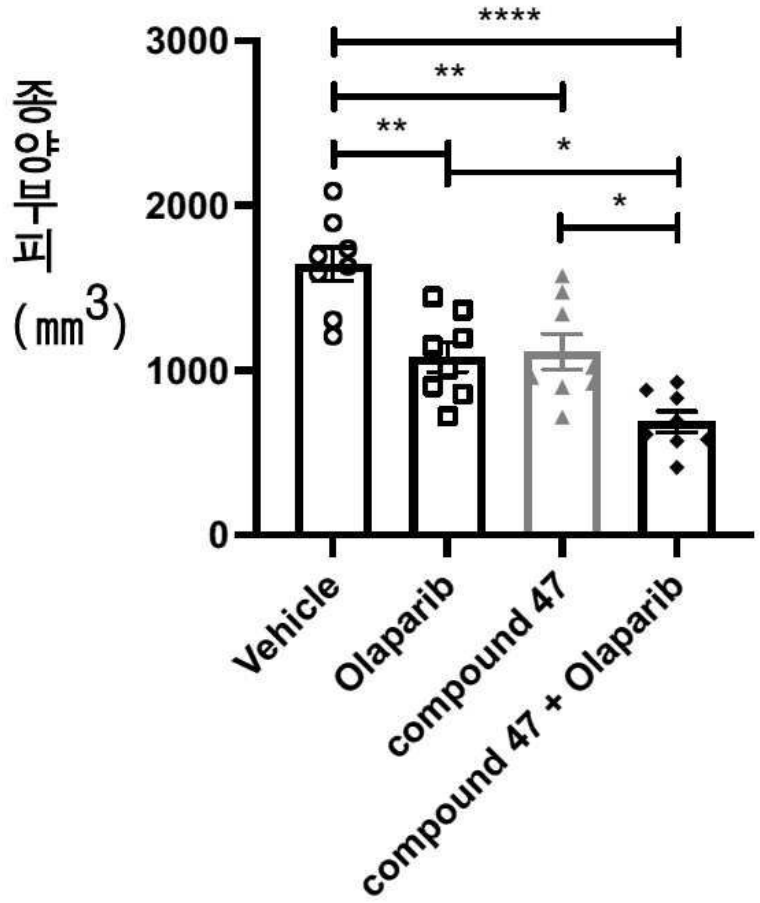
도면2b


종양부피 (mm3)
8000
6000
4000
2000
0
***
**
Vehicle
anti-PD-1
compound 47
compound 47 + anti-PD-1

