(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0123288
(43) 공개일자 2021년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/08 (2006.01) *A61K 31/7052* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 17/08 (2013.01)
A61K 31/7052 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7018877
(22) 출원일자(국제) 2019년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년06월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/062045
(87) 국제공개번호 WO 2020/106636
국제공개일자 2020년05월28일
(30) 우선권주장
62/769,413 2018년11월19일 미국(US)

(71) 출원인
지카니 테라퓨틱스, 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 스위트 130 아스날 스트리트 480
프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지
미합중국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 퀸시스트리트17
(72) 발명자
클락, 로저 비.
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 리차드 로드 20
알람, 리차드
미국 01503 매사추세츠주 베를린 벨뷰 로드 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 **C11-환식 치환된 13-원 마크롤라이드 및 이의 용도**

(57) 요 약

감염 질환의 치료를 위한 13-원 마크롤라이드가 제공된다. 본 명세서에 기재된 13-원 마크롤라이드는 아자케톨라이드이다. 또한 13-원 마크롤라이드의 제조 방법, 13-원 마크롤라이드를 포함하는 약제학적 조성물 및 개시된 마크롤라이드를 사용하여 감염 질환 및 특히 그램 음성 박테리아로부터 초래하는 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

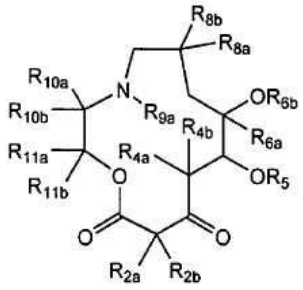
(52) CPC특허분류
A61P 31/00 (2018.01)
C07H 1/00 (2013.01)
(72) 발명자
오스틴, 웨슬리 프란시스
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 #6 프랭클린 스트리트 240
곤디, 비자야
미국 01886 매사추세츠주 웨스트포드 사우스게이트 로드 18
호간, 필립
미국 02135 매사추세츠주 브라이턴 아파트먼트 1 워싱턴 스트리트 437
주이트, 이반
미국 02215 매사추세츠주 보스턴 아파트먼트 7 비콘 스트리트 907
라히리, 수스미타 디.
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 벌링턴 스트리트 195
로렌스, 조나단 에프.
미국 02144 매사추세츠주 소머빌 아파트먼트 1 뱅크스 스트리트 25
리, 시벤
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 테레사 애비뉴 28
시, 수하오
미국 06443 코네티컷주 매디슨 데본셔 레인 49
왕, 웬잉
미국 02116 매사추세츠주 보스턴 아파트먼트 9 비콘 스트리트 205
이치카와, 요시타카
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 유닛 #2 레저버 스트리트 57
마이어스, 앤드류 지.
미국 02116 매사추세츠주 보스턴 #2 브래독 파크 41
장, 지양
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 아파트먼트 618 진 프렌드 웨이 550
칼센, 피터 니엘스
미국 19703 델라웨어주 클레이몬트 라이토스 레인 1112
라만, 엠디. 아타우르
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 아파트먼트 #8 브로드웨이 269

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

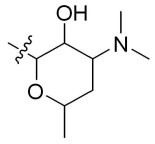


I

식 중, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

R_{4a} 및 R_{4b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_5는 -H, 산소 보호기 및  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내며;

R_{6a}는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이고;

R_{6b}는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 하이드록시알킬 및 선택적으로 치환된 알릴이며;

R_{8a} 및 R_{8b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_{9a}는 -H, $-CO_2$-알킬렌-아릴, -C(=O)-알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

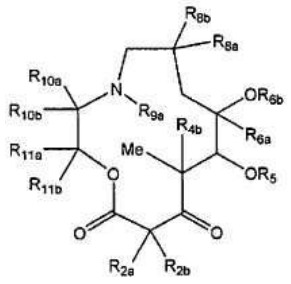
R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R_{11a} 및 R_{11b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

청구항 2

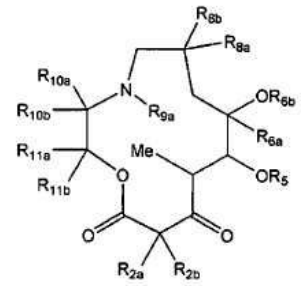
제1항에 있어서, 하기 화학식 IA의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



IA.

청구항 3

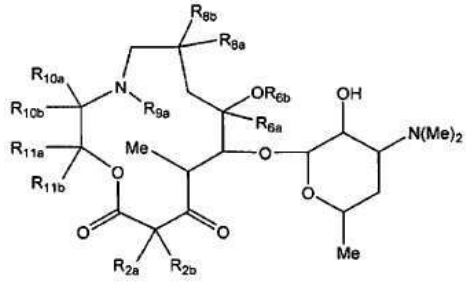
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 IB의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



IB.

청구항 4

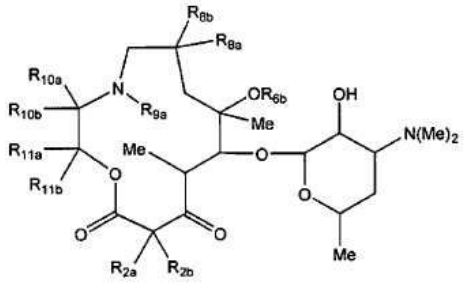
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IC의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



IC.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 ID의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



ID.

청구항 6

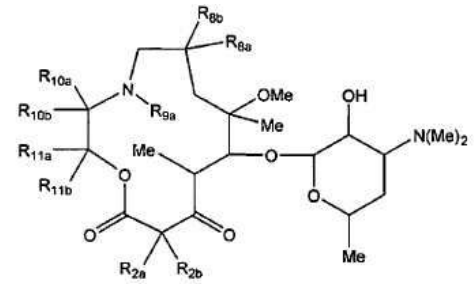
제5항에 있어서, R_{6b}는 -H, C_1-선택적으로 치환된 C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 하이드록시알킬 및 선택적으로 치환된 알릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R_{6b}는 메틸, 하이드록시메틸 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실, $-CH_2CHOHCH_2OH$ 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

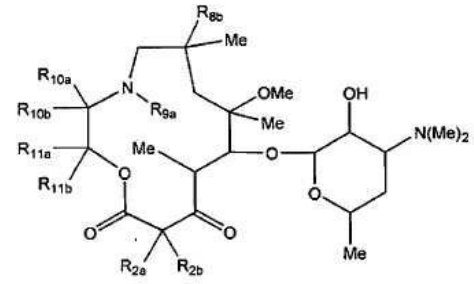
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IE의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



IE.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IF의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

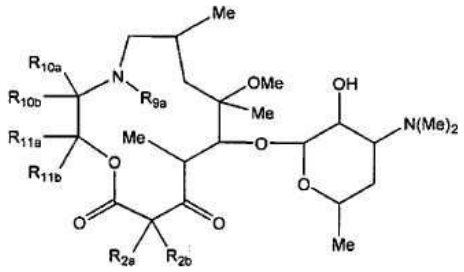


IF.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IG의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염.



IG.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{11a} 및 R_{11b}는 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{11a} 및 R_{11b} 중 하나는 -H이고, 나머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{11a} 및 R_{11b} 중 하나는 -H이고, 나머지는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 H이거나, R_{2a} 및 R_{2b} 둘 다는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 할로, 보다 특별하게는 플루오로 또는 클로로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

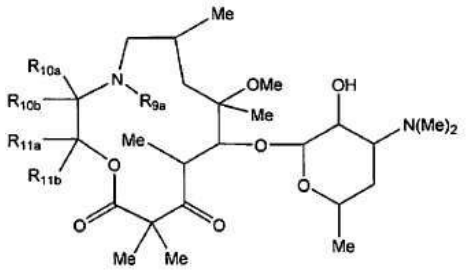
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IH의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



IH.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

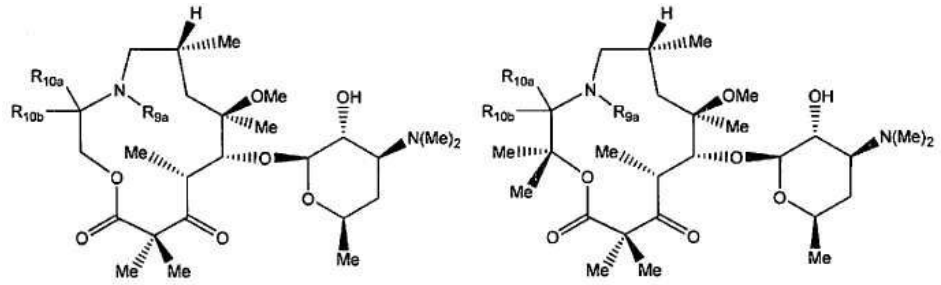
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

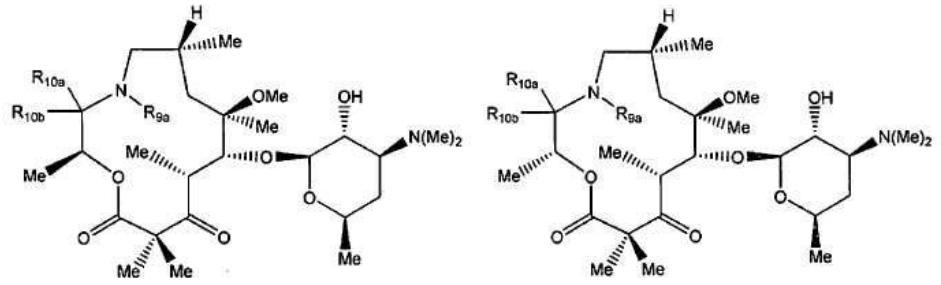
청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IIA, IIB, IIC 또는 IID의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



IIA;

IIB;

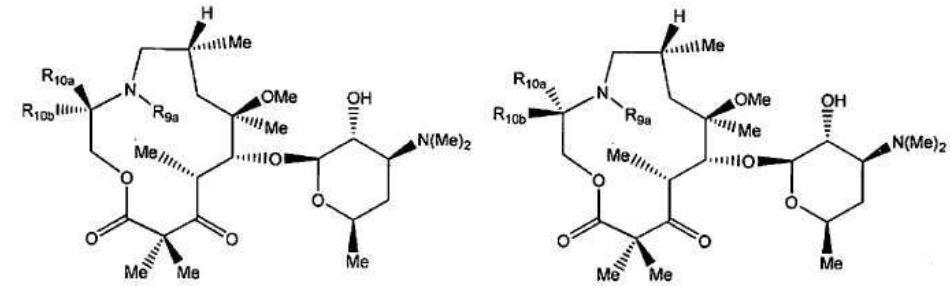


IIC;

IID.

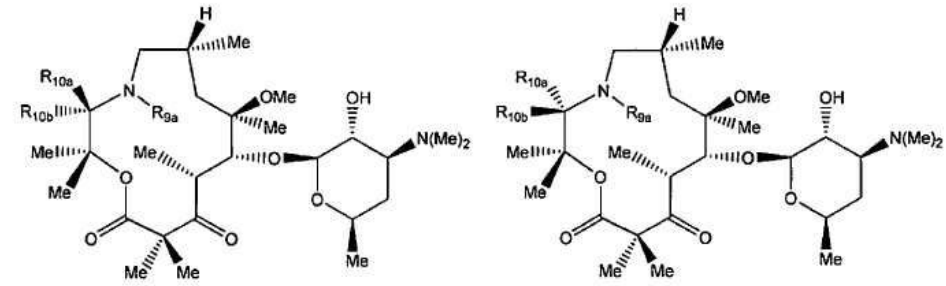
청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1 또는 IID-2의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



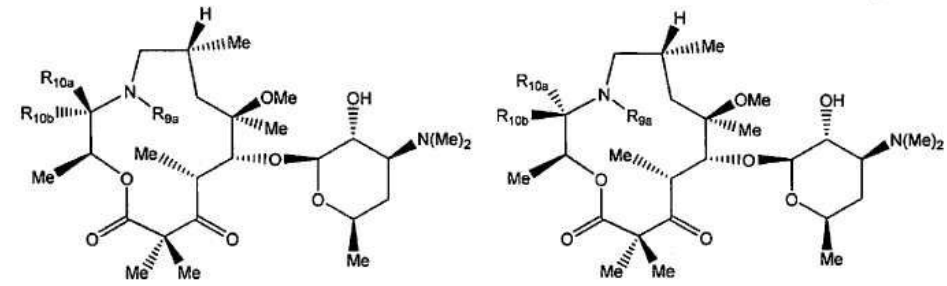
IIA-1;

IIA-2;



IIB-1;

IIB-2;



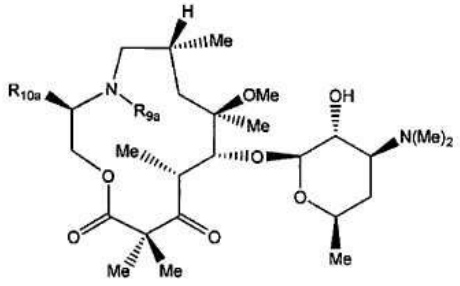
IIC-1;

IIC-2;

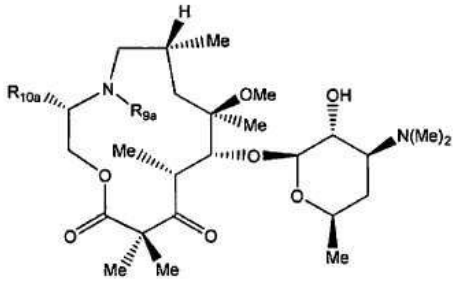
식 중, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

청구항 29

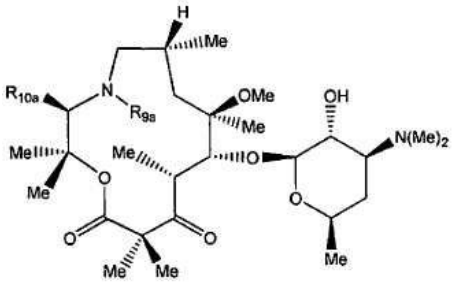
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



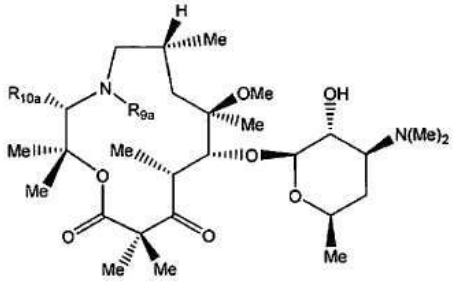
IIA-1a;



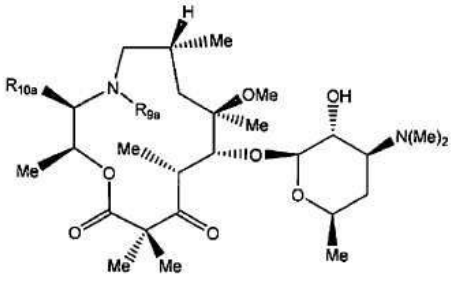
IIA-2a;



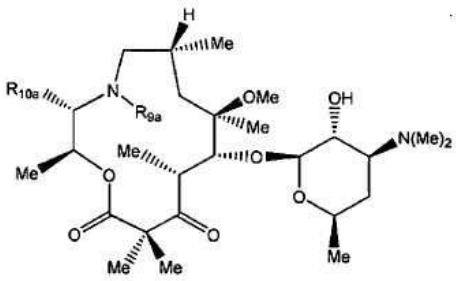
IIB-1a;



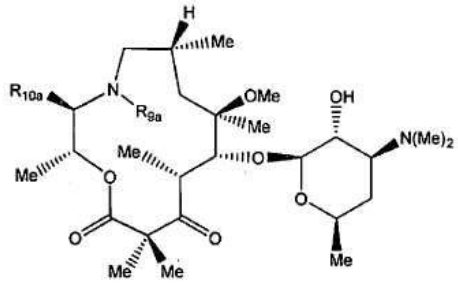
IIB-2a;



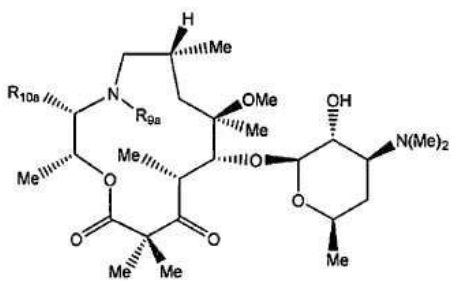
IIC-1a;



IIC-2a;



IID-1a;

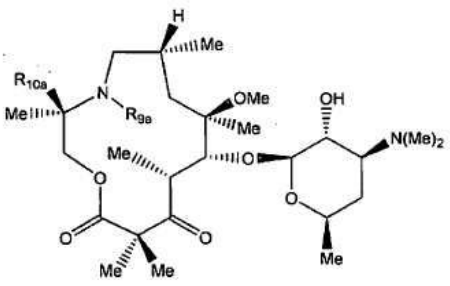


IID-2a;

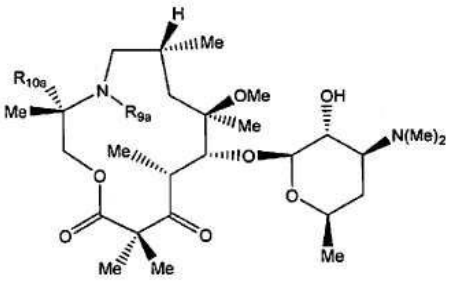
식 중, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 30

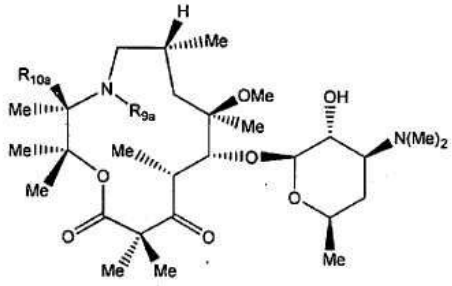
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 또는 IID-2b의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



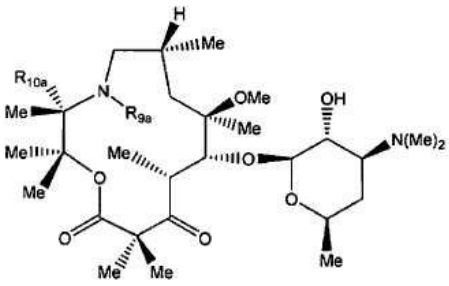
IIA-1b;



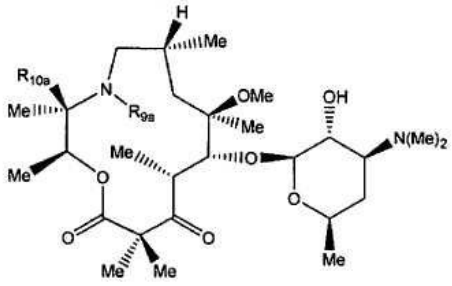
IIA-2b;



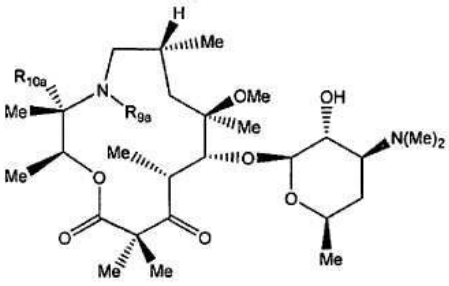
IIB-1b;



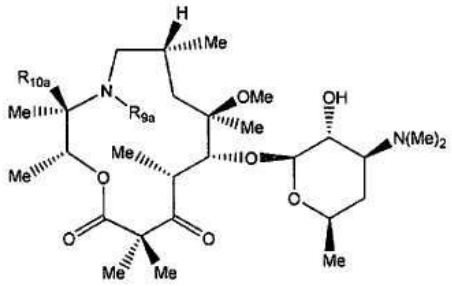
IIB-2b;



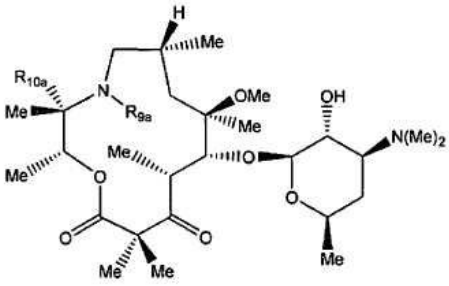
IIC-1b;



IIC-2b;



IID-1b;



IID-2b;

식 중, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 31

제27항 또는 제28항에 있어서,

R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제31항에 있어서,

R_{10a}는 선택적으로 치환된 -아릴렌-R_{101}이고;

R_{101}은 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

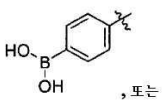
제32항에 있어서,

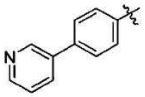
R_{10a}는 -페닐렌-R_{101a}이고;

R_{101a}는 -H, 할로, $-B(OH)_2$, $-B(O-알킬)_2$ 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제32항에 있어서,

R_{10a}는 페닐, 브로모페닐, 아미노페닐, 

,또는 

이되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제31항에 있어서,

R_{10a}는 선택적으로 치환된 -헤테로아릴렌-R_{101a}이고;

R_{101b}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제35항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 피리딜인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제36항에 있어서, R_{101b}는 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

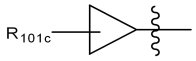
제31항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로펜틸, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헥실 및 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제38항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제39항에 있어서,

R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

R_{101c}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 알킬렌-$R_{101c'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101c'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

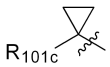
각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제40항에 있어서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제41항에 있어서, R_{101c}는 알킬렌-$R_{101c'}$이되, $R_{101c'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

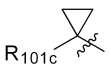
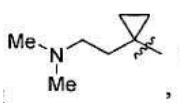
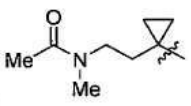
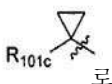
각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

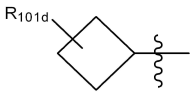
청구항 43

제40항에 있어서, 는 ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제38항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로부틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제44항에 있어서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101d'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101d'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

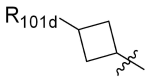
각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제45항에 있어서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제46항에 있어서,

R_{101d}는 $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101d'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101d'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

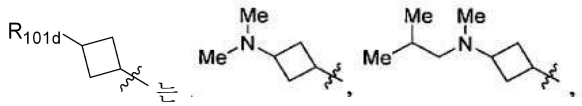
각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

제47항에 있어서,  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타

내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

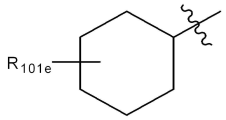
제38항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로펜틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제38항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헥실인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제50항에 있어서,

R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

R_{101e}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_{x'}R_{x'}$, -알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_{x'}R_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되며,

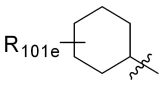
각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 $N-C_1-C_{10}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

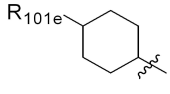
$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 $N-C_1-C_{10}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제51항에 있어서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 53

제52항에 있어서,

R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

R_{101e}는 -H, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

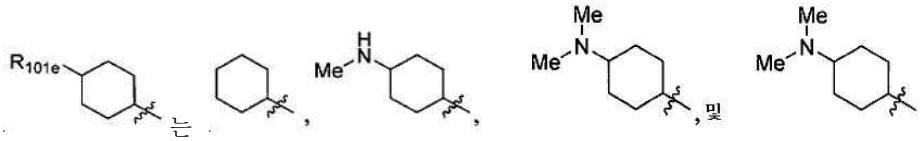
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 $N-C_1-C_{10}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추

가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

$R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제53항에 있어서, 

는 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

제38항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헵틸, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제37항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 아지리딘일, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피롤리딘일 및 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제56항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 아지리딘일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제56항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 아제티딘일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제58항에 있어서,

R_{10a}는 R_{101f}로 선택적으로 치환된 아제티딘일이되, 상기 부착점은 상기 아제티딘일 상에 존재하고;

R_{101f}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, -OH, -CO_2H, -CO_2-알킬, 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알켄일, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-$R_{101f'}$, -알킬렌-C(=O)-$R_{101f'}$ 및 -알킬렌-$R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, -CO_2H, CO_2- 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 -$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

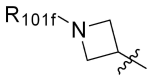
R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-N(R_y)$_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

이들이 부착되는 원자와 함께 각각의 R_y는 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원의 단환식 또는 이환식 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 60

제59항에 있어서, R_{10a}는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 61

제60항에 있어서, R_{101f}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 펜틸 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 62

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-사이클로부틸, -CH_2-사이클로펜틸 및 -CH_2-사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 63

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-CO_2H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 64

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CHMe-CH_2-OMe인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-CH=C(Me)$_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-옥시란일, -CH_2-옥세탄일, -CH_2-테트라하이드로퓨릴, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일 및 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 67

제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-페닐, -CH_2-피리딜, -CH_2-피라진일, -CH_2-피라졸릴, -CH_2-이미다졸릴 및 -CH_2-옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 68

제60항에 있어서, R_{101f}는 -C(=O)-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 -CH_2-헤테로사이클로알킬, -CH_2-$NR_xR_{x'}$ 및 -C(Me)$_2$-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

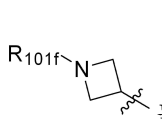
청구항 69

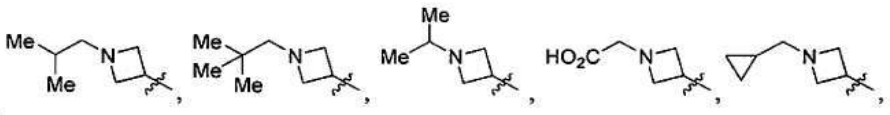
제60항에 있어서, R_{101f}는 -C(=O)-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2CH_2-$NR_xR_{x'}$, -$CH_2CH_2CH_2$-$NR_xR_{x'}$, -CH_2-헤테로사이클로알킬, -CHMe-$NR_xR_{x'}$, -CH_2-$NR_xR_{x'}$ 및 -CH_2-C(Me)$_2$-CH_2-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

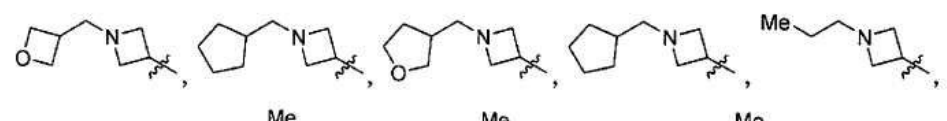
청구항 70

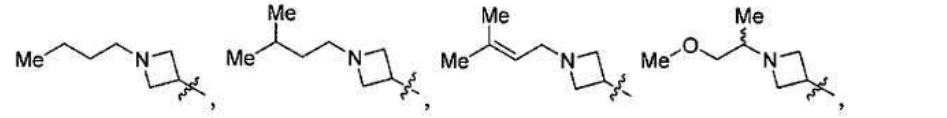
제60항에 있어서, R_{101f}는 -CH_2-C(=O)-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 -$NR_xR_{x'}$ 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 71

제60항에 있어서, 는

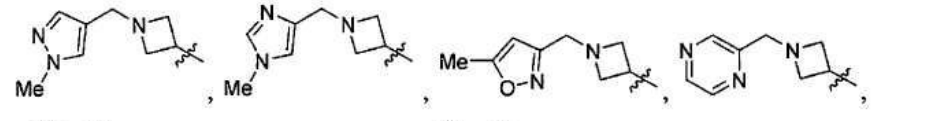


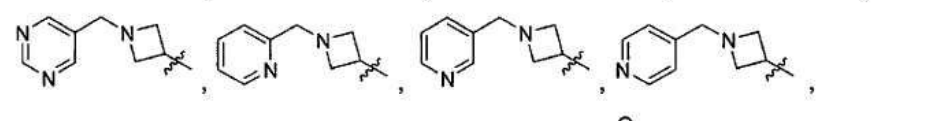


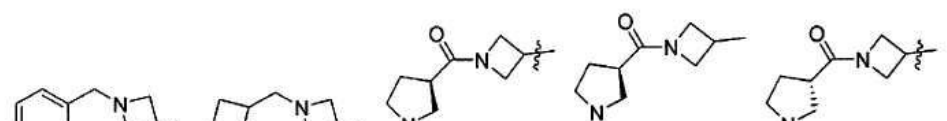


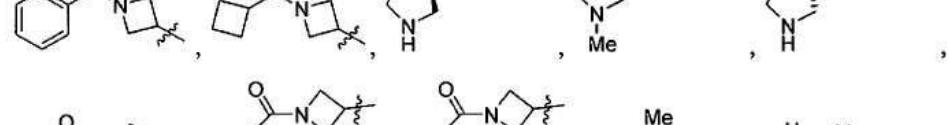


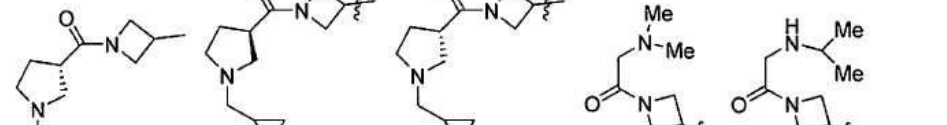


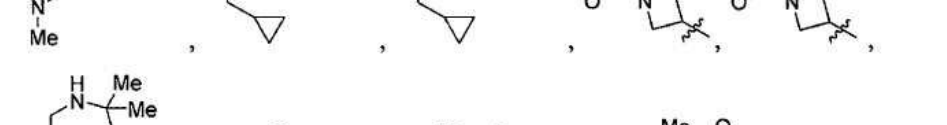


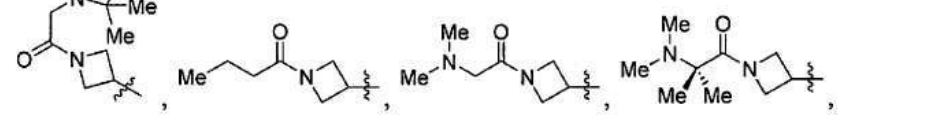


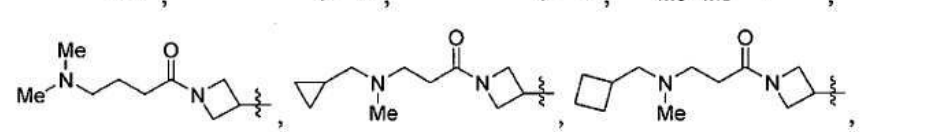




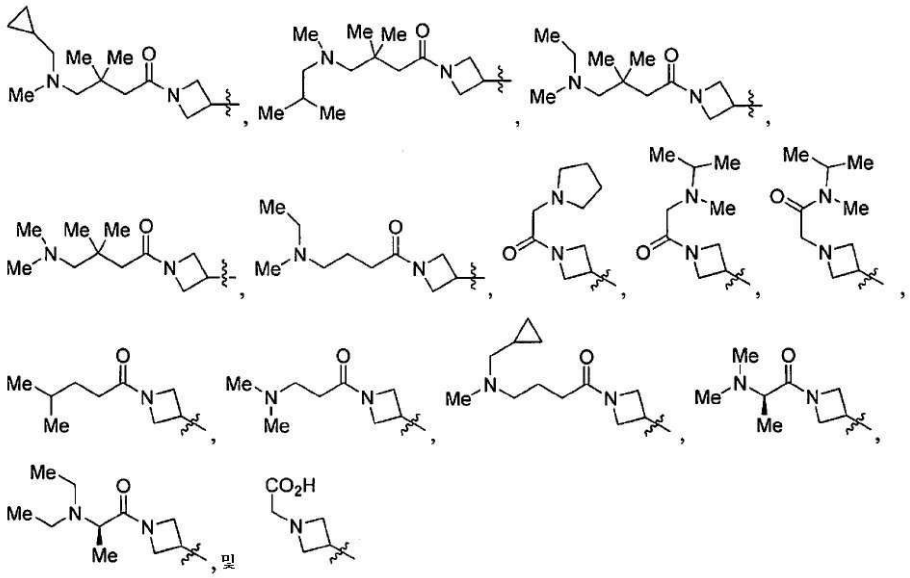












로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 72

제56항에 있어서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피롤리딘일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 73

제72항에 있어서,

R_{10a}는 R_{101g}로 선택적으로 치환된 피롤리딘일이되, 상기 부착점은 상기 피롤리딘일에 존재하고;

R_{101g}는 -H, 알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{101g}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

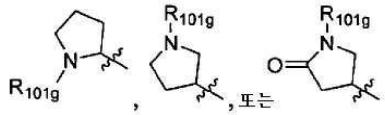
R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제73항에 있어서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 75

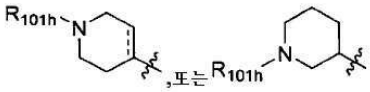
제74항에 있어서, R_{101g}는 -H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, -C(=O)-메틸, -C(=O)-CH_2-N(Me)$_2$ 및 -C(=O)-CH_2-$NHCH_2CH(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 76

제56항에 있어서,

R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피페리딘일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 77

제76항에 있어서, R_{10a}는 

이되, "〰"는 부착점을 나타내고,

R_{101h}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알케일, 선택적으로 치환된 -알킬렌-사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -알킬렌-헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-아릴, 선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로아릴, -SO_2-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-사이클로알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-N(R_y)$_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 78

제76항에 있어서, R_{101h}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, 트라이플루오로메틸, CF_3-CH_2- 및 CHF_2-CH_2-로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 79

제76항에 있어서, R_{101h}는 -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-사이클로부틸, -CH_2-사이클로펜틸 및 -CH_2-사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제76항에 있어서, R_{101h}는 -CHMe-CH_2-OMe인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 81

제76항에 있어서, R_{101h}는 -CH_2-CH=C(Me)$_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 82

제76항에 있어서, R_{101h}는 $-CH_2$-옥시란일, $-CH_2$-옥세탄일, $-CH_2$-테트라하이드로퓨릴, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일 및 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 83

제76항에 있어서, R_{101h}는 $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-피리딜, $-CH_2$-피라진일, $-CH_2$-피라졸릴, $-CH_2$-이미다졸릴 및 $-CH_2$-옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 84

제76항에 있어서, R_{101h}는 $-C(=O)-R_{101h'}$이되, $R_{101h'}$는 $-CH_2$-헤테로사이클로알킬, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ 및 $-C(Me)_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 85

제76항에 있어서, R_{101h}는 $-C(=O)-R_{101h'}$이되, $R_{101h'}$는$-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2$-헤테로사이클로알킬, $-CHMe-NR_xR_{x'}$, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ 및 $-CH_2-C(Me)_2-CH_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

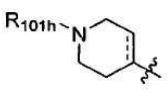
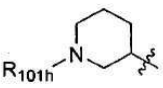
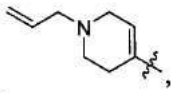
청구항 86

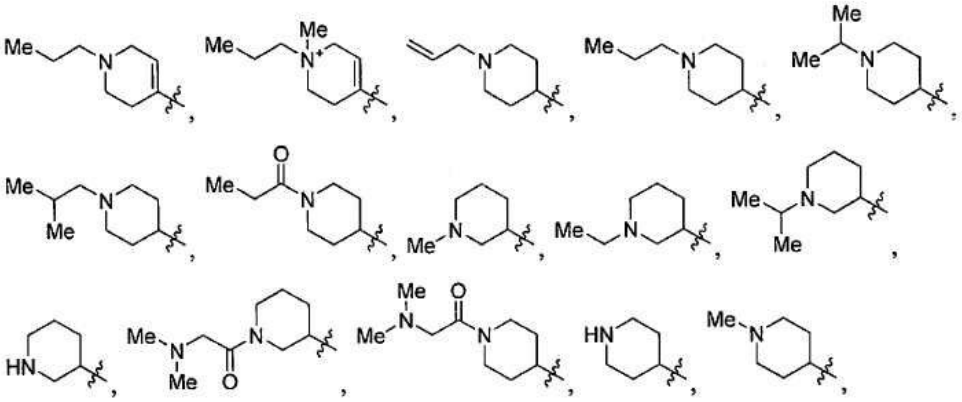
제60항에 있어서, R_{101f}는 $-CH_2-C(=O)-R_{101h'}$이되, $R_{101h'}$는 $-NR_xR_{x'}$ 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

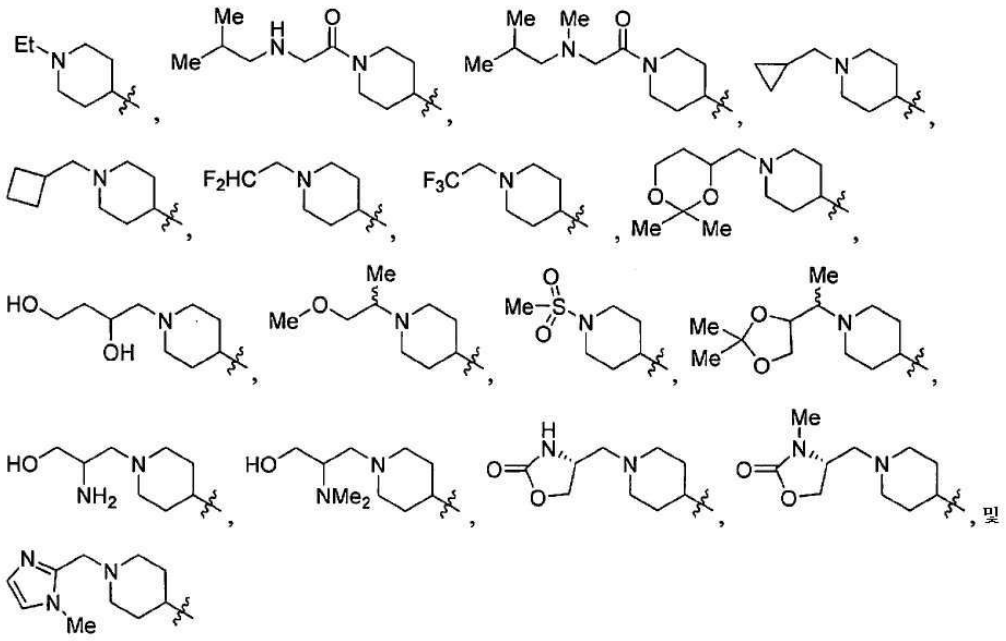
청구항 87

제76항에 있어서, R_{101h}는 $-SO_2$-Me, $-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-CH_2-CHNH_2-CH_2OH$ 및 $-CHMe-CH_2-OMe$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 88

제76항에 있어서,  및  는 .

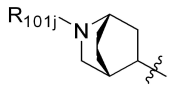




로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 89

제56항에 있어서,

R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

R_{101j}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, -알킬렌-선택적으로 치환된 사이클로알킬, -알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알킬렌- 선택적으로 치환된 아릴, 알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬렌- 선택적으로 치환된 사이클로알킬, -C(=O)-알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

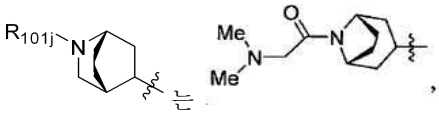
R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

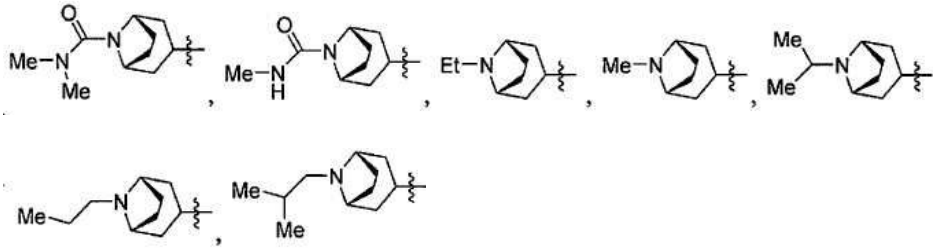
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 90

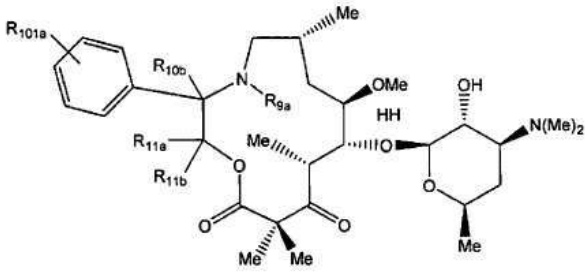
제89항에 있어서,  는 ,



로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 91

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

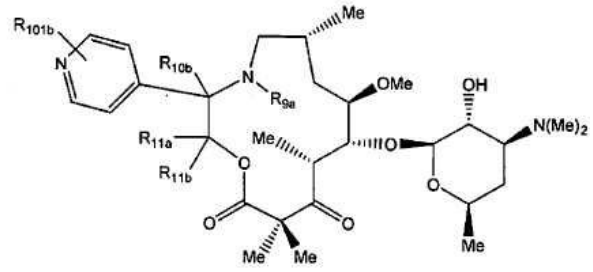


III

식 중, R_{101a}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{101a}는 -H, 할로, $-B(OH)_2$, $-B(O-알킬)_2$, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[청구항 91]

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

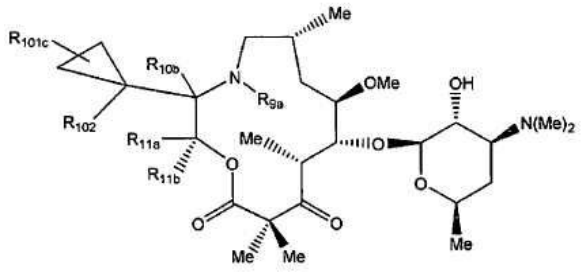


IV

식 중, R_{101b}는 H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 92

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



V

R_{101c}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-R_{101d}로 이루어진 군으로부터 선택되되, R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

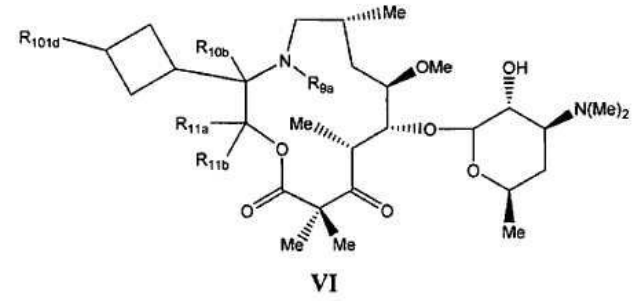
각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

R_{102}는 H 또는 알킬이다.

청구항 93

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 VI의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



VI

식 중,

R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

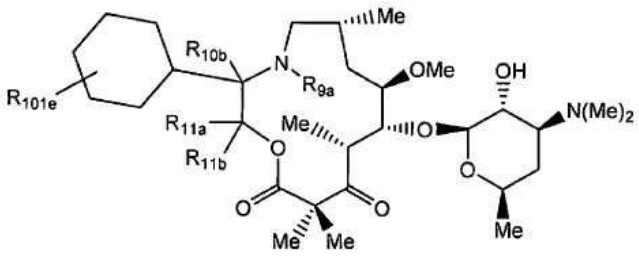
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

청구항 94

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 VII의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



VII

식 중,

R_{101e}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 알킬렌-$R_{101e''}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

R_{101c}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

R_x 및 $R_{x'}$는 H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

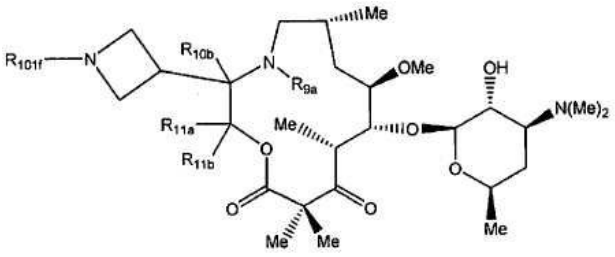
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

청구항 95

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 VIII의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



VIII

식 중,

R_{101f}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$-알킬, 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알켄일, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-$R_{101f'}$, -알킬렌-C(=O)-$R_{101f'}$ 및 -알킬렌-$R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-CO_2H$, CO_2- 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알

킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

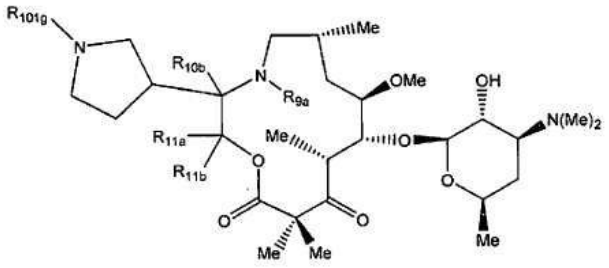
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

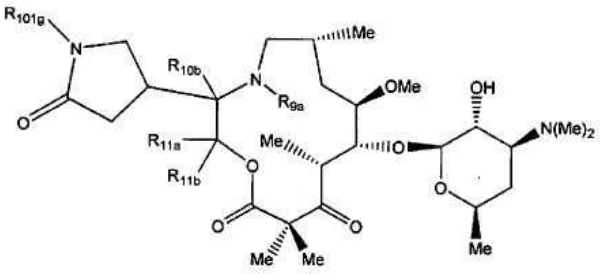
이들이 부착되는 원자와 함께 각각의 R_y는 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원의 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

청구항 96

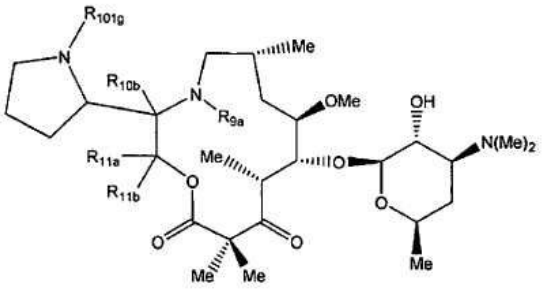
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IXa, IXb 또는 IXc의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



IXa



IXb



IXc

식 중,

R_{101g}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

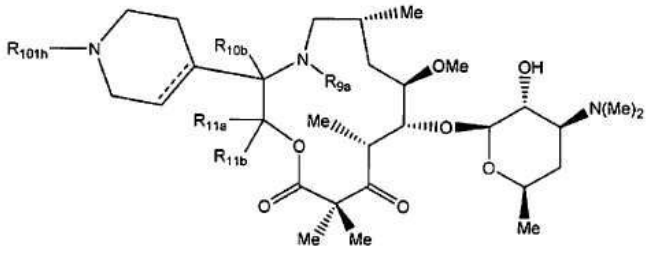
R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

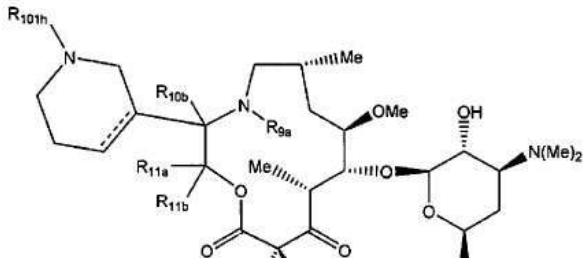
각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

청구항 97

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 Xa 또는 Xb의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



Xa



Xb

식 중,

R_{101h}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 -알킬렌-사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -알킬렌-헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-아릴, 선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로아릴, -SO_2-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-사이클로알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

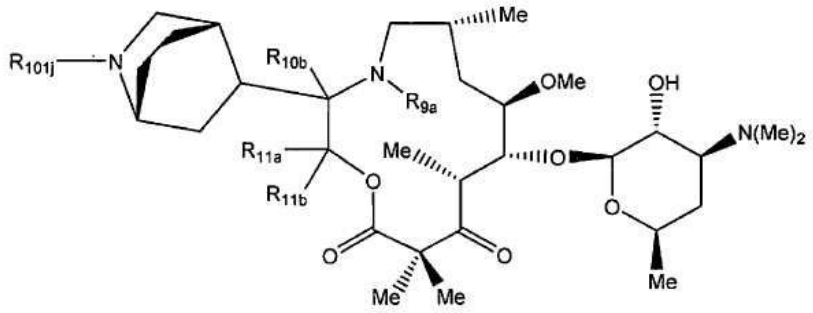
각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

청구항 98

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 XI의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염:



XI

식 중, R_{101j}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, -알킬렌-선택적으로 치환된 사이클로알킬, -알킬렌-, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알킬렌- 선택적으로 치환된 아릴, 알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬렌- 선택적으로 치환된 사이클로알킬, -C(=O)-알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

청구항 99

제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R_{9a}는 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; R_{10b}는 H 또는 메틸이며; R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 100

제99항에 있어서, R_{9a}는 -H, 메틸 또는 에틸이고; R_{10b}는 H이며; R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 101

표 A에 도시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 103

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제102항의 약제학적 조성물 및 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여를 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 104

감염 질환의 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염 또는 제102항의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 감염 질환은 박테리아 감염인, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 106

제104항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 그램 양성 박테리아로의 감염인, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 107

제104항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 그램 음성 박테리아로의 감염인, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 108

제104항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*) 감염, 아시네토박터(*Acinetobacter*) 감염, 클렙시엘라(*Klebsiella*) 감염, 에쉬리키아(*Escherichia*) 감염 또는 슈도모나스(*Pseudomonas*) 감염인, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 109

제104항에 있어서, 감염 질환은 기생충 감염인, 감염 질환의 치료 방법.