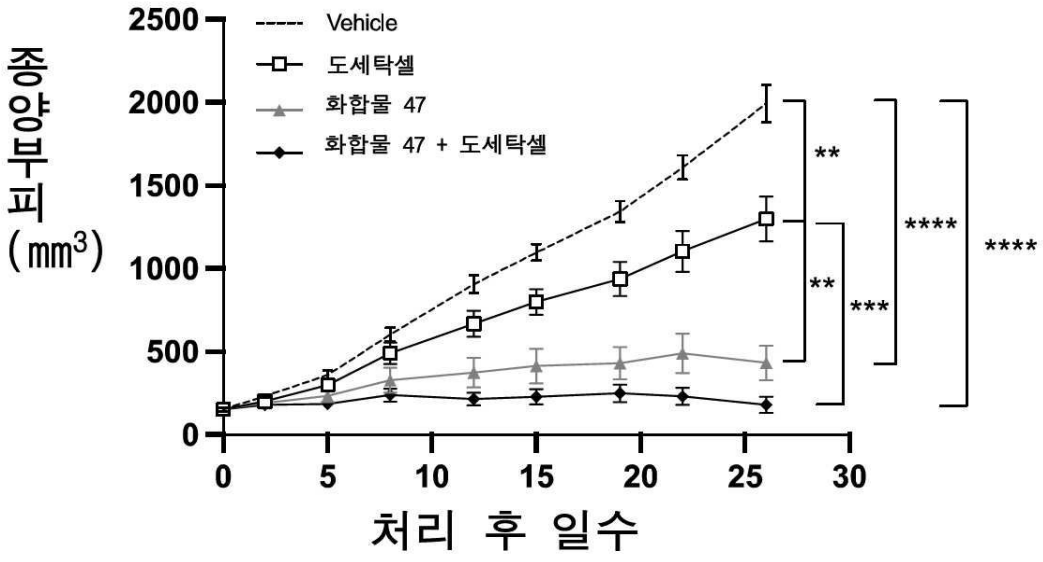
도면3a


종양부피 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
Vehicle
올라파립
화합물 47
화합물 47 + 올라파립
*
*
****
0
5
10
15
20
25
30
처리 후 일수

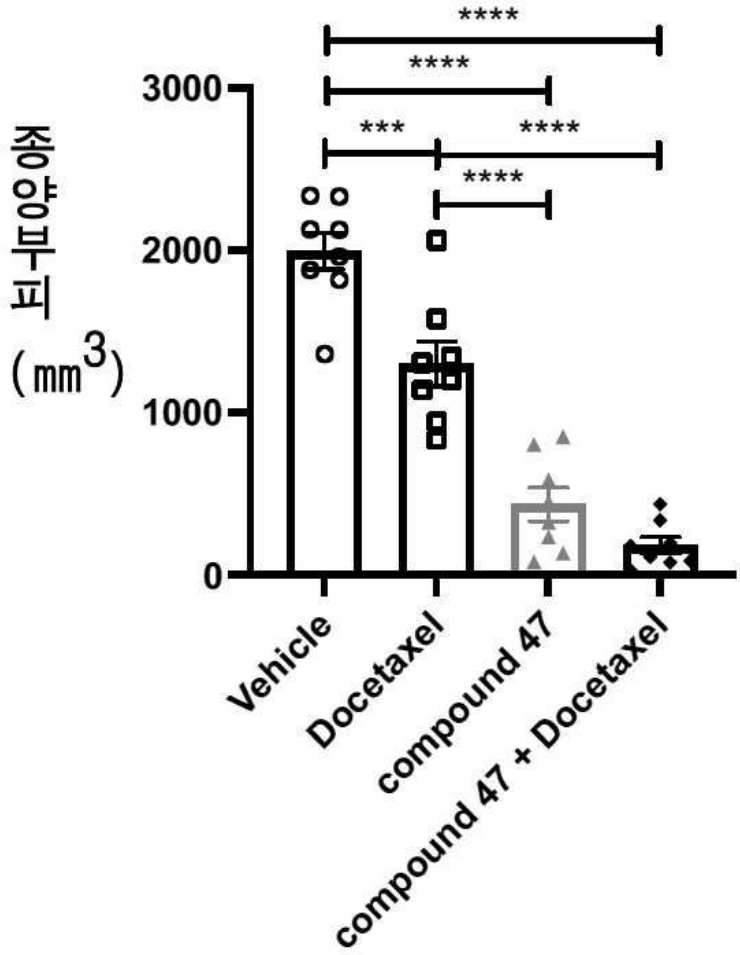
도면3b


종양부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
****
**
**
*
*
Vehicle
Olaparib
compound 47
compound 47 + Olaparib