청구항 110

감염 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 감염 질환의 치료에 사용하기 위한, 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에 대한, 제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제102항의 약제학적 조성물.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 감염 질환은 박테리아 감염인, 화합물.

청구항 112

제110항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 그램 양성 박테리아로의 감염인, 화합물.

청구항 113

제110항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 그램 음성 박테리아로의 감염인, 화합물.

청구항 114

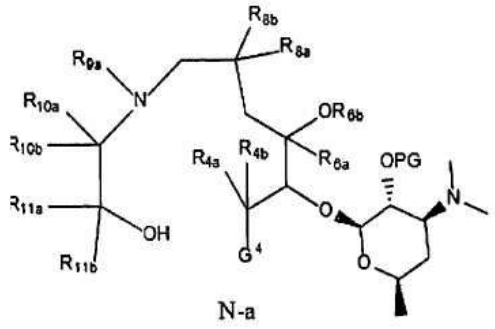
제110항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염, 아시네토박터 감염, 클렙시엘라 감염, 에쉬리키아 감염 또는 슈도모나스 감염인, 화합물.

청구항 115

제110항에 있어서, 상기 감염 질환은 기생충 감염인, 화합물.

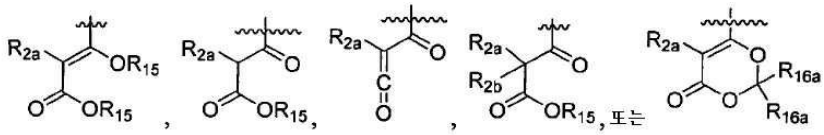
청구항 116

하기 화학식 N-a의 화합물 또는 이의 염:



N-a

식 중, R_{4a}, R_{4b}, R_5, R_{6a}, R_{6b}, R_{8a}, R_{8b}, R_{10a}, R_{10b}, R_{11a} 및 R_{11b}는 제1항에 정의된 바와 같고,

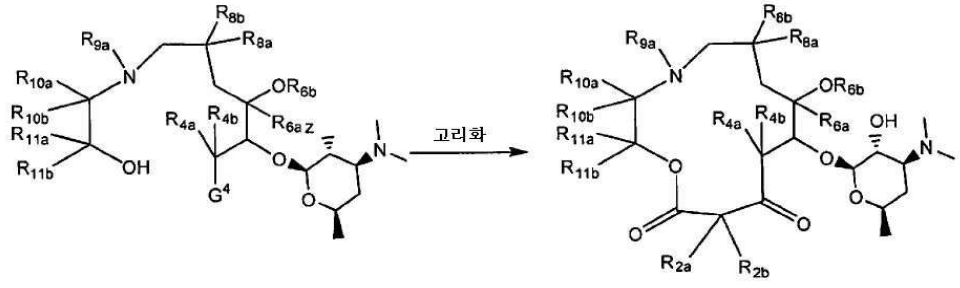
G^4는  이며;

R^{15}의 각각의 예는 독립적으로 실릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{15}기는 합쳐져서 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{16a}의 각각의 예는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; PG는 보호기이다.

청구항 117

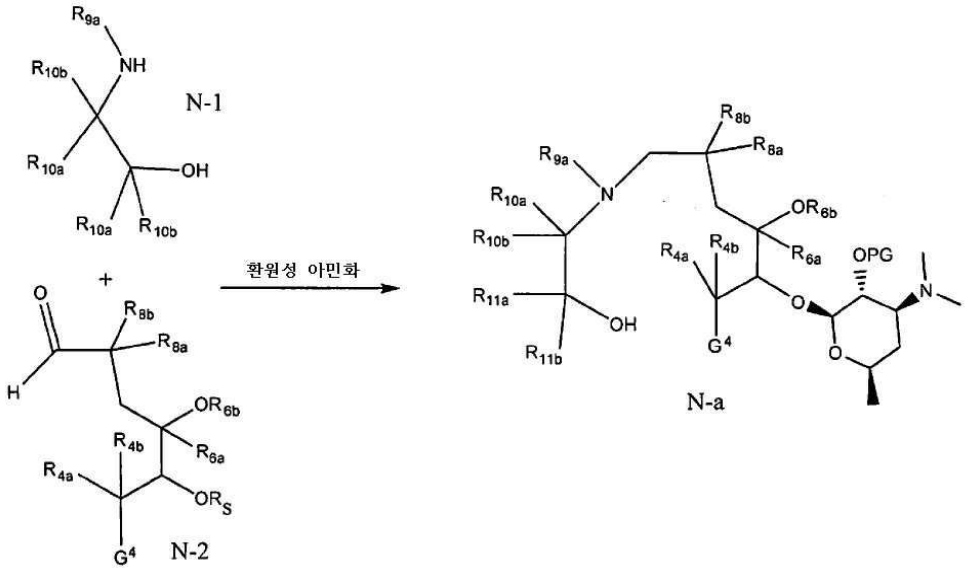
제1항의 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, 화학식 N-a의 화합물의 고리화를 포함하는, 제조 방법:

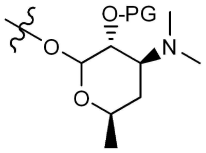


N-a I.

청구항 118

제117항에 있어서, 환원성 아민화 조건 하에서 N-1을 N-2와 배합함으로써, 화학식 N-a의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법:

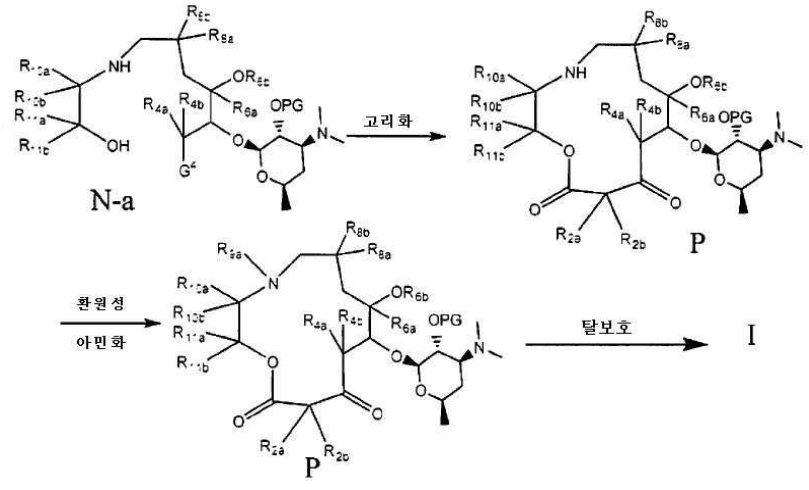




식 중, R_s는 이고, PG는 보호기이며, "〰"는 부착점을 나타낸다.

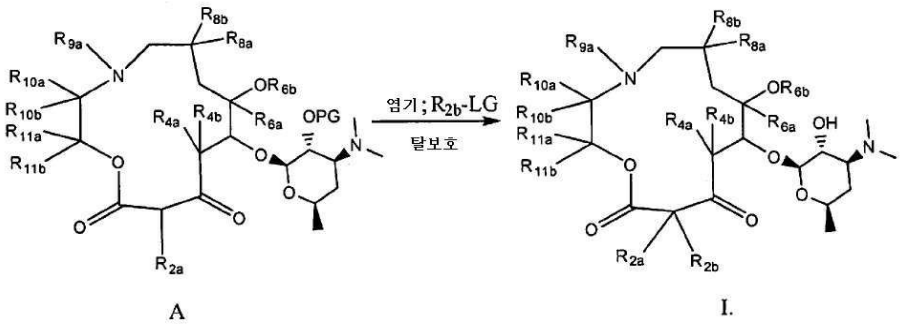
청구항 119

제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, R_{9a}는 C_{1-10} 알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이되; R_{9a}가 H인 화학식 N-a의 화합물을 고리화시켜 R_{9a}가 H인 화학식 P의 화합물을 제공하는 단계; 그 다음 환원성 아민화 및 탈보호에 의해서 R_{9a}가 C_{1-10} 알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬인 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 제조 방법:



청구항 120

제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서, 화학식 A의 화합물을 염기의 존재 하에서 LG가 이탈기인 R_{2b}-LG로 알킬화시켜 탈보호 후 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 제조 방법:



A I.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제62/769,413호(출원일: 2018년 11월 19일)에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장한다. 이러한 우선권 출원의 개시내용은 본 출원의 개시내용의 일부로서 간주되며, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 기존 항생제에 대한 새로운 내성은, 특히 약물 내성 그램 음성 박테리아로부터 유래되는 감염의 경우 전 세계의 위기로 급격하게 발달하고 있다. 병원성 박테리아는 항생제 내성을 암호화하는 유전자를 수직으로(자손에게) 그리고 수평으로(다른 계통의 이웃하는 박테리아에게) 전달될 수 있고, 결과로서 항생제 내성은 특히 병원내(병원) 환경에서 신속하게 진화할 수 있다(예를 들어, 문헌[Wright, *Chem. Commun.* (2011) 47:4055-4061] 참고). 미국에서 매년 99,000명을 초과하는 사람이 의료 관련 감염으로 사망하는데, 이는 교통 사고, HIV 및 유방암으로 인한 모든 사상자를 합친 것을 초과하며, 미국 의료 비용에서 최대 450억 달러의 추정 부담을 생성시킨다(예를 들어, 문헌[Klevens *et al.*, *Public Health Rep* (2007) 122:160-166] 참고). 현재의 위기는 대부분의 주요 제약 회사에 의한 새로운 항생제 개발의 연구 감소로 인해 더욱 악화되었다(예를 들어, 문헌[Projan, *Curr. Opin. Microbiol.* (2003) 6:427-430] 참고). 현재의 새로운 항생제의 도입 속도는 증가하는 내성을 적절히 해결하지 못하고 있으며, 해외 여행의 용이성 및 인구 밀도의 증가로 인해 이 분야에서 혁신에 대한 필요성이 그 어느 때보다 높다.

[0004] 마크롤라이드는 몇몇 주요 임상적으로 중요한 항생제 부류 중 하나이며, 이는 16단계만큼 긴 경로에서 반합성 또는 구조적으로 복잡한 발효 생성물의 화학적 조작을 통해서만 실질적으로 접근할 수 있다(예를 들어, 문헌[Paterson, *Tetrahedron* (1985) 41:3569-3624; Omura, Ed., *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice, Second Edition*; Academic Press, 2002] 참고). 마크롤라이드 계열의 항생제는 60년 전 에리트로마이신이 발견된 이래로 병원성 박테리아와의 전쟁에서 안전하고, 효과적인 것으로 입증되었다(예를 들어, 문헌[Wu *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2001) 8:1727-1758] 참고). 에리트로마이신은 페니실린의 스펙트럼과 유사한 그램 양성 박테리아에 대한 항박테리아 활성 스펙트럼을 나타내지만, 알레르기 상호작용을 유도하는 경향이 더 적고, 상부 및 하부 호흡기 감염 및 비뇨 생식기 감염에 대해 일상적으로 처방되어 왔다(문헌[Washington *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:189-203; Washington *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:271-278]). 그러나, 에리트로마이신은 장에서 산-촉진 내부 케탈화(C9 케톤 상의 C6 및 C12 하이드록실기의 고리화)를 겪는다고 공지되어 있고, 이것은 부정적인 위장 사건으로 이어진다(예를 들어, 문헌[Kurath *et al.*, *Experientia* (1971) *27*:362] 참고). 2세대 마크롤라이드 항생제인 클라리트로마이신 및 아지트로마이신은 산 불안정성 문제를 해결하였고, 대량 규모 발효를 통해서 쉽게 입수 가능한 에리트로마이신으로부터 4 내지 6 단계로 반합성 방식으로 제조되었다(예를 들어, 문헌[Ma *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2011) *18*:1993-2015; Wu *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* (2000) 6:181-223; Ma *et al.*, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286; Asaka *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* (2003) 3:961-989; Morimoto *et al.*, *J. Antibiot.* (1990) 43:286-294; Morimoto *et al.*, *J. Antibiot.* (1984) 37:187-189; Watanabe *et al.*, *J. Antibiot.* (1993) 46: 1163-1167; Watanabe *et al.*, *J. Antibiot.* (1993) 46:647-660; Bright *et al.*, *J. Antibiot.* (1988) 41: 1029-1047; Djokic *et al.*, *J. Antibiot.* (1987) 40:1006-1015; Mutak *et al.*, *J. Antibiot.* (2007) 60: 85-

122; 및 Retsema *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1939-1947] 참고). 아지트로마이신은 그램 음성 유기체에 대해서 현저하게 개선된 효능을 나타내는 것으로 밝혀져 있고, 그것은 3차 아민을 함유하는 15-원의 고리와의 상관관계가 있는 것으로 생각되는 다른 마크롤라이드 항생제보다 더 긴 반감기 및 더 높은 조직 분포를 갖는다(예를 들어, 문헌[Ferwerda *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446; Girard *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954] 참고). 수의학 의약에 사용되는 16원 마크롤라이드인 천연물 타일로신(tylosin)은 X-선 결정학에 의해 에리트로마이신 및 아지트로마이신과 동일한 결합 포켓을 점유하는 것으로 밝혀져 있고, 이는 매크로사이클(macrocycle)의 고리 크기 및 조성에 가변성에 대한 높은 용인성이 존재함을 시사한다.

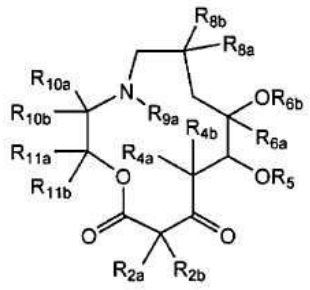
[0005] 박테리아 유기체에서 마크롤라이드에 대한 내성의 3가지 주요 원인은 *erm* 유전자에 의해 암호화된 리보솜 메틸화, 리보솜 RNA 또는 펩타이드 내의 돌연변이 및 *mef* 및 *msr* 유전자에 의해서 매개되는 세포 유출이다(예를 들어, 문헌[Leclercq *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1273-1276; Leclercq *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1267-1272; Weisblum, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39:577-585; V에스터 *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2001) 45:1-12; Prunier *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2002) 46:3054-3056; Li *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2011) 66:1983-1986; Sutcliffe *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:1817-1824; Wondrack *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40: 992-998] 참고). 케톨라이드, 예컨대, 텔리트로마이신 및 솔리트로마이신은 C3 클라디노스 당을 카보닐기로 대체(이에 따라서 명칭 "케톨라이드") 함으로써 내성 유출 기전을 무력화시키고, 신규 아릴-알킬 측쇄와 리보솜 간의 바람직한 상호작용으로 인해서 상당히 증가된 결합을 나타낸다고 생각된다(예를 들어, 문헌[Ma *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Ma *et al.*, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286] 참고). 상당히 개선된 리보솜 결합에도 불구하고, 케톨라이드, 예컨대, 텔리트로마이신 및 솔리트로마이신은 병원 환경, 특히 리보솜 메틸화 및 RNA 점 돌연변이에서 진화한 몇몇 최신 형태의 마크롤라이드 내성을 해결하지 못했다.

[0006] 따라서, 약물 내성 박테리아, 특히 그램 음성 박테리아에 효과적인 새로운 항생제의 발견 및 개발이 현재 충족되지 못한 의학적 요구이다.

발명의 내용

[0007] 본 명세서에는 신규하고, 합성에 의해서 접근 가능한 13-원 마크롤라이드인 화합물이 개시된다. 개시된 화합물은 예상치 못한 강력한 항미생물 활성을 갖는 신규 항생제이다.

[0008] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:



I

[0009]

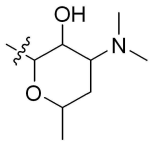
[0010] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 식 중,

[0011] 식 중, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0012] R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상

의 기로 선택적으로 치환되며;

[0013] R_{4a} 및 R_{4b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0014] R_5는 -H, 산소 보호기 및  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내며;

[0015] R_{6a}는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이고;

[0016] R_{6b}는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 하이드록시알킬 및 선택적으로 치환된 알릴이며;

[0017] R_{8a} 및 R_{8b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0018] R_{9a}는 -H, $-CO_2$-알킬렌-아릴, -C(=O)-알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0019] R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0021] R_{11a} 및 R_{11b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0022] 개시된 화합물은 항미생물 활성을 가지며, 감염 질환을 치료하고/하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 화합물의 약제학적 조성물 및 화합물 및 이의 조성물을 사용한 치료 및 예방 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 감염 질환은 스타필로코쿠스(*Staphylococcus*), 아시네토박터(*Acinetobacter*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 에쉬리키아(*Escherichia*) 및 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종에 의해서 야기되는 박테리아 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

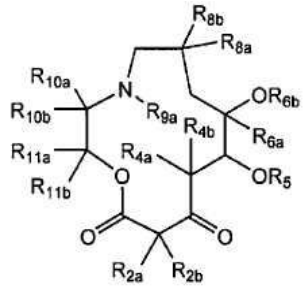
[0023] 화합물의 제조 방법이 본 명세서에 또한 제공된다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 제조에서의 중간체를 제공한다.

[0024] 본 발명의 특정 실시형태의 상세사항은 하기에 기재된 바와 같은 특정 실시형태의 상세한 설명에 제시되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 정의, 도면, 실시예 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 명세서에 개시된 화합물은 13-원의 아자케톨라이드를 포함한다. 개시된 화합물은 공지된 마크롤라이드보다 감소된 구조 복잡성을 가질 수 있어서, 다른 마크롤라이드에 필요한 경로보다 더 적은 필요한 합성 경로에 의해서 접근될 수 있는 화합물을 제공한다. 감소된 구조 복잡성에도 불구하고, 개시된 13-원의 아자케톨라이드는 그램 음성 박테리아를 포함하는, 다양한 미생물에 대해 예상치 못하고, 강력한 활성을 제공한다. 또한 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 화합물을 사용하는 방법(예를 들어, 감염 질환의 치료)이 개시된다.

[0026] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



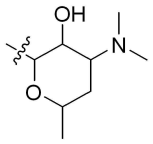
I

[0027]

[0028] 식 중, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0029] R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

[0030] R_{4a} 및 R_{4b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[0031] R_5는 -H, 산소 보호기 및 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내며;

[0032] R_{6a}는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이고;

[0033] R_{6b}는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 하이드록시알킬 및 선택적으로 치환된 알릴이며;

[0034] R_{8a} 및 R_{8b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

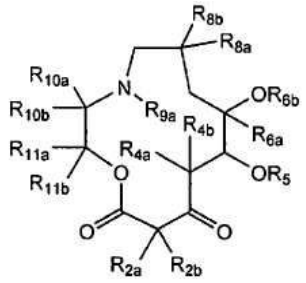
[0035] R_{9a}는 -H, $-CO_2$-알킬렌-아릴, -C(=O)-알킬 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0036] R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0038] R_{11a} 및 R_{11b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0039] 특정 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

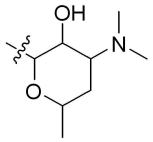


[0040] I

[0041] 식 중, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0042] R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되되, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴, 아미노, 알킬, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

[0043] R_{4a} 및 R_{4b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[0044] R_5는 -H, 산소 보호기 및 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내며;

[0045] R_{6a}는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이고;

[0046] R_{6b}는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 하이드록시알킬 및 선택적으로 치환된 알릴이며;

[0047] R_{8a} 및 R_{8b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

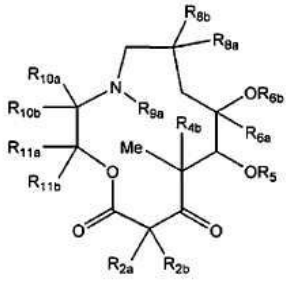
[0048] R_{9a}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0049] R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050] R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0051] R_{11a} 및 R_{11b}는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

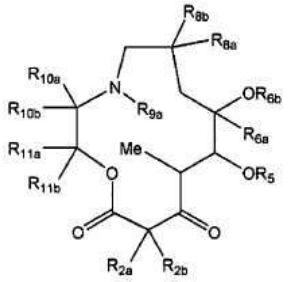
[0052] 화학식 I의 화합물의 일 실시형태는 하기 화학식 IA의 화합물이다:



IA.

[0053]

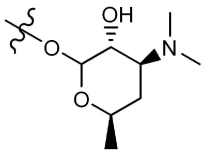
[0054] 화학식 I 및 IA의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IB의 화합물이다:



IB.

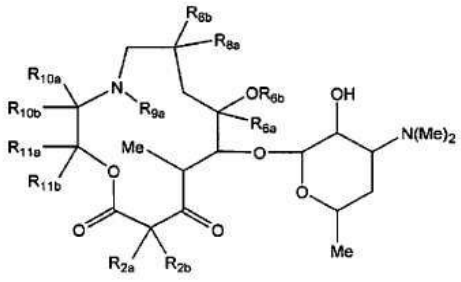
[0055]

[0056] 화학식 I, IA 및 IB의 화합물의 특정 실시형태에서,



[0057] R_5는 이다.

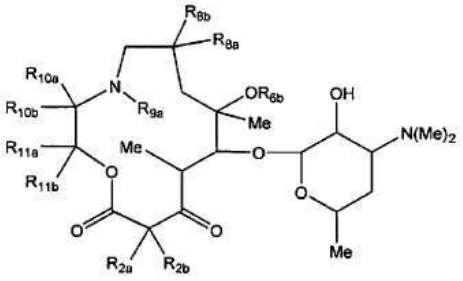
[0058] 화학식 I, IA 및 IB의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IC의 화합물이다:



IC.

[0059]

[0060] 화학식 I, IA, IB 및 IC의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 ID의 화합물이다:



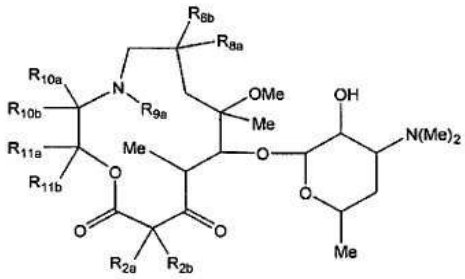
ID.

[0061]

[0062] 화학식 I, IA, IB, IC 및 ID의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{6b}는 -H, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 하이드록시알킬 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 화학식 I, IA, IB, IC 및 ID의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{6b}는 메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

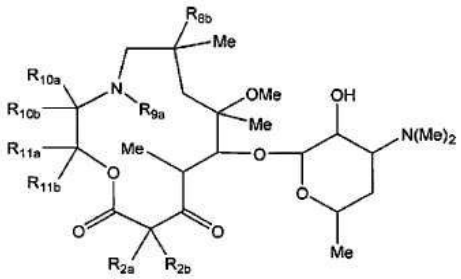
[0064] 화학식 I, IA, IB, IC 및 ID의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IE의 화합물이다:



IE.

[0065]

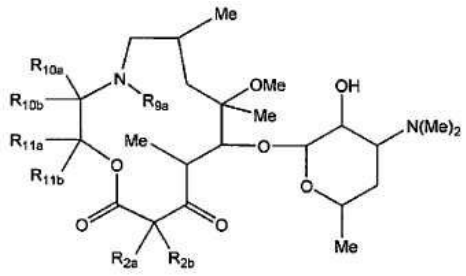
[0066] 화학식 I, IA, IB, IC, ID 및 IE의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IF의 화합물이다:



IF.

[0067]

[0068] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE 및 IF의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IG의 화합물이다:



IG.

[0069]

[0070] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0071] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

[0072] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 -H이다.

[0073] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b} 중 하나는 -H이고, 나

머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0074] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 H이고, 나머지는 메틸이다.

[0075] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0076] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 메틸이다.

[0077] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0078] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이고, R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 H이다.

[0079] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 둘 다는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0080] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이다.

[0081] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, R_{2a} 및 R_{2b} 중 나머지는 H이다.

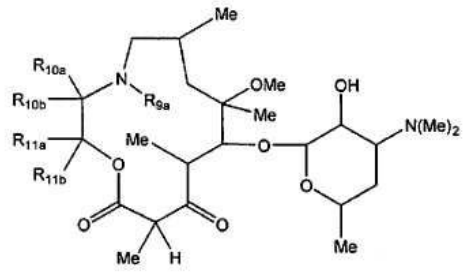
[0082] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 둘 다는 메틸이다.

[0083] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 할로이다. 추가 실시형태에서, 할로는 F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0084] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0085] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{2a} 및 R_{2b} 중 하나는 메틸이고, 나머지는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알콕시 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시 및 C_{1-10} 알켄일은 할로, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

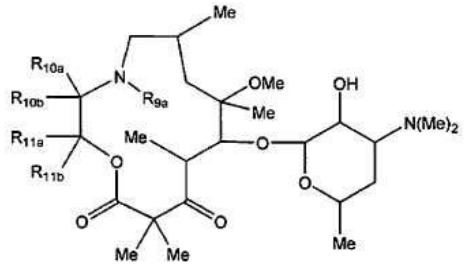
[0086] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 또는 IG의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IG-1의 화합물이다.



IG-1

[0087]

[0088] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IH의 화합물이다:



IH.

[0089]

[0090] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 또는 IH의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF 및 IG의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

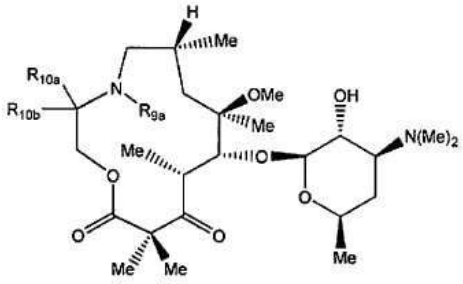
[0091] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 또는 IH의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0092] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 또는 IH의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 H이다.

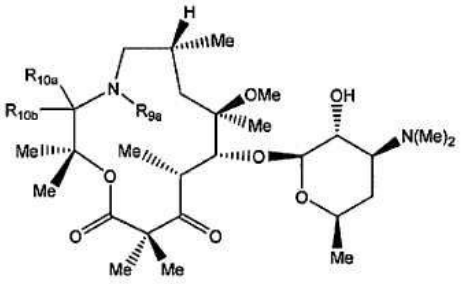
[0093] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 또는 IH의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0094] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 또는 IH의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 메틸이다.

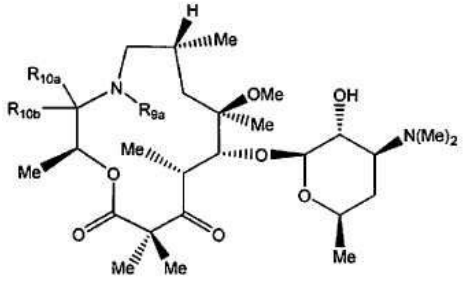
[0095] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG 및 IH의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IIA, IIB, IIC 또는 IID의 화합물이다:



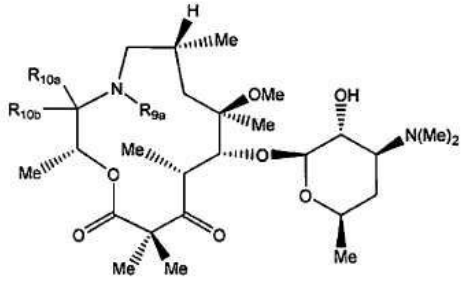
IIA;



IIB;



IIC;



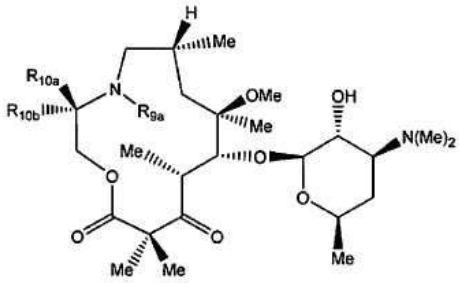
IID.

[0096]

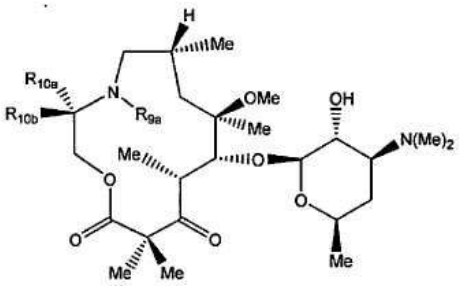
[0097] 화학식 IIA, IIB, IIC 및 IID의 화합물의 일 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 IIA, IIB, IIC 및 IID의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

[0098] 화학식 IIA, IIB, IIC 및 IID의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-

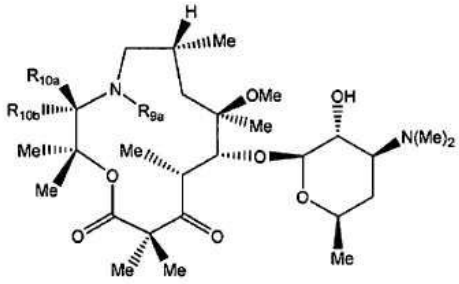
1, IIC-2, IID-1 또는 IID-2의 화합물이다:



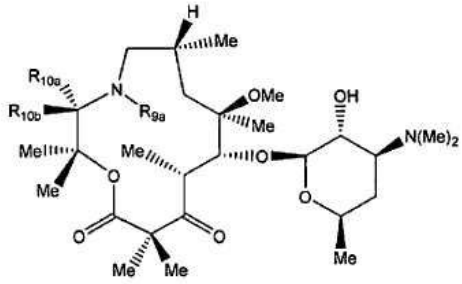
IIA-1;



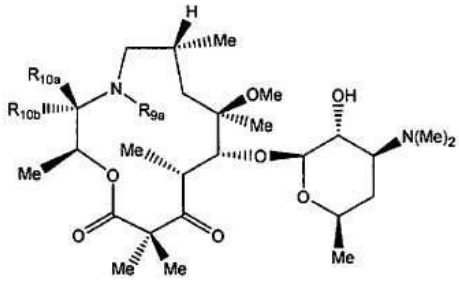
IIA-2;



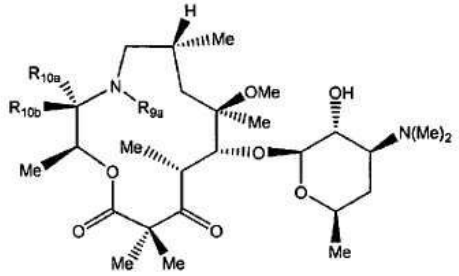
IIB-1;



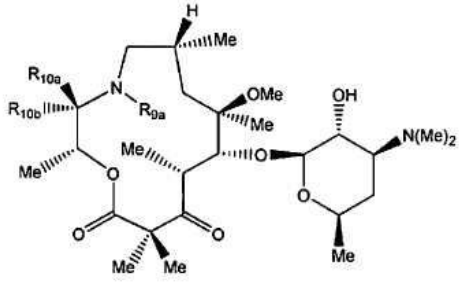
IIB-2;



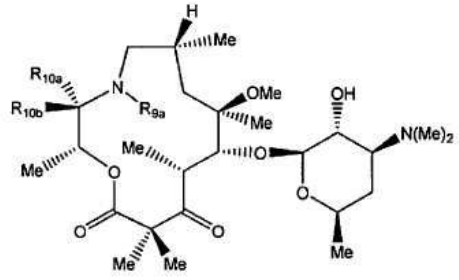
IIC-1;



IIC-2;



IID-1;

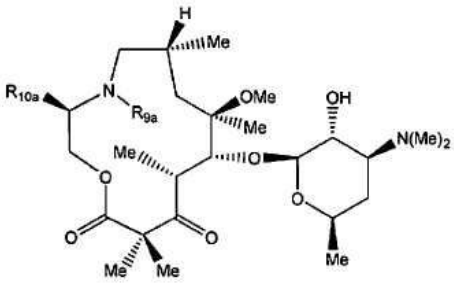


IID-2.

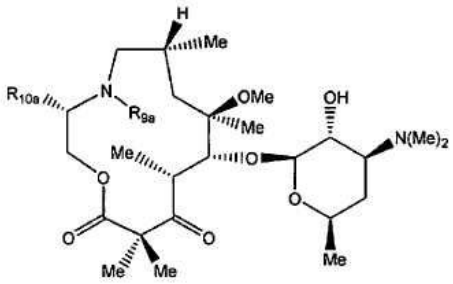
[0099]

[0100] 화학식 IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1 또는 IID-2의 화합물의 일 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1 또는 IID-2의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

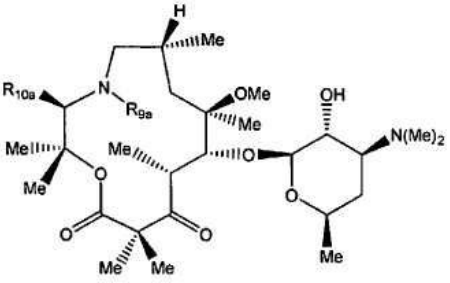
[0101] 화학식 IIA, IIB, IIC 및 IID의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a의 화합물이다:



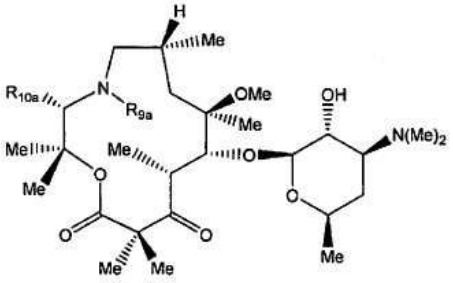
IIA-1a;



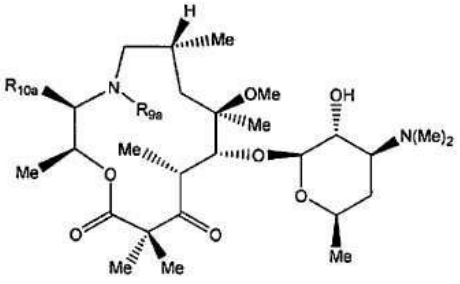
IIA-2a;



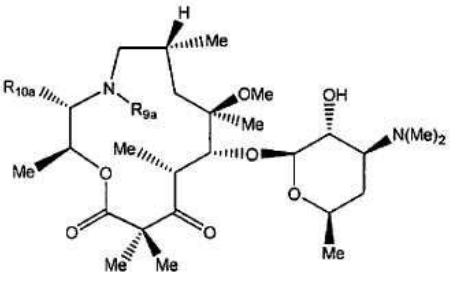
IIB-1a;



IIB-2a;

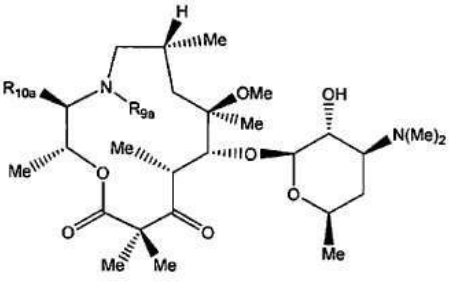


IIC-1a;

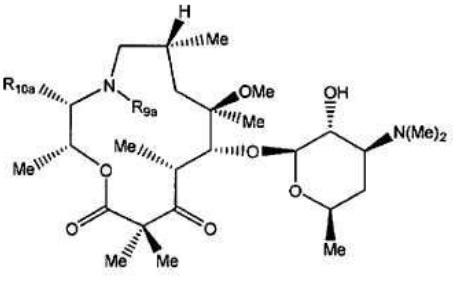


IIC-2a;

[0102]



IID-1a;



IID-2a;

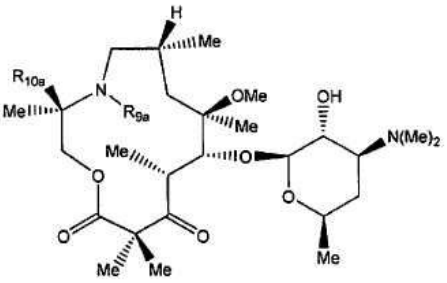
[0103]

[0104] 식 중, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

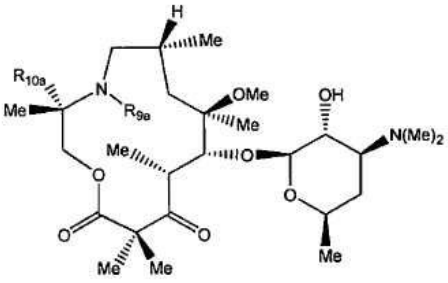
[0105] 화학식 IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a의 화합물의 일 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

[0106] 화학식 IIA, IIB, IIC 및 IID의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 또는 IID-2b의 화합물이다:

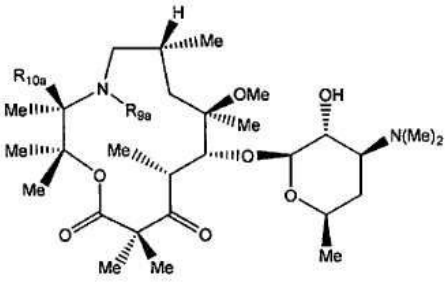
[0107]



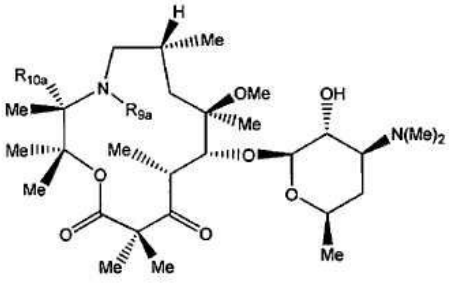
IIA-1b;



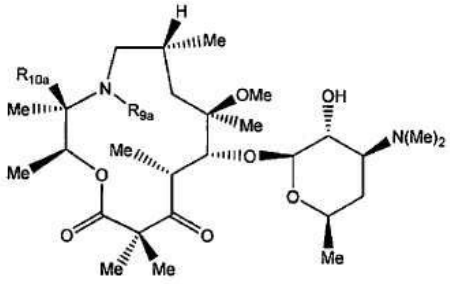
IA-2b;



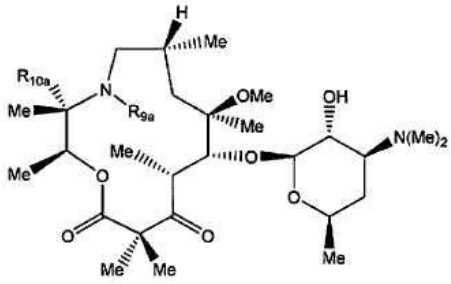
IIB-1b;



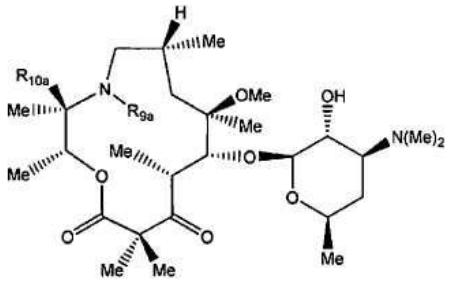
IIB-2b;



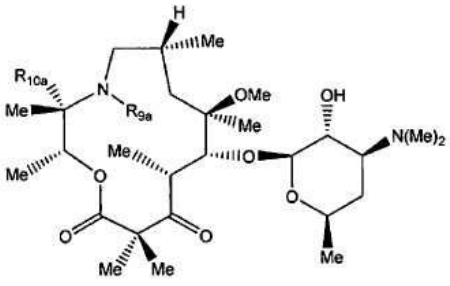
IIC-1b;



IIC-2b;



IID-1b;



IID-2b;

[0108]

[0109] 식 중, R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0110] 화학식 IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 또는 IID-2b의 화합물의 일 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 또는 IID-2b의 화합물의 또 다른 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이다.

[0111] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1 및 IID-2의 또 다른 실시형태에서,

[0112] R_{10a} 및 R_{10b} 중 하나는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] R_{10a} 및 R_{10b} 중 나머지는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0114] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0115] R_{10a}는 선택적으로 치환된 -아릴렌-R_{101}이고;

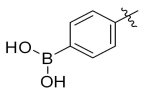
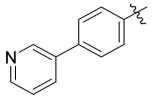
[0116] R_{101}은 H, 할로, $-B(OH)_2$, $-B(O-알킬)_2$, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0118] R_{10a}는 -페닐렌-R_{101a}이고;

[0119] R_{101a}는 -H, 할로, $-B(OH)_2$, $-B(O-알킬)_2$ 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0121] R_{10a}는 페닐, 브로모페닐, 아미노페닐,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0122] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0123] R_{10a}는 선택적으로 치환된 -헤테로아릴렌-R_{101b}이고;

[0124] R_{101b}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0125] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0126] R_{10a}는 선택적으로 치환된 피리딜이다.

[0127] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0128] R_{10a}는 선택적으로 치환된 피리딜-R_{101b}이고, 여기서 R_{101b}는 -H이다.

[0129] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

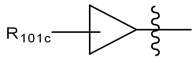
[0130] R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로프로필, 선택적으로 치환된 사이클로부틸, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로펜틸, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헥실 및 선택적

으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0132] R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다.

[0133] 화학식 I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a 또는 IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b 및 IID-2b의 또 다른 실시형태에서,

[0134] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

[0135] R_{101c}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 알킬렌-$R_{101c'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101c'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

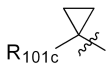
[0136] 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0137] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

[0138] $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

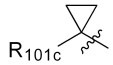
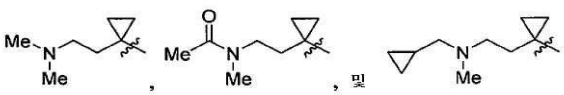
[0139] $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0140] 또 다른 실시형태에서,

[0141] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

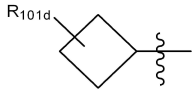
[0142] R_{101c}는 -알킬렌-$R_{101c'}$이되, $R_{101c'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0143] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고; $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0144] 또 다른 실시형태에서,  는  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0145] 또 다른 실시형태에서, R_{10a}는 선택적으로 치환된 사이클로부틸이다.

[0146] 또 다른 실시형태에서,

[0147] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

[0148] R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101d'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101d'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

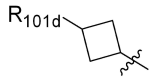
[0149] 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0150] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

[0151] $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0152] $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0153] 또 다른 실시형태에서,

[0154] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

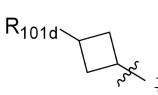
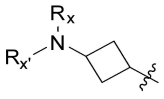
[0155] 또 다른 실시형태에서, R_{101d}는 $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101d'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101d'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

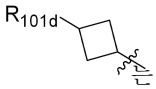
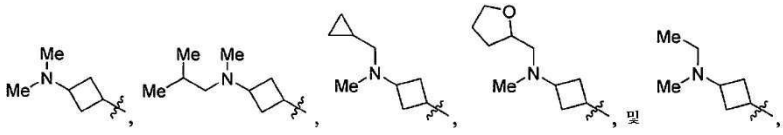
[0156] 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0157] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

[0158] $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0159] $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0160] 일 실시형태에서,  는  이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H 또는 메틸이고, Rx 및 Rx' 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, $-CH_2$-사이클로프로필이고, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0161] 또 다른 실시형태에서,  는  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

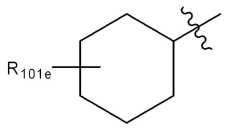
[0162] 또 다른 실시형태에서,

[0163] R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로펜틸이다.

[0164] 또 다른 실시형태에서,

[0165] R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헥실이다.

[0166] 또 다른 실시형태에서,

[0167] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

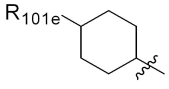
[0168] R_{101e}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_{x'}R_{x'}$, -알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_{x'}R_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0169] 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0170] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

[0171] $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0172] $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0173] 또 다른 실시형태에서, R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고,

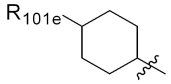
[0174] R_{101e}는 -H, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

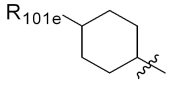
[0175] 각각의 경우에 R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0176] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

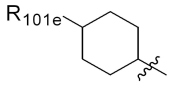
[0177] $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

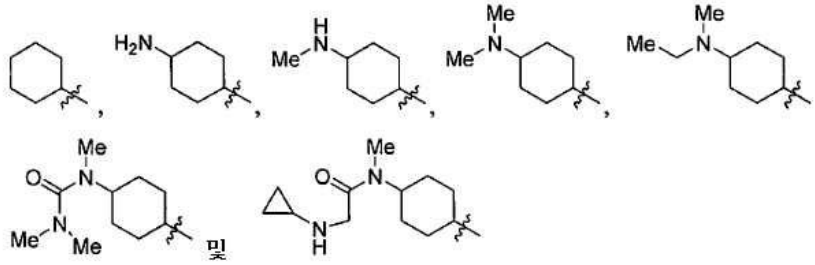
[0178] $R_{y'}$와 $R_{y''}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0179]  의 일 실시형태에서, R_{101e}는 H 또는 메틸이다.

[0180]  의 일 실시형태에서, R_{101e}는 $NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 Rx' 중 하나는 H, 메틸 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 -C(=O)-알킬렌-$N(R_{y'})(R_{y''})$이되, $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 -C(=O)-CH_2-$N(R_{y'})(R_{y''})$이되, $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 또 다른 실시형태에서, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 -C(=O)-CH_2-$N(R_{y'})(R_{y''})$이되, $R_{y'}$ 및 $R_{y''}$ 중 하나는 H 또는 메틸이며,

$R_{y'}$ 및 $R_{y''}$ 중 나머지는 H, 메틸, 사이클로프로필 또는 $-CH_2$-사이클로프로필이다.