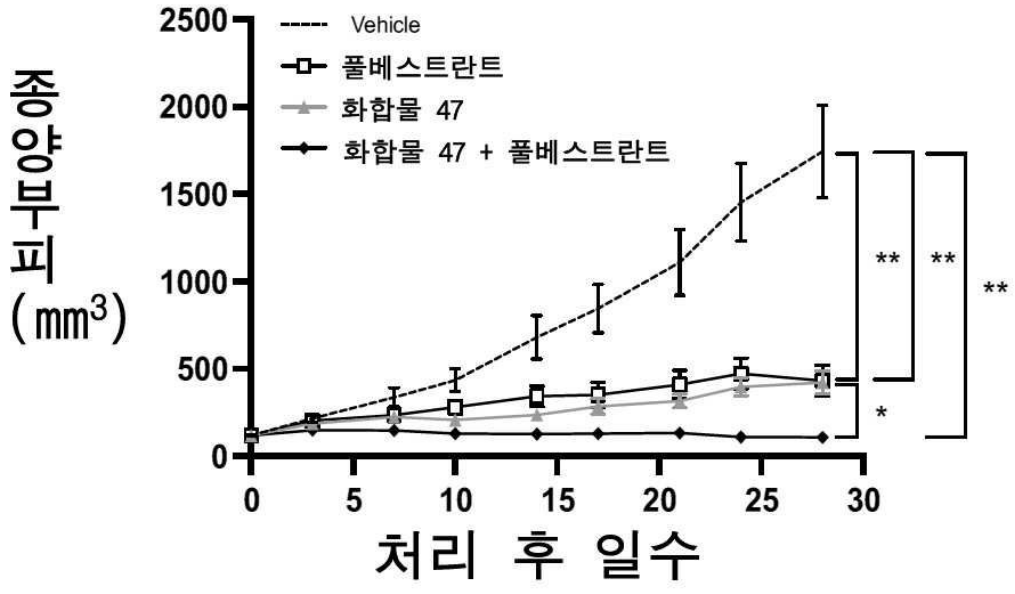
도면4a


종양부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
Vehicle
도세탁셀
화합물 47
화합물 47 + 도세탁셀
**
**
***
****
****
0
5
10
15
20
25
30
처리 후 일수