[0181] 또 다른 실시형태에서,  는



로 이루어진 군으로부터 선택되되,

"〰"는 부착점을 나타낸다.

[0182] 또 다른 실시형태에서,

[0183] R_{10a}은 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 사이클로헵틸이다.

[0184] 또 다른 실시형태에서,

[0185] R_{10a}는 선택적으로 치환된 아지리딘일, 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피롤리딘일 및 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0186] 또 다른 실시형태에서,

[0187] R_{10a}는 선택적으로 치환된 아지리딘일이다.

[0188] 또 다른 실시형태에서,

[0189] R_{10a}는 선택적으로 치환된 아제티딘일이다.

[0190] 또 다른 실시형태에서,

[0191] R_{10a}는 R_{101f}로 선택적으로 치환된 아제티딘일이되, 상기 부착점은 상기 아제티딘일이고;

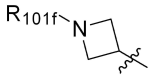
[0192] R_{101f}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$-알킬, 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알켄일, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-$R_{101f'}$, -알킬렌-C(=O)-$R_{101f'}$ 및 -알킬렌-$R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-CO_2H$, CO_2- 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0193] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0194] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-원의 고리를 형성하되;

[0195] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0196] 이들이 부착되는 원자와 함께 각각의 R_y는 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원의 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0197] 또 다른 실시형태에서, R_{10a}는  이고, R_{101f}는 H이다. 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 -알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 H이다. 일부 실시형태에서, -알킬렌-$R_{101f'}$는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 펜틸 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0199] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2$-사이클로프로필, $-CH_2$-사이클로부틸, $-CH_2$-사이클로펜틸 및 $-CH_2$-사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0200] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-CO_2H$이다.

[0201] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CHMe-CH_2-OMe$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0202] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-CH=C(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

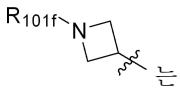
[0203] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2$-옥시란일, $-CH_2$-옥세탄일, $-CH_2$-테트라하이드로퓨란일, $-CH_2$-아지리딘일, $-CH_2$-아제티딘일, $-CH_2$-피롤리딘일 및 $-CH_2$-피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

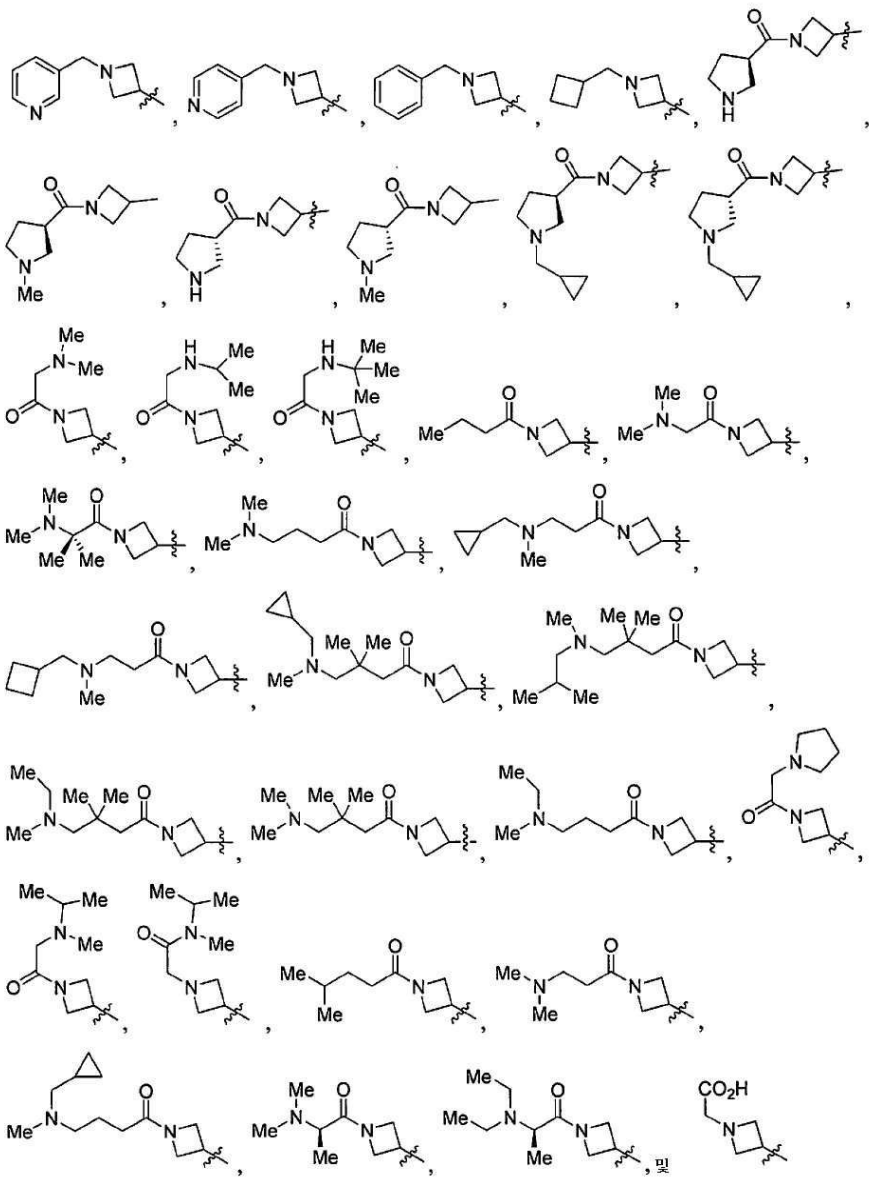
[0204] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-피리딜, $-CH_2$-피라진일, $-CH_2$-피라졸릴, $-CH_2$-이미다졸릴 및 $-CH_2$-옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-C(=O)-R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 $-CH_2$-헤테로사이클로알킬, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ 및 $-C(Me)_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0206] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-C(=O)-R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2$-헤테로사이클로알킬, $-CHMe-NR_xR_{x'}$, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ 및 $-CH_2-C(Me)_2-CH_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0207] 또 다른 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-C(=O)-R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 $-NR_xR_{x'}$ 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0208] 또 다른 실시형태에서,  는



[0209]

[0210] 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0211] 또 다른 실시형태에서,

[0212] R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피롤리딘일이다. 하나의 이중 결합을 함유하는 피롤리딘은 부분적으로 불포화되어 있고, 다이하이드로 피롤이라고도 공지되어 있다.

[0213] 또 다른 실시형태에서,

[0214] R_{10a}는 피롤리딘일-R_{101g}이되;

[0215] R_{101g}는 -H, 알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

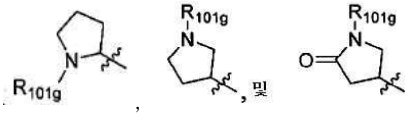
[0216] R_{101g}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

[0217] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

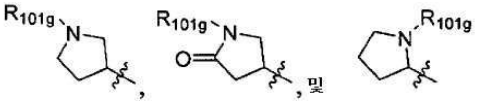
[0218] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

[0219] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0220] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

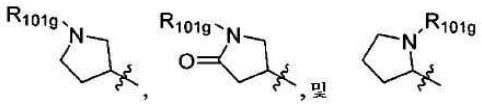
[0221] 또 다른 실시형태에서, R_{10a}는 

로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

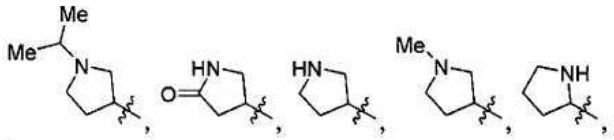
[0222] 

의 일부 실시형태에서, R_{101g}는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

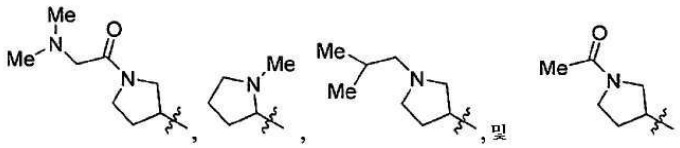
[0223] 또 다른 실시형태에서, R_{101g}는 -C(=O)-메틸, -C(=O)-CH_2-N(Me)$_2$ 및 -C(=O)-CH_2-NHCH_2CH(Me)$_2$로부터 선택된다.

[0224] 일부 실시형태에서, 

는

[0225] 

.

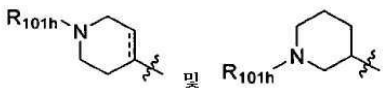
[0226] 

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 "〰"는 부착점을 나타낸다

[0227] 또 다른 실시형태에서,

[0228] R_{10a}는 선택적으로 치환된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 피페리딘일이다. 하나의 이중 결합을 갖는 피페리딘은 부분적으로 불포화된 피페리딘이고, 테트라하이드로피리딘이라고 공지되어 있다.

[0229] 또 다른 실시형태에서,

[0230] R_{10a}는 

로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타내고; R_{101h}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알케일, 선택적으로 치환된 -알킬렌-사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -알킬렌-헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-아릴, 선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로아릴, -SO_2-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-사이클로알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

[0231] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0232] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

[0233] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0234] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0235] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, 트라이플루오로메틸, CF_3-CH_2- 및 CHF_2-CH_2-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0236] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-사이클로부틸, -CH_2-사이클로펜틸 및 -CH_2-사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0237] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CHMe-CH_2-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0238] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CH_2-CH=$C(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0239] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CH_2-옥시란일, -CH_2-옥세탄일, -CH_2-테트라하이드로퓨릴, 아지리딘일, 아제티딘일 피롤리딘일 및 피페리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CH_2-페닐, -CH_2-피리딜, -CH_2-피라진일, -CH_2-피라졸릴, -CH_2-이미다졸릴 및 -CH_2-옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0241] 또 다른 실시형태에서,

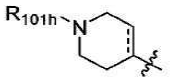
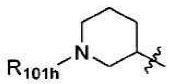
[0242] R_{101h}는 -C(=O)-$R_{101h'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101h'}$는 -CH_2-헤테로사이클로알킬, -CH_2-$NR_xR_{x'}$ 및 -$C(Me)_2$-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

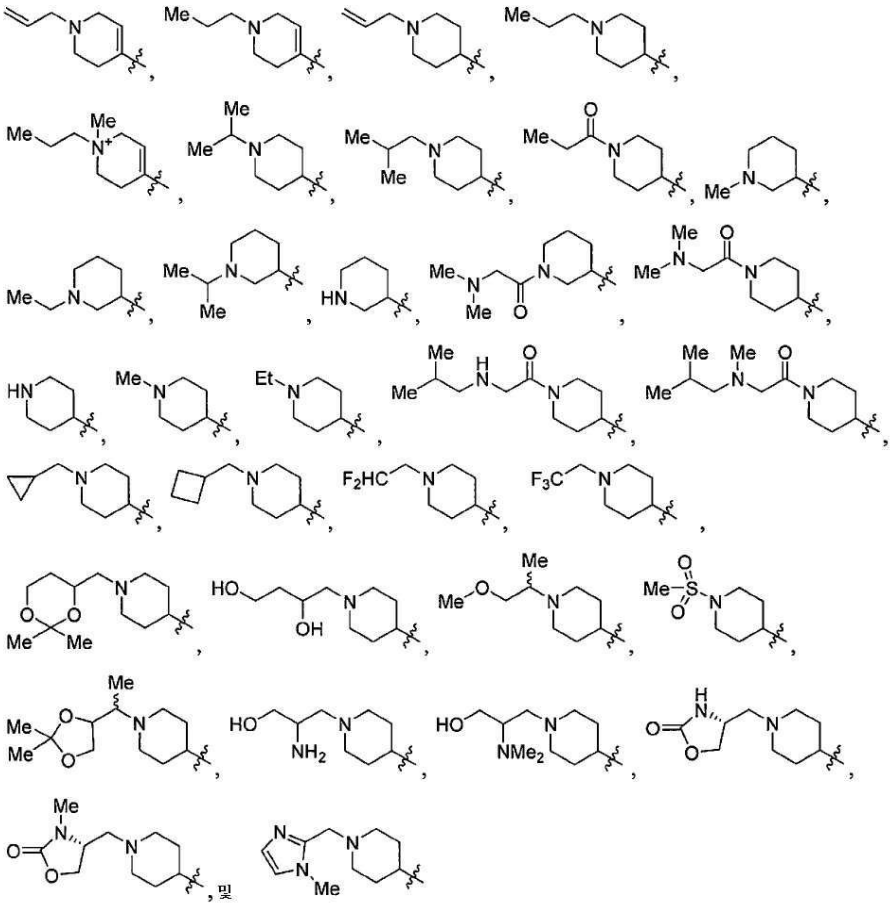
[0243] 또 다른 실시형태에서,

[0244] R_{101h}는 -C(=O)-$R_{101h'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101h'}$는 -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2CH_2-$NR_xR_{x'}$, -$CH_2CH_2CH_2$-$NR_xR_{x'}$, -CH_2-헤테로사이클로알킬, -CHMe-$NR_xR_{x'}$, -CH_2-$NR_xR_{x'}$ 및 -CH_2-$C(Me)_2$-CH_2-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0245] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -CH_2-C(=O)-$R_{101h'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101h'}$는 -$NR_xR_{x'}$ 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

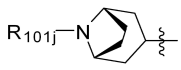
[0246] 또 다른 실시형태에서, R_{101h}는 -SO_2-Me, -CH_2-CHOH-CH_2OH, -CH_2-$CHNH_2$-CH_2OH 및 -CHMe-CH_2-OMe로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0247] 또 다른 실시형태에서,  및  는



[0248] 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0249] 또 다른 실시형태에서,

[0250] R_{10a}는  이되, "〰"는 부착점을 나타내고;

[0251] R_{101j}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, -알킬렌-선택적으로 치환된 사이클로알킬, -알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알킬렌- 선택적으로 치환된 아릴, 알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬렌- 선택적으로 치환된 사이클로알킬, -C(=O)-알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

[0252] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

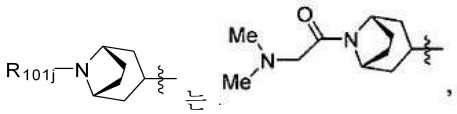
[0253] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

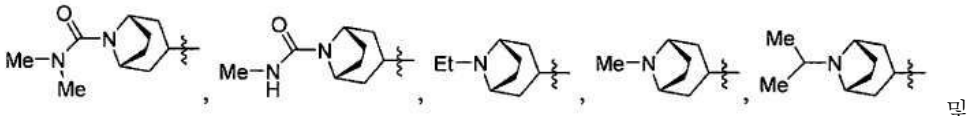
[0254] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

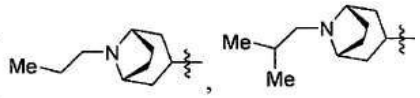
[0255] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0256]

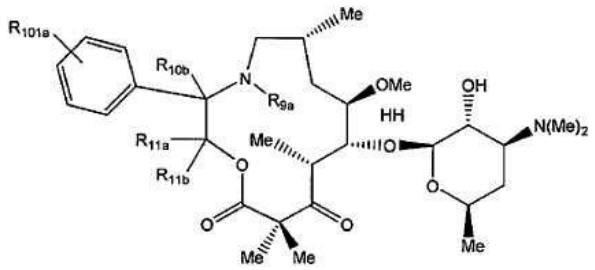
[0257] 또 다른 실시형태에서,

[0258]  는 ,

[0259]  및

[0260]  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0261] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



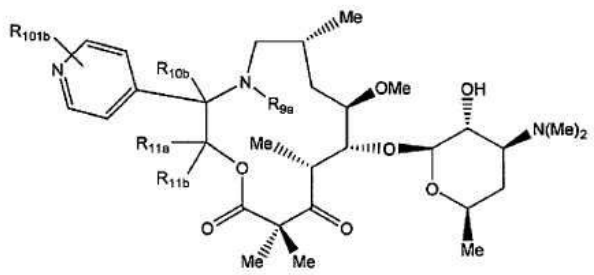
III

[0262]

[0263] 식 중, R_{101a}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{101a}는 -H, 할로, $-B(OH)_2$, $-B(O-알킬)_2$, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0264] 화학식 III의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 III의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0265] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



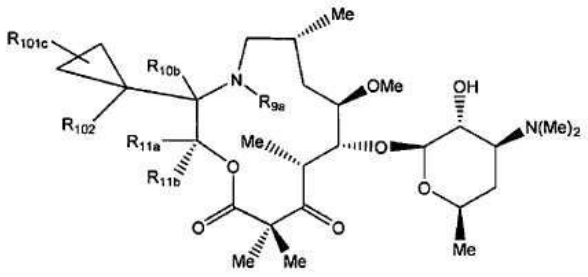
IV

[0266]

[0267] 식 중, R_{101b}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0268] 화학식 IV의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 IV의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0269] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



V

[0270]

[0271] 식 중,

[0272] R_{101c}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 -알킬렌-R_{101d}로 이루어진 군으로부터 선택되되, R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0273] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0274] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

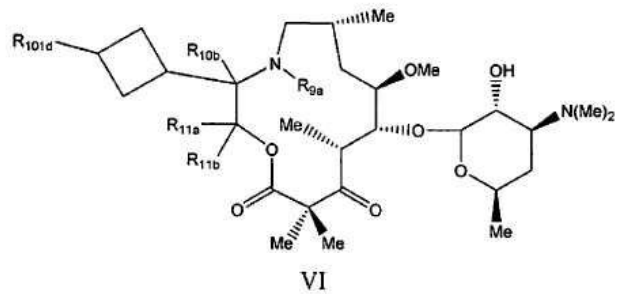
[0275] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0276] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하고;

[0277] R_{102}는 H 또는 알킬이다.

[0278] 화학식 V의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 V의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0279] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



VI

[0280]

[0281] 식 중, R_{101d}는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0282] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독

립적으로 선택되거나;

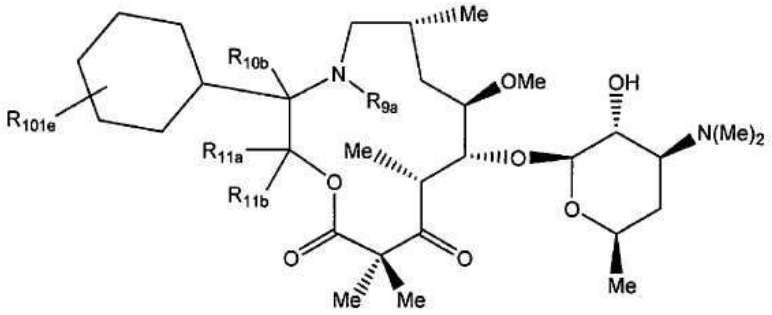
[0283] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

[0284] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0285] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0286] 화학식 VI의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 VI의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0287] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



VII

[0288]

[0289] 식 중,

[0290] R_{101e}는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-NR_xR_{x'}$ 및 알킬렌-$R_{101e'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101e'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되,

[0291] R_x 및 $R_{x'}$는 H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-N(R_y)$_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

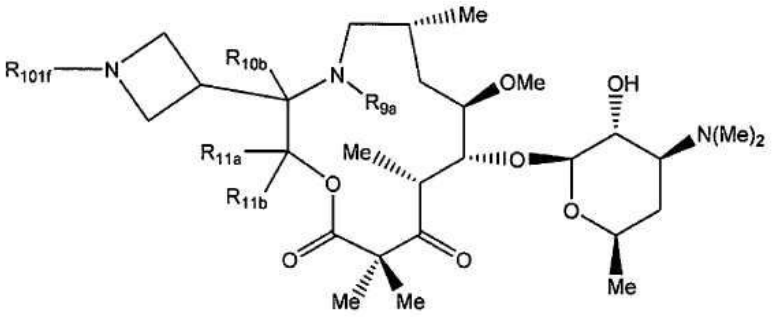
[0292] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

[0293] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0294] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

[0295] 화학식 VII의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 VII의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0296] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



VIII

[0297]

[0298] 식 중,

[0299] R_{101f}는 -H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$-알킬, 알콕시, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알케닐, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-$R_{101f'}$, -알킬렌-C(=O)-$R_{101f'}$ 및 -알킬렌-$R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, $R_{101f'}$는 -H, 할로, -OH, 알콕시, $-CO_2H$, CO_2- 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고,

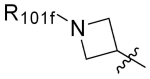
[0300] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

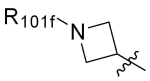
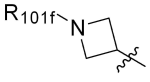
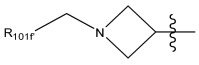
[0301] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-원의 고리를 형성하되;

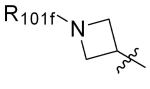
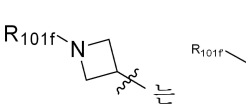
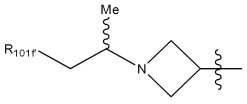
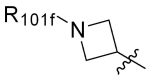
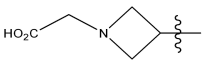
[0302] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

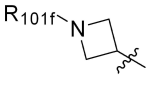
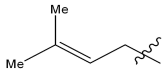
[0303] 이들이 부착되는 원자와 함께 각각의 R_y는 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원의 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

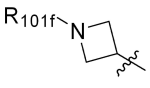
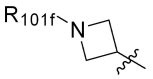
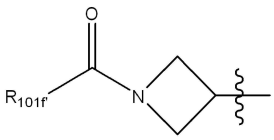
[0304] 화학식 VIII의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 VIII의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

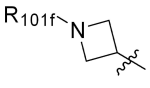
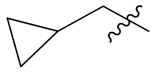
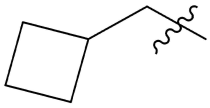
[0305] 화학식 VIII  의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 -알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 H이다. 일부 실시형태에서, -알킬렌-$R_{101f'}$는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

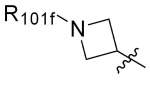
[0306]  의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 -알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서,  는  이되, $R_{101f'}$는 피라졸릴, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 피라진일, 사이클로헥실, 옥세탄일, 페닐, 사이클로펜틸, 피리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 아이속사졸릴, 이미다졸릴 및 피리미딘일로 이루어진 군으로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다.

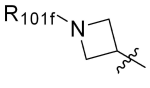
[0307] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 -알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 알콕시, $-CO_2H$ 및 CO_2-알킬로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 는 이되, $R_{101f'}$는 메톡시이고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 는 이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0308] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 알켄일이다. 일부 실시형태에서, R_{101f}는 이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

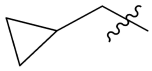
[0309] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 -C(=O)-헤테로사이클로알킬이고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 는 이되, $R_{101f'}$는 선택적으로 치환된 피롤리딘일이고, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0310] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 C(=O)-알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 H, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101f}는 $-C(=O)-CH_2-R_{101f'}$, $-C(=O)-CH_2CH_2-R_{101f'}$, $-C(=O)-CH(Me)-R_{101f'}$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_2-R_{101f'}$, $-C(=O)-C(Me)_2-R_{101f'}$ 및 $-C(=O)-CH_2C(Me)_2CH_2-R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R_{101f}는 H, $-C(=O)-CH_2$-헤테로아릴, $-C(=O)-CH_2$-헤테로사이클로 및 $C(=O)-CH_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R_{101f'}$는 H, 아이소인돌린일, 선택적으로 치환된 아제티딘일 및 선택적으로 치환된 피롤리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R_{101f'}$는 $NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸, 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, , 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 또는 이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

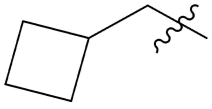
[0311] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-C(=O)-NR_xR_{x'}$이다. 일부 실시형태에서, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H 또는 메틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 벤질, 아이소프로필이거나, R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 질소와 함께 합쳐져서 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 질소와 함께 합쳐져서 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0312] 의 일부 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-C(=O)-$알킬렌-$R_{101f'}$이되, $R_{101f'}$는 H, 아릴, 헤테로아릴, 사이클

로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 $-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101f}는 $-CH_2-C(=O)-CH_2-R_{101f'}$, $-CH_2-C(=O)-CH_2CH_2-R_{101f'}$, $-CH_2-C(=O)-CH(Me)-R_{101f'}$, $-CH_2-C(=O)-CH_2CH_2CH_2-R_{101f'}$, $-CH_2-C(=O)-C(Me)_2-R_{101f'}$ 및 $--CH_2-C(=O)-CH_2C(Me)_2CH_2-R_{101f'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R_{101f}는 H, $-CH_2-C(=O)-CH_2-$헤테로아릴, $-CH_2-C(=O)-CH_2-$헤테로사이클로 및 $-CH_2-C(=O)-CH_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R_{101f'}$는 H, 아이소인돌린일, 선택적으로 치환된 아제티딘일 및 선택적으로 치환된 피롤리딘일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R_{101f'}$는 $NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸, 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필,

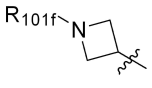


, 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 또는



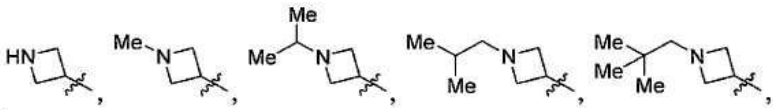
이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0313] 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H 또는 Me이고,

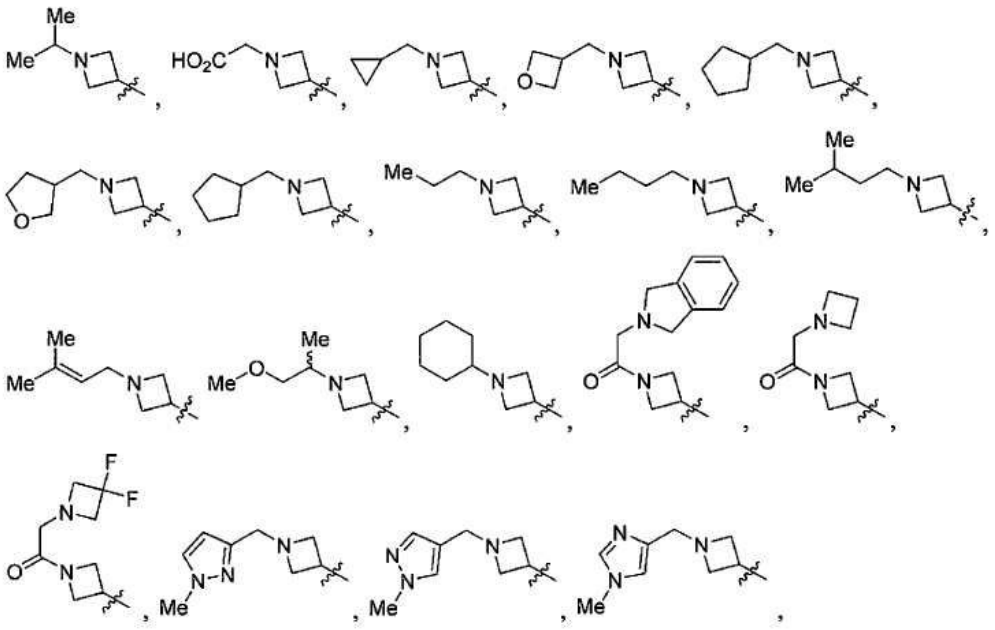


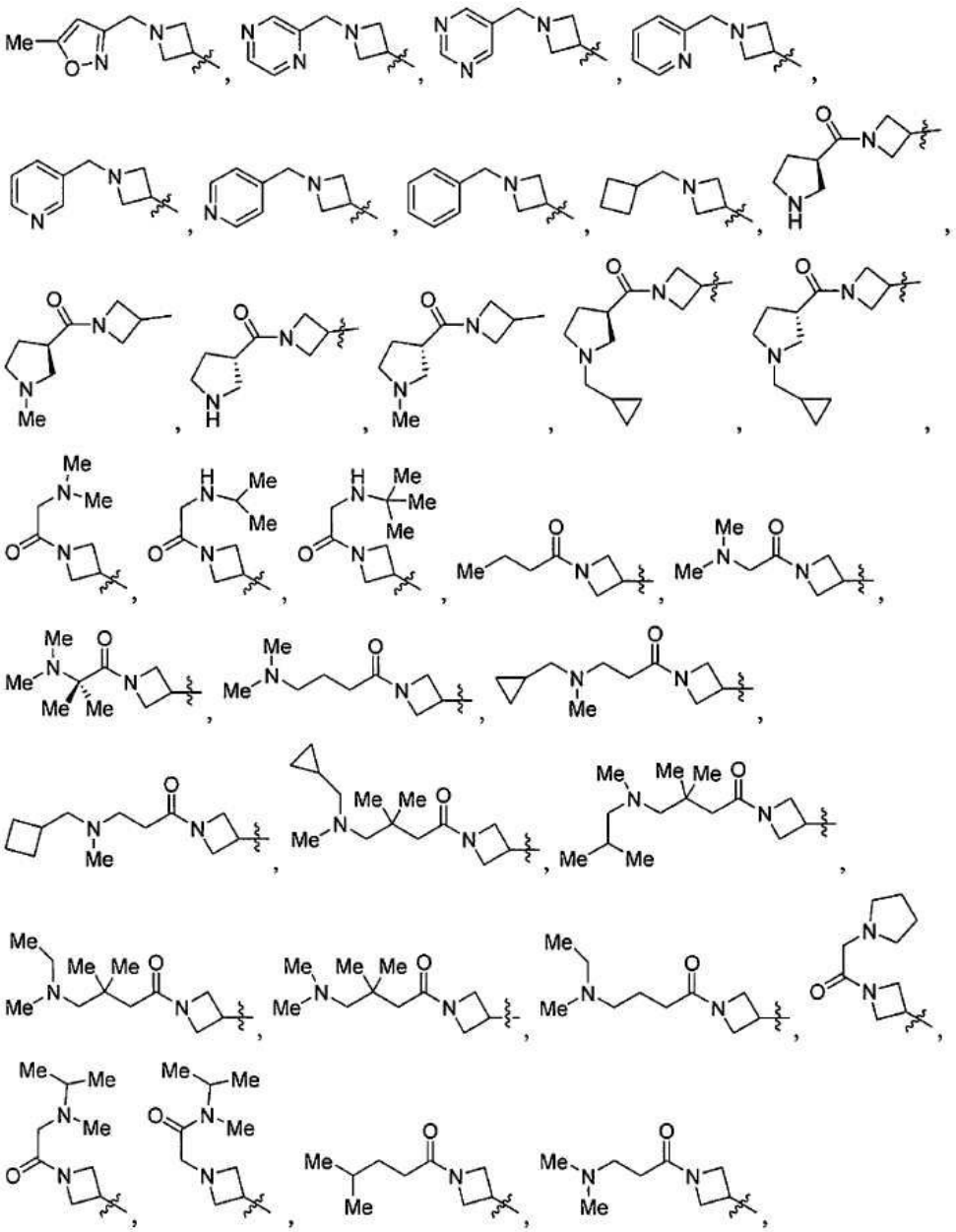
는

[0314]

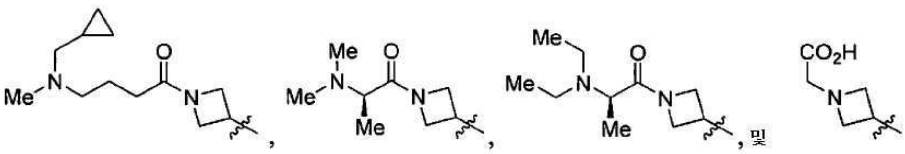


[0315]





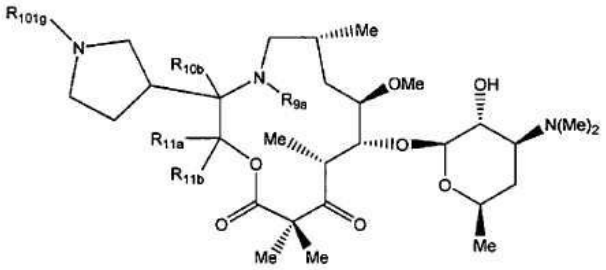
[0316]



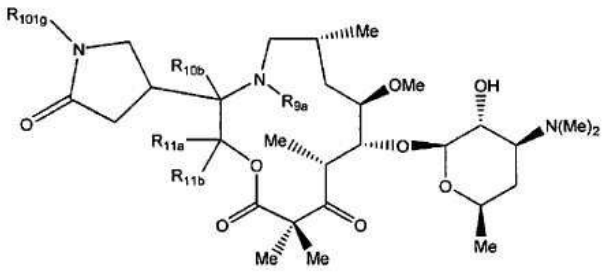
[0317]

[0318] 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

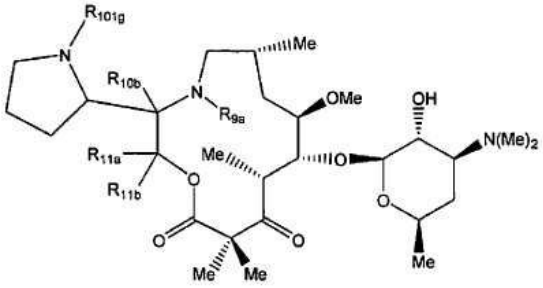
[0319] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IXa, IXb 또는 IXc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



IXa



IXb



IXc

[0320]

[0321] 식 중,

[0322] R_{101g}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

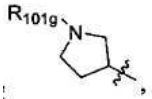
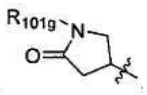
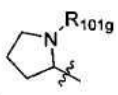
[0323] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

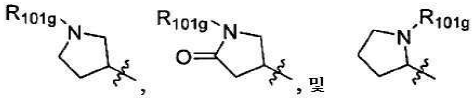
[0324] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

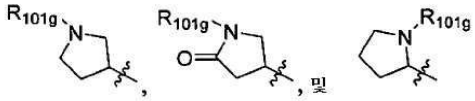
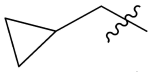
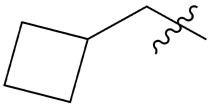
[0325] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

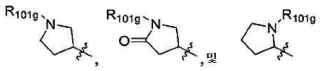
[0326] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

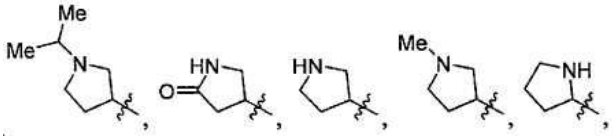
[0327] 화학식 IXA, IXB 및 IXC의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 XI, IXB 및 IXC의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

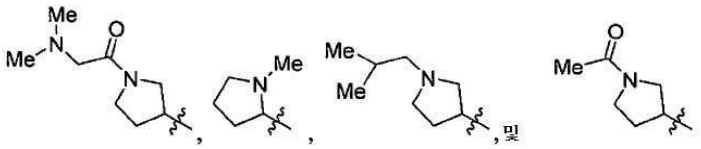
[0328] 화학식 IXa, IXb 및 IXc, , , 및  의 일부 실시형태에서, R_{101g}는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0329]  의 일부 실시형태에서, R_{101g}는 -(C=O)-알킬이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101g}는 -(C=O)-메틸, -(C=O)-에틸 또는 -(C=O)-프로필이다.

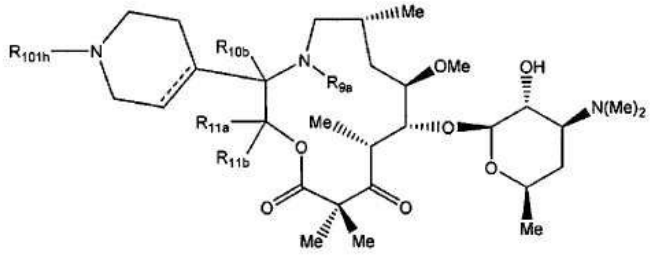
[0330]  의 일부 실시형태에서, R_{101g}는 -(C=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101g}는 -(C=O)-CH_2-$NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H 또는 메틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, , 부틸, 아이소부틸, tert-부틸,  이고, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0331] 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고,  는

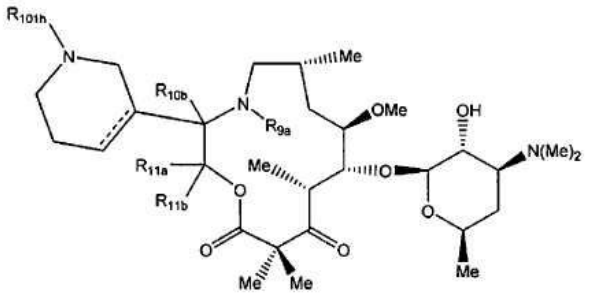
[0332] 

[0333]  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0334] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 Xa 또는 Xb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0335] 

Xa



Xb

[0336]

[0337] 식 중,

[0338] R_{101h}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 -알킬렌-사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -알킬렌-헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-아릴, 선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로아릴, $-SO_2$-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-사이클로알킬, -C(=O)-선택적으로 치환된 알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)- 선택적으로 치환된 알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

[0339] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

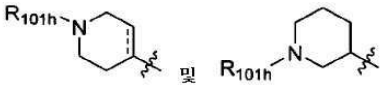
[0340] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

[0341] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

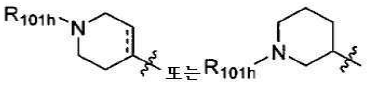
[0342] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성한다.

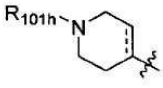
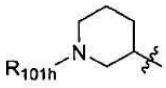
[0343] 화학식 XA 또는 XB의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 XA 또는 XB의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

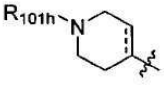
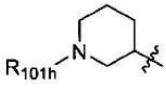
[0344] 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H 또는 메틸이다.

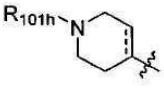
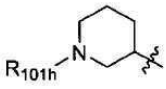
[0345]  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

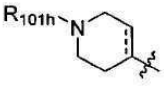
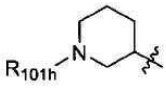
[0346]  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-CH_2-CHNH_2-CH_2OH$ 및 $-CH_2-CHN(Me)_2-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된 선택적으로 치환된 알킬이다.

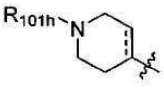
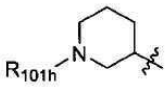
[0347] 일부 실시형태에서  의 질소 원자는 R_q로 4차화되어 4차 암모늄 이온을 형성하되, R_q는 메틸, 에틸, CF_2H-CH_2-, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸이고, "〰"는 부착점을 나타낸다.

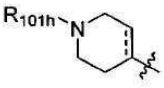
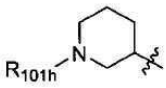
[0348]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 -알킬렌-사이클로알킬, -알킬렌-헤테로사이클로알킬, -알킬렌-아릴 또는 -알킬렌-헤테로아릴이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-CH_2$-이미다졸릴이다.

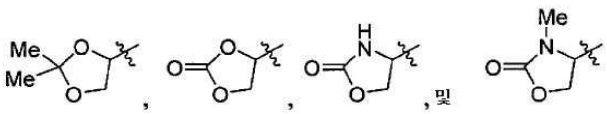
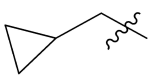
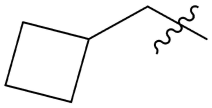
[0349]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 -알킬렌-알콕시이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-CHMe-CH_2-OMe$이다.

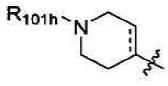
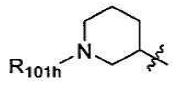
[0350]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 알켄일이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 프로펜일이다.

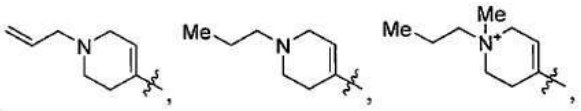
[0351]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-SO_2$-알킬이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-SO_2$-메틸이다.

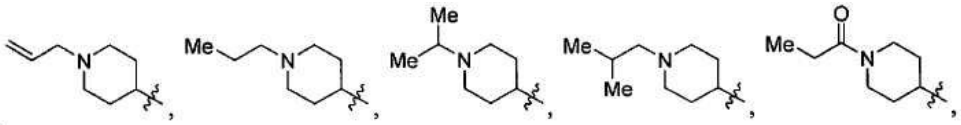
[0352]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는-(C=O)-알킬이되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 -(C=O)-에틸이다.

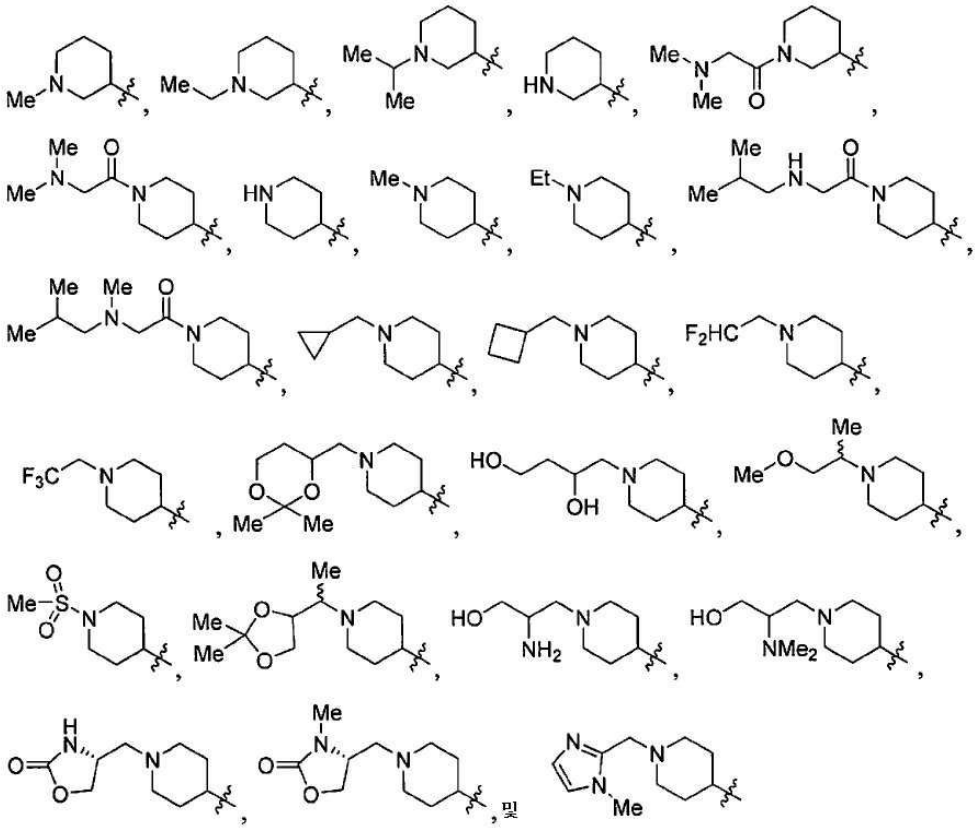
[0353]  및  의 일부 실시형태에서, R_{101h}는 -(C=O)-알킬렌-$R_{101h'}$이되, $R_{101h'}$는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 $NR_xR_{x'}$이고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-C(=O)-CH_2-R_{101h'}$, $-C(=O)-CH_2CH_2-R_{101h'}$, $-C(=O)-CH(Me)-R_{101h'}$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_2-R_{101h'}$, $-C(=O)-C(Me)_2-R_{101h'}$ 및 $-C(=O)-CH_2C(Me)_2CH_2-R_{101h'}$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R_{101h}는 $-C(=O)-CH_2$-헤테로아릴, $-C(=O)-CH_2$-사이클로알킬, $-C(=O)-CH_2$-헤테로사이클로 및 $C(=O)-CH_2-NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 일부 실시형태에서, $R_{101h'}$는 H, 아이소인돌린일, 이미다졸릴, 사이클로부틸, 피롤리딘일,

[0354]  로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, $R_{101h'}$는 $NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸, 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, , 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 또는  이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0355] 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고,  및  는

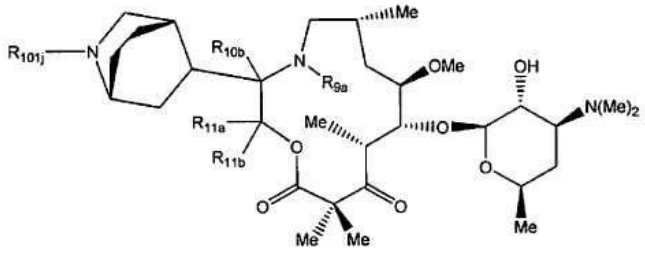
[0356] 

[0357] 

[0358] 

[0359] 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰 "는 부착점을 나타낸다.

[0360] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0361] 

XI

[0362] 식 중,

[0363] R_{101j}는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, -알킬렌-선

택적으로 치환된 사이클로알킬, -알킬렌-, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 알킬렌- 선택적으로 치환된 아릴, 알킬렌- 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-SO_2$-알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬렌- 선택적으로 치환된 사이클로알킬, -C(=O)-알킬렌-헤테로사이클로알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$NR_xR_{x'}$로 이루어진 군으로부터 선택되되;

[0364] R_x 및 $R_{x'}$는 -H, 선택적으로 치환된 알킬, -C(=O)-알킬, -C(=O)-알킬 및 -C(=O)-알킬렌-$N(R_y)_2$로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

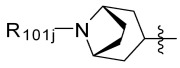
[0365] R_x와 $R_{x'}$는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NR_y 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하되;

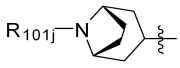
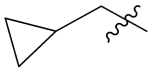
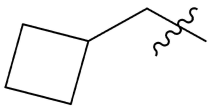
[0366] 각각의 R_y는 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

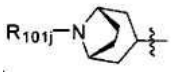
[0367] 각각의 R_y는 이들이 부착되는 원자와 함께 O, S, SO, SO_2, NH 및 N-C_1-C_{10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원의 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

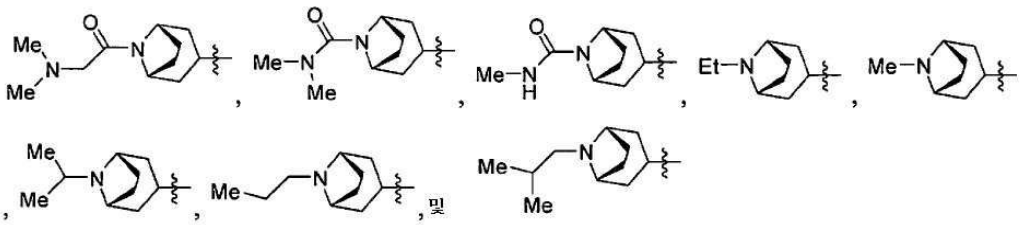
[0368] 화학식 XI의 일부 실시형태에서, R_{10b}는 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸 또는 아이소부틸이다. 화학식 XI의 일부 실시형태에서, R_{9a}는 -H 또는 메틸이고, R_{10b}는 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H이고, R_{11a} 및 R_{11b}는 각각 독립적으로 H이다.