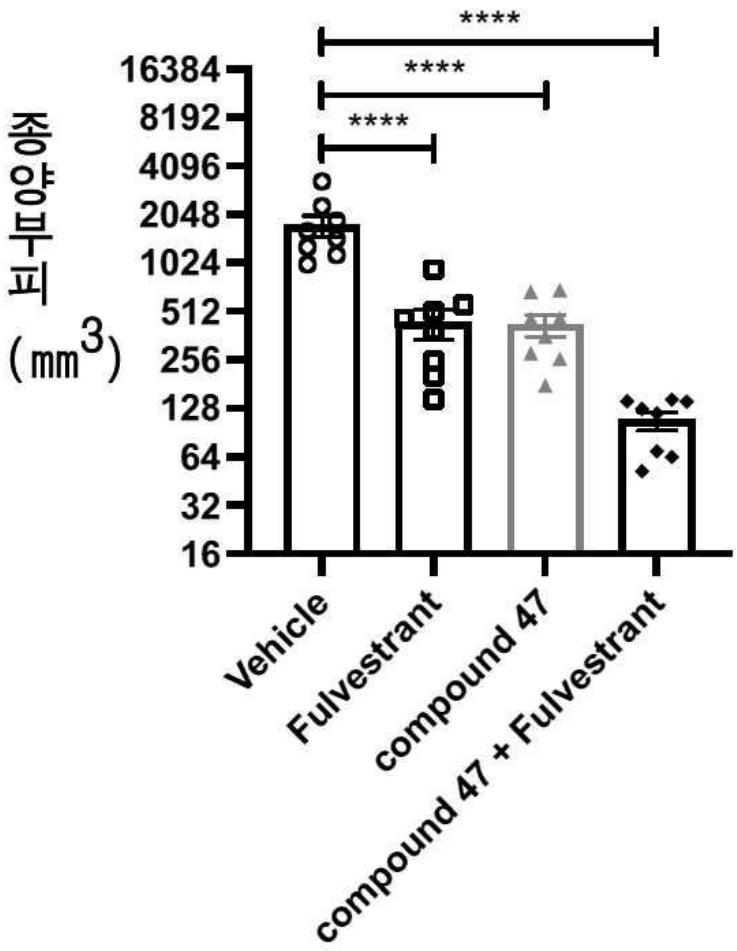
도면4b


****
****
***
****
****
3000
2000
1000
0
종양부피
(mm3)
Vehicle
Docetaxel
compound 47
compound 47 + Docetaxel

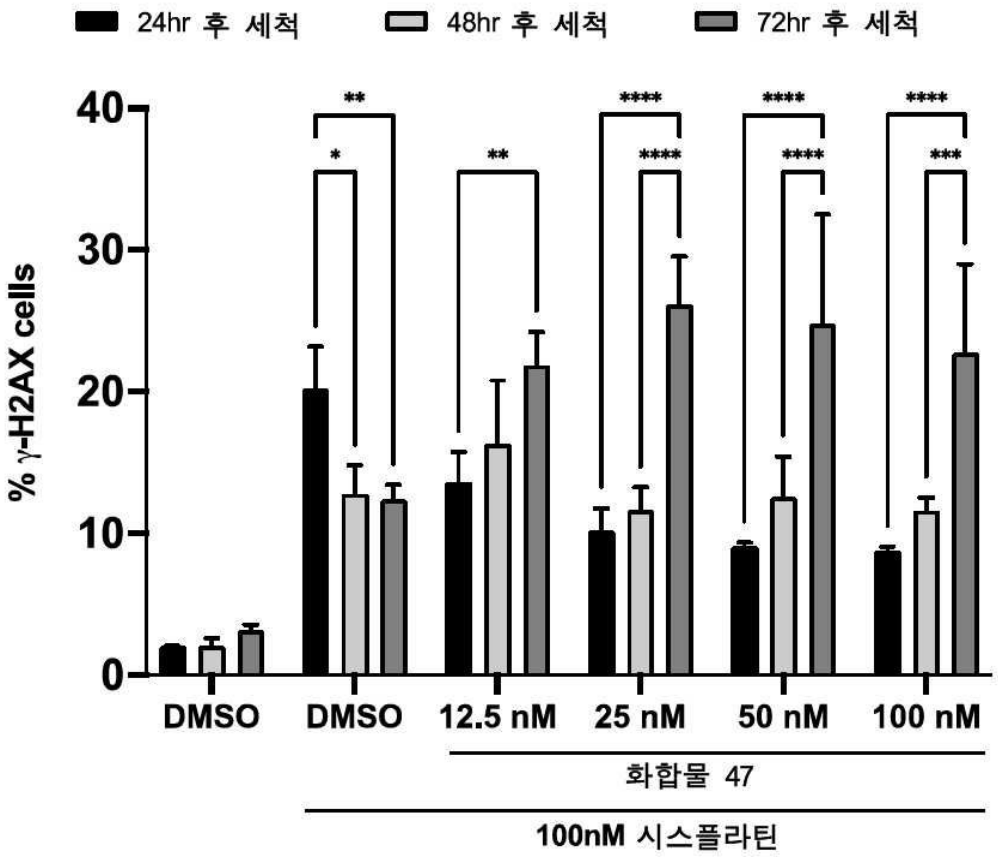
도면5a


Vehicle
풀베스트란트
화합물 47
화합물 47 + 풀베스트란트
2500
2000
1500
1000
500
0
종양부피
(mm3)
**
**
**
*
0
5
10
15
20
25
30
처리 후 일수