[0369] 일부 실시형태에서, R_{10b}는 H 또는 메틸이다.

[0370]  의 일부 실시형태에서, R_{101j}는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 헵틸이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0371]  의 일부 실시형태에서, R_{101j}는 -C(=O)-알킬렌-$R_{101j'}$이되, $R_{101j'}$는 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 $NR_xR_{x'}$로부터 선택되고, "〰"는 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R_{101j}는 -C(=O)-CH_2-$R_{101j'}$이다. 일부 실시형태에서, $R_{101j'}$는 $NR_xR_{x'}$이되, R_x 및 $R_{x'}$ 중 하나는 H, 메틸, 또는 에틸이고, R_x 및 $R_{x'}$ 중 나머지는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, , 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 또는  이되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

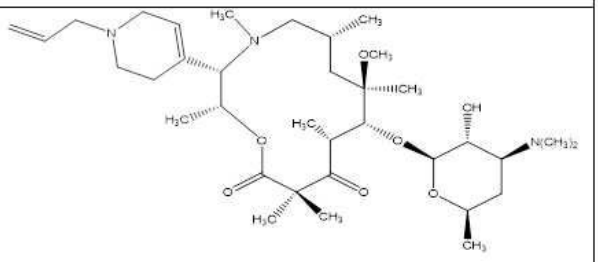
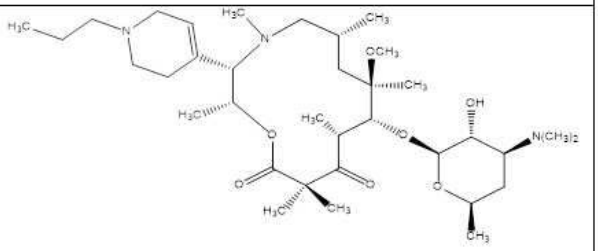
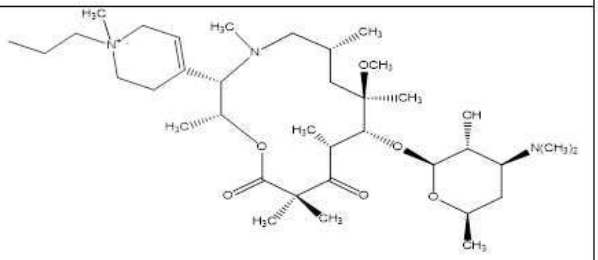
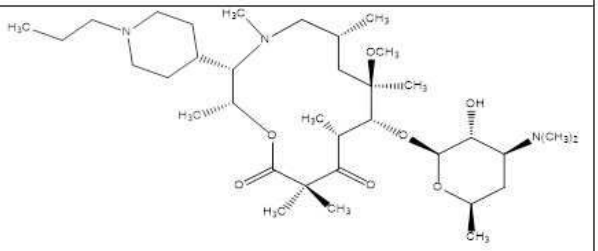
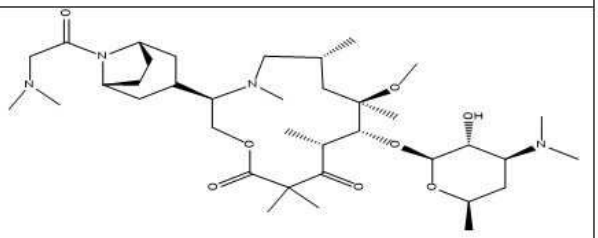
[0372] R_{10b}는 H이고,  는



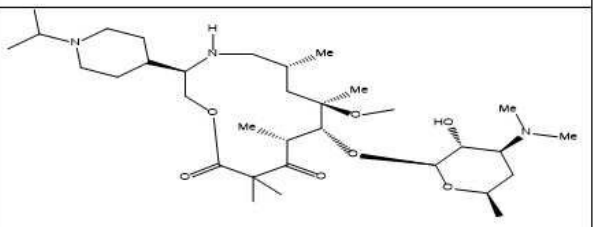
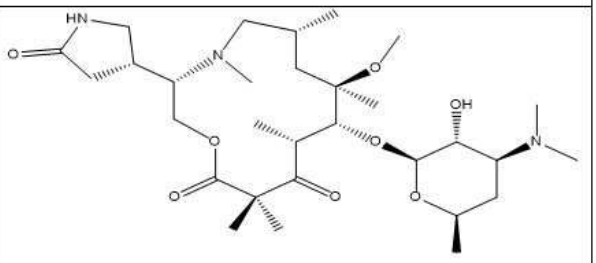
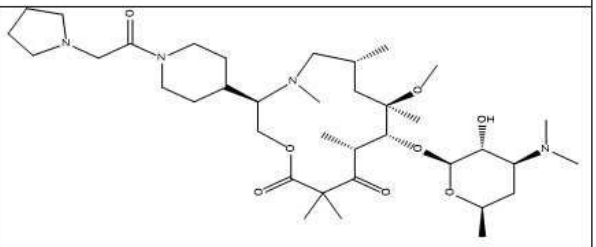
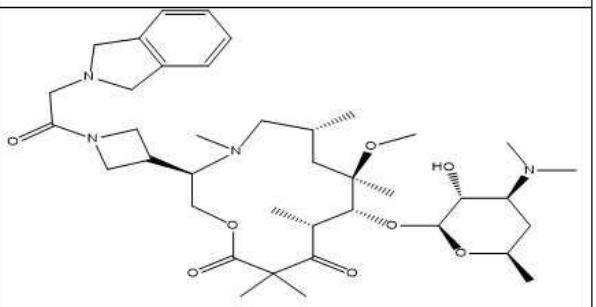
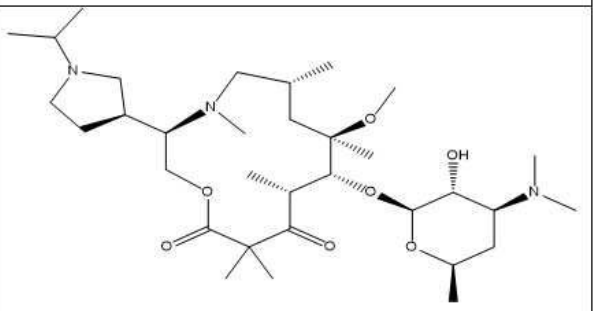
[0373] 로 이루어진 군으로부터 선택되되, "〰"는 부착점을 나타낸다.

[0374] 화학식 I 및 II의 화합물의 또 다른 실시형태는 w에 도시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0375] [표 A]

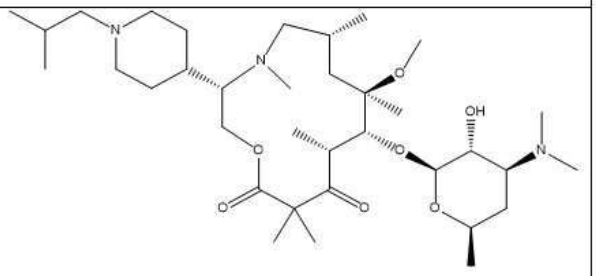
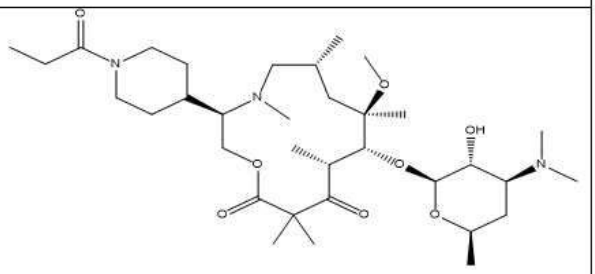
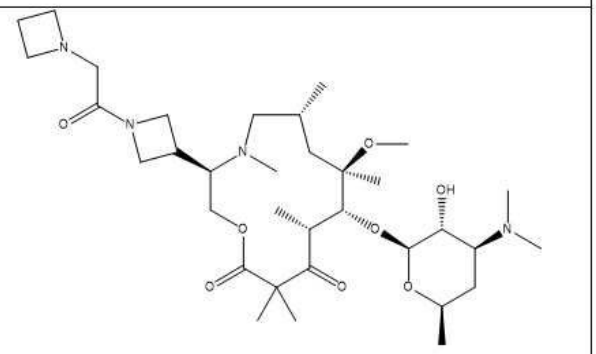
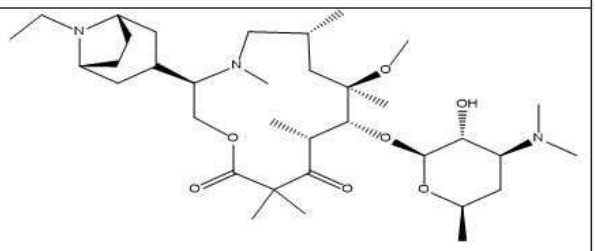
화합물 #	구조
1	
2	
4	
5	
6	

[0376]

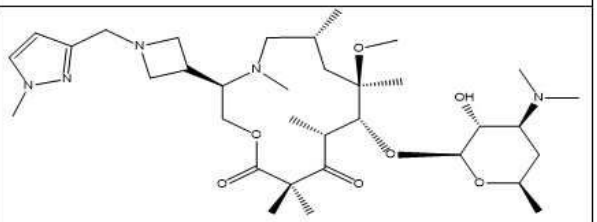
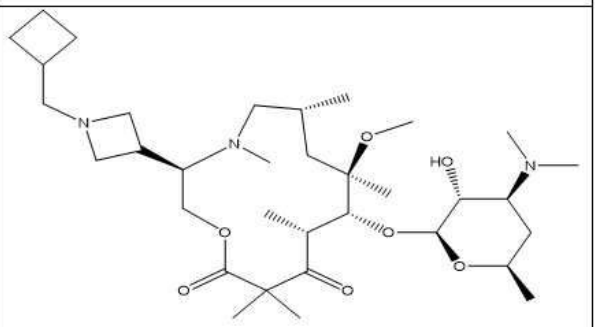
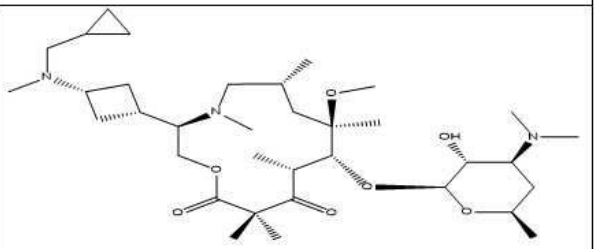
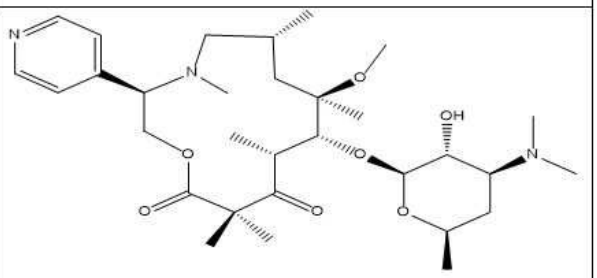
화합물 #	구조
7	
8	
9	
10	
11	

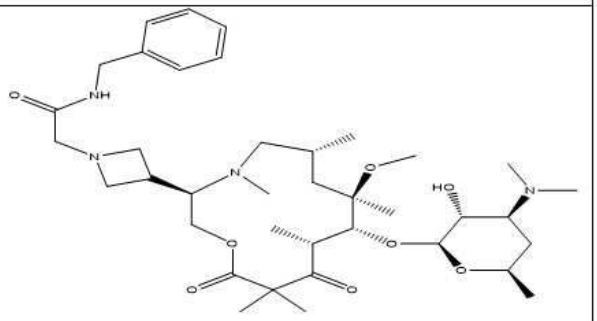
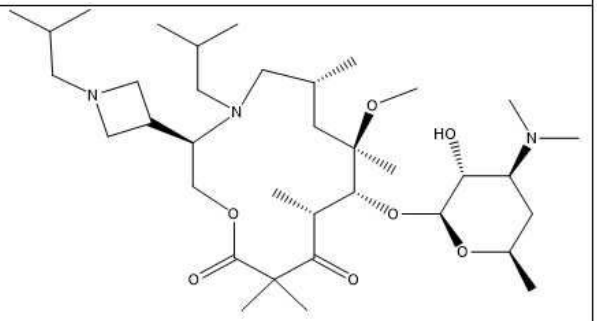
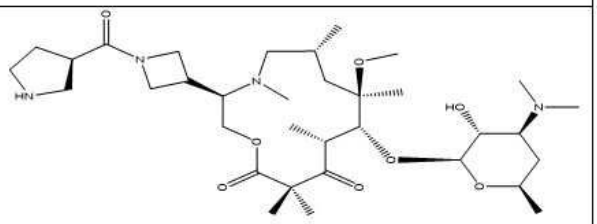
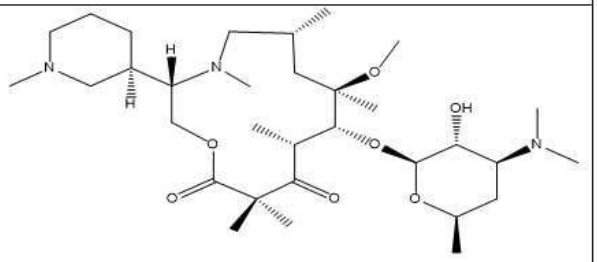
[0377]

[0378]

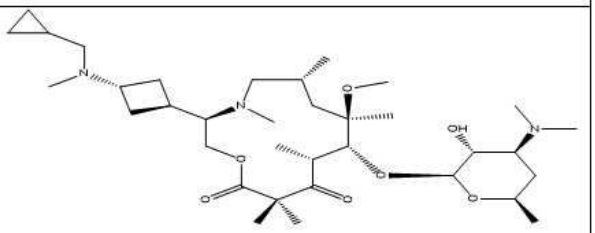
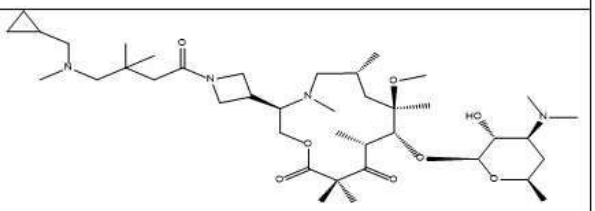
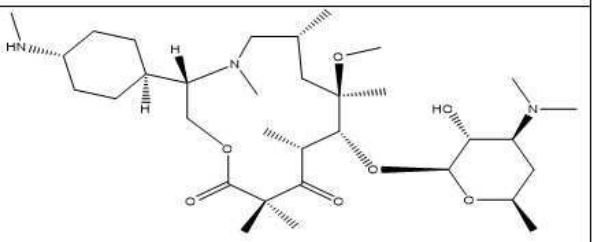
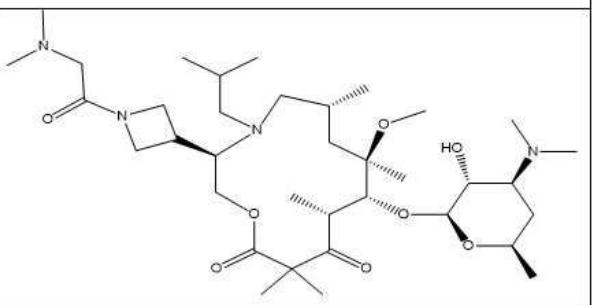
화합물 #	구조
12	
13	
14	
15	

[0379]

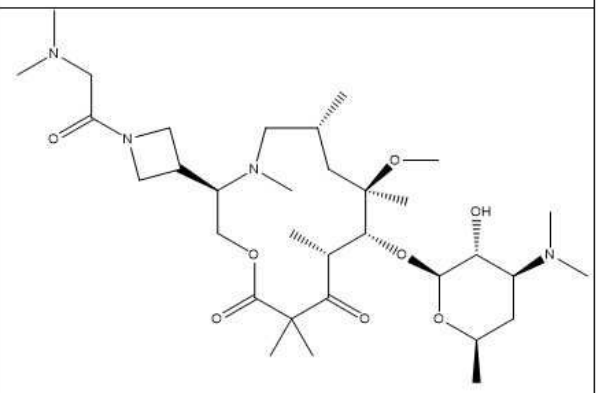
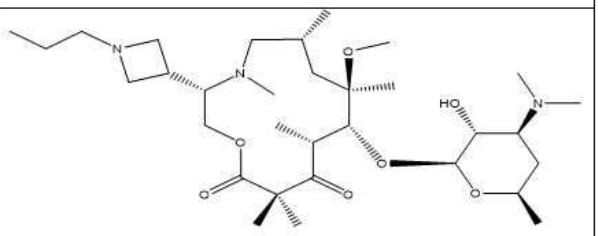
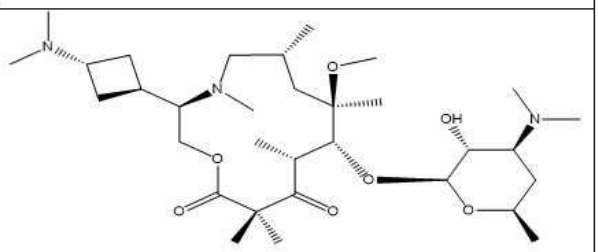
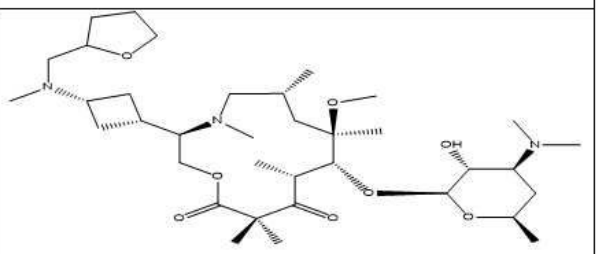
화합물 #	구조
16	
17	
18	
19	

화합물 #	구조
20	
21	
22	
23	

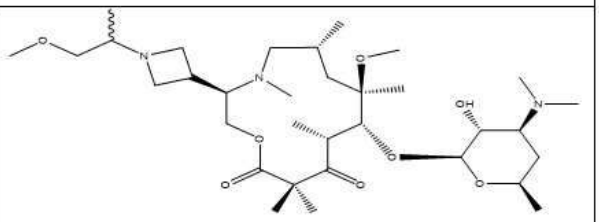
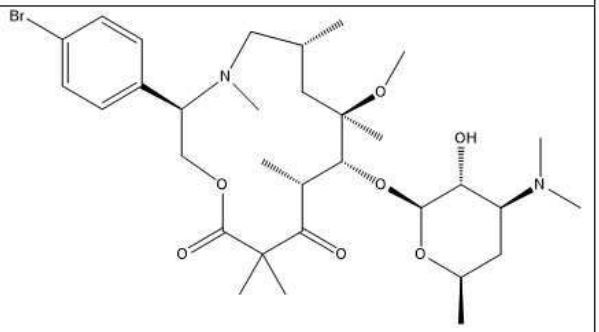
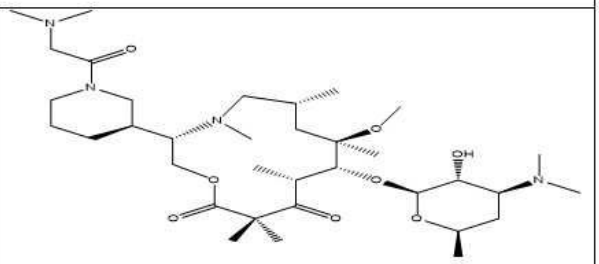
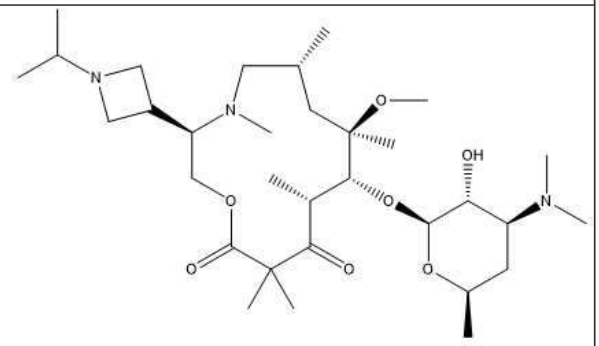
[0380]

화합물 #	구조
24	
25	
26	
27	

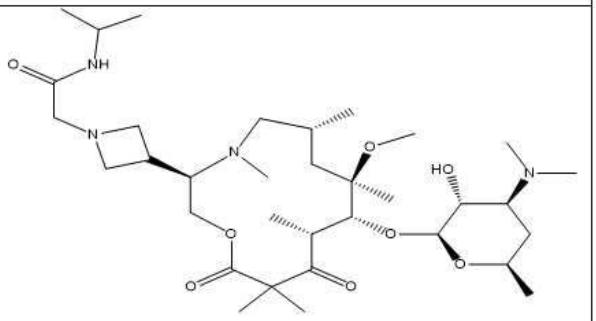
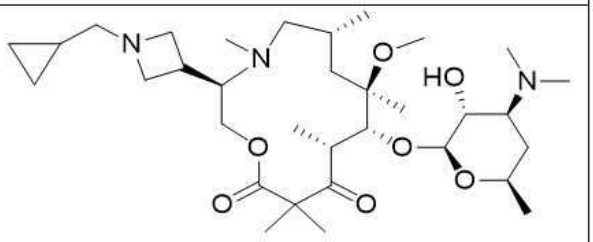
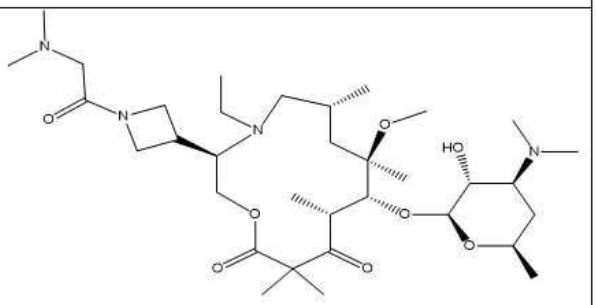
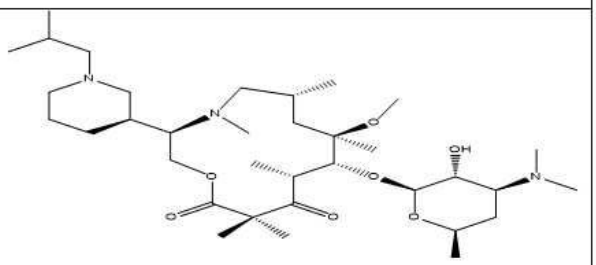
[0381]

화합물 #	구조
28	
29	
30	
31	

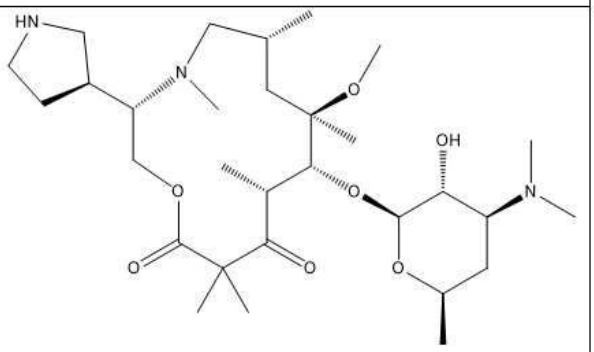
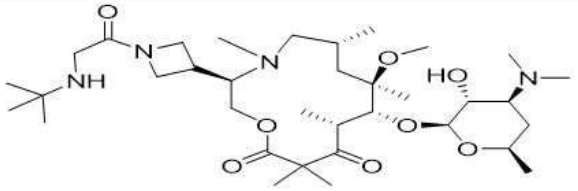
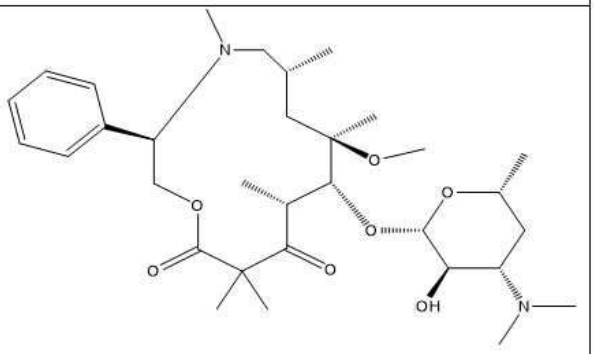
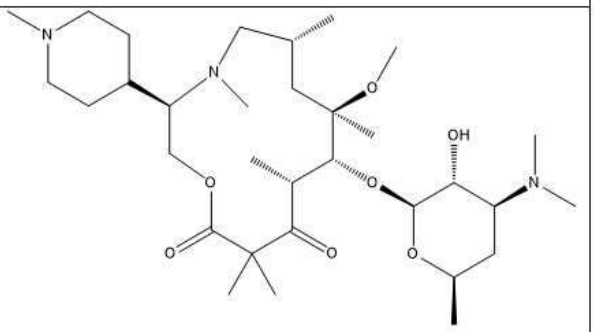
[0382]

화합물 #	구조
32	
33	
34	
35	

[0383]

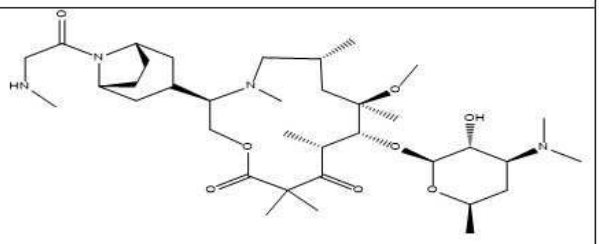
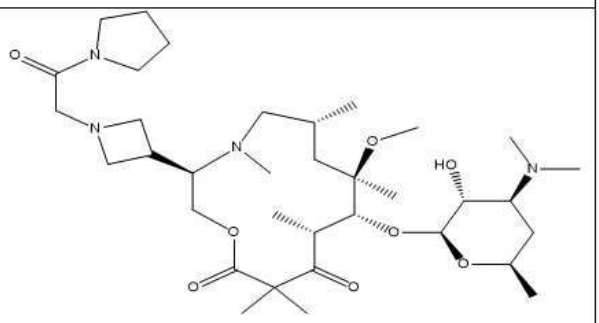
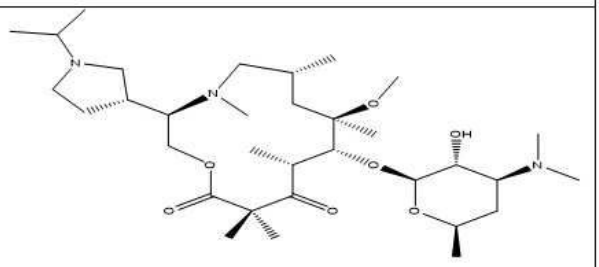
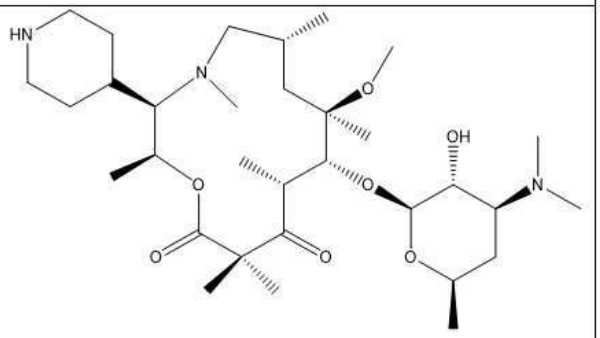
화합물 #	구조
36	
37	
38	
39	

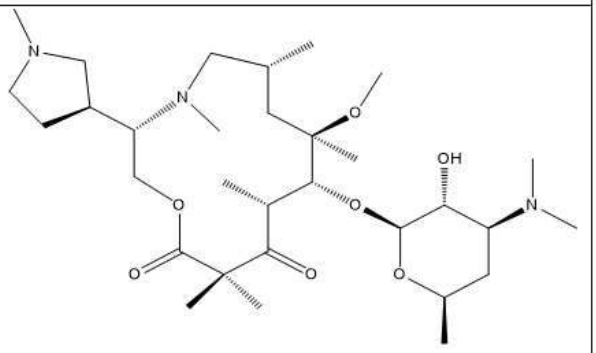
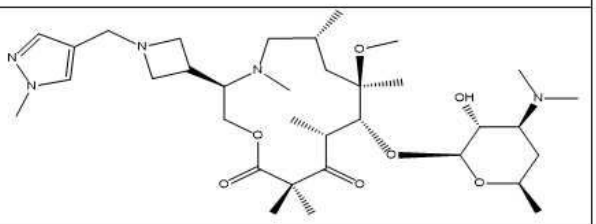
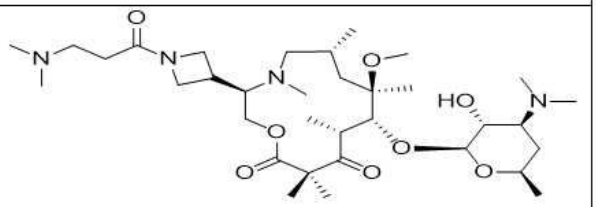
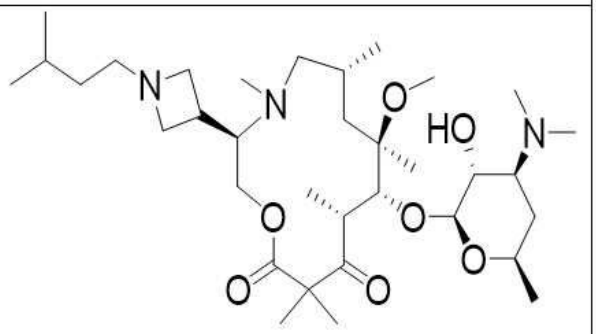
[0384]

화합물 #	구조
40	
41	
42	
43	

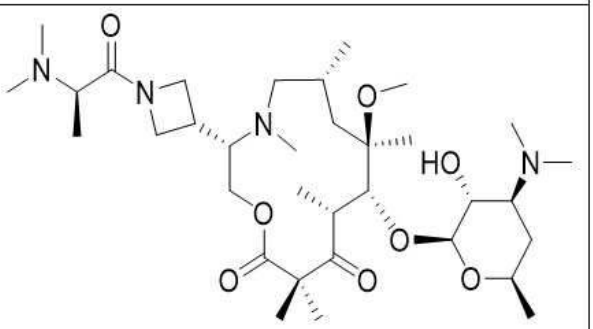
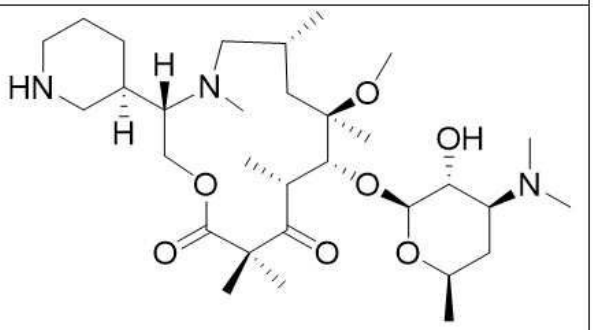
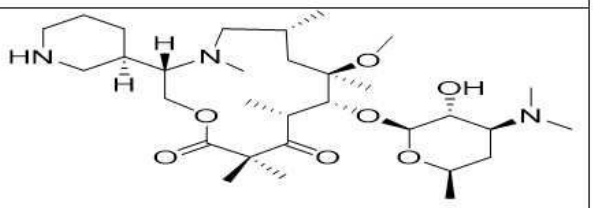
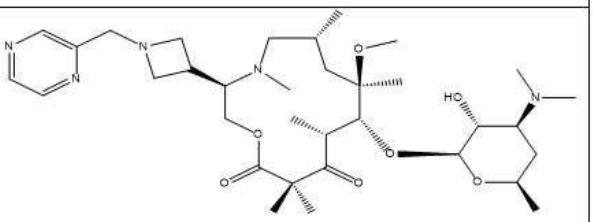
[0385]

[0386]

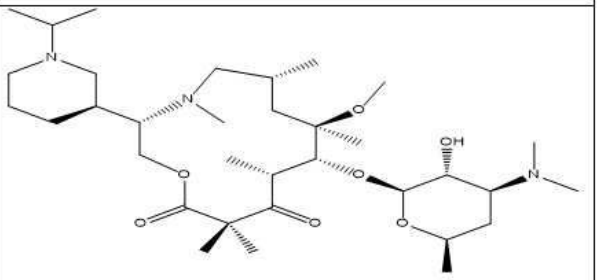
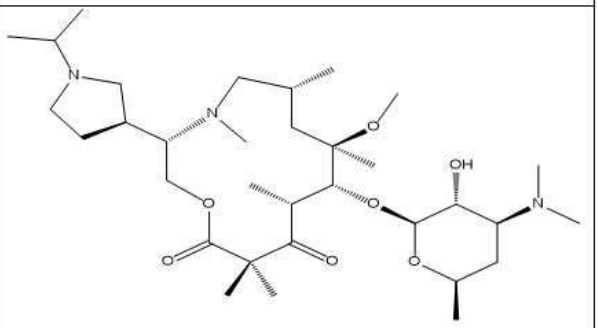
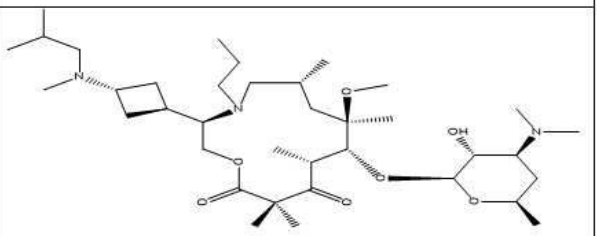
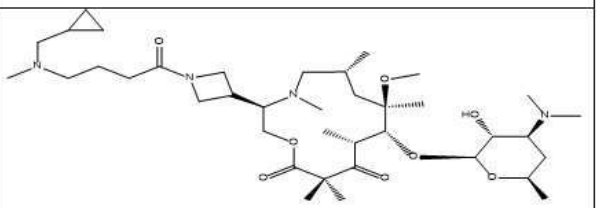
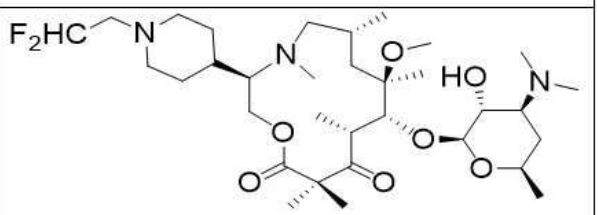
화합물 #	구조
44	
45	
46	
47	

화합물 #	구조
48	
49	
50	
51	

[0387]

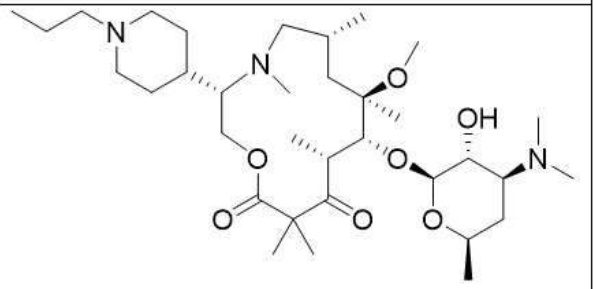
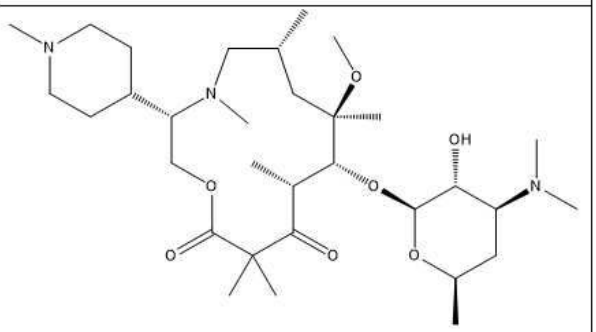
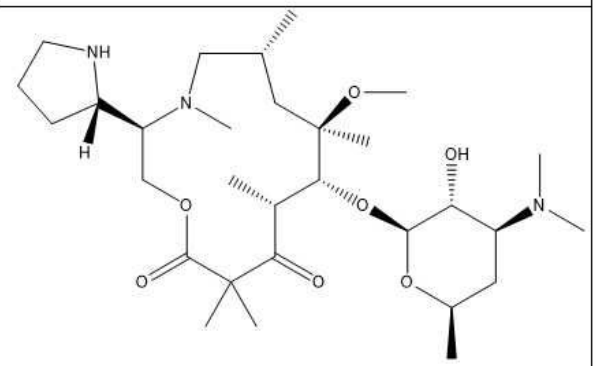
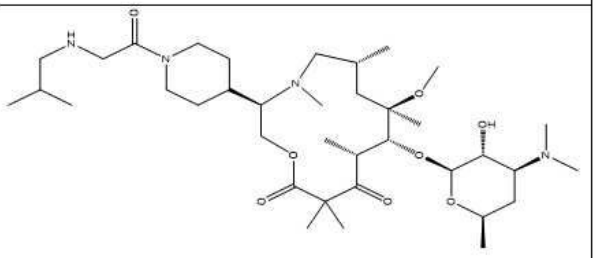
화합물 #	구조
52	
53	
54	
55	

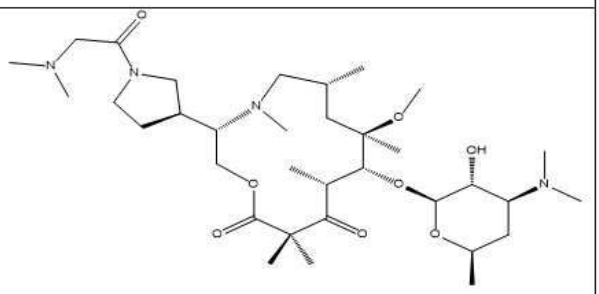
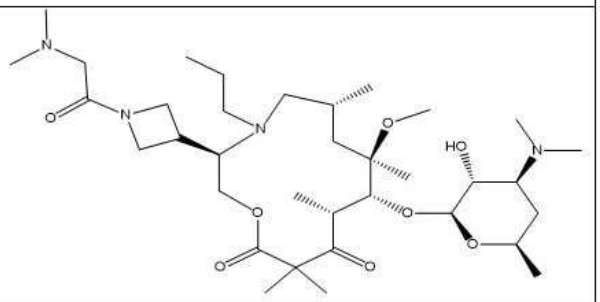
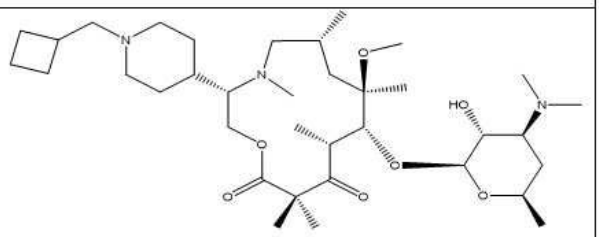
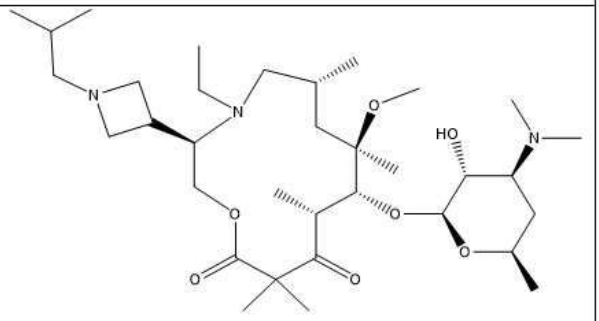
[0388]

화합물 #	구조
56	
57	
60	
61	
62	

[0389]

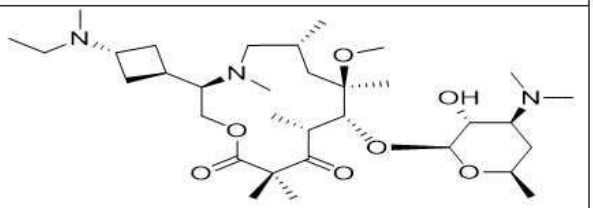
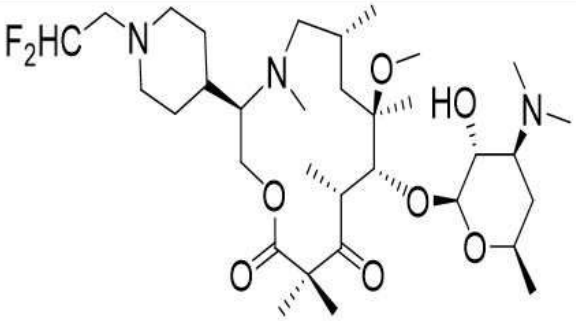
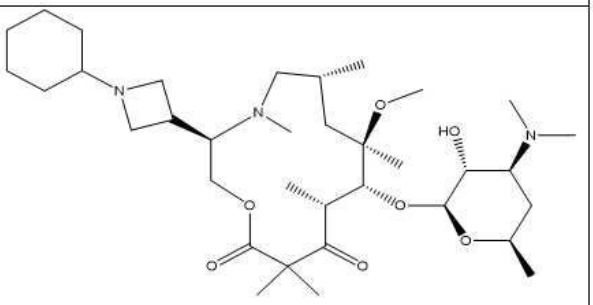
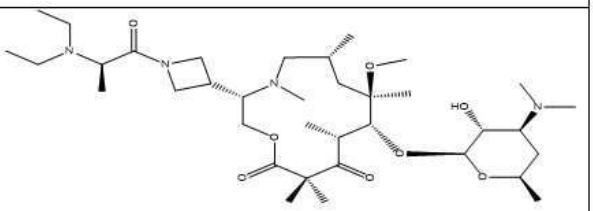
[0390]

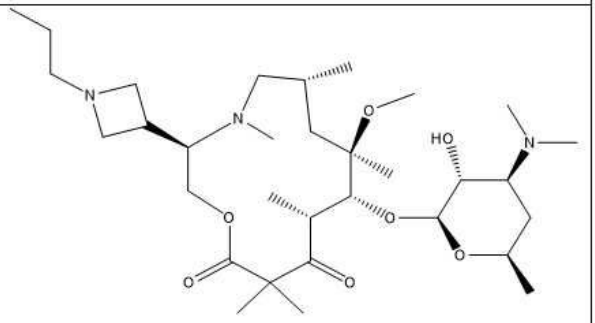
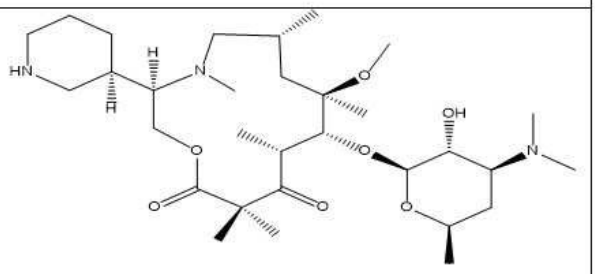
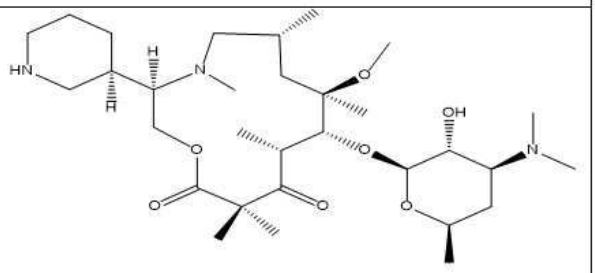
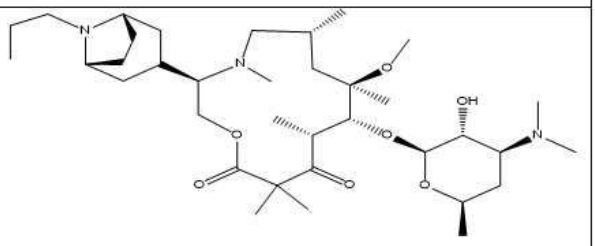
화합물 #	구조
63	
64	
65	
66	

화합물 #	구조
67	
68	
69	
70	

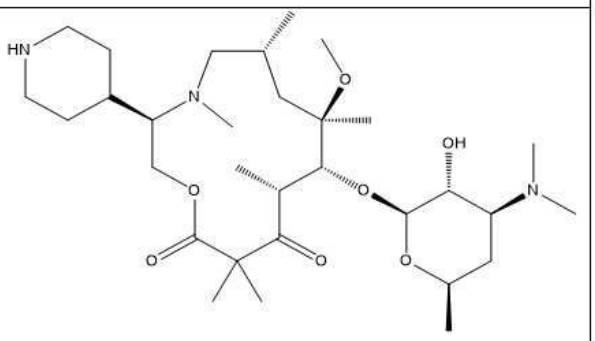
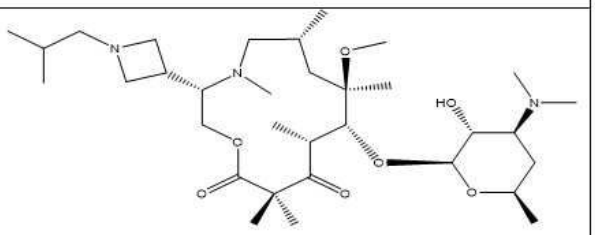
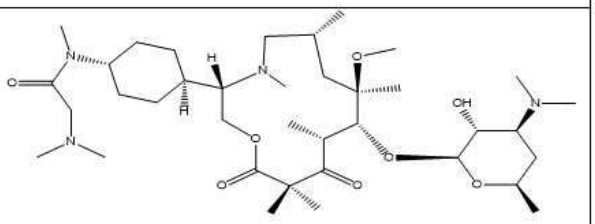
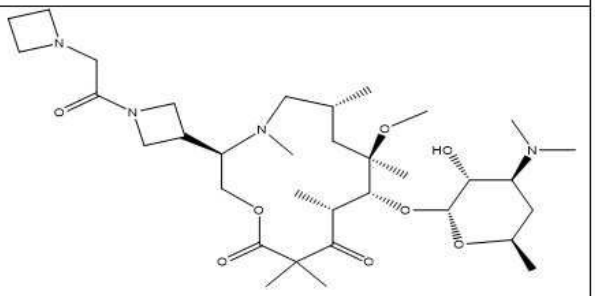
[0391]

[0392]

화합물 #	구조
71	
72	
73	
74	

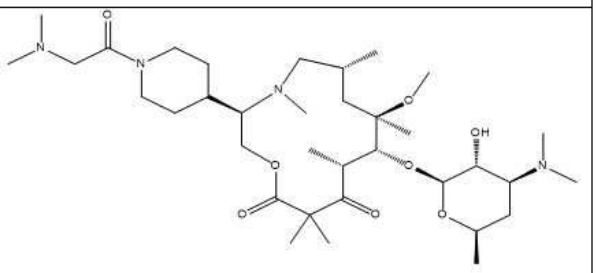
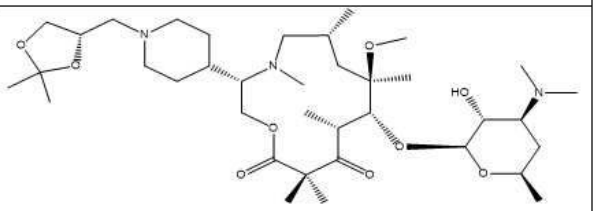
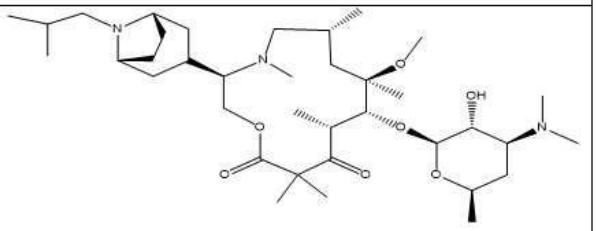
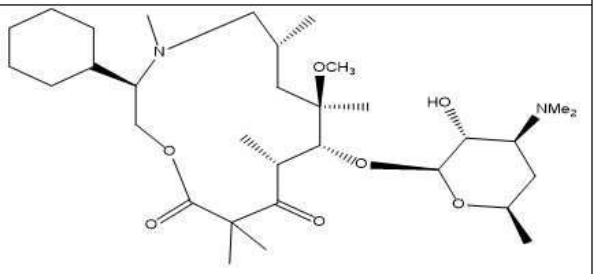
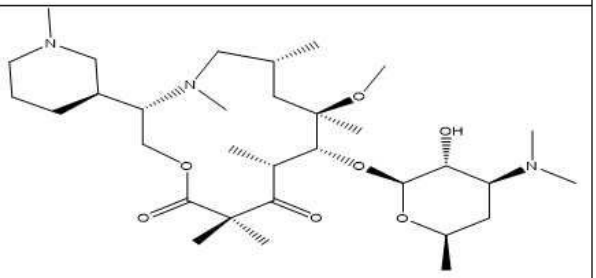
화합물 #	구조
76	
77	
78	
79	

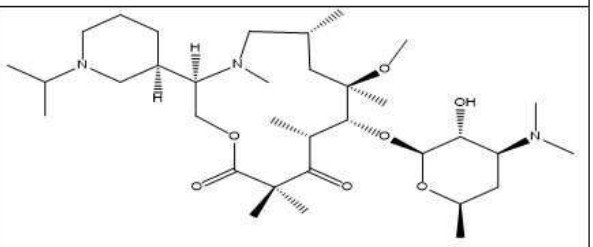
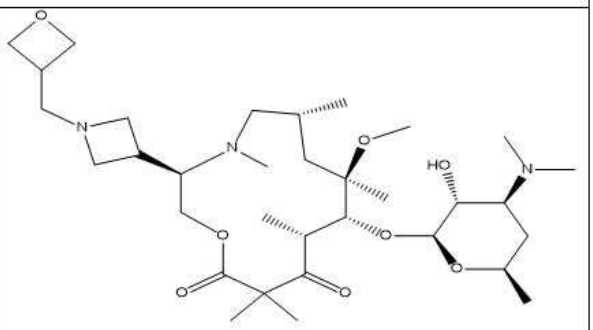
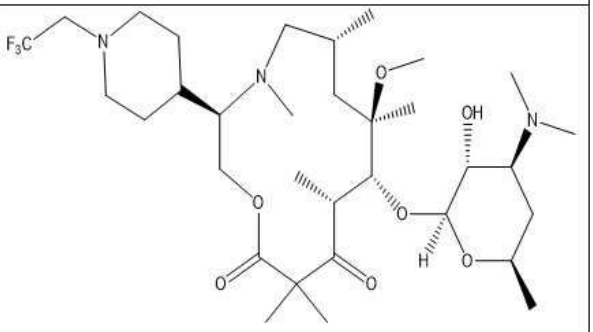
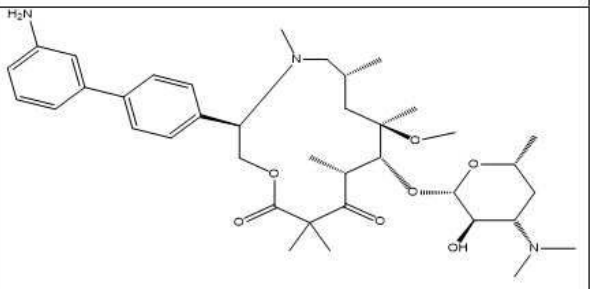
[0393]

화합물 #	구조
80	
81	
82	
84	

[0394]

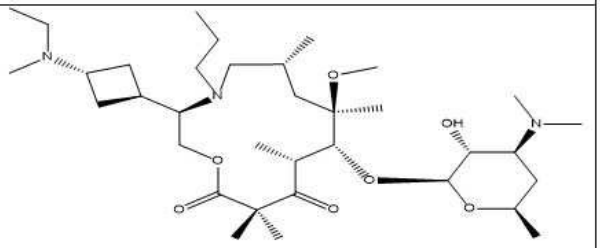
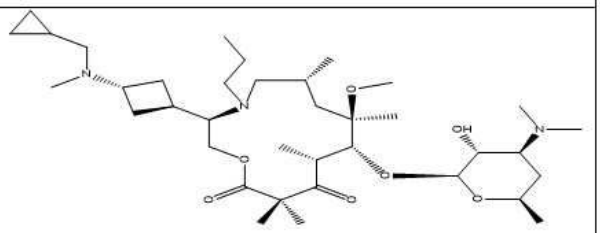
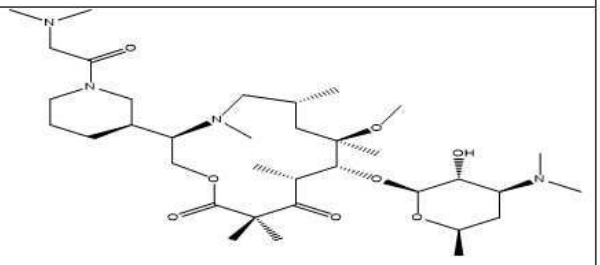
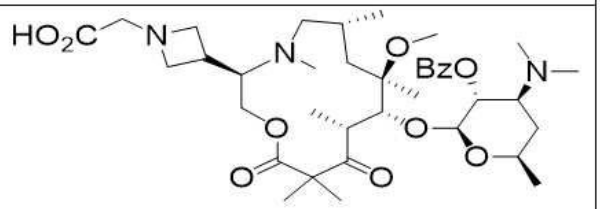
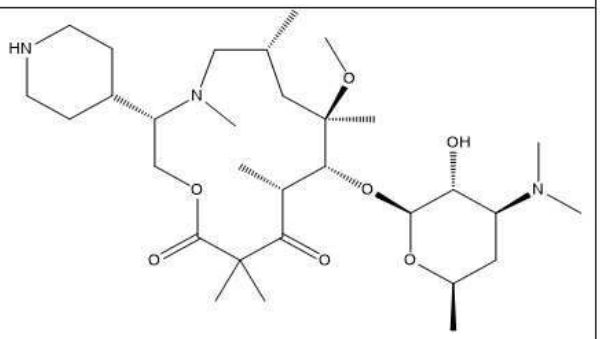
[0395]

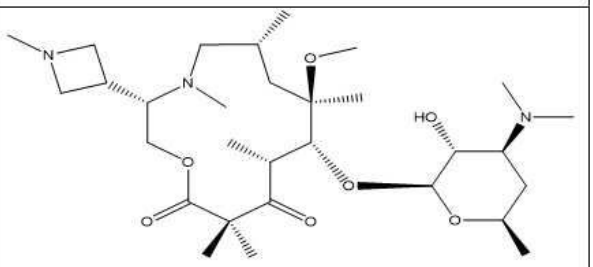
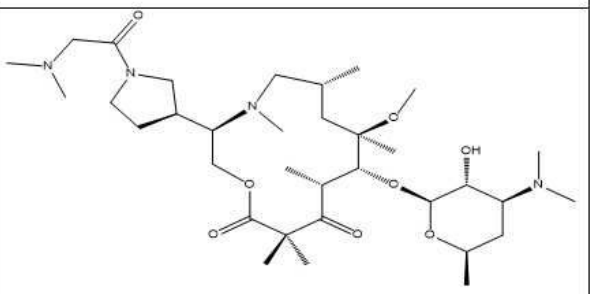
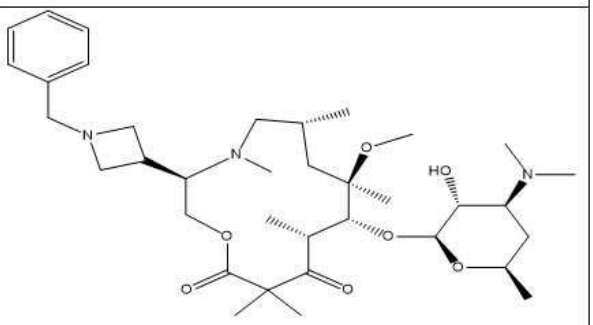
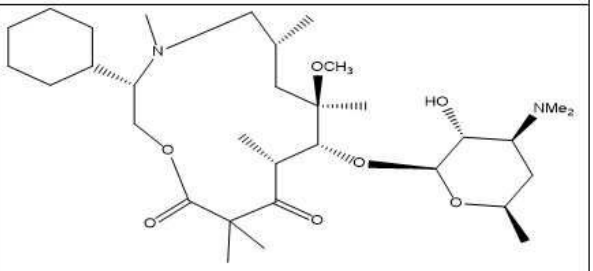
화합물 #	구조
85	
86	
87	
88	
89	

화합물 #	구조
90	
91	
92	
93	

[0396]

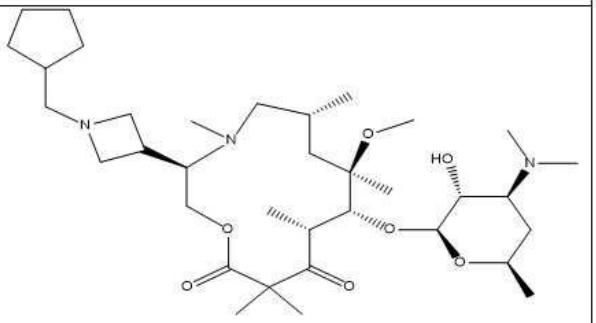
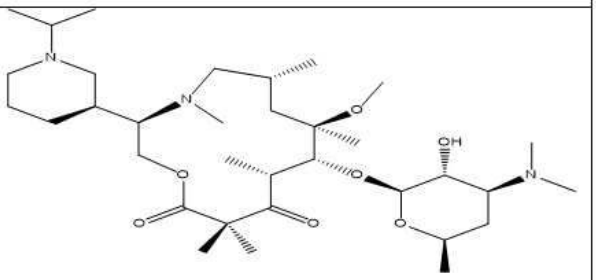
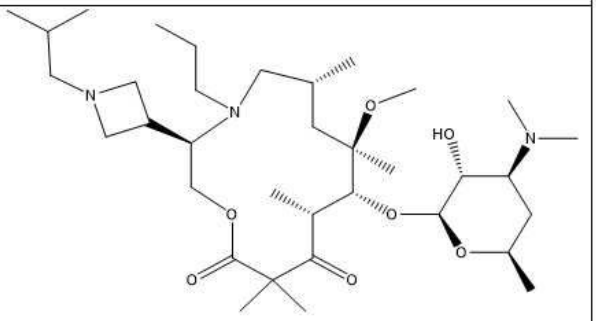
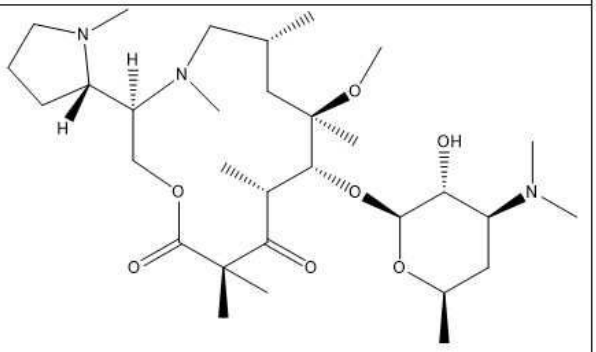
[0397]

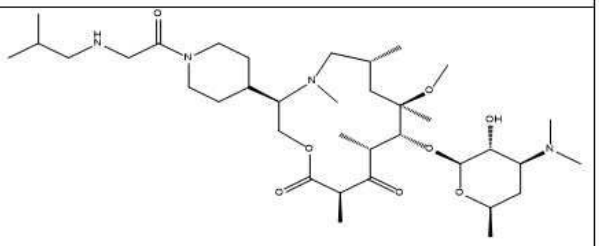
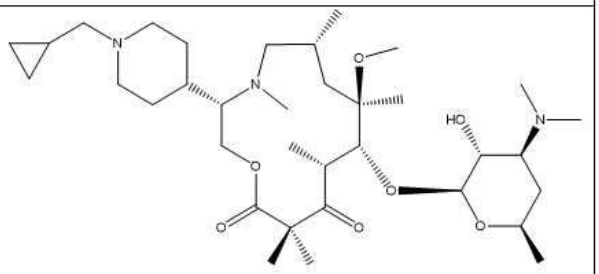
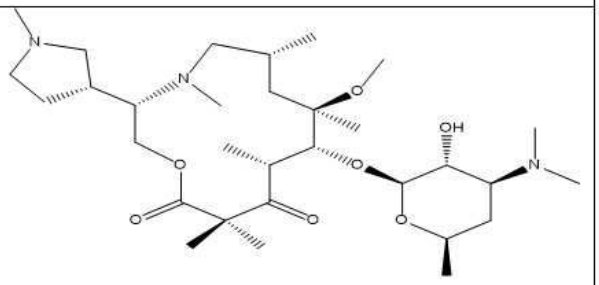
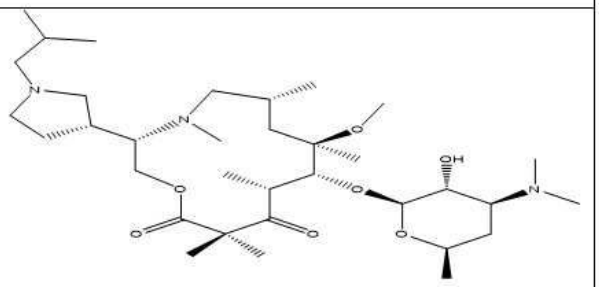
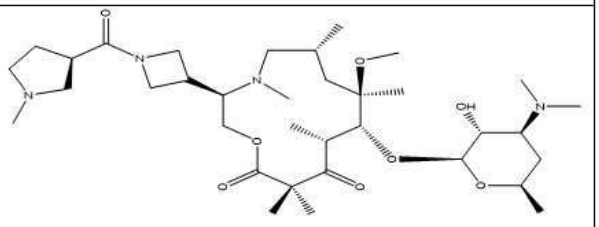
화합물 #	구조
94	
95	
96	
97	
98	

화합물 #	구조
99	
100	
101	
102	

[0398]

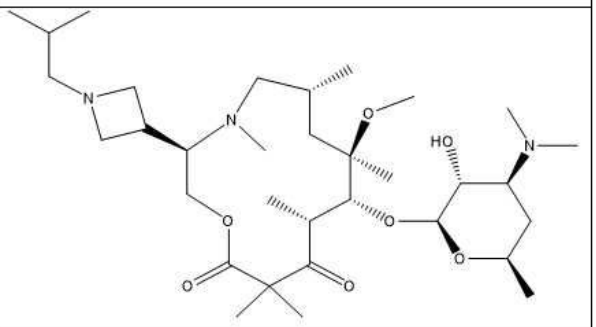
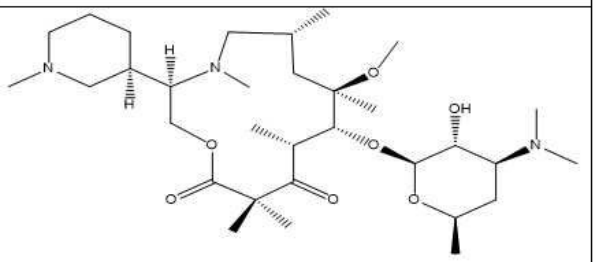
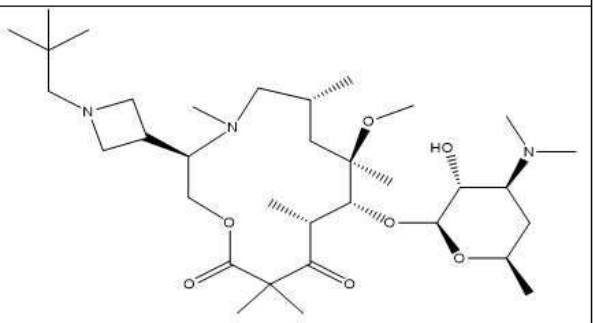
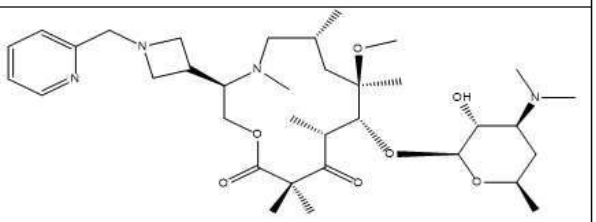
[0399]

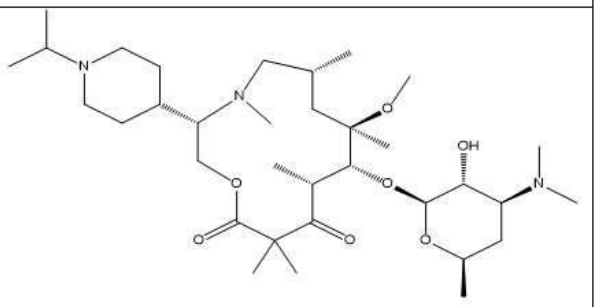
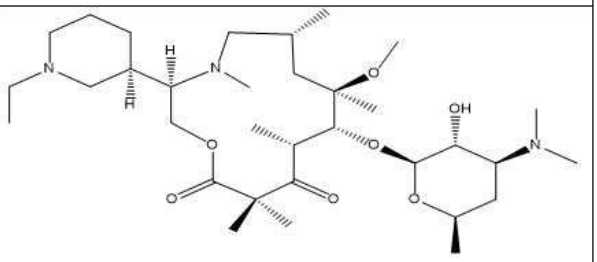
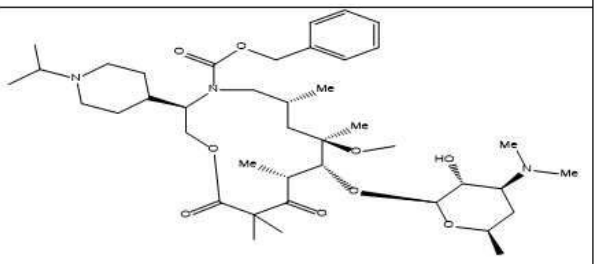
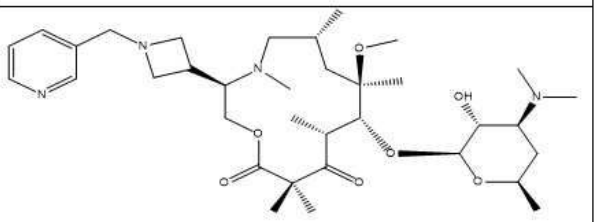
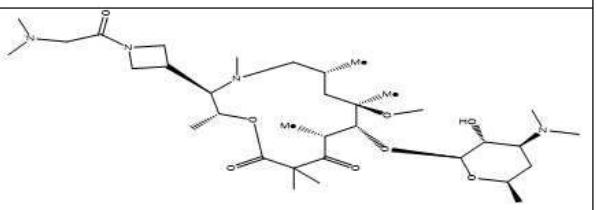
화합물 #	구조
103	
104	
105	
106	

화합물 #	구조
107	
108	
109	
110	
111	

[0400]

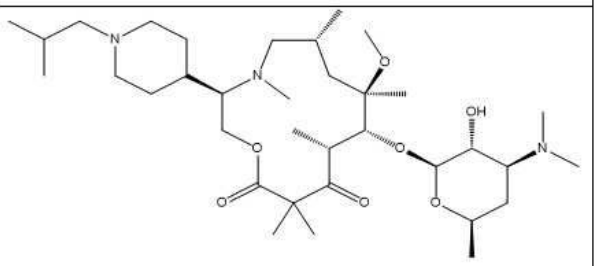
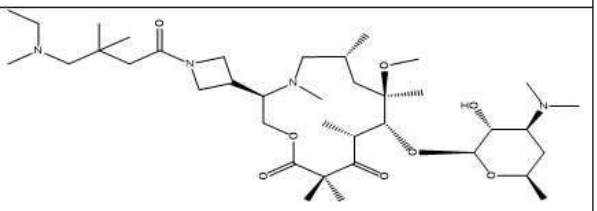
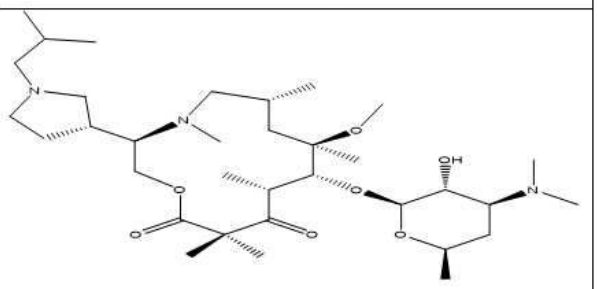
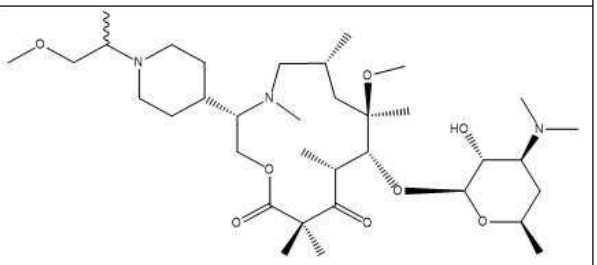
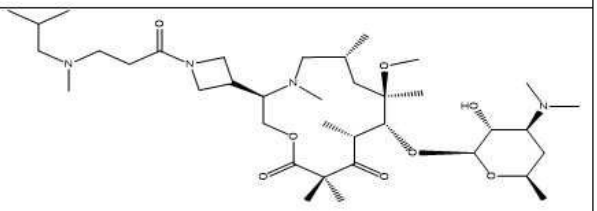
[0401]

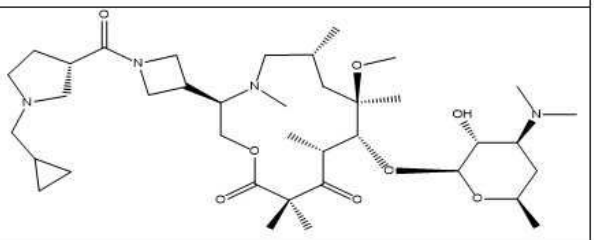
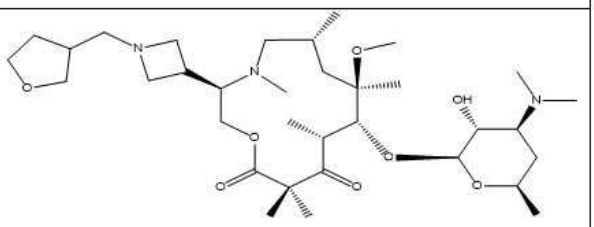
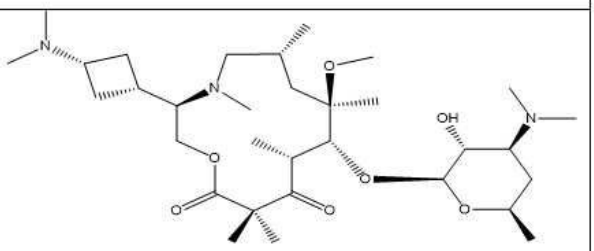
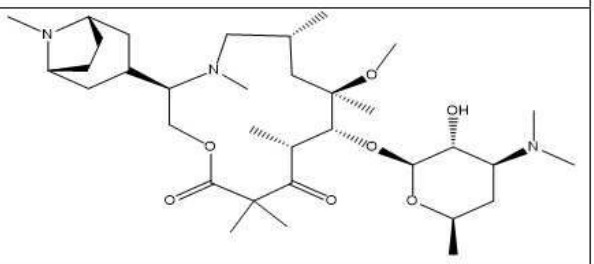
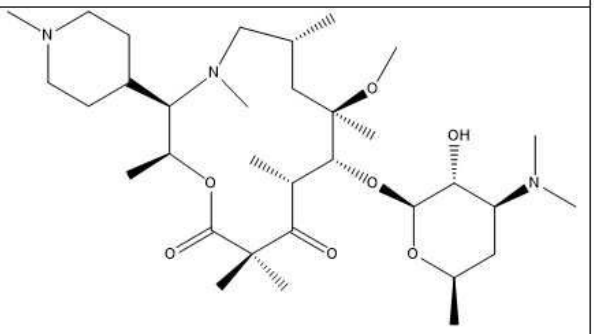
화합물 #	구조
112	
113	
114	
115	

화합물 #	구조
116	
117	
118	
119	
120	

[0402]

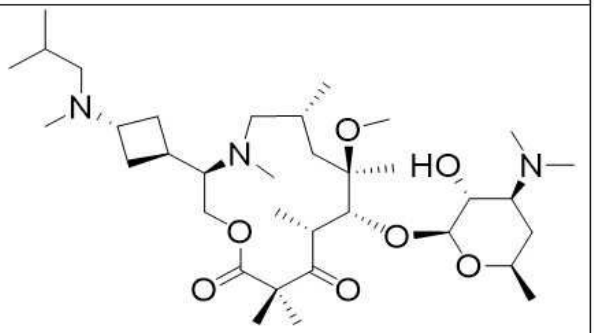
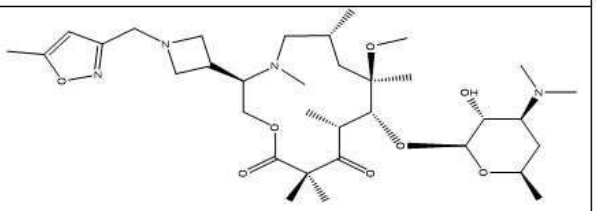
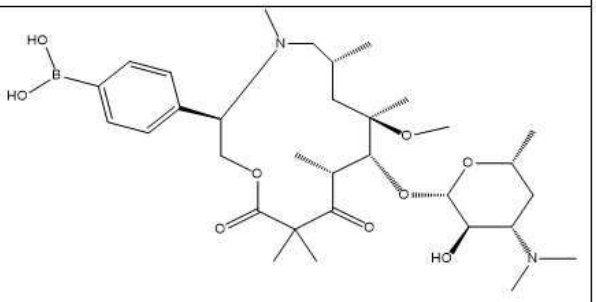
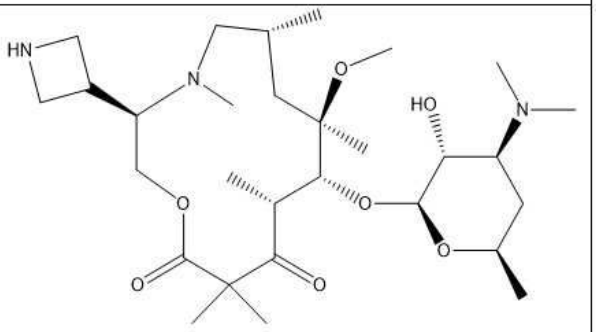
[0403]

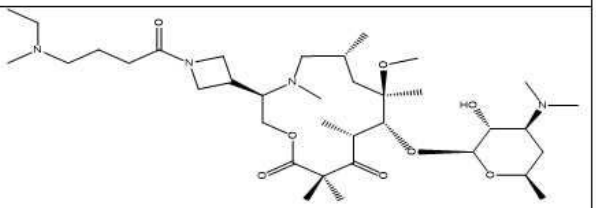
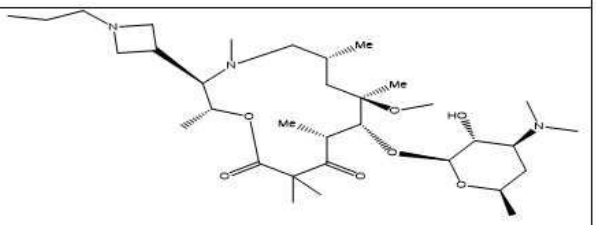
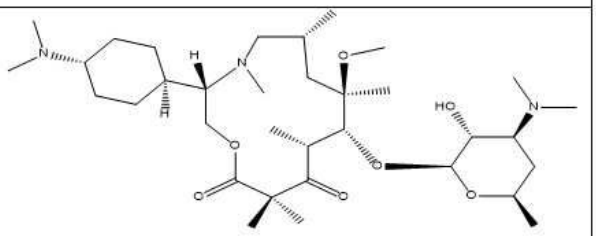
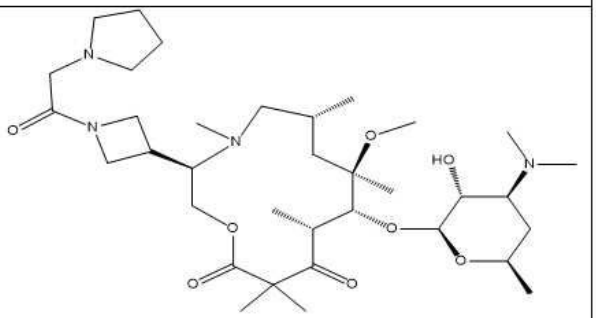
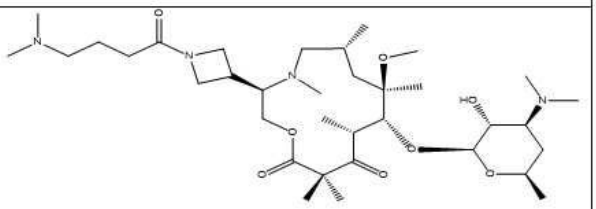
화합물 #	구조
121	
122	
123	
124	
125	

화합물 #	구조
126	
127	
128	
129	
130	

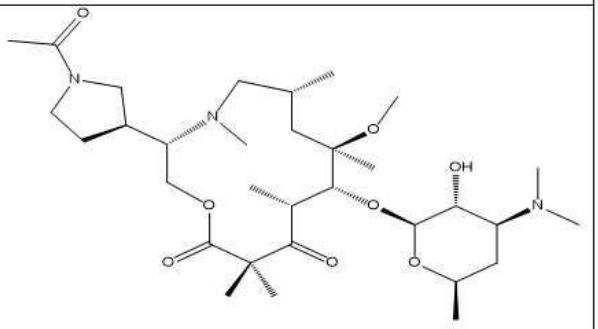
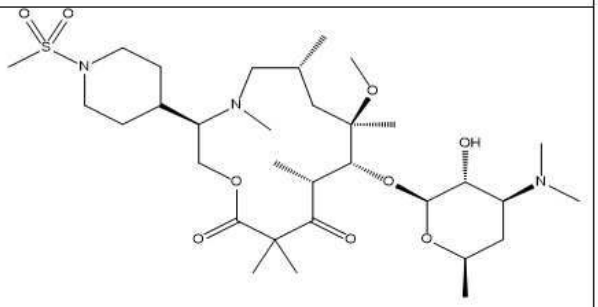
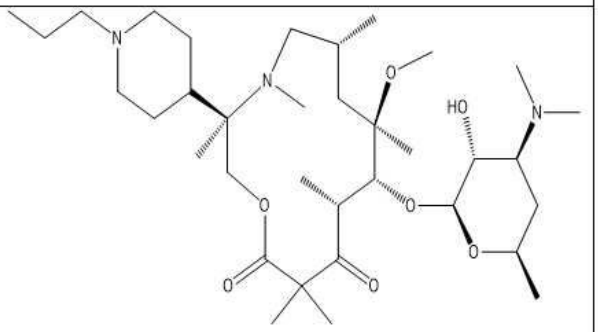
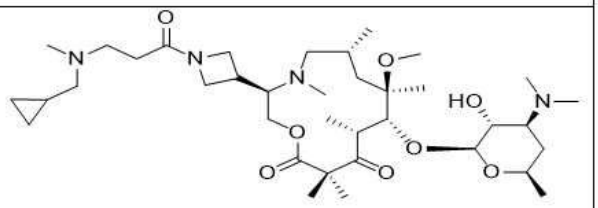
[0404]

[0405]

화합물 #	구조
131	
132	
133	
134	

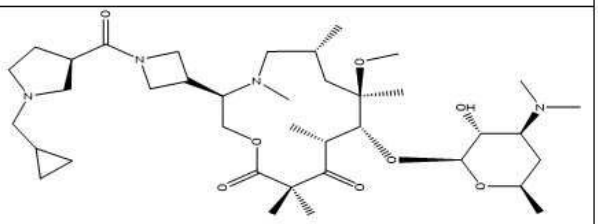
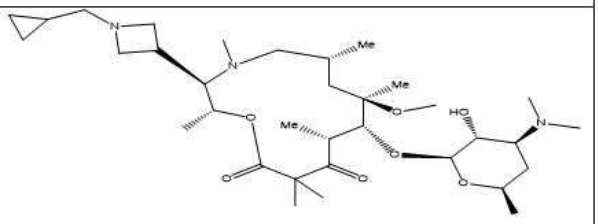
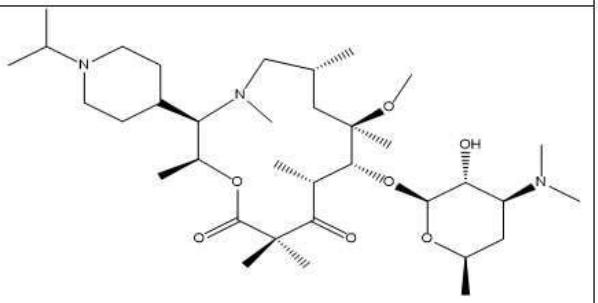
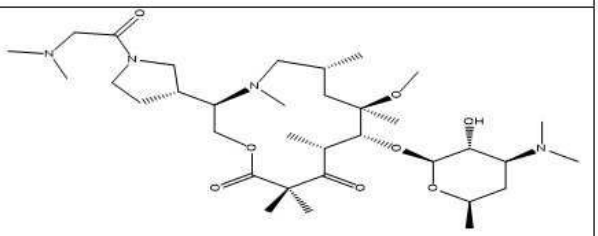
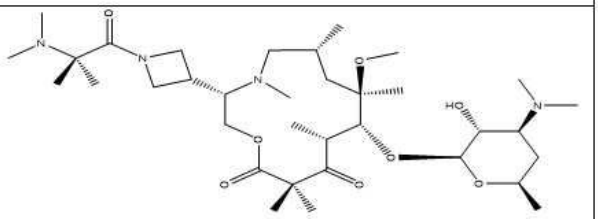
화합물 #	구조
135	
136	
137	
138	
139	

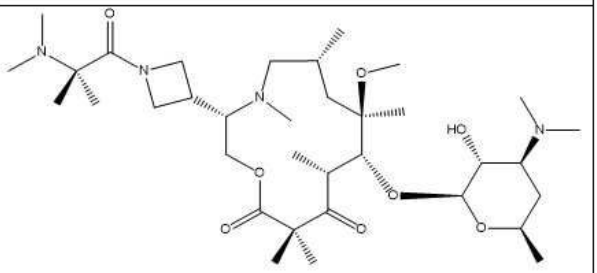
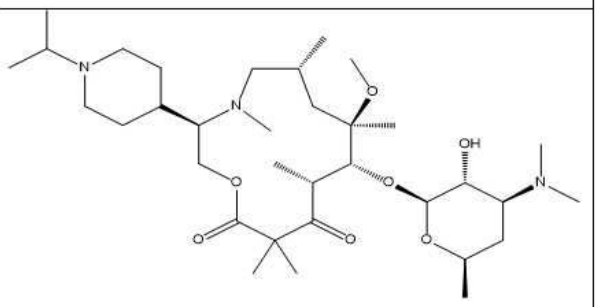
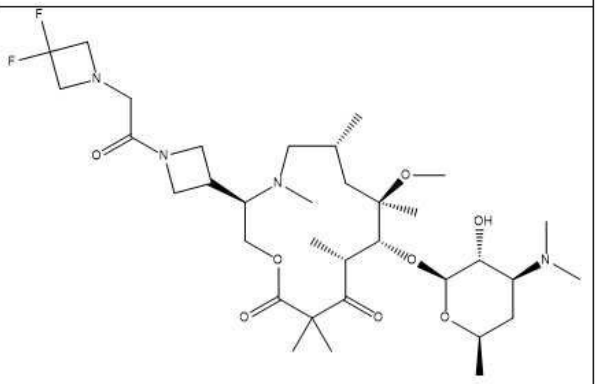
[0406]

화합물 #	구조
140	
142	
143	
144	

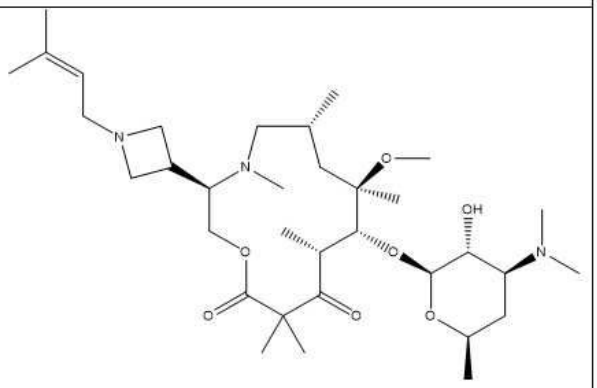
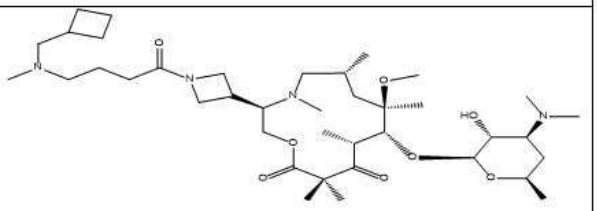
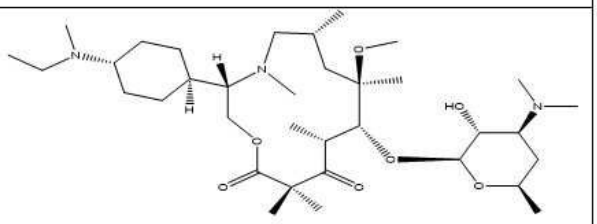
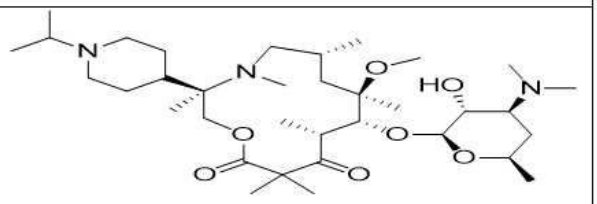
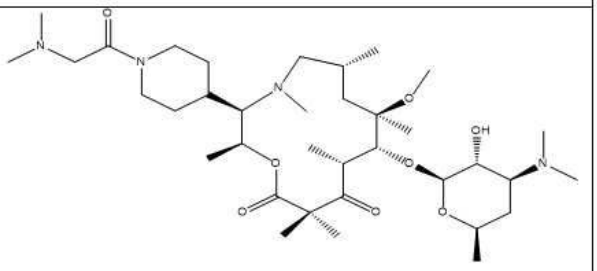
[0407]

[0408]

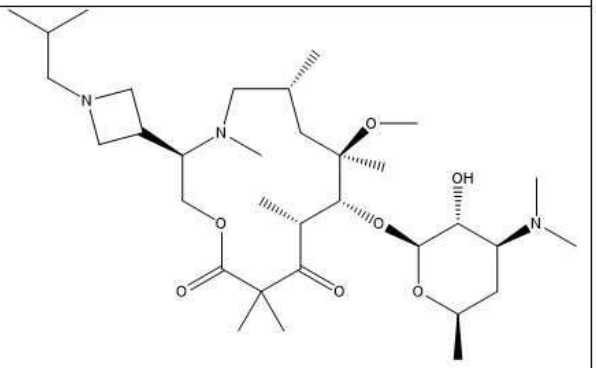
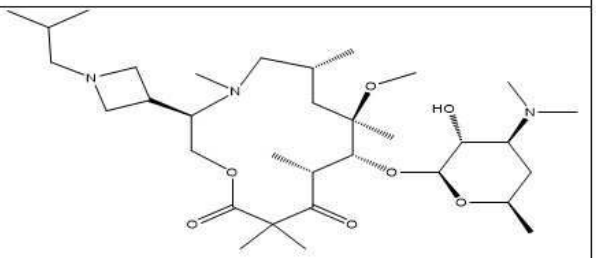
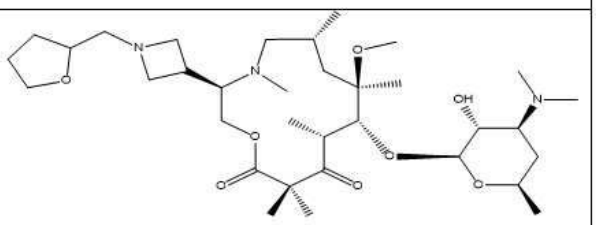
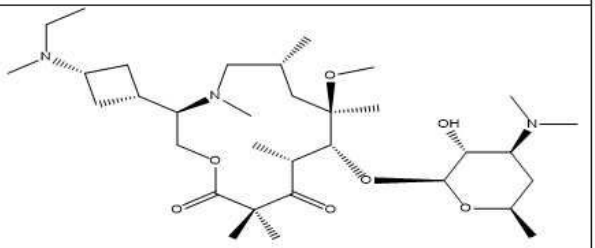
화합물 #	구조
145	
146	
147	
148	
149	

화합물 #	구조
150	
151	
154	

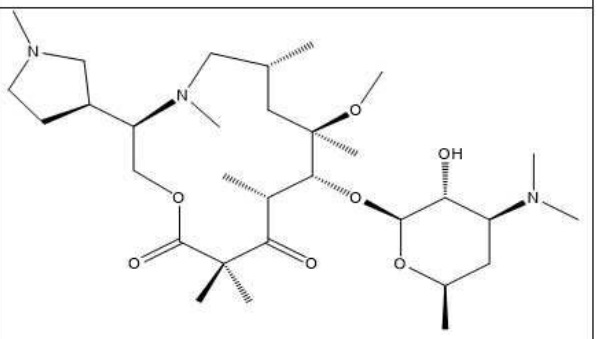
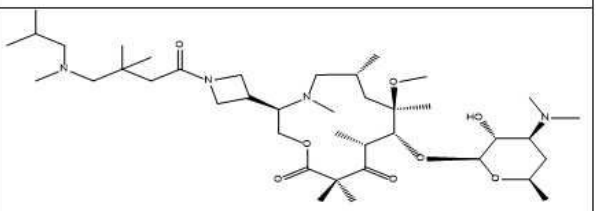
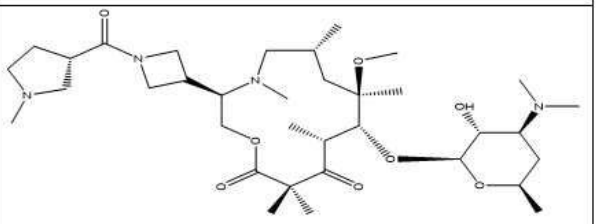
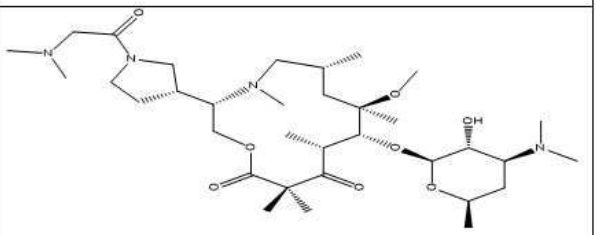
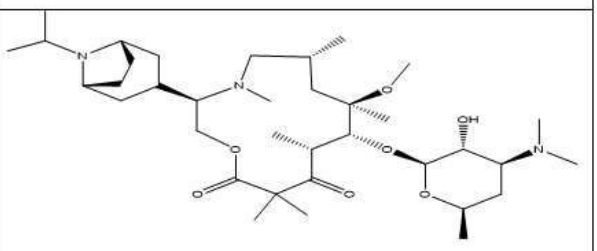
[0409]

화합물 #	구조
155	
156	
157	
158	
159	

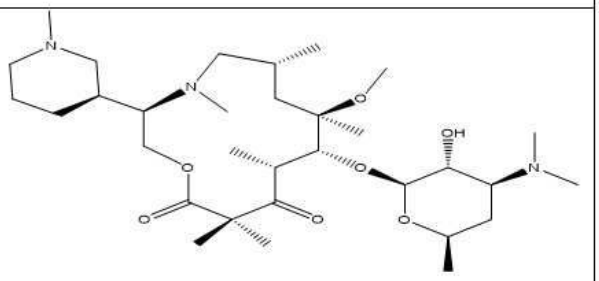
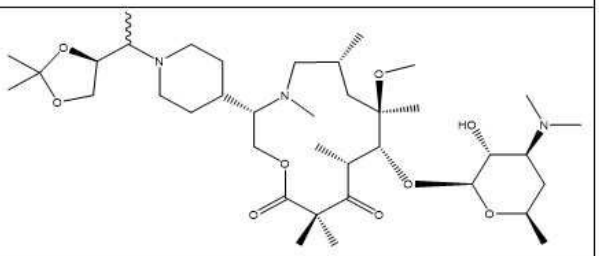
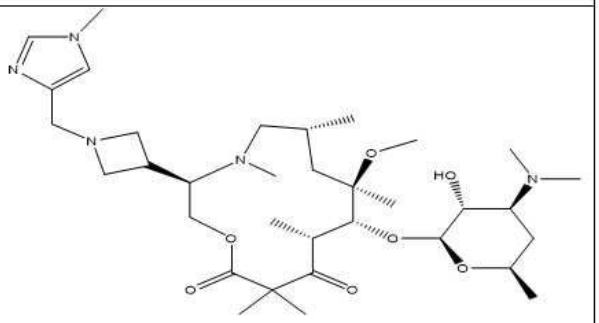
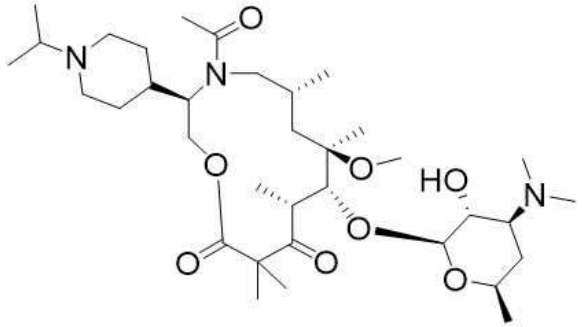
[0410]