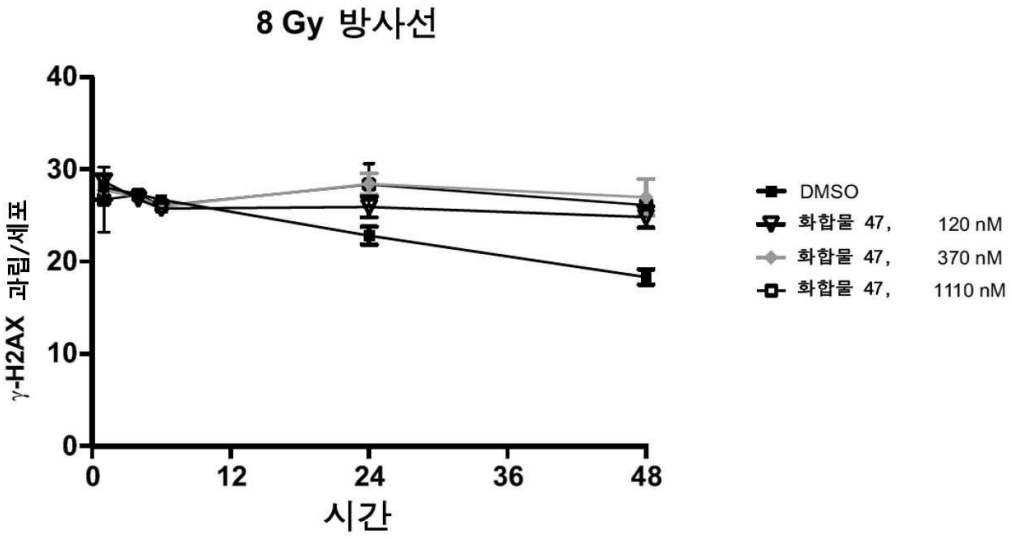
도면5b


****
****
****
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
종양부피
(mm3)
Vehicle
Fulvestrant
compound 47
compound 47 + Fulvestrant

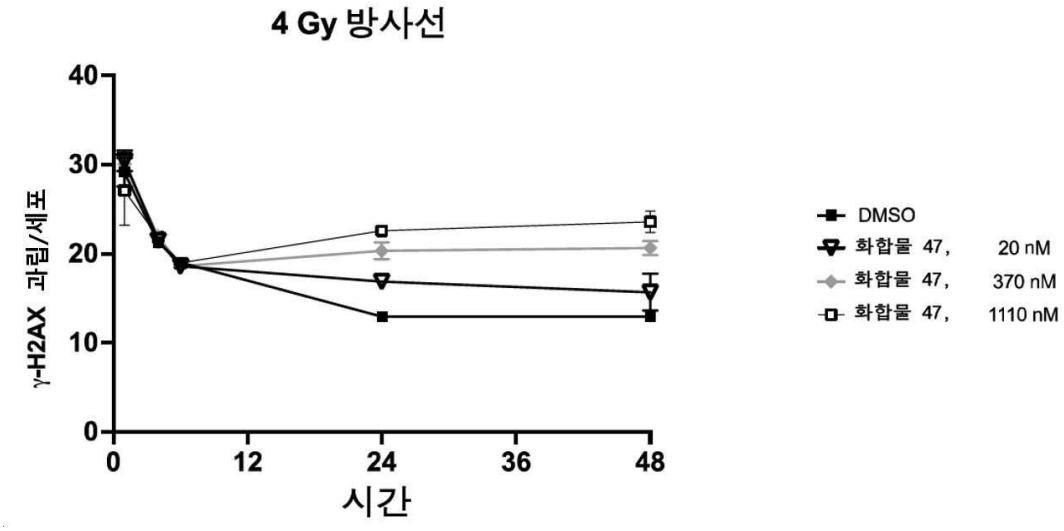
도면6


24hr 후 세척
48hr 후 세척
72hr 후 세척
% γ-H2AX cells
40
30
20
10
0
**
*
**
****
****
****
****
****
***
DMSO
DMSO
12.5 nM
25 nM
50 nM
100 nM
화합물 47
100nM 시스플라틴