화합물 #	구조
160	
161	
164	
165	

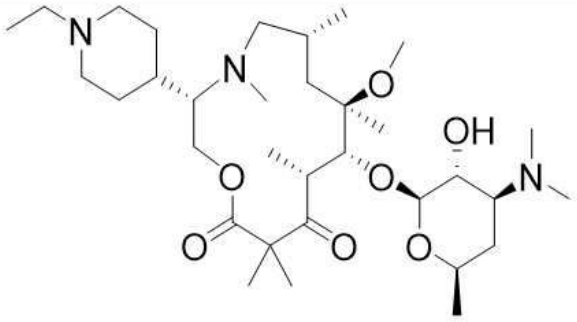
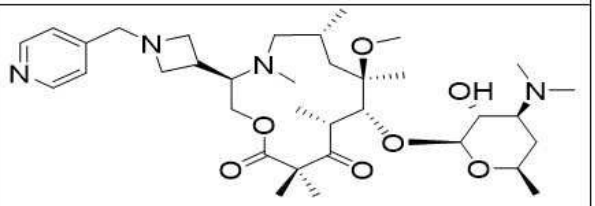
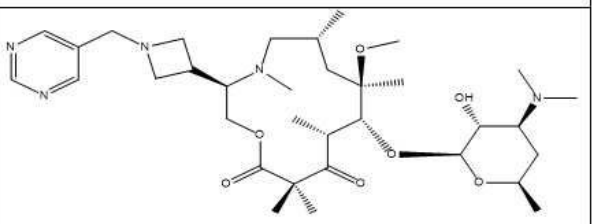
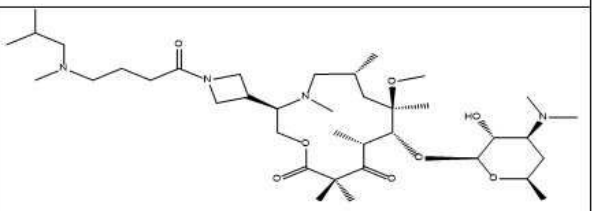
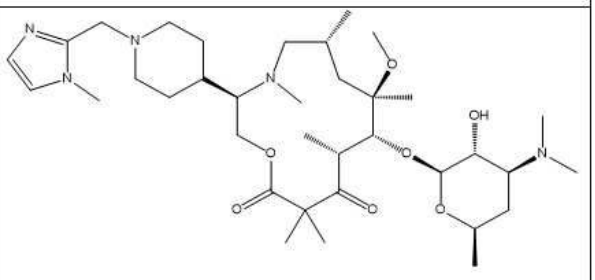
[0411]

화합물 #	구조
166	
167	
168	
169	
170	

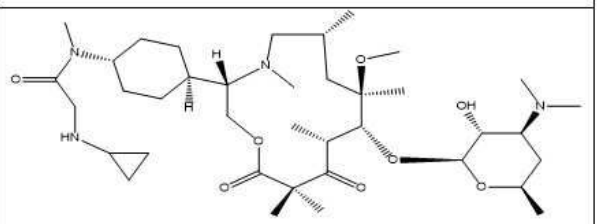
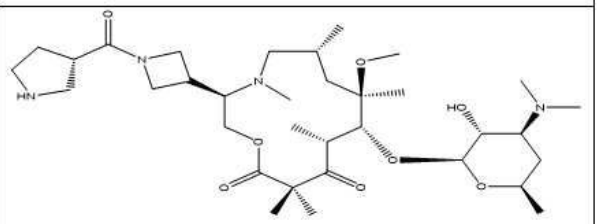
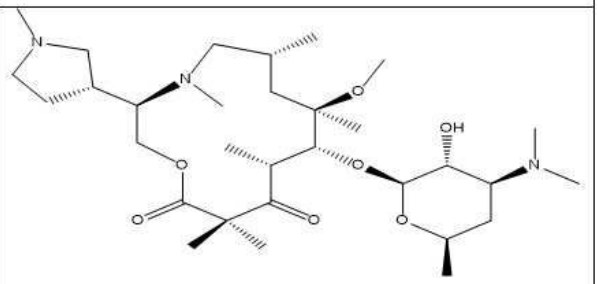
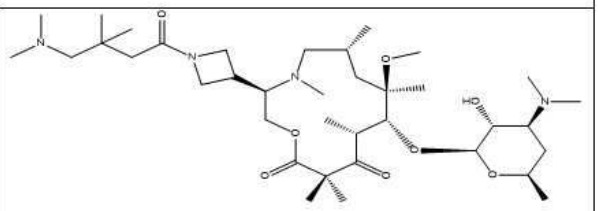
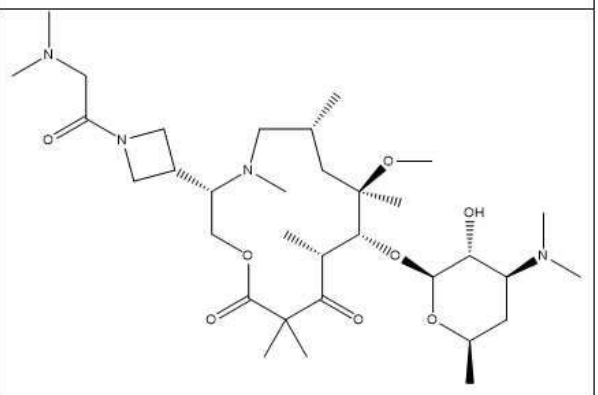
[0412]

화합물 #	구조
171	
172	
173	
174	

[0413]

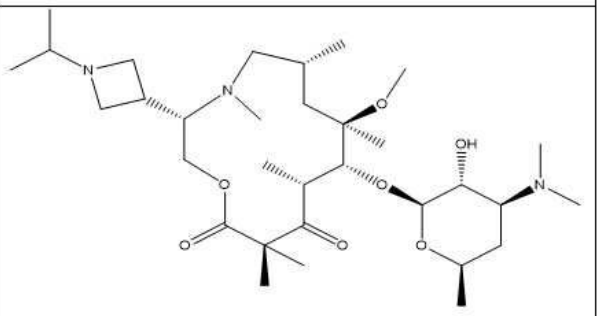
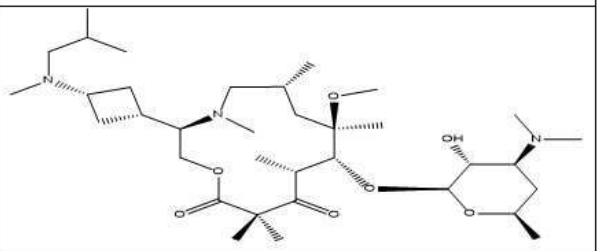
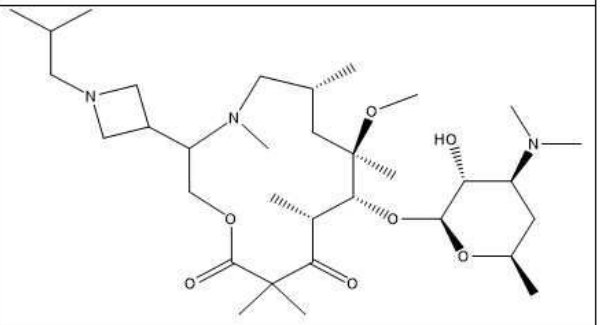
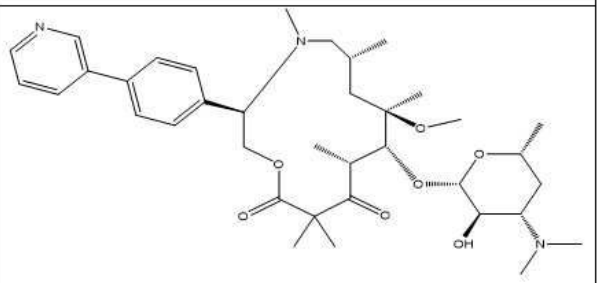
화합물 #	구조
175	
176	
177	
178	
179	

[0414]

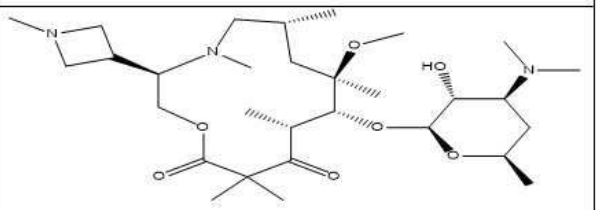
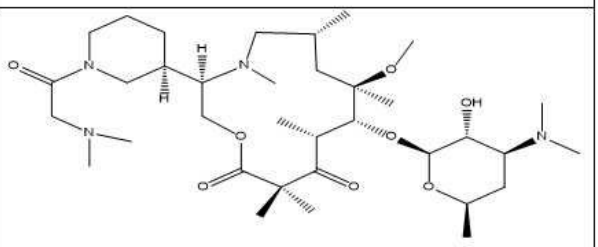
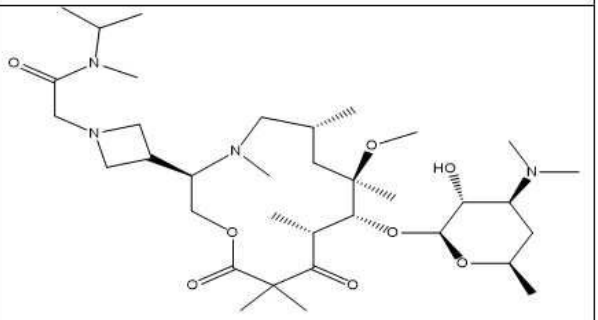
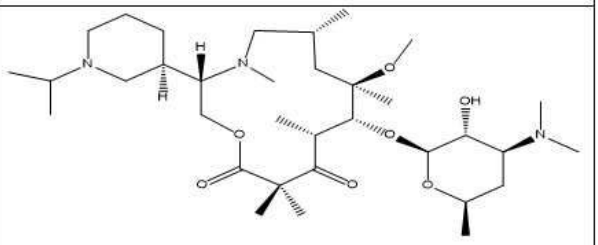
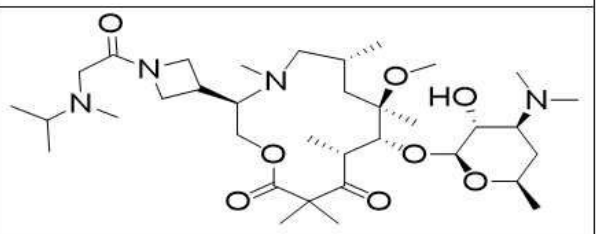
화합물 #	구조
180	
181	
182	
183	
184	

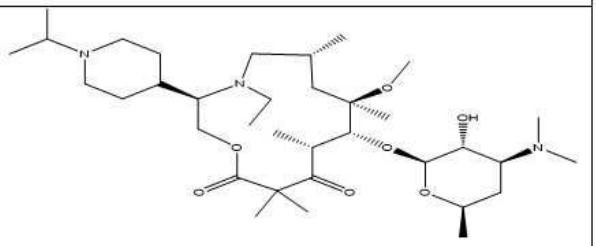
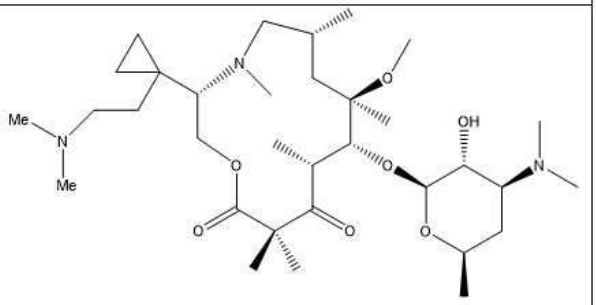
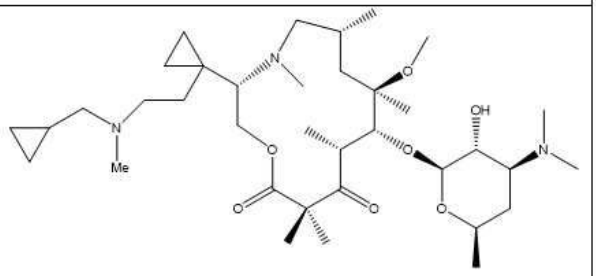
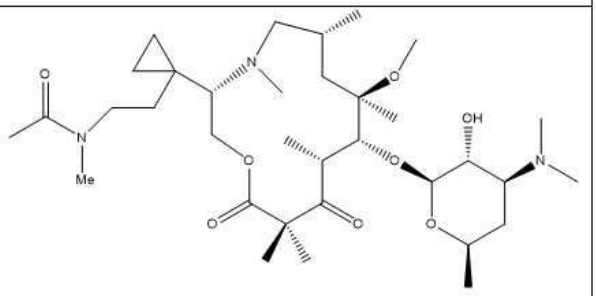
[0415]

[0416]

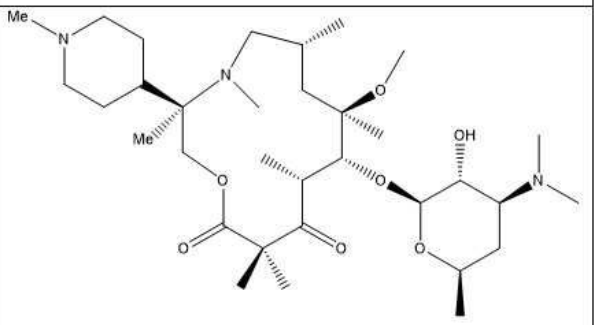
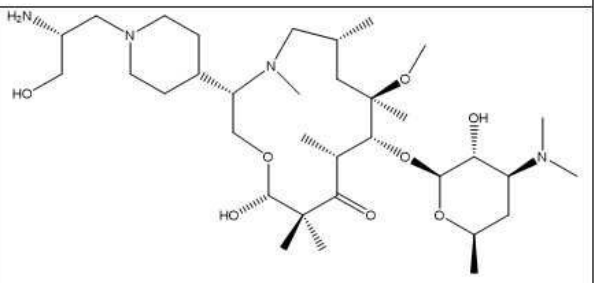
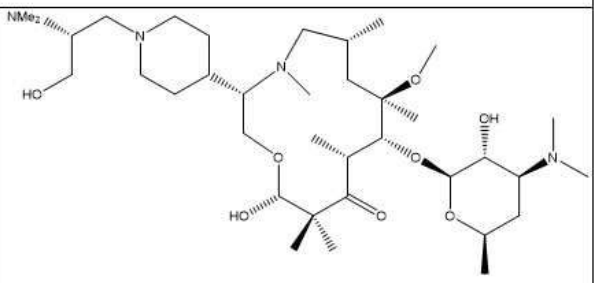
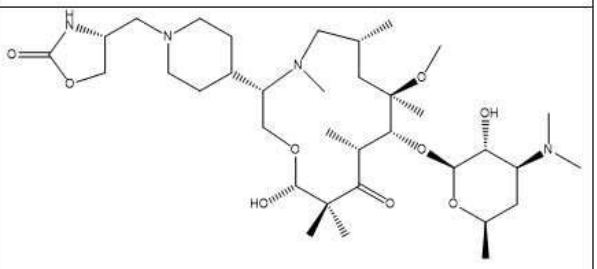
화합물 #	구조
185	
186	
187	
188	

[0417]

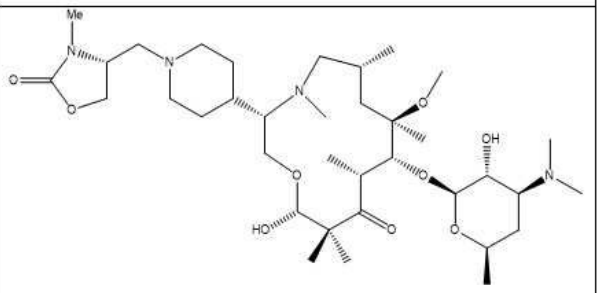
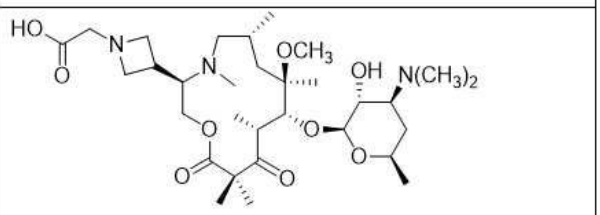
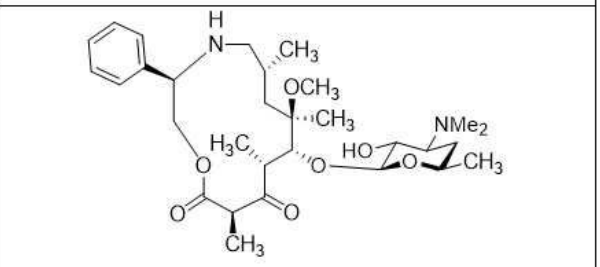
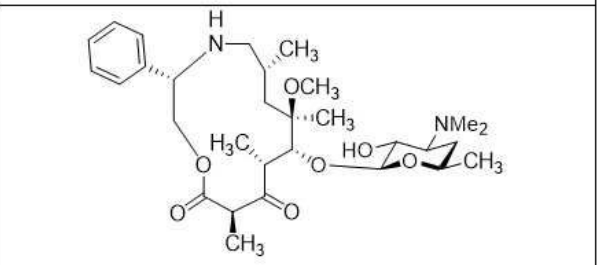
화합물 #	구조
189	
190	
191	
192	
193	

화합물 #	구조
194	
195	
196	
197	

[0418]

화합물 #	구조
198	
199	
200	
201	

[0419]

화합물 #	구조
202	
203	
204	
205	

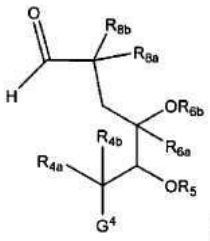
[0420]

[0421] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 임의의 화학식은 또한 이의 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 호변이성질체, 입체이성질체 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 염이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 용매화물이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 수화물이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 다형체이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 공결정이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 호변이성질체이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 입체이성질체이다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 중 임의의 것의 동위원소 표지된 형태이다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, ^{19}F의 ^{18}F로의 대체 또는 ^{12}C의 ^{13}C 또는 ^{14}C에 의한 대체를 제외한, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 또는 화합물 중 임의의 것의 중수소화된 형태이다.

[0422] ***추가 화학식***

[0423] 본 명세서에 기재된 마크롤라이드의 제조 동안 제조될 수 있는 특정 실시형태가 본 명세서에 제공된다. 이러한 중간체는 커플링 이전의 마크롤라이드의 동쪽 절반부(eastern half) 및 매크로락톤화 이전의 고리화되지 않은 전구체를 포함한다.

[0424] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (**M**)의 마크롤라이드 동쪽 절반부 중간체 또는 이의 염을 제공한다:



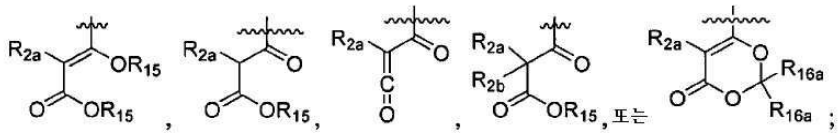
(M),

[0425]

[0426] 식 중,

[0427] R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^{8a} 및 R^{8b}는 본 명세서에 정의된 바와 같고;

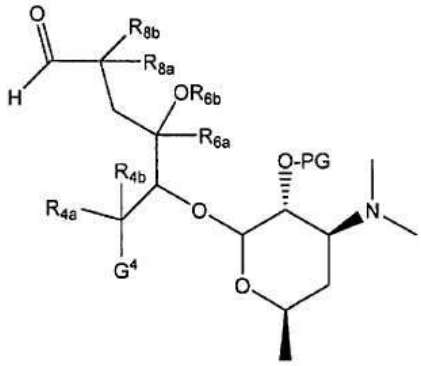
[0428] G^4는 하기 화학식을 갖고:

[0429] 

[0430] R^{15}의 각각의 예는 독립적으로 실릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{15}기는 합쳐져서 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0431] R^{16a}의 각각의 예는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0432] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (N)의 고리화되지 않은 마크롤라이드 중간체 또는 이의 염을 제공한다:



(N),

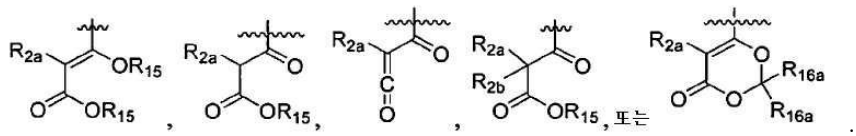
[0433]

[0434] 식 중,

[0435] PG는 보호기이고;

[0436] R_{4a}, R_{4b}, R_5, R_{6a}, R_{6b}, R_{8a} 및 R_{8b}는 본 명세서에 정의된 바와 같고;

[0437] G^4는 하기 화학식을 갖고:

[0438] 

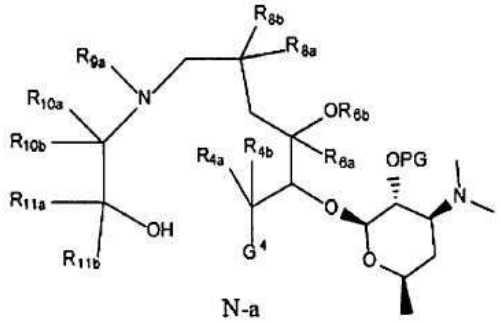
;

[0439] R^{15}의 각각의 예는 독립적으로 실릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{15}기는 합쳐져서 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0440] R^{16a}의 각각의 예는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

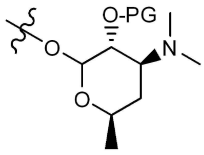
[0441] 일부 실시형태에서, -OPG는 -OBz이다.

[0442] 특정 실시형태에서, 화학식 (N)의 화합물은 하기 화학식 (N-a)의 화합물 또는 이의 염이다:

[0443] 

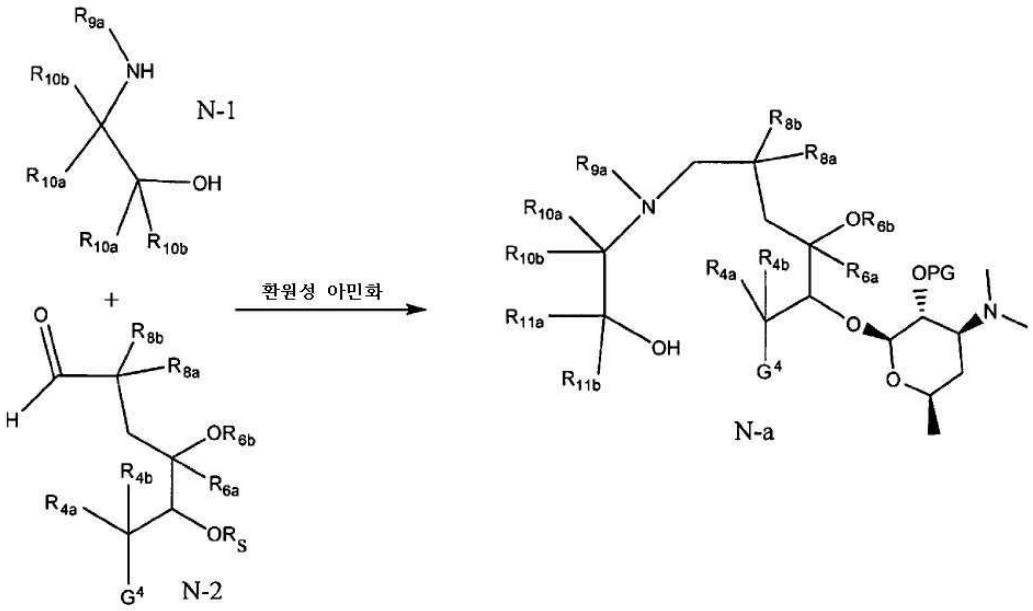
[0444] 식 중, 변수는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0445] *커플링 및 매크로락톤화에 의한 제조*

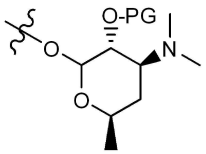
[0446] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 마크롤라이드는 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 (N-2)의 화합물(동쪽 

절반부)(식 중, R_s는 당 잔기 이고, PG는 보호기이고, "〰"는 부착점을 나타냄)과 화학식 (N-1)의 화합물(서쪽 절반부)을 커플링시켜 화학식 (N-a)의 고리화되지 않은 마크롤라이드 전구체를 제공함으로써 제조된다.

[0447] *반응식 1.*

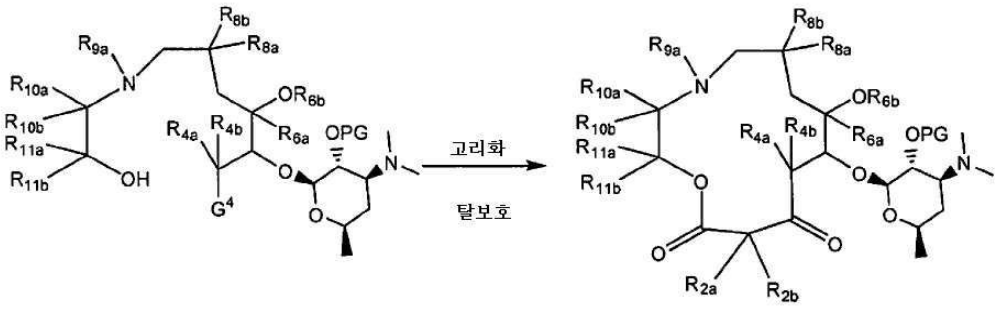


[0448]



[0449] 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 (N-a)를 고리화시켜 당 잔기 의 탈보호 후 화학식 (I)의 마크롤라이드를 제공한다.

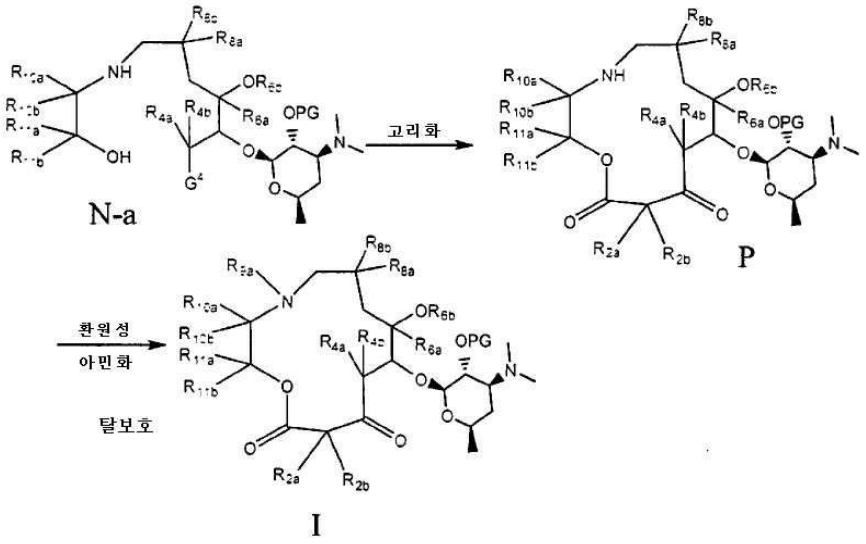
[0450] *반응식 2.*



[0451]

[0452] 대안적으로, 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 (N-a)의 마크롤라이드 전구체를 고리화시켜 화학식 (P)의 마크롤라이드(즉, 화학식 (I)의 화합물, 식 중, R_{9a}는 수소임)를 제공하고, 이것은 환원성 아민화를 거쳐 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

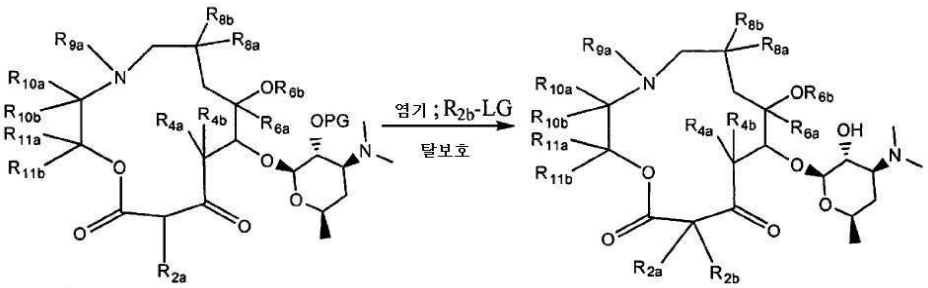
[0453] *반응식 3.*



[0454]

[0455] R_{2b}기의 후기 단계는 반응식 4에 도시된 바와 같이 상기에 제공된 바와 같이 제조된 화학식 (A)의 화합물을 염기 및 적합한 친핵체기(예를 들어, 할로겐화제 또는 R_2-LG, 식 중, LG는 이탈기임)로 처리함으로써 달성될 수 있다. 화학식 (A)의 화합물은 R_{2a} 또는 R_{2b} 중 하나가 수소인 것을 제외하고, 반응식 2 및 반응식 3에 도시된 바와 같이 화학식 (I)의 화합물과 동일한 방식으로 제조될 수 있다.

[0456] *반응식 4.*



[0457]

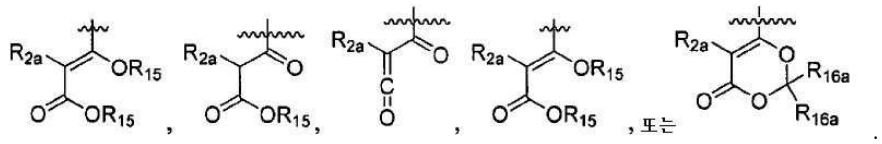
[0458] 모든 중간체의 경우, 변수는 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0459] 중간체 및 전구체에 대해서 도시된 다른 변수는 하기에 정의된 바와 같다:

[0460] R_{2a}는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0461] LG는 이탈기이며;

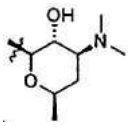
[0462] G^4는 하기 화학식을 갖고:

[0463] 

;

[0464] R^{15}의 각각의 예는 독립적으로 실릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 2개의 R^{15}기는 합쳐져서 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0465] R^{16a}의 각각의 예는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0466] 일부 실시형태에서, R_s는 당 모이어티  이다. 당 모이어티는 전형적으로 동쪽 절반부의 합성 동안 마크롤라이드 골격에 부착되지만, 다른 제조 단계에서 부착될 수도 있다. 당 모이어티는 C5 위치에서의 하이드록실기와 글리코실 공여자 간의 화학적 또는 효소적 글리코실화 반응에 의해서 부착될 수 있다. 특정 실시형태에서, 당 모이어티는 티오글리코시드로서 마크롤라이드 골격에 부착된다. 특정 실시형태에서, 당 모이어티의 치환은 마크롤라이드 또는 마크롤라이드 전구체(예를 들어, 동쪽 반쪽부)의 글리코실화 후 변형된다.

[0467] ***약제학적 조성물 및 투여***

[0468] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 마크롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0469] 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 특정한 목적하는 투여 형태에 적합하게, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산제, 현탁 보조제, 계면활성제, 등장성 제제, 농후화제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적 조성물 작용제의 제형 및/또는 제조에서의 일반적인 고려사항은 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.

[0470] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본 발명의 마크롤라이드를 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 회합되게 하는 단계 및 이어서 필요하다면 그리고/또는 바람직하다면, 생성물을 원하는 단회 용량 또는 다회 용량 단위로 형상화 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0471] 약제학적 조성물은 대량(bulk)으로, 단회 단위 용량으로서 그리고/또는 복수의 단회 단위 용량으로서 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단위 용량"은 미리 결정된 양의 본 발명의 마크롤라이드를 포함하는 약제학적 조성물의 별개의 양이다. 마크롤라이드의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 마크롤라이드의 투여량 및/또는 그러한 투여량의 편의상의 분율, 예를 들어 그러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 같다.

[0472] 본 발명의 약제학적 조성물 중의 마크롤라이드, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 임의의 추가 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 아이덴티티, 크기 및/또는 병태에 따라, 그리고 추가로 조성물이 투여될 경로에 따라 변할 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 마크롤라이드를 포함할 수 있다.

[0473] 제공된 약제학적 조성물의 제조 시에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0474] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르(elixir)를 포함한다. 마크롤라이드에 더하여, 액체 투여 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시형태에서, 본 발명의 접합체는 가용화제 및 이들의 혼합물과 혼합된다.

[0475] 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액이 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비독성이며 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수 있으며, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액으로서일 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장 염화나트륨

용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 이용된다.

[0476] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 마크롤라이드는 적어도 1종의 불활성, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대, 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리바이닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대, 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대, 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 소듐 카보네이트, e) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예컨대, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0477] 본 발명의 마크롤라이드의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 및/또는 패취를 포함할 수 있다. 마크롤라이드는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 필요할 수 있을 경우 완충제와 혼합된다.

[0478] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물의 설명이 원칙적으로 인간에 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 당업자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 부류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 다양한 동물에게 투여하기에 적합한 조성물을 만들기 위해 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물을 변형시키는 것은 널리 이해되고 있으며, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 일반적인 실험을 통해 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0479] 본 명세서에 제공된 마크롤라이드는 전형적으로 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해서 투여 단위 형태로 제형화된다. 그러나, 마크롤라이드의 1일 총량은 건전한 의학적 판단 범주 내에서 주치의에 의해 결정될 것이다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 치료적 유효 용량 수준은 치료될 질환, 장애 또는 병태 및 장애의 중증도; 사용된 특정 마크롤라이드의 활성; 사용된 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강 병태, 성별 및 식이; 사용된 특정 마크롤라이드의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 기간; 사용된 특정 마크롤라이드와 함께 또는 동시에 사용되는 약물; 그리고 의학 분야에서 널리 공지된 유사한 요인 등을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0480] 본 명세서에 제공된 마크롤라이드 및 조성물은 장내(예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 척수강내, 피하, 심실내, 경피, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 크림 및/또는 점적액에 의해), 점막, 코, 협측, 설하; 기관내 주입, 기관지 주입 및/또는 흡입에 의해; 그리고/또는 구강 스프레이, 비강 스프레이 그리고/또는 에어로졸을 포함하는 임의의 경로로 투여 될 수 있다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 본성, 치료 요법 및/또는 대상체의 병태를 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 경구 투여가 선호되는 투여 방식이다. 그러나, 특정 실시형태에서, 대상체는 경구 투여를 견딜 수 있는 병태에 있지 않을 수 있으며, 따라서 정맥내, 근육내 및/또는 직장 투여는 또한 바람직한 대체 투여 방식이다.

[0481] 유효량은 단일 용량(예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량(예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시형태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 용량의 임의의 2개 용량은 본 명세서에 기재된 화합물의 상이하거나 실질적으로 동일한 양을 포함한다. 특정 실시형태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 조직 또는 세포에 적용될 때, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 조직 또는 세포에 다중 용량을 적용하는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일마다 1회 용량, 격일마다 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 2주마다 1회 용량, 3주마다 1회 용량 또는 4주마다 1회 용량이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 용량(예를 들어, 단일 용량 또는 다중 용량의 임의의 용량)은 독립적으로 0.1㎍ 내지 1㎍, 0.001㎎, 내지 0.01㎎, 0.01㎎, 내지 0.1㎎, 0.1㎎, 내지 1㎎, 1㎎, 내지 3㎎, 3㎎, 내지 10㎎, 10㎎, 내지 30㎎, 30㎎, 내지 100㎎, 100㎎, 내지 300㎎, 300㎎, 내지 1,000㎎, 또는 1g 내지 10g(이들 수치 포함)의 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다.

[0482] 본 명세서에 기재된 바와 같은 마크롤라이드 또는 조성물은 1종 이상의 추가 치료 활성제와 조합하여 투여될 수 있음이 또한 인식될 것이다. 마크롤라이드 또는 조성물은 1종 이상의 추가 치료 활성제와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 작용제는 그 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 일정에 따라 투여될 것이다. 이러한 조합에서 사용되는 추가 치료 활성제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 상이한 조성물로 별도로 투여될 수 있음이 추가로 인식될 것이다. 요법에 사용하기 위한 특정 조합물은 본 발명의 마크롤라이드와

추가의 치료 활성제와의 상용성 및/또는 달성하고자하는 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 조합물로 사용되는 추가 치료 활성제는 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 사용될 것으로 예상된다. 특정 실시형태에서, 조합물로 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 낮을 것이다.

[0483] 예시적인 추가 치료 활성제는 항생제, 항바이러스제, 마취제, 항응고제, 효소 저해제, 스테로이드제, 스테로이드 또는 비 스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, 면역억제제, 항원, 백신, 항체, 충혈 완화제, 진정제, 오피오이드, 통증 완화제, 진통제, 해열제, 호르몬 및 프로스타글란딘을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 치료 활성제는 약물 화합물(예를 들어, 미국연방 기준집(Code of Federal Regulations: CFR)에 제공된 바와 같은 미국 식품의약국에서 승인한 화합물), 펩타이드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당류, 다당류, 핵단백질, 점액단백질, 지단백질, 합성 폴리펩타이드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 올리고 뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다.

[0484] 특정 실시형태에서, 추가 치료 활성제는 항생제이다. 예시적인 항생제는 페니실린(예를 들어, 페니실린, 아목실린), 세팔로스포린(예를 들어, 세팔렉신), 마크롤라이드(예를 들어, 에리트로마이신, 클라리토마이신, 아지트로마이신, 트롤레안도마이신), 플루오로퀴놀론(예를 들어, 시프로플록사신, 레보플록사신, 오플록사신), 설폰아마이드(예를 들어, 코-트라이목사졸, 트라이메토프림), 테트라사이클린(예를 들어, 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 데메클로사이클린, 메타사이클린, 산사이클린, 독시클린, 아우레마이신, 테라마이신, 미노사이클린, 6-데옥시테트라사이클린, 리메사이클린, 메클로사이클린, 메타사이클린, 롤리테트라사이클린 및 글리실사이클린 항생제(예를 들어, 티게사이클린)), 아미노글리코사이드(예를 들어, 젠타미신, 토브라마이신, 파로모마이신), 아미노사이클리톨(예를 들어, 스펙티노마이신), 클로람페니콜, 스파소마이신 및 퀴누프리스틴/달포프리신(Syndercid쪠)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0485] 또한 본 발명에 포함되는 것은 키트(예를 들어, 제약 팩)이다. 제공된 키트는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 마크롤라이드 및 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 제공된 키트는 임의로 본 발명의 약제학적 조성물 또는 마크롤라이드의 희석 또는 현탁을 위한 약제학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 용기 및 제2 용기에 제공된 본 발명의 약제학적 조성물 또는 마크롤라이드는 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0486] *치료 및 사용 방법*

[0487] 본 개시내용은 감염 질환, 예를 들어, 진균, 박테리아, 바이러스 또는 기생충 감염의 치료 및 염증 병태의 치료를 위해 본 발명의 마크롤라이드를 사용하는 것을 고려한다. 케톨라이드는 항박테리아 활성 및 항기생충 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Clark *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2000) 10:815-819](항박테리아 활성); 및 문헌[Lee *et al.*, *J. Med. Chem.* (2011) 54:2792-2804](항박테리아 및 항기생충 활성)를 참고하기 바란다. 케톨라이드는 항염증 효과를 나타내는 것으로 또한 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Amsden, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55:10-21](만성 폐 염증 증후군)을 참고하기 바란다.

[0488] 따라서, 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 유효량의 본 개시 내용의 마크롤라이드 또는 그의 제약 상 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 감염 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 생체내(즉, 대상체에게 투여함으로써) 또는 시험관내(예를 들어, 병원체, 조직 또는 세포 배양물과의 접촉 시)에서 수행될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 치료하는은 치료적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.

[0489] 특정 실시형태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에서 염증 병태의 진행을 둔화시킨다. 특정 실시형태에서, 방법은 염증 병태를 앓고 있는 대상체의 병태를 개선한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 의심되거나 확인된 염증 병태를 갖는다.

[0490] 특정 실시형태에서, 유효량은 예방적 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 염증 병태의 가능성을 예방하거나 감소시키는데, 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 본 발명의 마크롤라이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 염증 병태의 가능성을 예방 또는 감소시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 염증 병태에 걸릴 위험이 있다(예를 들어, 감염 질환이 의심되거나 확인된 또 다른 대상체에 노출되었거나 병원체에 노출되었거나 병원체에 노출되었다고 생각됨).

[0491] 또 다른 양상에서, 유효량의 본 발명의 마크롤라이드를 염증 세포 배양물에서 병원체(예를 들어, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 기생충)와 접촉시키는 단계를 포함하는 염증 병태를 치료하는 시험관내 방법이 제공된다.

[0492] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "감염 질환" 및 "미생물 감염"은 상호 교환 가능하게 사용되며, 진균, 박테리아, 바이러스 또는 기생충과 같은 병원체에 의한 감염을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 감염 질환은 다른 치료에 내성이 있는 병원체에 의해서 발생한다. 특정 실시형태에서, 감염 질환은 다제 내약성 또는 내성인 병원체에 의해서 야기되며, 예를 들어, 감염 질환은 다른 치료의 존재 하에 또는 그 결과로 성장하거나 사멸하지 않는 병원체에 의해 유발된다.

[0493] 특정 실시형태에서, 감염 질환은 박테리아 감염이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 유효량의 본 발명의 마크롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 박테리아 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0494] 특정 실시형태에서, 마크롤라이드는 특정 박테리아 단리물에 대해서 50㎍/㎖ 미만, 25㎍/㎖ 미만, 20㎍/㎖ 미만, 10㎍/㎖ 미만, 5㎍/㎖ 미만 또는 1㎍/㎖ 미만의 평균 저해 농도(MIC)를 갖는다.

[0495] 특정 실시형태에서, 박테리아 단리물은 공지된 상업적인 마크롤라이드, 예컨대, 아지트로마이신, 클린다마이신, 텔리트로마이신, 에리트로마이신, 스피라마이신 등에 민감(예를 들어, 반응)하거나 내성이다. 특정 실시형태에서, 박테리아 단리물은 공지된 마크롤라이드에 내성이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 박테리아는 에리트로마이신에 내성(ER)이다. 특정 다른 실시형태에서, 박테리아는 아지트로마이신에 내성(AR)이다.

[0496] 특정 실시형태에서, 박테리아 감염은 다른 항생제(예를 들어, 비-마크롤라이드) 요법에 내성이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 병원체는 반코마이신 내성(VR)이다. 특정 실시형태에서, 병원체는 메티실린-내성(MR)이고, 예를 들어, 특정 실시형태에서, 박테리아 감염은 메티실린-내성 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 감염(MRSA 감염)이다. 특정 실시형태에서, 병원체는 퀴놀론 내성(QR)이다. 특정 실시형태에서, 병원체는 플루오로퀴놀론 내성(FR)이다.

[0497] 특정 실시형태에서, 박테리아 단리물은 유출물(예를 들어, mef, msr) 유전자형이다. 특정 실시형태에서, 박테리아는 메틸라제(예를 들어, erm) 유전자형을 갖는다. 특정 실시형태에서, 박테리아 단리물은 구성적 유전자형을 갖는다. 특정 실시형태에서, 박테리아 단리물은 유도성 유전자형을 갖는다.

[0498] 예시적인 박테리아 감염은 (예를 들어, 악티노박테리아(*Actinobacteria*) 문, 퍼미쿠테스(*Firmicutes*) 문 또는 필룸 테너리쿠테스(*Tenericutes*) 문의) 그램 양성 박테리아; (예를 들어, 아퀴피카에(*Aquificae*) 문, 데이노코쿠스-써무스(*Deinococcus-Thermus*) 문, 피브로박테레스/클로로비/박테로이데테스(*Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroidetes*: FCB) 문, 푸소박테리아(*Fusobacteria*) 문, 겜마티모나데스트(*Gemmatimonadest*) 문, 느트로스피래(*Ntrospirae*) 문, 플랜크토마이세테스/베루코미크로비아/클라마이디애(*lanctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae*: PVC) 문, 프로테오박테리아(*Proteobacteria*) 문, 스피로카에테스(*Spirochaetes*) 문 또는 시너지스테테스(*Synergistetes*) 문의) 그램 음성 박테리아; 또는 (예를 들어, 아시도박테리아(*Acidobacteria*), 문, 클로플렉시(*Chlroflexi*) 문, 크리스티오게네테스(*Chrystiogenetes*) 문, 사이아노박테리아(*Cyanobacteria*) 문, 데페루박터레스(*Deferrubacteres*) 문, 딕티오글로미(*Dictyoglomi*) 문, 써모데설포박테리아(*Thermodesulfobacteria*) 문 또는 터모토개 문의) 다른 박테리아로의 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0499] 특정 실시형태에서, 박테리아 감염은 그램 양성 박테리아로의 감염이다.

[0500] 특정 실시형태에서, 그램 양성 박테리아는 퍼미쿠테스 문의 박테리아이다.

[0501] 특정 실시형태에서, 박테리아는 퍼미쿠테스 문 및 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 속의 구성원이고, 즉, 박테리아 감염은 엔테로코쿠스 감염이다. 예시적인 엔테로코키(*Enterococci*) 박테리아는 이. 아비움(*E. avium*), 이. 두란스(*E. durans*), 이. 파에칼리스(*E. faecalis*), 이. 파에시움(*E. faecium*), 이. 갈리나룸(*E. gallinarum*), 이. 솔리타리우스(*E. solitarius*), 이. 카셀리플라부스(*E. casseliflavus*) 및 이. 라피노수스(*E. raffinosus*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0502] 특정 실시형태에서, 박테리아는 퍼미쿠테스 문 및 스타필로코쿠스 속의 구성원이고, 즉, 박테리아 감염은 스타필로코쿠스 감염이다. 예시적인 스타필로코키(*Staphylococci*) 박테리아는 에스. 아를레태(*S. arlettae*), 에스. 아우레우스, 에스. 아우리쿨라리스(*S. auricularis*), 에스. 캅피티스(*S. capitis*), 에스. 카프래(*S. caprae*), 에스. 카노우스(*S. carnous*), 에스. 크로모게네스(*S. chromogenes*), 에스. 코히이(*S. cohii*), 에스. 코디멘티

(*S. condimenti*), 에스. 크로세올리티쿠스(*S. croceolyticus*), 에스. 델피니(*S. delphini*), 에스. 데비레세이(*S. devriesei*), 에스. 에피더미스(*S. epidermis*), 에스. 에쿠오럼(*S. equorum*), 에스. 펠리스(*S. felis*), 에스. 플루로에티(*S. fluroettii*), 에스. 갈리나룸(*S. gallinarum*), 에스. 해몰리티쿠스(*S. haemolyticus*), 에스. 호미니스(*S. hominis*), 에스. 하이이쿠스(*S. hyicus*), 에스. 인터메디쿠스(*S. intermedius*), 에스. 클루시이(S. kloosii), 에스. 레에이(*S. leei*), 에스. 레누스(*S. lenus*), 에스. 루그두네시스(*S. lugdunesis*), 에스. 루트래(*S. lutrae*), 에스. 리티칸스(*S. lyticans*), 에스. 마실리엔시스(*S. massiliensis*), 에스. 미크로티(*S. microti*), 에스. 무스캐(*S. muscae*), 에스. 네팔렌시스(*S. nepalensis*), 에스. 파스테우리(*S. pasteuri*), 에스. 펜트텐코페리(*S. Pentenkoferi*), 에스. 피스시퍼멘탄스(*S. piscifermentans*), 에스. 슈도인터메디우스(*S. psuedointermedius*), 에스. 슈돌루그덴시스(*S. psudolugdensis*), 에스. 풀버레리(*S. pulvereri*), 에스. 로스트리(*S. rostri*), 에스. 사카롤리티쿠스(*S. saccharolyticus*), 에스. 사프로피티쿠스(*S. saprophyticus*), 에스. 쉬레이페리(*S. schleiferi*), 에스. 스키우리(*S. sciuri*), 에스. 시미애(*S. simiae*), 에스. 시물란스(*S. simulans*), 에스. 스테파노비키(*S. stepanovicii*), 에스. 수시누스(*S. succinus*), 에스. 비툴리누스(*S. vitulinus*), 에스. 와너리(*S. warneri*) 및 에스. 실로수스(*S. xylosus*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 스타필로코쿠스 감염은 에스. 아우레우스 감염이다. 특정 실시형태에서, 에스. 아우레우스는 유출물(예를 들어, mef, msr) 유전자형이다. 특정 실시형태에서, 에스. 아우레우스는 메틸라제(예를 들어, erm) 유전자형을 갖는다.

[0503] 특정 실시형태에서, 박테리아는 퍼미쿠테스 문 및 바실루스 속의 구성원이고, 즉, 박테리아 감염은 바실루스 감염이다. 예시적인 바실루스 박테리아는 비. 알칼로필루스(*B. alcalophilus*), 비. 알베이(*B. alvei*), 비. 아미노보란스(*B. aminovorans*), 비. 아밀로리퀘파시엔스(*B. 아밀oliquefaciens*), 비. 아네우리놀리티쿠스(*B. aneurinolyticus*), 비. 안트라시스(*B. anthracis*), 비. 아쿠아에마리스(*B. aquaemaris*), 비. 아트로파에우스(*B. atrophaeus*), 비. 보로니필루스(*B. boroniphilus*), 비. 브레비스(*B. brevis*), 비. 칼돌리티쿠스(*B. caldolyticus*), 비. 센트로스포러스(*B. centrosporus*), 비. 세레우스(*B. cereus*), 비. 서쿨란스(*B. circulans*), 비. 코아굴란스(*B. coagulans*), 비. 퍼무스(*B. firmus*), 비. 플라보써무스(*B. flavothermus*), 비. 푸시포미스(*B. fusiformis*), 비. 글로비기(*B. globigii*), 비. 인퍼누스(*B. infernus*), 비. 라배(*B. larvae*), 비. 라테로스포러스(*B. laterosporus*), 비. 렌투스(*B. lentus*), 비. 리케니포미스(*B. licheniformis*), 비. 메가테리움(*B. megaterium*), 비. 메센테리쿠스(*B. mesentericus*), 비. 무실라기노수스(*B. mucilaginosus*), 비. 마이코이데스(*B. mycoides*), 비. 나토(*B. natto*), 비. 판토텐티쿠스(*B. panto이어서ticus*), 비. 폴리믹사(*B. polymyxa*), 비. 슈도안트라시스(*B. pseudoanthracis*), 비. 푸밀루스(*B. pumilus*), 비. 쉬레겔리이(*B. schlegelii*), 비. 스파에리쿠스(*B. sphaericus*), 비. 스포로써모두란스(*B. sporothermodurans*), 비. 스테아로써모필루스(*B. stearothermophilus*), 비. 섭틸리스(*B. subtilis*), 비. 써모글루코시다시우스(*B. thermoglucosidasius*), 비. 튜링겐시스(*B. tthuringiensis*), 비. 불가티스(*B. vulgatis*) 및 비. 웨이헨스테파네시스(*B. weihenstephanensis*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 바실루스 감염은 비. 섭틸리스 감염이다. 특정 실시형태에서, 비. 섭틸리스는 유출물(예를 들어, mef, msr) 유전자형이다. 특정 실시형태에서, 비. 섭틸리스는 메틸라제(예를 들어, erm) 유전자형을 갖는다.

[0504] 특정 실시형태에서, 박테리아는 퍼미쿠테스 문 및 스트렙토코쿠스 속의 구성원이고, 즉, 박테리아 감염은 스트렙토코쿠스 감염이다. 예시적인 스트렙토코쿠스 박테리아는 에스. 아갈락티애(*S. agalactiae*), 에스. 앤지노수스(*S. anginosus*), 에스. 보비스(*S. bovis*), 에스. 카니스(*S. canis*), 에스. 콘스텔라투스(*S. constellatus*), 에스. 디스갈락티애(*S. dysgalactiae*), 에스. 에퀴누스(*S. equinus*), 에스. 이니애(*S. iniae*), 에스. 인터메디우스(*S. intermedius*), 에스. 미티스(*S. mitis*), 에스. 무탄스(*S. mutans*), 에스. 오랄리스(*S. oralis*), 에스. 파라상귀니스(*S. parasanguinis*), 에스. 페로리스(*S. peroris*), 에스. 뉴모니애(*S. pneumoniae*), 에스. 피오게네스(*S. pyogenes*), 에스. 라티(*S. ratti*), 에스. 살리바리우스(*S. salivarius*), 에스. 써모필루스(*S. thermophilus*), 에스. 상귀니스(*S. sanguinis*), 에스. 소브리누스(*S. sobrinus*), 에스. 수이스(*S. suis*), 에스. 우베리스(*S. uberis*), 에스 베스티불라리스(*S. vestibularis*), 에스. 비리단스(*S. viridans*) 및 에스. 주에피데미쿠스(*S. zooepidemicus*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 스트렙토코쿠스 감염은 에스. 피오게네스 감염이다. 특정 실시형태에서, 스트렙토코쿠스 감염은 에스. 뉴모니애 감염이다. 특정 실시형태에서, 에스. 뉴모니애는 유출물(예를 들어, mef, msr) 유전자형이다. 특정 실시형태에서, 에스. 뉴모니애는 메틸라제(예를 들어, erm) 유전자형을 갖는다.

[0505] 특정 실시형태에서, 박테리아는 악티노박테리아 문 및 마이코박테리움 속의 구성원이고, 박테리아 감염은 마이코박테리움 감염이다. 예시적인 마이코박테리아세아에 박테리아는 엠. 투버쿨로시스(*M. tuberculosis*), 엠. 아비움(*M. avium*), 엠. 고도나에(*M. gordonae*), 엠. 칸사시(*M. kansasi*), 엠. 논크로모게니쿰(*M.

nonchromogenicum), 엠. 테라에(*M. terrae*), 엠. 울서란스(*M. ulcerans*), 엠. 시미아에(*M. simiae*), 엠. 레프라에(*M. leprae*), 엠. 압세수스(*M. abscessus*), 엠. 켈로나에(*M. chelonae*), 엠. 포투이툼(*M. fortuitum*), 엠. 무코제니쿰(*M. mucogenicum*), 엠. 파라포투이툼(*M. parafortuitum*) 및 엠. 바카에(*M. vaccae*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다

[0506] 특정 실시형태에서, 박테리아 감염은 그램 음성 박테리아로의 감염이다.

[0507] 특정 실시형태에서, 그램 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 에쉬리키아 속의 박테리아이고, 즉, 박테리아 감염은 에쉬리키아 감염이다. 예시적인 에쉬리키아 박테리아는 이. 아버티이(*E. albertii*), 이. 블라타에(*E. blattae*), 이. 콜라이(*E. coli*), 이. 퍼구소니이(*E. fergusonii*), 이. 허마니이(*E. hermannii*) 및 이. 불너리스(*E. vulneris*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 에쉬리키아 감염은 이. 콜라이 감염이다.

[0508] 특정 실시형태에서, 그램 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 해모필루스 속의 박테리아이고, 즉, 박테리아 감염은 해모필루스 감염이다. 예시적인 해모필루스 박테리아는 에이치. 아에깁티우스(*H. aegyptius*), 에이치. 아프로필루스(*H. aphrophilus*), 에이치. 아비움(*H. avium*), 에이치. 두크레이이(*H. ducreyi*), 에이치. 펠리스(*H. felis*), 에이치. 해몰리티쿠스(*H. haemolyticus*), 에이치. 인플루엔자에(*H. influenzae*), 에이치. 파라인플루엔자에(*H. parainfluenzae*), 에이치. 파라쿠니쿨루스(*H. paracuniculus*), 에이치. 파라해몰리티쿠스(*H. parahaemolyticus*), 에이치. 피트마니아에(*H. pittmaniae*), 해모필루스 세그니스(*Haemophilus segnis*) 및 에이치. 솜누스(*H. somnus*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 해모필루스 감염은 에이치. 인플루엔자에 감염이다.

[0509] 특정 실시형태에서, 그램 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 아시네토박터 속의 박테리아이고, 즉, 박테리아 감염은 아시네토박터 감염이다. 예시적인 아시네토박터 박테리아는 에이. 바우만니이(*A. baumanii*), 에이. 해몰리티쿠스(*A. haemolyticus*) 및 에이. 루오피이(*A. lwoffii*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 아시네토박터 감염은 에이. 바우만니이(*A. baumanii*) 감염이다.

[0510] 특정 실시형태에서, 그램 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 클렙시엘라 속의 박테리아이고, 즉, 박테리아 감염은 클렙시엘라 감염이다. 예시적인 클렙시엘라 박테리아는 케이. 그래눌로마티스(*K. granulomatis*), 케이. 옥시토카(*K. oxytoca*), 케이. 미키가넨시스(*K. michiganensis*), 케이. 뉴모니아에(*K. pneumoniae*), 케이. 쿠아시뉴모니아에(*K. quasipneumoniae*) 및 케이. 바리콜라(*K. variicola*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 클렙시엘라 감염은 케이. 뉴모니아에 감염이다.

[0511] 특정 실시형태에서, 그램 음성 박테리아는 프로테오박테리아 문 및 슈도모나스 속의 박테리아이고, 즉, 박테리아 감염은 슈도모나스 감염이다. 예시적인 슈도모나스 박테리아는 피. 애루기노사(*P. aeruginosa*), 피. 오리지하비탄스(*P. oryzihabitans*), 피. 플레코글리시시다(P. *plecoglissicida*), 피. 시링가에(*P. syringae*), 피. 푸티다(*P. putida*) 및 피. 플루오로센스(*P. fluoroscens*)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 슈도모나스 감염은 피. 애루기노사 감염이다.

[0512] 특정 실시형태에서, 박테리아는 비정형 박테리아이고, 즉, 그램 양성도 그램 음성도 아니다.

[0513] 특정 실시형태에서, 감염 질환은 기생충 감염으로의 감염이다. 따라서, 특정 실시형태에서, 유효량의 본 발명의 마크롤라이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 기생충 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0514] 특정 실시형태에서, 마크롤라이드는 특정 기생충에 대해서 50uM 미만, 25uM 미만, 20uM 미만, 10uM 미만, 5uM 미만 또는 1uM 미만의 IC_{50}(uM)을 갖는다.

[0515] 예시적인 기생충은 트리파노소마(Trypanosoma) 종(예를 들어, 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 트리파노소마 브루세이(Trypansosoma brucei)), 레이쉬마니아(Leishmania) 종, 기아디아(Giardia) 종, 트리코모나스(Trichomonas) 종, 엔트아메바(Entamoeba) 종, 나에글레리아(Naegleria) 종, 아칸트아메바(Acanthamoeba) 종, 쉬스토소마(Schistosoma) 종, 플라스모디움(Plasmodium) 종(예를 들어, 피. 플라시파룸(P. flaciparum)), 크리토스포리디움(Crytosporidium) 종, 아이소스포라(Isospora) 종, 발란티디움(Balantidium) 종, 로아 로아(Loa Loa), 아스카리스 룸브리코이데스(Ascaris lumbricoides), 디로필라리아 이미티스(Dirofilaria immitis) 및 톡소플라즈마(Toxoplasma) 종(예를 들어, 티. 곤디이(T. gondii))를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0516] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 본 개시내용의 유효량의 마크롤라이드 또는 이의 약

제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증 병태의 치료 방법을 추가로 제공한다. 이러한 방법은 생체내(즉, 대상체에게 투여함으로써) 또는 시험관내(예를 들어, 병원체, 조직 또는 세포 배양물과의 접촉 시)에서 수행될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 치료하는은 치료적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.

[0517] 특정 실시형태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에서 염증 병태의 진행을 둔화시킨다. 특정 실시형태에서, 방법은 염증 병태를 앓고 있는 대상체의 병태를 개선시킨다. 특정 실시형태에서, 대상체는 의심되거나 확인된 염증 병태를 갖는다.

[0518] 특정 실시형태에서, 유효량은 예방적 유효량이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 염증 병태의 가능성을 예방하거나 감소시키고, 예를 들어, 특정 실시형태에서, 방법은 본 발명의 마크롤라이드를 이를 필요로 하는 대상체에게 염증 병태의 가능성을 예방하거나 감소시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 염증 병태의 위험이 있다.

[0519] 또 다른 양상에서, 유효량의 본 발명의 마크롤라이드를 염증성 세포 배양물과 접촉시키는 단계를 포함하는 염증 병태의 시험관내 치료 방법이 제공된다.

[0520] 용어 "염증 병태"는 통증의 징후(고통, 유해 물질 생성 및 신경 자극), 열(열량, 혈관확장으로부터), 발적(조홍, 혈관확장 및 혈류 증가로부터), 부종(종양, 과도한 유입 또는 제한된 유출로부터) 및/또는 기능 상실(기능손실, 부분적이거나 완전하거나, 일시적이거나 영구적일 수 있음)을 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태를 지칭한다. 염증은 다양한 형태를 취하며, 급성, 접착성, 위축성, 카타르성, 만성, 간경변성, 확산성, 전파성, 삼출성, 섬유성, 섬유화, 국소성, 육아종성, 과형성성, 비대성, 간질성, 전이성, 괴사성, 폐색성, 실질성, 가소성, 생산성, 증식성, 위막성(pseudomembranous)화농성, 경화성, 혈청 형성성, 장액성, 단순성, 특이성, 아급성, 고름수반성, 독성, 외상성 및/또는 궤양성 염증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0521] 예시적인 염증 병태는 만성 폐 염증성 증후군(예를 들어, 미만성 범세기관지염, 낭포성 섬유증, 천식, 기관지확장증 및 만성 폐쇄성 폐 질환)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0522] 특정 실시형태에서, 염증 병태는 급성 염증 병태(예를 들어, 예를 들어, 감염으로부터 야기되는 염증)이다. 특정 실시형태에서, 염증 병태는 만성 염증 병태이다. 특정 실시형태에서, 염증 병태는 암과 연관된 염증이다.

[0523] **정의**

[0524] *화학적 용어*

[0525] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의를 하기에서 보다 상세히 설명한다. 화학 원소는 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 커버 안쪽의 원소 주기율표(Periodic Table of the Elements, CAS 버전)에 따라 확인되며, 특정 작용기는 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원칙뿐만 아니라, 특정 작용성 모이어티 및 반응성이 문헌[*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0526] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태, 예를 들어, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이럴 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참고. 본 발명은 추가로 화합물을 다른 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 개별 이성질체로서, 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포함한다.

[0527] 화학식에서, 〰 은 바로 부착된 모이어티의 입체화학이 명시되지 않는 단일 결합이고, ---는 부재 또는 단일 결합이고, ═══ 또는 ═══는 단일 또는 이중 결합이다. 다수의 가능한 치환체와 함께 변수가 일반적으로 정의되는 경우, 각각의 개별 라디칼은 결합과 함께 결합 없이 정의될 수 있다. 예를 들어, Rzz가 수소일 수 있는 경우, 이는 Rzz의 정의에서 "-H" 또는 "H"로 표시될 수 있다.

[0528] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, ^{19}F의 ^{18}F로의 대체 또는 ^{12}C의 ^{13}C 또는 ^{14}C로의 의한 대체를 제외한, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로 유용하다.

[0529] 값의 범위가 열거되는 경우, 범위 내의 각각의 값 및 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어 "C_{1-10} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다. 범위는 예를 들어, C_{1-10} 또는 C_1-C_{10}으로서 기재될 수 있다.

[0530] 용어 "지방족"은 알킬, 알켄일, 알킨일 및 탄소환식기를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일 및 복소환식기를 지칭한다.

[0531] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 포화 탄화수소기("C_{1-10} 알킬")의 라디칼을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자("C_{1-9} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자("C_{1-8} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자("C_{1-7} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자("C_{1-6} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자("C_{1-5} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자("C_{1-4} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자("C_{1-3} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자("C_{1-2} 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자("C_1 알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알킬")를 갖는다. C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), 프로필(C_3)(예를 들어, n-프로필, 아이소프로필), 부틸(C_4)(예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 아이소-부틸), 펜틸(C_5)(예를 들어, n-펜틸, 3-펜탄일, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부탄일, 3차 아밀) 및 헥실(C_6)(예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬기의 추가 예는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환된("비치환된 알킬") 또는 하나 이상의 치환체(예를 들어, 할로겐, 예컨대, F)로 치환된("치환된 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 비치환된 C_{1-10} 알킬(예컨대, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, $-CH_3$(Me), 비치환된 에틸(Et), 비치환된 프로필(Pr, 예를 들어, 비치환된 *n*-프로필(*n*-Pr), 비치환된 아이소프로필(*i*-Pr)), 비치환된 부틸(Bu, 예를 들어, 비치환된 n-부틸(*n*-Bu), 비치환된 *tert*-부틸(*tert*-Bu 또는 *t*-Bu), 비치환된 *sec*-부틸(*sec*-Bu), 비치환된 아이소부틸(*i*-Bu))이다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 치환된 C_{1-10} 알킬(예컨대, 치환된 C_{1-6} 알킬, 예를 들어, $-CF_3$, Bn)이다.

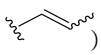
[0532] 용어 "할로알킬"은, 수소 원자가 할로겐, 예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도에 의해서 독립적으로 대체된, 치환된 알킬기이다. 특정 실시형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자("C_{1-8} 할로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자("C_{1-6} 할로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자("C_{1-4} 할로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자("C_{1-3} 할로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자("C_{1-2} 할로알킬")를 갖는다. 할로알킬기의 예는 $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFCl_2$, $-CF_2Cl$ 등을 포함한다.

[0533] 용어 "알콕시"는 화학식 -OR'의 모이어티를 지칭하고, 식 중 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 모이어티를 지칭한다. 용어 "C_{n-m} 알콕시" 또는 (C_n-C_m) 알콕시는 알킬기가 n 내지 m개의 탄소를 갖는 알콕시기를

지칭한다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0534] 용어 "하이드록시알킬"은 화학식 HOR'의 모이어티를 지칭하고, 식 중 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 모이어티를 지칭한다. 용어 "C_{n-m} 알콕시" 또는 (C_n-C_m) 알콕시는 알킬기가 n 내지 m개의 탄소를 갖는 알콕시기를 지칭한다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0535] 용어 "헤테로알킬"은 모 쇄 내에 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된(즉, 모 쇄의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입된) 그리고/또는 모 쇄의 하나 이상의 말단 위치(들)에 위치된 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는, 알킬기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-10} 알킬")를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-9} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-8} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-7} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-6} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-5} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-4} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-3} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{1-2} 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_1 알킬")이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 모 쇄 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기("헤테로C_{2-6} 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알킬") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 비치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다.

[0536] 용어 "알켄일"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 9개의 탄소 원자("C_{2-9} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 8개의 탄소 원자("C_{2-8} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 7개의 탄소 원자("C_{2-7} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 5개의 탄소 원자("C_{2-5} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 4개의 탄소 원자("C_{2-4} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 3개의 탄소 원자("C_{2-3} 알켄일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 2개의 탄소 원자("C_2 알켄일")를 갖는다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대, 2-부텐일에서) 또는 말단(예컨대, 1-부텐일에서)에 존재할 수 있다. C_{2-4} 알켄일기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-부텐일(C_4), 2-부텐일(C_4), 부타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 상기에 언급된 C_{2-4} 알켄일기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알켄일의 추가 예는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알켄일의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 알켄일") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 알켄킬"). 특정 실시형태에서, 알켄일기는 비치환된 C_{2-10} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, 알켄일기는 치환된 C_{2-10} 알켄일이다. 알켄일기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합(예를 들어, $-CH=CHCH_3$ 또는 )은 (*E*)- 또는 (*Z*)-이중 결합일 수 있다.

[0537] 용어 "헤테로알켄일"은 모 쇄 내에 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된(즉, 모 쇄의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입된) 그리고/또는 모 쇄의 하나 이상의 말단 위치(들)에 위치된 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는, 알켄일기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C_{2-10} 알켄일")를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-9} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-8} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-7} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-6} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-5} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-4} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-3} 알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 모 쇄 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 이중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-6} 알켄일"). 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알켄일기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알켄일") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로알켄일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 비치환된 헤테로C_{2-10} 알켄일이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알켄일기는 치환된 헤테로C_{2-10} 알켄일이다.

[0538] 용어 "알킨일"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소기("C_{2-10} 알킨일")를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 9개의 탄소 원자("C_{2-9} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 8개의 탄소 원자("C_{2-8} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 7개의 탄소 원자("C_{2-7} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 6개의 탄소 원자("C_{2-6} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 5개의 탄소 원자("C_{2-5} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 4개의 탄소 원자("C_{2-4} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 3개의 탄소 원자("C_{2-3} 알킨일")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 2개의 탄소 원자("C_2 알킨일")를 갖는다. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부(예컨대, 2-부틴일에서) 또는 말단(예컨대, 1-부틴일에서)에 존재할 수 있다. C_{2-4} 알킨일기의 예는 비제한적으로 에틴일(C_2), 1-프로핀일(C_3), 2-프로핀일(C_3), 1-부틴일(C_4), 2-부틴일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 상기에 언급된 C_{2-4} 알킨일기뿐만 아니라 펜틴일(C_5), 헥신일(C_6) 등을 포함한다. 알킨일의 추가 예는 헵틴일(C_7), 옥틴일(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킨일기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 알킨일") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 알킨킬")이다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 비치환된 C_{2-10} 알킨일이다. 특정 실시형태에서, 알킨일기는 치환된 C_{2-10} 알킨일이다.

[0539] 용어 "헤테로알킨일"은 모 쇄 내에 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된(즉, 모 쇄의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입된) 그리고/또는 모 쇄의 하나 이상의 말단 위치(들)에 위치된 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는, 알킨일기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C_{2-10} 알킨일")를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-9} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-8} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-7} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2

내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개 이상의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-6} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-5} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-4} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-3} 알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 모 쇄 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 하나의 삼중 결합 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다("헤테로C_{2-6} 알킨일"). 달리 명시되지 않는 한, 헤테로알킨일기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알킨일") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로알킨일"). 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 비치환된 헤테로C_{2-10} 알킨일이다. 특정 실시형태에서, 헤테로알킨일기는 치환된 헤테로C_{2-10} 알킨일이다.

[0540] 용어 "카보사이클릴" 또는 "탄소환식"은 비-방향족 고리 시스템 내에 3 내지 14개의 고리 탄소 원자("C_{3-14} 카보사이클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자("C_{3-8} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자("C_{3-7} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{3-6} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{4-6} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{5-6} 카보사이클릴")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{5-10} 카보사이클릴")를 갖는다. 예시적인 C_{3-6} 카보사이클릴은 비제한적으로 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로부틸 (C_4), 사이클로부텐일(C_4), 사이클로펜틸 (C_5), 사이클로펜텐일(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카보사이클릴기는 비제한적으로 상기에 언급된 C_{3-6} 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵탄일(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카보사이클릴기는 상기에 언급된 C_{3-8} 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노엔일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈렌일(C_{10}), 스피로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함한다. 상기 예가 특정 실시형태에서 예시되어 있기 때문에, 카보사이클릴기는 단환식("단환식 카보사이클릴") 또는 다환식(예를 들어, 융합된, 브리징된 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대, 이환식 시스템("이환식 카보사이클릴") 또는 삼환식 시스템("삼환식 카보사이클릴")을 함유함)이고, 포화될 수 있거나 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카보사이클릴"는 또한 고리 시스템을 포함하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 카보사이클릴 고리는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 여기서 부착점은 카보사이클릴 고리 상에 존재하고, 이러한 예에서 탄소의 수는 탄소환식 고리 시스템 내의 탄소의 수를 계속 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 카보사이클릴기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 카보사이클릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 카보사이클릴"). 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 비치환된 C_{3-14} 카보사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 카보사이클릴기는 치환된 C_{3-14} 카보사이클릴이다.

[0541] 특정 실시형태에서, "카보사이클릴"는 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환식, 포화 카보사이클릴기("C_{3-14} 사이클로알킬")이다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 사이클로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자("C_{3-8} 사이클로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{3-6} 사이클로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{4-6} 사이클로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자("C_{5-6} 사이클로알킬")를 갖는다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{5-10} 사이클로알킬")를 갖는다. 의 예 C_{5-6} 사이클로알킬기는 사이클

로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함한다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예는 상기에 언급된 C_{5-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로부틸 (C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예는 상기에 언급된 C_{3-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 사이클로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 사이클로알킬기") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 사이클로알킬기"). 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_{3-14} 사이클로알킬이다. 특정 실시형태에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_{3-14} 사이클로알킬이다.

[0542] 사이클로알킬기는 부분적으로 불포화될 수 있다. "부분적으로 불포화된"은 사이클로알킬기의 단일 결합 중 적어도 하나가 이중 결합에 의해서 대체될 수 있다는 것을 의미한다.

[0543] 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 헤테로사이클릴" 또는 "복소환식"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3 내지 14원의 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황("3 내지 14원의 헤테로사이클릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 경우 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식("단환식 헤테로사이클릴") 또는 다환식(예를 들어, 융합된, 브리징된 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대, 이환식 시스템("이환식 헤테로사이클릴") 또는 삼환식 시스템("삼환식 헤테로사이클릴")을 함유함)이고, 포화될 수 있거나 하나 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로사이클릴 다환식 고리 시스템은 하나 또는 두 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 고리 시스템을 포함하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리는 하나 이상의 카보사이클릴기와 융합되고, 여기서 부착점은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 또는 고리 시스템 상에 존재하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 여기서 부착점은 헤테로사이클릴 고리상에 존재하고, 이러한 예에서 고리원의 수는 헤테로사이클릴 고리 시스템 내에서 고리원의 수를 계속 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클릴의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로사이클릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로사이클릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 비치환된 3 내지 14원의 헤테로사이클릴이다. 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3 내지 14원의 헤테로사이클릴이다.

[0544] 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 비방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 10원의 헤테로사이클릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원의 비방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 8원의 헤테로사이클릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 비방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 6원의 헤테로사이클릴"). 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0545] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 아지리딘일, 옥시란일 및 티란일(thiiranyl)을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 다이옥솔란일, 옥사티올란일 및 다이티올란일을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 피페라진일, 몰폴린일, 다이티안일 및 다이옥산일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 트라이아진아닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원의 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 아조칸일, 옥세칸일 및

티오칸일을 포함한다. 예시적인 이환식 헤테로사이클릴기는 비제한적으로 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 테트라-하이드로-벤조-티엔일, 테트라하이드로벤조퓨란일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 데카하이드로아이소퀴놀린일, 옥타하이드로크로멘일, 옥타하이드로아이소크로멘일, 데카하이드로나프티리딘일, 데카하이드로-1,8-나프티리딘일, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤릴, 인돌린일, 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 크로만일, 크로멘일, 1H-벤조[e][1,4]다이아제핀일, 1,4,5,7-테트라-하이드로-피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-다이하이드로-4H-퓨로[3,2-b]피롤릴, 6,7-다이하이드로-5H-퓨로[3,2-b]피란일, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 2,3-다이하이드로퓨로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로퓨로[3,2-c]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리딘일 등을 포함한다.

[0546] 헤테로사이클로알킬기는 부분적으로 불포화될 수 있다. "부분적으로 불포화된"은 헤테로사이클로알킬기의 단일 결합 중 적어도 하나가 이중 결합에 의해서 대체될 수 있다는 것을 의미한다.

[0547] 용어 "아릴"은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 6 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 환식 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 원자를 가짐)의 라디칼("C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자("C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자("C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대, 1-나프틸 및 2-나프틸)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자("C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실)를 갖는다. "아릴"은 또한 고리 시스템을 포함하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 아릴 고리는 하나 이상의 카보사이클릴 또는 카보사이클릴기와 융합되고, 여기서 라디칼 또는 부착점은 아릴 고리 상에 존재하고, 이러한 예에서 탄소 원자의 수는 아릴 고리 시스템 내의 탄소 원자의 수를 계속 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 아릴기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 아릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 아릴"). 특정 실시형태에서, 아릴기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정 실시형태에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0548] "아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 아릴기에 의해서 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 부착점은 알킬 모이어티 상에 존재한다.

[0549] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원의 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 환식 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 원자를 가짐)의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 14원의 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 경우 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 다환식 고리 시스템은 하나 또는 두 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 고리 시스템을 포함하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 카보사이클릴 또는 카보사이클릴기와 융합되고, 여기서 부착점은 헤테로아릴 고리 상에 존재하고, 이러한 예에서 고리원의 수는 헤테로아릴 고리 시스템 내의 고리원의 수를 계속 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 고리 시스템을 포함하고, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 아릴기와 융합되고, 여기서 부착점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하고, 이러한 예에서 고리원의 수는 융합된 다환식(아릴/헤테로아릴) 고리 시스템 내의 고리원의 수를 지정한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 다환식 헤테로아릴기(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등)가 존재하고, 부착점이 고리 상에 존재할 수 있고, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 존재할 수 있다.

[0550] 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 10원의 헤테로아릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원의 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 8원의 헤테로아릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 방향족 고리 시스템이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5 내지 6원의 헤테로아릴"). 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터

선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 특정 실시형태에서, 5 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로아릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5 내지 14원의 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5 내지 14원의 헤테로아릴이다.

[0551] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기는 비제한적으로 피롤릴, 퓨란일 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기는 비제한적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴 및 아이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기는 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 및 티아다이아졸릴을 비제한적으로 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기는 테트라졸릴을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기는 피리딘일을 비제한적으로 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기는 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일을 비제한적으로 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기는 각각 트라이아진일 및 테트라진일을 비제한적으로 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원의 헤테로아릴기는 아제핀일, 옥세핀일 및 티에핀일을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조티오페닐, 아이소벤조티오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤족사다이아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈티아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는 나프티리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 시놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일 및 퀴나졸린일을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 삼환식 헤테로아릴기는 페난트리딘일, 다이벤조퓨란일, 카바졸릴, 아크리딘일, 페노티아진일, 페녹사진일 및 페나진일을 비제한적으로 포함한다.

[0552] "헤테로아르알킬"은 "알킬"의 하위세트이고, 헤테로아릴기에 의해서 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 부착점은 알킬 모이어티 상에 존재한다.

[0553] 기에 접미사 "-엔"을 붙이는 것은 그 기가 2가 모이어티라는 것을 나타내고, 예를 들어, 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알켄일렌은 알켄일의 2가 모이어티이며, 알킨일렌은 알킨일의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이며, 헤테로알켄일렌은 헤테로알켄일의 2가 모이어티이고, 헤테로알킨일렌은 헤테로알킨일의 2가 모이어티이며, 카보사이클릴렌은 카보사이클릴의 2가 모이어티이고, 헤테로사이클릴렌은 헤테로사이클릴의 2가 모이어티이며, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헤테로아릴렌은 헤테로아릴의 2가 모이어티이다.

[0554] 기는 달리 명확하게 제공되지 않는 한 선택적으로 치환된다. 용어 "선택적으로 치환된"은 치환되거나 비치환된 것을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환된다. "선택적으로 치환된"은 치환되거나 비치환될 수 있는 기(예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알켄일, "치환된" 또는 "비치환된" 알킨일, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알켄일, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킨일, "치환된" 또는 "비치환된" 카보사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 기 상에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환체, 예를 들어, 치환 시에 안정적인 화합물, 예를 들어, 예컨대, 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의해서 자발적으로 변형되지 않는 화합물을 초래하는 치환체로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 제시되지 않는 한, "치환된" 기는 그 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에 치환체를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 치환되는 경우, 그 치환체는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체를 포함하는 것으로 고려되고, 안정적인 화합물의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 치환체 중 임의의 것을 포함한다. 본 발명은 안정적인 화합물에 도달하기 위해서 임의의 및 이러한 모든 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해서, 헤테로원자, 예컨대, 질소는 수소 치환체 및 헤테로원자의 원자가를 충족시키고, 안정적인 모이어티의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환체를 가질 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 예시적인 치환체에 의해서 임의의 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0555] 예시적인 탄소 원자 치환체는 할로겐(할로), -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$,

$-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원의 헤테로아릴을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되거나;

[0556] 탄소 원자 상의 또는 2개의 제미널(geminal) 수소는 =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$ 기로 대체되고;

[0557] R^{aa}의 예는, 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{aa}기는 합쳐져서 3 내지 14원의 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 독립적으로 치환되며;

[0558] R^{bb}의 각각의 예는, 독립적으로, 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10}알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb}기는 합쳐져서 3 내지 14원의 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0559] R^{cc}의 각각의 예는, 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{cc}기는 합쳐져서 3 내지 14원의 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 독립적으로 치환되며;

[0560] R^{dd}의 각각의 예는, 독립적으로, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$,

$-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 10원의 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원의 헤테로아릴로부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 독립적으로 치환되거나, 2개의 제미널 R^{dd} 치환체는 합쳐져서 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0561] R^{ee}의 각각의 예는, 독립적으로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6} 알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 및 3 내지 10원의 헤테로아릴로부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되며;

[0562] R^{ff}의 각각의 예는, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3 내지 10원의 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{ff}기는 합쳐져서 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10원의 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 독립적으로 치환되고;

[0563] R^{gg}의 각각의 예는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬$)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬$)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)C(=O)($ C_{1-6} 알킬$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원의 헤테로사이클릴, 5 내지 10원의 헤테로아릴이거나; 2개의 제미널 R^{gg} 치환체는 합쳐져서 =O 또는 =S를 형성할 수 있되; X^-는 반대이온이다.

[0564] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오린(플루오로, -F), 염소(클로로, -Cl), 브로민(브로모, -Br) 또는 아이오딘(아이오도, -I)을 지칭한다.

[0565] 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH기를 지칭한다. 더 나아가, 용어 "치환된 하이드록실" 또는 "치환된 하이드록실"은 모 분자에 직접 부착된 산소 원자가 수소 이외의 기로 치환된 하이드록실기를 지칭하고, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$,

$-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$로부터 선택된 기를 포함하되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0566] 용어 "아미노"는 $-NH_2$기를 지칭한다. 더 나아가 용어 "치환된 아미노"는 일치환된 아미노, 이치환된 아미노 또는 삼치환된 아미노를 지칭한다. 특정 실시형태에서, "치환된 아미노"는 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노기이다.

[0567] 용어 "일치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 하나의 수소 및 수소 이외의 하나의 기로 치환된 아미노기를 지칭하고, $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHCO_2R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$로부터 선택된 기를 포함하되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같고, $-NH(R^{bb})$기 중의 R^{bb}는 수소가 아니다.

[0568] 용어 "이치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환된 아미노기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$로부터 선택된 기를 포함하되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같으며, 단 모 분자에 직접 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

[0569] 용어 "삼치환된 아미노"는 모 분자에 직접 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환된 아미노기를 지칭하고, $-N(R^{bb})_3$ 및 $-N(R^{bb})_3{}^{+}X^{-}$로부터 선택된 기를 포함하되, R^{bb} 및 X^{-}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0570] 용어 "설폰일"은 $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$ 및 $-SO_2OR^{aa}$로부터 선택된 기를 지칭하되, R^{aa} 및 R^{bb}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0571] 용어 "설핀일"은 $-S(=O)R^{aa}$기를 지칭하되, R^{aa}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0572] 용어 "아실"은 일반 화학식 $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 및 $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 및 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$를 갖는 기를 지칭하되, R^{X1}은 수소; 할로겐; 치환된 또는 비치환된 하이드록실; 치환된 또는 비치환된 티올; 치환된 또는 비치환된 아미노; 치환된 또는 비치환된 아실, 환식 또는 비환식, 치환된 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 지방족; 환식 또는 비환식, 치환된 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 헤테로지방족; 환식 또는 비환식, 치환된 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알킬; 환식 또는 비환식, 치환된 또는 비치환된, 분지형 또는 비분지형 알켄일; 치환된 또는 비치환된 알킨일; 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 다이- 지방족아미노, 모노- 또는 다이- 헤테로지방족아미노, 모노- 또는 다이- 알킬아미노, 모노- 또는 다이- 헤테로알킬아미노, 모노- 또는 다이-아릴아미노 또는 모노- 또는 다이-헤테로아릴아미노이거나; 2개의 R^{X1}기는 함께 합쳐져서 5 내지 6원의 복소환식 고리를 형성한다. 예시적인 아실기는 알데하이드(-CHO), 카복실산($-CO_2H$), 케톤, 아실 할라이드, 에스터, 아마이드, 이민, 카보네이트, 카바메이트 및 유레아를 포함한다. 아실 치환체는 안정적인 모이어티(예를 들어, 지방족, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로지방족, 복소환식, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 사이아노, 아이소사이아노, 아미노, 아지도, 나이트로, 하이드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등, 이들 각각은 추가로 치환될 수 있거나 치환될 수 없음)를 형성하는 본 명세서에 기재된 치환체 중 임의의 것을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0573] 용어 "실릴"은 $-Si(R^{aa})_3$기를 지칭하되, R^{aa}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0574] 용어 "옥소"는 =O기를 지칭하고, 용어 "티오옥소"는 =S기를 지칭한다.

[0575] 질소 원자는 원자가가 허용하는 경우 치환되거나 또는 비치환될 수 있고, 1차, 2차, 3차 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환체는 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10}알킬, 헤테로C_{2-10}알켄일, 헤테로C_{2-10}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5 내지 14원의 헤테로아릴을 포함하지만 이들로 제한되지 않거나, N 원자에 부착되는 2개의 R^{cc}기는 합쳐져서 3 내지 14원의 헤테로사이클릴 또는 5 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 독립적으로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 상기에 정의된 바와 같다.

[0576] 특정 실시형태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 질소 보호기(본 명세서에서 "아미노 보호기"라고도 지칭됨)이다. 질소 보호기는 -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬(예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원의 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원의 헤테로아릴기를 포함하지만 이들로 제한되지 않되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 독립적으로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있고, 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0577] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대, 아마이드기(예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 폼아마이드, 아세트아마이드, 클로로아세트아마이드, 트라이클로로아세트아마이드, 트라이플루오로아세트아마이드, 페닐아세트아마이드, 3-페닐프로판아마이드, 피콜린아마이드, 3-피리딜카복스아마이드, *N*-벤조일페닐라란일 유도체, 벤즈아마이드, *p*-페닐벤즈아마이드, *o*-나이트로페닐아세트아마이드, *o*-나이트로페녹시아세트아마이드, 아세토아세트아마이드, (*N*′-다이티오벤질옥시아실아미노)아세트아마이드, 3-(*p*-하이드록시페닐)프로판아마이드, 3-(*o*-나이트로페닐)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-나이트로페녹시)프로판아마이드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아마이드, 4-클로로부탄아마이드, 3-메틸-3-나이트로부탄아마이드, *o*-나이트로신나마이드, *N*-아세틸메티오닌 유도체, *o*-나이트로벤즈아마이드 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아마이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0578] 질소 보호기, 예컨대, 카바메이트기(예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트, 9-플루오렌일메틸 카바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오렌일메틸 카바메이트, 9-(2,7-다이브로모)플루오로엔일메틸 카바메이트, 2,7-다이-*t*-부틸-[9-(10,10-다이옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티오잔틸)]메틸 카바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시펜아실 카바메이트(Phenoc), 2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(Troc), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트(Adpoc), 1,1-다이메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸 카바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸 카바메이트(Bpoc), 1-(3,5-다이-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트(*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트(Pyoc), 2-(*N*,*N*-다이사이클로헥실카복스아미도)에틸 카바메이트, *t*-부틸 카바메이트(BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카바메이트(Adoc), 바이닐 카바메이트(Voc), 알릴 카바메이트(Alloc), 1-아이소프로필알릴 카바메이트(Ipaoc), 신나밀 카바메이트(Coc), 4-나이트로신나밀 카바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, *N*-하이드록시피페리딘일 카바메이트, 알킬다이티오 카바메이트, 벤질 카바메이트(Cbz), *p*-메톡시벤질 카바메이트(Moz), *p*-나이트로벤질 카바메이트, *p*-브로모벤질 카바메이트, *p*-클로로벤질 카바메이트, 2,4-다이클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설핀일벤질 카바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카바메

이트, 다이페닐메틸 카바메이트, 2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설폰일에틸 카바메이트, 2-(*p*-톨루엔설폰일)에틸 카바메이트, [2-(1,3-다이티안일)]메틸 카바메이트(Dmoc), 4-메틸티오펜닐 카바메이트(Mtpc), 2,4-다이메틸티오펜닐 카바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카바메이트(Peoc), 2-트라이페닐포스포니오아이소프로필 카바메이트(Ppoc), 1,1-다이메틸-2-사이아노에틸 카바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카바메이트, *p*-(다이하이드록시보릴)벤질 카바메이트, 5-벤즈아이속사졸릴메틸 카바메이트, 2-(트라이플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카바메이트(Tcroc), *m*-나이트로페닐 카바메이트, 3,5-다이메톡시벤질 카바메이트, *o*-나이트로벤질 카바메이트, 3,4-다이메톡시-6-나이트로벤질 카바메이트, 페닐(*o*-나이트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-아밀 카바메이트, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-사이아노벤질 카바메이트, 사이클로부틸 카바메이트, 사이클로헥실 카바메이트, 사이클로펜틸 카바메이트, 사이클로프로필메틸 카바메이트, *p*-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-다이메톡시아실바이닐 카바메이트, *o*-(*N*,*N*-다이메틸카복스아미도)벤질 카바메이트, 1,1-다이메틸-3-(*N*,*N*-다이메틸카복스아미도)프로필 카바메이트, 1,1-다이메틸프로핀일 카바메이트, 다이(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-퓨란일메틸 카바메이트, 2-아이오도에틸 카바메이트, 아이소보르닐카바메이트, 아이소부틸 카바메이트, 아이소니코틴일카바메이트, *p*-(*p*′-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸사이클로부틸 카바메이트, 1-메틸사이클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-다이메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-트라이-*t*-부틸페닐 카바메이트, 4-(트라이메틸암모늄)벤질 카바메이트 및 2,4,6-트라이메틸벤질 카바메이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0579] 질소 보호기, 예컨대, 설폰아마이드기(예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 *p*-톨루엔설폰아마이드(Ts), 벤젠설폰아마이드, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mtr), 2,4,6-트라이메톡시벤젠설폰아마이드(Mtb), 2,6-다이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mte), 4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mbs), 2,4,6-트라이메틸벤젠설폰아마이드(Mts), 2,6-다이메톡시-4-메틸벤젠설폰아마이드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설폰아마이드(Pmc), 메탄설폰아마이드(Ms), β-트라이메틸실릴에탄설폰아마이드(SES), 9-안트라센설폰아마이드, 4-(4',8'-다이메톡시나프틸메틸)벤젠설폰아마이드(DNMBS), 벤질설폰아마이드, 트라이플루오로메틸설폰아마이드 및 펜아실설폰아마이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0580] 다른 질소 보호기는 페노티아진일-(10)-아실 유도체, *N*′-*p*-톨루엔설폰일아미노아실 유도체, *N*′-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, *N*-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-다이페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-다이티아석신이미드(Dts), *N*-2,3-다이페닐말레이미드, *N*-2,5-다이메틸피롤릴, *N*-1,1,4,4-테트라메틸다이실릴아자사이클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환된 1,3-다이메틸-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-다이벤질-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-다이나이트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴아민, *N*-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), *N*-3-아세톡시프로필아민, *N*-(1-아이소프로필-4-나이트로-2-옥소-3-피로올린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, *N*-벤질아민, *N*-다이(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-다이벤조수베릴아민, *N*-트라이페닐메틸아민(Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아민(MMTr), *N*-9-페닐플루오렌일아민(PhF), *N*-2,7-다이클로로-9-플루오렌일메틸렌아민, *N*-페로센일메틸아미노(Fcm), *N*-2-피콜릴아미노 *N*′-옥사이드, *N*-1,1-다이메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-*p*-메톡시벤질리덴아민, *N*-다이페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, *N*-(*N*′,*N*′-다이메틸아미노메틸렌)아민, *N*,*N*′-아이소프로필리덴다이아민, *N*-*p*-나이트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, *N*-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-사이클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-다이메틸-3-옥소-1-사이클로헥센일)아민, *N*-보란 유도체, *N*-다이페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리 킬레이트, *N*-아연 킬레이트, *N*-나이트로아민, *N*-나이트로소아민, 아민 *N*-옥사이드, 다이페닐포스핀아마이드(Dpp), 다이메틸티오포스핀아마이드(Mpt), 다이페닐티오포스핀아마이드(Ppt), 다이알킬 포스포르아미데이트, 다이벤질 포스포르아미데이트, 다이페닐 포스포르아미데이트, 벤젠설페노아마이드, *o*-나이트로벤젠설펜아마이드(Nps), 2,4-다이나이트로벤젠설펜아마이드, 펜타클로로벤젠설펜아마이드, 2-나이트로-4-메톡시벤젠설펜아마이드, 트라이페닐메틸설펜아마이드 및 3-나이트로피리딘설펜아마이드(Npys)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0581] 특정 실시형태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환체는 산소 보호기(본 명세서에서 "하이드록실 보호기"라고도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하지만 이들로 제한되지 않되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서

에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있고, 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0582] 예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡실메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), *t*-부틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), *p*-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(*p*-AOM), 구아이아콜메틸(GUM), *t*-부톡시메틸, 4-펜텐일옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트라이클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피란일(THP), 3-브로모테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피란일(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피란일, 4-메톡시테트라하이드로티오피란일 S,S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-다이옥산-2-일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오퓨란일, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트라이메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, 2-트라이메틸실릴에틸, 2-(페닐셀렌일)에틸, *t*-부틸, 알릴, *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 벤질(Bn), *p*-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, *o*-나이트로벤질, *p*-나이트로벤질, *p*-할로벤질, 2,6-다이클로로벤질, *p*-사이아노벤질, *p*-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥사이도, 다이페닐메틸, *p,p'*-다이나이트로벤즈하이드릴, 5-다이벤조수베릴, 트라이페닐메틸, α-나프틸다이페닐메틸, *p*-메톡시페닐다이페닐메틸, 다이(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트라이(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시페닐)다이페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-다이클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불린오일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-다이메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피렌일메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔텐일, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조다이티올란-2-일, 벤즈아이소티아졸릴 S,S-다이옥시도, 트라이메틸실릴(TMS), 트라이에틸실릴(TES), 트라이아이소프로필실릴(TIPS), 다이메틸아이소프로필실릴(IPDMS), 다이에틸아이소프로필실릴 (DEIPS), 다이메틸헥실실릴, *t*-부틸다이메틸실릴(TBDMS), *t*-부틸다이페닐실릴(TBDPS), 트라이벤질실릴, 트라이-*p*-자일릴실릴, 트라이페닐실릴, 다이페닐메틸실릴(DPMS), *t*-부틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 폼에이트, 벤조일폼에이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 다이클로로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트라이페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, *p*-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜탄오에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌다이티오)펜탄오에이트(레불리노일다이티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 2,4,6-트라이메틸벤조에이트(메시토에이트), 메틸 카보네이트, 9-플루오렌일메틸 카보네이트(Fmoc), 에틸 카보네이트, 2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-(트라이메틸실릴)에틸 카보네이트(TMSEC), 2-(페닐설폰일) 에틸 카보네이트(Psec), 2-(트라이페닐포스포니오) 에틸 카보네이트(Peoc), 아이소부틸 카보네이트, 바이닐 카보네이트, 알릴 카보네이트, *t*-부틸 카보네이트(BOC 또는 Boc), *p*-나이트로페닐 카보네이트, 벤질 카보네이트, *p*-메톡시벤질 카보네이트, 3,4-다이메톡시벤질 카보네이트, *o*-나이트로벤질 카보네이트, *p*-나이트로벤질 카보네이트, *S*-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 메틸 다이티오카보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-나이트로-4-메틸펜탄오에이트, *o*-(di브로모메틸)벤조에이트, 2-폼일벤젠설폰에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-다이클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-다이클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-다이메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로다이페닐아세테이트, 아이소부티레이트, 모노석신오에이트, (*E*)-2-메틸-2-부텐오에이트, *o*-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 나이트레이트, 알킬 *N,N,N',N'*-테트라메틸포스포로다이아미데이트, 알킬 *N*-페닐카바메이트, 보레이트, 다이메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-다이나이트로페닐설펜에이트, 설페이트, 메탄설폰에이트(메실레이트), 벤질설폰에이트 및 토실레이트(Ts)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0583] 특정 실시형태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환체는 황 보호기(본 명세서에서 "티올 보호기"라고도 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하지만 이들로 제한되지 않되, R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있고, 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기

재된 것을 포함한다.