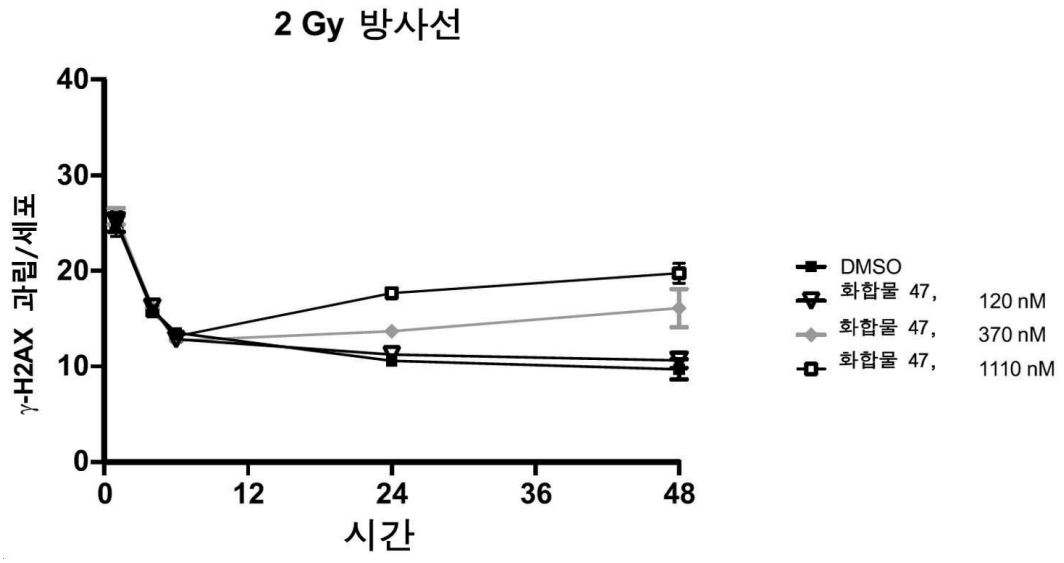
도면7a


8 Gy 방사선
γ-H2AX 과립/세포
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 120 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM

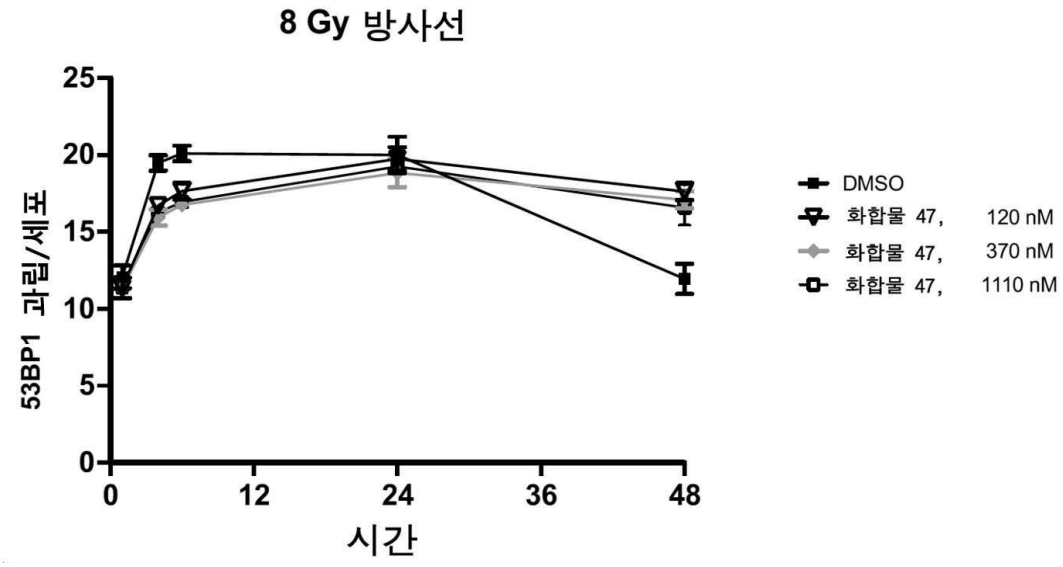
도면7b


4 Gy 방사선
γ-H2AX 과립/세포
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 20 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM

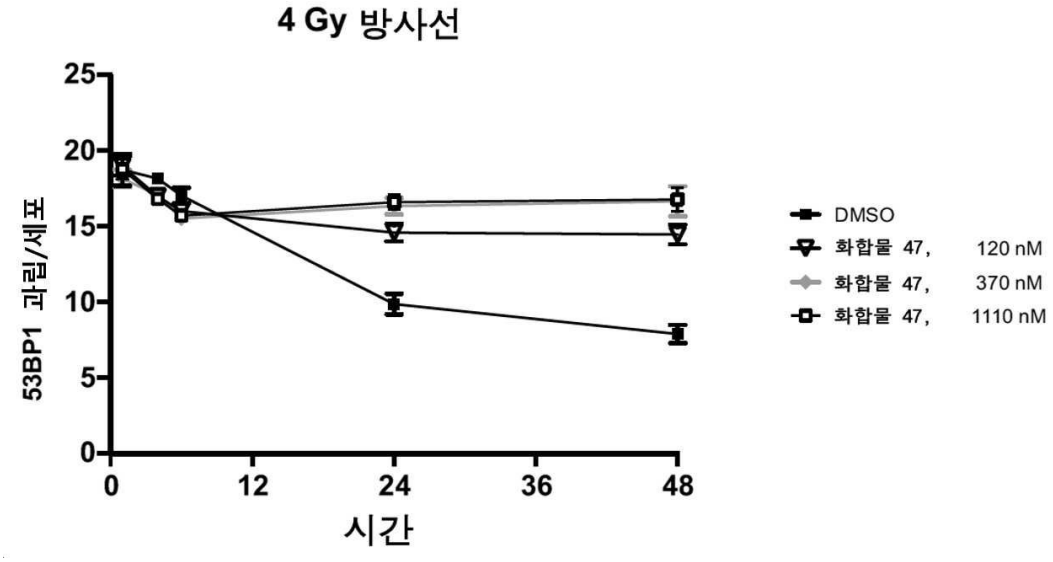
도면7c


2 Gy 방사선
γ-H2AX 과립/세포
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 120 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM

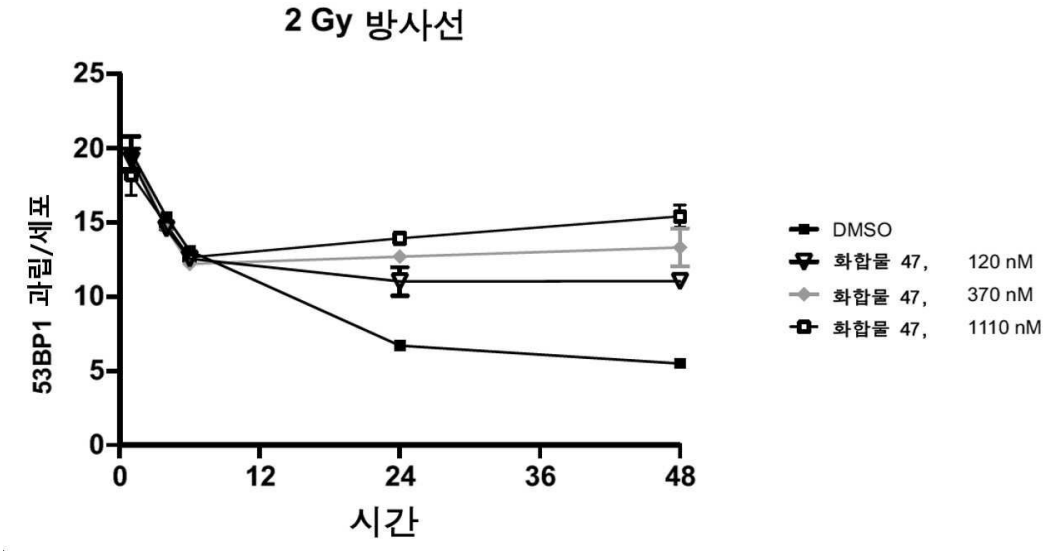
도면7d


8 Gy 방사선
53BP1 과립/세포
25
20
15
10
5
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 120 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM

도면7e


4 Gy 방사선
53BP1 과립/세포
25
20
15
10
5
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 120 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM

도면7f


2 Gy 방사선
53BP1 과립/세포
25
20
15
10
5
0
0
12
24
36
48
시간
DMSO
화합물 47, 120 nM
화합물 47, 370 nM
화합물 47, 1110 nM