[0584] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "이탈기"(LG)는 이종 결합 절단으로 한 쌍의 전자와 함께 떠나는 분자 단편을 지칭하는 당 업계에서 이해되는 용어이며, 여기서 분자 단편은 음이온 또는 중성 분자이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 이탈기는 원자 또는 친핵체에 의해 치환될 수 있는 기일 수 있다. 예를 들어, 문헌[Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502)]을 참고하기 바란다. 예시적인 이탈기는 할로(예를 들어, 클로로, 브로모, 아이오도), $-OR^{aa}$(O 원자가 카보닐기에 부착되는 경우, R^{aa}는 본 명세서에 정의된 바와 같음), $-O(C=O)R^{LG}$ 또는 $-O(SO)_2R^{LG}$(예를 들어, 토실, 메실, 베실)을 포함하지만 이들로 제한되지 않되, R^{LG}는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시형태에서, 이탈기는 할로겐이다. 특정 실시형태에서, 이탈기는 I이다.

[0585] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구 "적어도 하나의 예"의 사용은 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과의 예를 지칭하지만, 예를 들어, 1내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 4, 2 내지 3 또는 3 내지 4개의 예(이들 수치 포함)의 범위를 또한 포함한다.

[0586] "비수소기"는 수소가 아닌 특정 변수에 대해 정의된 임의의 기를 지칭한다.

[0587] 용어 "탄수화물" 또는 "당류"는 다가 알코올의 알데하이드 또는 케톤 유도체를 지칭한다. 탄수화물은 비교적 작은 분자(예를 들어, 당)를 갖는 화합물뿐만 아니라 거대 분자 또는 고분자 물질(예를 들어, 전분, 글리코겐 및 셀룰로스 다당류)을 포함한다. 용어 "당"은 단당류, 이당류 또는 다당류를 지칭한다. 단당류는 더 작은 탄수화물로 가수분해될 수 없다는 점에서 가장 단순한 탄수화물이다. 대부분의 단당류는 일반 화학식 $C_yH_{2y}O_y$(예를 들어, $C_6H_{12}O_6$(헥소스, 예컨대, 글루코스))로 표현될 수 있으며, 식 중, y는 3 이상의 정수이다. 상기 일반 화학식으로 표현되지 않는 특정 다가 알코올이 또한 고려될 수 있다. 예를 들어, 데옥시리보스는 화학식 $C_5H_{10}O_4$이고, 단당류이다. 단당류는 일반적으로 5개 또는 6개의 탄소 원자로 이루어지고, 수용적으로 펜토스 및 헥소스라고 지칭된다. 단당류가 알데히드를 함유하는 경우, 그것은 알도스라고 지칭되고; 그것이 케톤을 함유하는 경우, 그것은 케토스라고 지칭된다. 단당류는 또한 알도스 또는 케토스 형태의 3개, 4개 또는 7개의 탄소 원자로 이루어질 수 있고, 각각 트리오스, 테트로스 및 헵토스라고 지칭된다. 글리세르알데하이드 및 다이하이드록시아세톤은 각각 알도트리오스 및 케토트리오스라고 간주된다. 알도테트로스 당의 예에는 에리트로스 및 트레오스; 케토테로스 당은 에리트룰로스를 포함한다. 알도펜토스 당은 리보스, 아라비노스, 자일로스 및 릭소스를 포함하고; 케토펜토스 당은 리불로스, 아라불로스, 자일룰로스 및 릭술로스를 포함한다. 알도헥소스 당의 예는 글루코스(예를 들어, 덱스트로스), 만노스, 갈락토스, 알로스, 알트로스, 탈로스, 굴로스 및 이도스를 포함하고; 케토헥소스 당은 프럭토스, 사이코스, 소르보스 및 타가토스를 포함한다. 케토헵토스 당은 세도헵툴로스를 포함한다. 하이드록실기(-OH)를 보유하는 단당류의 각각의 탄소 원자는 첫 번째 탄소와 마지막 탄소를 제외하고는 비대칭이며, 탄소 원자는 2개의 가능한 위배(*R* 또는 *S*)를 갖는 입체 중심이 된다. 이러한 비대칭성으로 인해서, 임의의 주어진 단당류 화학식에 대해 다수의 이성질체가 존재할 수 있다. 예를 들어, 알도헥소스 D-글루코스는 화학식 $C_6H_{12}O_6$을 가지며, 이의 6개의 탄소 원자 중 2개를 제외한 모든 원자는 입체성이어서, D-글루코스는 16개(즉, 2^4개)의 가능한 입체이성질체 중 하나가 된다. D 또는 L의 할당은 카보닐기에서 가장 먼 비대칭 탄소의 배향에 따라 이루어지고: 표준 피셔 투영에서 하이드록실기가 오른쪽에 있으면 그 분자는 D 당이고, 그렇지 않으면 L 당이다. 직쇄형 단당류의 알데하이드 또는 케톤기는 다른 탄소 원자의 하이드록실기와 가역적으로 반응하여 헤미아세탈 또는 헤미케탈을 형성하여, 두 탄소 원자 사이에 산소 브리지가 있는 복소환식 고리를 형성한다. 원자가 5개 및 6개인 고리를 각각 푸라노스 및 피라노스 형태라고 부르며, 직쇄 형태와 평형 병태로 존재한다. 직쇄 형태로부터 환식 형태로 전환되는 동안, 아노머 탄소라고 불리는 카보닐 산소를 함유하는 탄소 원자는 두 가지 가능한 배위를 갖는 입체중심이 되고: 산소 원자는 고리의 평면 위 또는 아래에 위치할 수 있다. 그 결과 가능한 한 쌍의 입체이성질체를 아노머라고 한다. α 아노머에서 아노머 탄소 상의 -OH 치환체는 $-CH_2OH$ 측쇄로부터 고리의 반대 면(*트랜스*)에 존재한다. $-CH_2OH$ 치환체 및 아노머 하이드록실이 고리의 평면의 같은 면(시스)에 있는 대체 형태를 β 아노머라고 한다. 2개 이상의 결합된 단당류 단위를 포함하는 탄수화물을 각각 이당류 또는 다당류(예를 들어, 삼당류)라고 한다. 탈수 반응을 통해 형성된 글리코시드 링키지로서 알려진 공유 결합에 의해 함께 결합된 2개 이상의 단당류 단위는 하나의 단당류로부터 수소 원자가 손실되고, 다른 단당류로부터 하이드록실기가 손실된다. 예시적인 이당류는 수크로스, 락툴로스, 락토스, 말토스, 아이소말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 자일로비오스, 라미나리비오스, 젠티오비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니게로스 또는 루티노스를 포

함한다. 예시적인 삼당류는 아이소말토트리오스, 니게로트리오스, 말토트리오스, 멜레지토스, 말토트리울로스, 라피노스 및 케스토스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 용어 탄수화물은 또한 본 명세서에 기재된 탄수화물의 다른 천연 또는 합성 입체이성질체를 포함한다.

[0588] 이들 및 다른 예시적인 대체물은 상세한 설명, 실시예 및 청구범위에서보다 상세히 설명된다. 본 발명은 상기 예시적인 치환체의 목록에 의해서 임의의 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0589] ***다른 정의***

[0590] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염"은 임의의 및 모든 염을 지칭하고, 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0591] "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 올바른 의약적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 타당한 유익/유해비가 균형 잡힌 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, S.M Berge 등은 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19]에서 약제학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기재한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대, 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산으로 또는 당업계에 공지된 다른 방법, 예컨대, 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설폰에이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 에탄설폰에이트, 폼에이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설폰에이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말론에이트, 메탄설폰에이트, 2-나프탈렌설폰에이트, 니코틴에이트, 나이트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴에이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타트레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설폰에이트, 운데칸오에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$ 알킬$)_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 경우 반대이온, 예컨대, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설폰에이트 및 아릴 설폰에이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0592] 용어 "용매화물"은 일반적으로 가용매분해(solvolysis) 반응에 의해서 용매와 회합되는 화합물 또는 이의 염의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 종래의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 다이에틸 에터 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 예를 들어, 결정 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우 단리가 가능할 것이다. "용매화물"은 용액상 및 단리 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0593] 용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내의 화합물 분자의 수에 대해서 한정된 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은 예를 들어, 일반 화학식 $R \cdot x\ H_2O$으로 표현될 수 있되, 식 중 R은 화합물이고, x는 0 초과의 수이다. 주어진 화합물은 예를 들어, 일수화물(x는 1임), 더 낮은 수화물(x는 0 초과이고, 1 보다 작은 수임, 예를 들어, 반수화물($R \cdot 0.5\ H_2O$)) 및 다중수화물(x는 1 초과의 수임, 예를 들어, 이수화물($R \cdot 2\ H_2O$) 및 육수화물($R \cdot 6\ H_2O$))을 포함하는 하나 초과의 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

[0594] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체성"은 수소 원자의 적어도 하나의 포멀 이동(formal migration) 및 원자가의 적어도 하나의 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합 또는 그 역)로부터 초래하는 2개 이상의 호환 가능한 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 몇몇 인자에 좌우된다. 호변이성질체화(즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해서 촉

매될 수 있다. 예시적인 이성질체화는 케토-대-엔올, 아마이드-대-이미드, 락탐-대-락팀, 엔아민-대-이민 및 엔아민-대-(상이한 엔아민) 호변이성질체화를 포함한다.

[0595] 동일한 분자 화학식을 갖지만, 이의 원자의 결합 본성 또는 순서가 상이하거나 공간에서의 원자의 배열이 상이한 화합물이 "이성질체"라고 지칭된다는 것을 이해해야 한다. 공간에서의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"라고 지칭된다.

[0596] 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라고 지칭하며, 서로의 포개질 수 없는 거울상인 것을 "거울상이성질체"라고 지칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어, 그것은 4개의 상이한 기에 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, Cahn 및 Prelog의 *R*- 및 *S*-순서 규칙에 의해서 설명되거나 또는 분자가 편광 평면을 회전하는 방식으로 설명되어 우회전성 또는 좌회전성(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)으로 지정된다. 카이럴 화합물은 개별 입체이성질체 또는 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 부른다.

[0597] 용어 "다형체"는 화합물(또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원자 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 요인으로 인해 하나의 결정 형태가 지배적일 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건에서 결정화에 의해 제조될 수 있다.

[0598] 용어 "전구 약물"은 절단 가능한 기를 갖고 용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 약제학적으로 활성인 본 명세서에 기재된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 콜린 에스터 유도체 등, N-알킬몰폴린 에스터 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 화합물의 다른 유도체는 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 민감성 형태에서는 종종 포유동물 유기체에서 용해성, 조직 호환성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(문헌[Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참고). 전구약물은 예를 들어, 모 산과 적합한 알코올의 반응에 의해 제조된 에스터 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민 또는 산 무수물 또는 혼합 무수물의 반응에 의해 제조된 아마이드와 같이 당업계의 실무자에게 널리 공지된 산 유도체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 상에 펜던트된 산성 기로부터 유래된 단순한 지방족 또는 방향족 에스터, 아마이드 및 무수물은 특정 전구약물이다. 일부 경우에 (아실옥시)알킬 에스터 또는 ((알콕시카보닐)옥시) 알킬 에스터와 같은 이중 에스터 유형 전구 약물을 제조하는 것이 바람직하다. 본 명세서에 기재된 화합물의 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알켄일, C_{2-8} 알킨일, 아릴, C_{7-12} 치환된 아릴 및 C_7-C_{12} 아릴알킬 에스터가 바람직할 수 있다.

[0599] 용어 "조성물" 및 "제형"은 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0600] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체(예를 들어, 유아, 아동 또는 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인) 또는 비인간 동물을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 비인간 동물은 포유동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰거스 원숭이 또는 레서스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 또는 개)) 또는 새(예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대, 닭, 오리, 거위 또는 칠면조))이다. 특정 실시형태에서, 비인간 동물은 물고기, 파충류 또는 양서류이다. 비인간 동물은 모든 발달 단계의 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비인간 동물은 트랜스제닉 동물이거나 유전자 조작된 동물일 수 있다. "질환", "장애"및 "병태"는 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0601] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 대상체에 또는 대상체에 내에 또는 대상체 상에 기재된 화합물 또는 이의 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0602] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 감염 질환 또는 염증 병태의 중증도를 감소시키거나 또는 감염 질환 또는 염증 병태의 진행을 지연시키거나 둔화시키는, 대상체가 명시된 감염 질환 또는 염증 병태를 앓고 있는 동안 발생하는 행동("치료적 치료")을 고려하고, 또한 대상체가 특정 감염 질환 또는 염증 병태를 앓기 시작하기 전에 일어나는 행동("예방적 치료")을 고려한다.

[0603] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 의미한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 질병, 투

여 방식, 그리고 대상체의 연령, 건강 및 병태와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.

[0604] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 감염 질환 또는 염증 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나 감염 질환 또는 염증 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미하며, 이는 감염 질환 또는 염증 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 감염 질환 또는 염증 병태의 증상 또는 원인을 감소하거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0605] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방적 유효량"은 감염 질환 또는 염증 병태를 예방하거나 감염 질환 또는 염증 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미하며, 이는 감염 질환 또는 염증 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공한다. 용어 "예방적 유효량"은 전체적인 예방을 개선하거나 또 다른 예방제의 예방적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0606] 용어 "염증 질환"은 염증에 의해 야기되거나, 그로 인해 발생하거나, 염증을 초래하는 질환을 지칭한다. 용어 "염증 질환"은 또한 비정상적인 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 초래하는 대식세포, 과립구 및/또는 T- 림프구에 의한 과장된 반응을 야기하는 조절장애 염증 반응을 지칭할 수 있다. 염증 질환은 급성 또는 만성 염증 병태일 수 있으며, 감염 또는 비감염성 원인으로 인해 발생할 수 있다. 염증 질환은, 비제한적으로, 아테롬성동맥경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 다발근육통(arteriosclerosis: PMR), 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증(경피증), 강직성 척추염, 다발근염, 피부근염, 천포창, 유천포창, 당뇨병(예를 들어, 제 I형), 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿패스처병, 혼합 결합 조직 질환, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 통상성 간질성 폐장염(usual interstitial pneumonitis: UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨 중독증, 활석증, 진폐증, 사르코이드증, 박리성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포 간질성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 베게너 육아종증 및 혈관염의 관련 형태(측두 동맥염 및 결절성 다발동맥염), 염증성 피부병, 간염, 지연형 과민 반응(예를 들어, 덩굴 옻나무 피부염), 폐렴, 기도염증, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 뇌염, 즉시형 과민성 반응, 천식, 고초열, 알레르기, 급성 아나필락시스, 류마티스성 열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈(허혈성 손상), 재관류 손상, 동종이식편 거부, 숙주대이식편 거부, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 융모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐장염, 직장염, 전립선염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음부질염, 맥관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 측두 동맥염, 횡단성 척수염, 괴사성 근막염, 및 괴사성 소장결장염을 포함한다. 안구 염증 질환은 수술 후 염증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

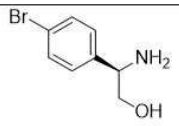
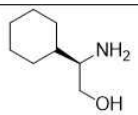
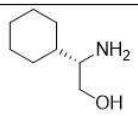
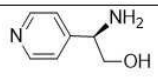
[0607] **실시예**

[0608] 본 명세서에 기재된 발명을 보다 완전히 이해할 수 있기 위해서, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 실시예 및 생물학적 실시예는 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 예시하고, 이의 범주를 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0609] 표 1은 상업적으로 다양한 제조하는 데 사용된 입수 가능한 아미노알코올 중간체를 제공한다.

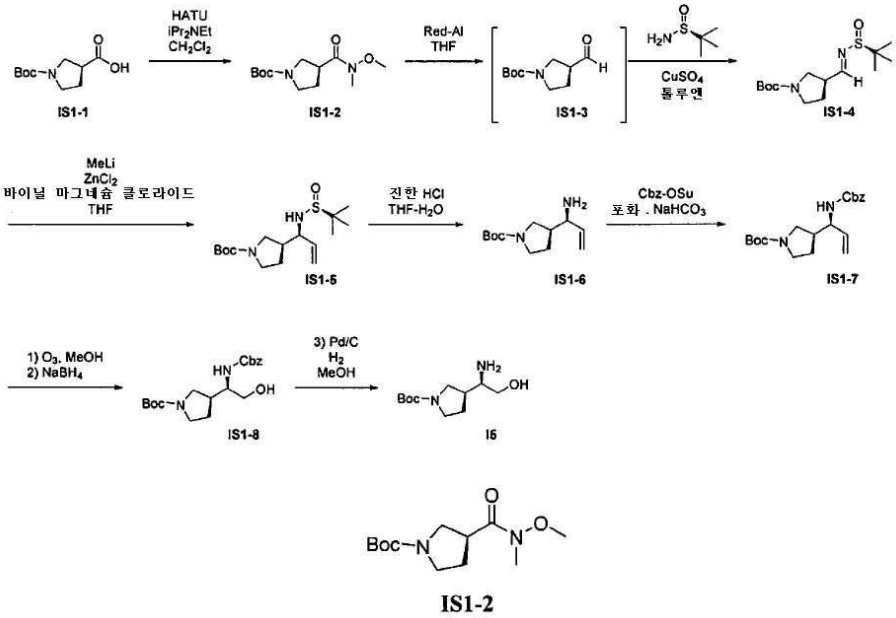
표 1

상업적으로 입수 가능한 아미노알코올 중간체의 목록.

아미노알코올 번호	구조
I1	
I2	
I3	
I4	

[0610]

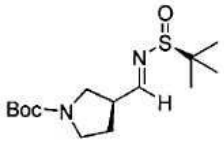
[0611] 중간체 반응식 1.



[0612]

[0613] *tert*-부틸 (*S*)-3-(메톡시(메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(IS1-2).

[0614] 다이클로로메탄(93.2㎖) 중의 (S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산(5.03g, 23.3mmol)의 용액에 메틸옥시(메틸)아민 염산염(3.4g, 34.9mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(12.1㎖, 69.9mmol) 및 **1-[비스(다이메틸아미노) 메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트**(HATU) (13.2g, 34.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간(h) 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M NaOH에 붓고, 10분(min) 동안 격렬하게 교반하고, 유기층을 분리하고, 추가로 2N HCl(2회), 물(1회) 및 염수(1회)로 세척하였다. 세척된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피(80g 실리카겔 칼럼, 0-50% EtOAC/Hex)로 정제시켜 **IS1-2**를 백색 분말로서 제공하였다(6.01g, 23.2mmol, 100%). MS (ESI+) *m/z*: 281.12 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.45 (t, 1H), 3.41 - 3.23 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

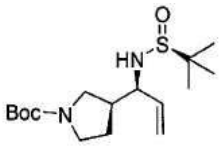


IS1-4

[0615]

[0616] **tert-부틸 (*S*)-3-((*E*)-(((*S*)-tert-부틸설핀일)이미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(IS1-4).**

[0617] 와인렙(Weinreb) 아마이드 **IS1-2**(6.01g, 23.2mmol)를 THF(93mℓ)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 -40℃까지 냉각시켰다. **이어서 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 다이하이드라이드**(Red-Al®(8.5mℓ, 톨루엔 중의 70wt%, 30.1mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 포화(sat.) 수성(aq.) 포타슘 소듐 타트레이트 테트라수화물(로첼(Rochelle) 염)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 유기층을 분리하고, 염수(1회)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 알데하이드 **IS1-3**을 투명한 오일로서 제공하였다. 알데하이드 **IS1-3**(2.3g, 11.5mmol)을 톨루엔(19.1mℓ)에 용해시키고, (S)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(1.8g, 14.9mmol), 그 다음 황산구리(II)(9.16g, 57.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트를 사용하여 규조토(Celite®)로 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(40g, 0-70% EtOAc/Hex)로 정제시켜 생성물을 백색 고체로서 제공하였다(2.01g, 6.64mmol, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.03 (q, 1H), 3.68 - 3.28 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 2.25 - 1.93 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

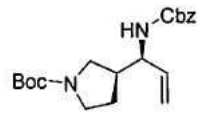


IS1-5

[0618]

[0619] **tert-부틸 (*S*)-3-((((*S*)-tert-부틸설핀일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(IS1-5).**

[0620] $ZnCl_2$(6.94mℓ, Me-THF 중의 1.9M, 13.2mmol)의 용액을 무수 THF(6.5mℓ)에 첨가하고, -78℃까지 냉각시켰다. 내부 반응을 -65℃ 미만으로 유지시키면서 메틸 리튬의 용액(8.54mℓ, DME 중의 3.1M, 26.5mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 반응 온도를 -65℃ 미만으로 유지시키면서 바이닐마그네슘 클로라이드(8.24mℓ, THF 중의 1.9M, 13.2mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. THF(1M) 중의 **IS1-4**(2.01g, 6.64mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 아세트산(1mℓ)을 서서히 첨가하고, 욕조를 제거하고, 반응 혼합물을 20분에 걸쳐서 실온(rt)까지 가온시켰다. sat. aq NH_4Cl 절반을 첨가하고, 그 다음 MTBE를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 MBTE (2회)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.65 (dd, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 2H), 3.72 (td, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).



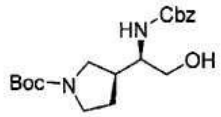
IS1-7

[0621]

[0622] **tert-부틸 (*S*)-3-((*S*)-1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)알릴)피롤리딘-1-카복실레이트(IS1-7).**

[0623] THF/물(5:2, 14.5mℓ) 중의 **IS1-5**(2.15g, 6.5mmol)의 용액에 진한(conc.) HCl(0.56mℓ, 6.82mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. Sat. aq. $NaHCO_3$(10mℓ), 그 다음 N-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드(1.69g, 6.82mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc(2회)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조

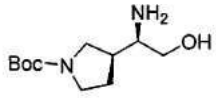
물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(40g, 0-70% EtOAc/Hex)로 정제시켜 **IS1-7**을 백색 분말로서 제공하였다(1.7g, 4.71mmol, 73%). MS (ESI+) *m/z*: 383.21 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.19 (dd, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.16 (m, 1H), 3.03 (dt, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).



[0624] **IS1-8**

[0625] **tert-부틸 (*S*)-3-((*R*)-1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카복실레이트(IS1-8).**

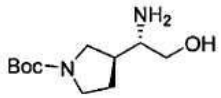
[0626] **IS1-7**(1.7g, 4.71mmol)을 메탄올(94mℓ)에 용해시키고, -78℃까지 냉각시켰다. 오존 스트림(7 PSI, 2리터/분(LPM))을 반응 혼합물에 8분 동안 버블링하고, 연한 청색이 관찰되었다. 오존 스트림을 제거하고, 이어서 질소를 용액에 5분 동안 버블링하였다(청색 사라졌음). 소듐 보로하이드라이드(442mg, 11.7mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 욕조로부터 제거하고, 실온까지 30분 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 sat. aq NH_4Cl로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 생성물을 백색 발포체로서 제공하였다(1.49g, 4.08mmol, 87%). 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI+) *m/z*: 387.19 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.79 - 3.35 (m, 5H), 3.22 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.44 (d, 9H).



[0627] **I5**

[0628] **tert-부틸 (*S*)-3-((*R*)-1-아미노-2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카복실레이트(I5).**

[0629] Cbz-아미노 알코올 **IS1-8**(600mg, 1.64mmol)의 용액을 메탄올(8.2mℓ)에 용해시키고, Pd/C(174mg, 차콜 상의 5wt%, 0.5mol%)을 첨가하였다. 수소 풍선을 반응 혼합물에 1시간 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 Celite®로 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 **I5**를 투명한 오일로서 제공하였다(377mg, 1.645mmol, 100%). MS (ESI+) *m/z*: 253.18 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 3.60 (dd, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.94 (q, 1H), 2.73 (td, 1H), 2.06 (d, 2H), 1.92 (dt, 1H).

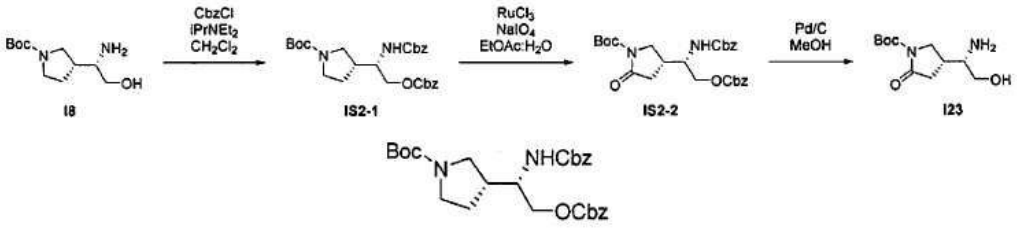


[0630] **I6**

[0631] ***tert*-부틸 (*S*)-3-((*S*)-1-아미노-2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카복실레이트(I6).**

[0632] (R)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드로 대체하여 **I5**의 방법에 따라서 제조하여 **I6**을 투명한 오일로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 253.18 $[M + Na]^+$.

[0633] **중간체 반응식 2.**

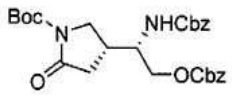


[0634]

IS2-1

[0635] **tert-부틸 (*R*)-3-((*S*)-3,8-다이옥소-1,10-다이페닐-2,7,9-트라이옥사-4-아자데칸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (IS2-1).**

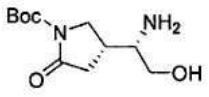
[0636] 다이클로로메탄(8.7㎖) 중의 아미노 알코올 **I8** (0.6g, 2.61mmol)의 용액에 N, N-다이아이소프로필에틸아민(2.7㎖, 15.6mmol), 그 다음 벤질 클로로폼에이트(1.84㎖, 13mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, sat. NH_4Cl로 세척하였다. 세척된 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g, 0-40% EtOAc/헥산)로 정제시켜 **IS2-1**을 백색 고체로서 제공하였다(0.45g, 0.9mmol, 35%). MS (ESI+) *m/z*: 521.10 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.35 (dd, 10H), 5.15 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.50 (dt, 2H), 3.21 (d, 1H), 3.00 (dt, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 1H), 1.45 (d, 9H).

[0637] 

IS2-2

[0638] ***tert*-부틸 (*R*)-4-((*S*)-3,8-다이옥소-1,10-다이페닐-2,7,9-트라이옥사-4-아자데칸-5-일)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(IS2-2).**

[0639] 에틸 아세테이트(10㎖) 중의 **IS2-1**(0.45g, 0.9mmol)의 용액에 물(10㎖) 중의 소듐 퍼아이오데이트(0.88g, 4.11mmol)의 용액을 첨가하였다. 루테늄 클로라이드(18.9mg, 0.01mmol)를 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그것을 첨가 깔때기에 붓고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g, 0-60% EtOAc/헥산)로 정제시켜 **IS2-2**를 백색 고체로서 제공하였다(220mg, 0.43mmol, 47%). MS (ESI+) *m/z*: 535.23 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.39 - 7.33 (m, 9H), 5.15 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0640] 

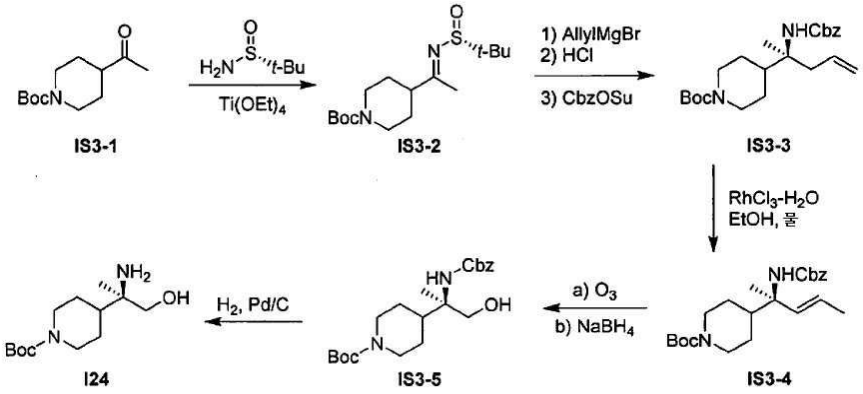
I23

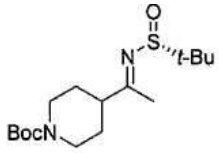
[0641] ***tert*-부틸 (*R*)-4-((*S*)-1-아미노-2-하이드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(I23).**

[0642] 메탄올(2㎖) 중의 Cbz-아미노 알코올 **IS2-2**(220mg, 0.43mmol)의 용액에 Pd/C(45.3mg, 5wt%, 5mol%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소로 15분 동안 버블링하고, 수소 분위기 하에서 1시간 동안 교반하였다. 완결 시, 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 Celite®로 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 제공하였다. 아미노 알코올 **I23**(104mg, 0.43mmol, 100%)을 투명한 오일로서 제공하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI+) *m/z*: 267.11 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 3.88 (dd, 1H), 3.69 (td, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 1.51

(s, 9H).

[0643] **중간체 반응식 3.**

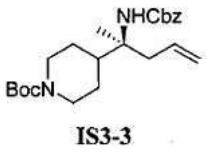
[0644] 

[0645] 

IS3-2

[0646] ***tert*-부틸 (R,E)-4-(1-((tert-부틸설핀일)이미노)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(IS3-2).**

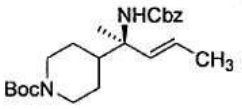
[0647] THF(25㎖) 중의 tert-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카복실레이트(4.7g, 20.6mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(4.99g, 41.2mmol)에 테트라에톡시티타늄(9㎖, 41.2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. *N,N,N′,N″*-테트라키스(2-하이드록시에틸)에틸렌다이아민(15g, 64mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 1N 수산화암모늄(150㎖)와 에틸 아세테이트(150㎖) 사이에 분배시켰다. 고체를 작은 Celite® 패드를 통한 여과로 제거하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0-70% EtOAc/헥산 구배)로 정제시켜 4.2g(62%)의 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.12 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

[0648] 

IS3-3

[0649] ***tert*-부틸 (S)-4-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)펜트-4-엔-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(IS3-3).**

[0650] 다이클로로메탄(40㎖) 중의 IS3-2(4.2g, 12.7mmol)에 에터(26㎖) 중의 알릴 마그네슘 브로마이드를 -20℃에서 염의 침전이 교반을 방해하지 않는 속도로 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 염화암모늄(50㎖)으로 반응정지시켰다. 유기물을 분리하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 4.1g의 설폰아마이드 중간체를 제공하였다. 물질을 THF(16㎖) 및 물(3㎖)에 용해시키고, 37% HCl(2㎖)을 첨가하였다. 2.5시간 후, 포화, 수성 중탄산나트륨(40㎖) 및 EtOAc(20㎖), 그 다음 N-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드(3.5g, 14mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 유기물을 분리하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물 4.1g(80%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.34 (m, 5H), 5.75 (m, 1H) 5.14-4.94 (m, 4H), 0.97 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (m, 2H) 1.14 (s, 3H).

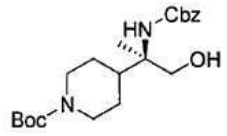


IS3-4

[0651]

[0652] ***tert*-부틸 (R,E)-4-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)펜트-3-엔-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(IS3-4).**

[0653] **IS3-3**(2g, 5mmol)을 EtOH(18㎖) 및 물(2㎖)에 용해시켰다. $RhCl_3$-수화물(300mg, 1.2mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃까지 2.5시간 동안 가열시켰다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 2.1g의 대략 90:10비의 **IS3-4**:**IS3-3**을 제공하였다.

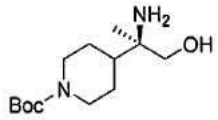


IS3-5

[0654]

[0655] ***tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-1-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(IS3-5).**

[0656] **IS3-4**(1.2g, 2.99mmol)을 메탄올(94㎖)에 용해시키고, -78℃까지 냉각시켰다. 오존 스트림(7PSI, 2LPM)을 반응 혼합물에 8분 동안 버블링하고, 연한 청색이 관찰되었다. 오존 스트림을 제거하고, 이어서 질소를 용액에 5분 동안 버블링하였다(청색 사라졌음). 소듐 보로하이드라이드(225mg, 5.96mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 욕조로부터 제거하고, 실온까지 30분 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 sat. aq NH_4Cl로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g, 0-60% EtOAc/헥산)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 발포체로서 제공하였다(0.85 g, 2.16 mmol, 73%). MS (ESI+) *m/z*: 414.79 $[M + Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.12 - 5.01 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 2.66 (d, 2H), 2.20 (t, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 - 1.08 (m, 3H), 1.02 (s, 3H).



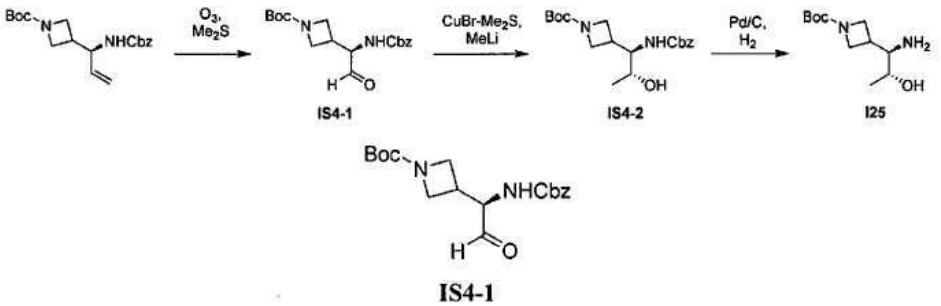
I24

[0657]

[0658] ***tert*-부틸 (*R*)-4-(2-아미노-1-하이드록시프로판-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(I24).**

[0659] **IS3-5**(850mg, 2.16mmol)의 용액을 메탄올(5㎖)에 용해시키고, Pd/C를 첨가하였다(114mg, 차콜 상의 10wt%, 0.5 mol%). 수소 풍선을 반응 혼합물에 1시간 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 Celite®로 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 투명한 오일로서 제공하였다(552mg, 2.13mmol, 99%). MS (ESI+) *m/z*: 258.98 $[M + H]^+$.

[0660] **중간체 반응식 4.**



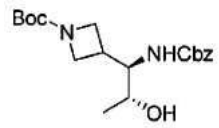
IS4-1 IS4-2 I25

IS4-1

[0661]

[0662] ***tert*-부틸 (*R*)-3-(1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-옥소에틸)아제티딘-1-카복실레이트(IS4-1).**

[0663] tert-부틸 (S)-3-(1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)알릴)아제티딘-1-카복실레이트(5g, 14.4mmol, **IS1-7**에 대해서 기재된 바와 같이 1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산으로부터 제조됨)를 다이클로로메탄(50㎖, 10vol.)에 용해시키고, -78℃까지 냉각시켰다. 오존 스트림(7PSI, 2LPM)을 청색이 지속될 때까지(약 3 내지 10분) 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 오존 스트림을 제거하고, 이어서 질소를 용액에 5분 동안 버블링하였다(청색 사라질 때까지). 다이메틸 설파이드(5 내지 10당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 욕조로부터 제거하고, 실온까지 밤새 가온시켰다. 목적하는 알데하이드(5g, 14.3mmol)의 형성을 ^{1}H NMR로 확인하였다. 농축 후, 조 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 9.70 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 3.94 - 3.64 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

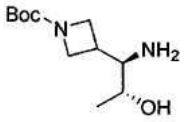


IS4-2

[0664]

[0665] ***tert*-부틸 3-((1*R*,2*R*)-1-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-하이드록시프로필)아제티딘-1-카복실레이트(IS4-2).**

[0666] 대략 -70 내지 -78℃에서 다이에틸 에터(20㎖) 중의 구리(I) 브로마이드-다이메틸 설파이드(6.45g, 31.4mmol, 2.2당량)에 배취 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서 메틸 리튬(20.2㎖, 62.9mmol, 4.4당량, THF 중의 3.1M 용액)을 서서히 첨가하였다, 첨가가 완결된 후, 배취를 rt까지 가온시켜 모든 염을 용해시켰다. 이어서 배취를 -78℃까지 냉각시키고, 대략 -65 내지 -78℃의 내부 온도를 유지시키면서 다이에틸 에터/THF(10㎖, 2부피) 중의 **IS4-1**(5g, 14.3mmol)서서히 첨가하였다. 대략 2시간 후, 배취를 수성 sat. NH_4Cl 용액(20㎖, 4부피)으로 반응정지시키고, MTBE(25㎖, 5부피)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성 sat. $NaHCO_3$ 용액 및 수성 sat. NaCl 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기층의 농축은 조 생성물을 제공하였다. 플래쉬 크로마토그래피 후, 생성물은 66% 수율(3.5g)의 부분입체이성질체의 혼합물(8:1 초과)로 단리되었다; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 3.94 - 3.64 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (d, 3H).



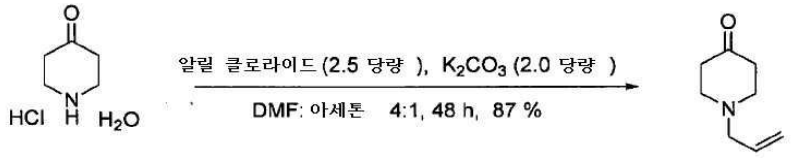
I25

[0667]

[0668] ***tert*-부틸 3-((1*R*,2*R*)-1-아미노-2-하이드록시프로필)아제티딘-1-카복실레이트(I25).**

[0669] 50㎖ 바이알에 5㎖의 MeOH 중의 Cbz 아민의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 질소 하에서 교반하였다. 5% Pd/C를 첨가하고, 격렬하게 교반하면서 수소를 90분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 Celite® 플러그로 여과하고, 농축시켜 **I25**(333mg, 95%)를 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 175.2 $[M - C_4H_8 + H]^+$, 231.2 $[M + H]^+$.

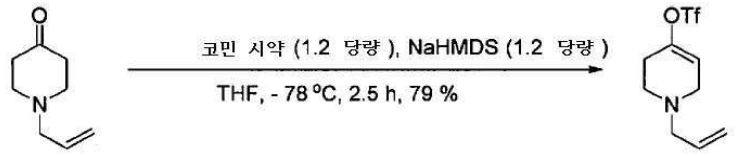
[0670] **중간체 반응식 5.**



[0671]

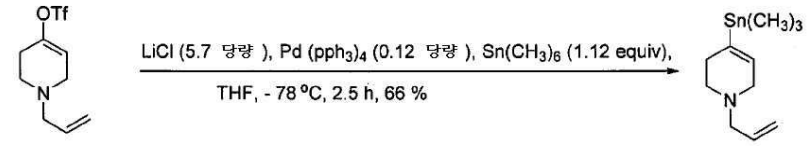
[0672] **1-알릴피페리딘-4-온:** 0℃에서 DMF:아세톤(4:1)(40 ㎖:10㎖) 중의 피페리딘-4-온 염산염 수화물(8.0g, 52.1mmol)의 교반되는 용액에, K_2CO_3를 반응 혼합물에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 알릴 클로라이드를 반응 혼합물에 첨가하고, 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 48시간 후 반응물을 차가운 물(25㎖)로 중화시키고, 에틸 아세테이트(50㎖)를 반응에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 세척하였

다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-알릴피페리딘-4-온을 제공하였다(6.31g, 87%).



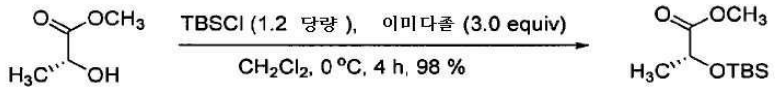
[0673]

[0674] **1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설폰에이트:** 아르곤 하에서 -78℃에서 THF 중의 1-알릴피페리딘-4-온(6.31g, 43.3mmol)의 교반되는 용액에, 소듐 비스(트라이메틸실릴)아마이드(54.4㎖, 1M, 54.4mmol)를 아르곤 하에서 반응 혼합물에 1시간 동안 서서히 첨가하고, 이어서 2-(N,N-비스(트라이플루오로메틸설폰일)아미노)-5-클로로피리딘(21.36g, 54.4mmol)을 첨가하고, -78℃에서 아르곤 하에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC(헥산 중의 30% 아세톤, 1% TEA 함유, $KMnO_4$)로 모니터링하였고, 이것은 출발 물질이 완전히 소모되어 바이닐 트라이플레이트 생성물을 제공하였다는 것을 나타내었다. 반응을 20㎖ sat. aq. NH_4Cl 및 20㎖의 차가운 물로 반응정지시키고, rt까지 가온시키면서 교반하였다. 유기층을 분리하고, 분리 깔때기로 옮기고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 층을 분리하였다. 3x30㎖ EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설폰에이트를 제공하였다(5.61g, 79%).



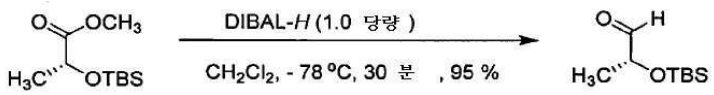
[0675]

[0676] **1-알릴-4-(트라이메틸스타닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘**: LiCl(5.61g, 132mmol)을 진공 하에서 화염 건조시키고, 건조된 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 아르곤 하에서 실온까지 냉각시키고, 100㎖의 THF를 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_4$(3.22g, 2.79mmol)를 별도의 25㎖ 배 모양의 바이알에 THF(15㎖×2)와 함께 충전시켰다. 또 다른 25㎖ 둥근 바닥 플라스크에 바이닐 트라이플레이트(6.3g, 23.23mmol) 및 THF(15㎖×2)를 충전시키고, 무수 LiCl을 갖는 250㎖ 반응 플래쉬에 연결시켰다. 헥사메틸틴(8.52g, 26.0mmol)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 23℃까지 냉각시키고, 이어서 헥산을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 차가운 물(60㎖)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(50㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 1-알릴-4-(트라이메틸스타닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(4.43g, 66%)을 제공하였다.



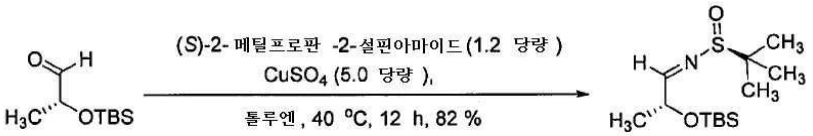
[0677]

[0678] **메틸(*R*)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판오에이트**: 0℃에서 CH_2Cl_2(150㎖) 중의 메틸(R)-2-하이드록시프로판오에이트(8.0g, 77mmol)의 교반되는 용액에, 이미다졸(10.46g, 154mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. TBDMSCl(13.90g, 92mmol)을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 차가운 물(25㎖)로 중화시키고, CH_2Cl_2(50㎖)를 반응에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2(50㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 메틸(*R*)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판오에이트(16.78g, 98%)를 무색 오일로서 제공하였다.

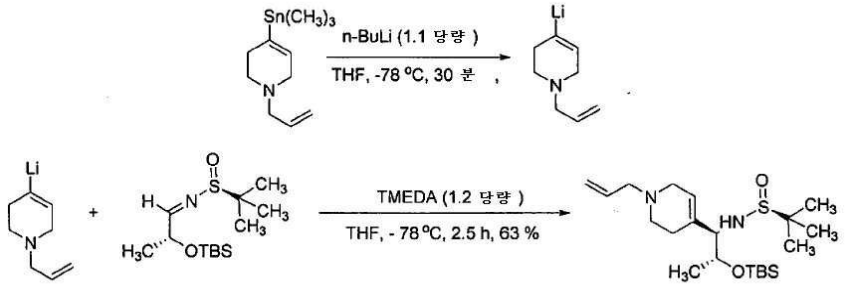


[0679]

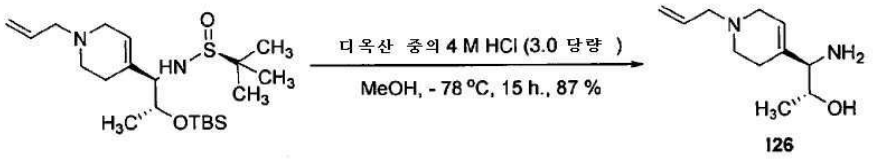
[0680] **(R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알:** -78℃에서 CH_2Cl_2(200㎖) 중의 메틸(*R*)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판오에이트(16g, 73.3mmol)의 교반되는 용액에 DIBAL-*H*(74㎖, 74.0mmol)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였고, 이것은 에스터의 알데하이드로의 완전한 환원을 나타낸다. 반응을 소듐 포타슘 타트레이트(50㎖)의 포화 용액으로 동일한 온도에서 중화시켰다. CH_2Cl_2(100㎖)를 첨가하고, 23℃에서 층 분리까지 반응을 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2(50㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(13.1g, 95%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0681] 

[0682] **(*S*)-N-((*R*)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드:** (*R*)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알(13.0g, 69.0mmol), (S)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(1.2당량) 및 화염 건조된 무수 $CuSO_4$를 250㎖ 둥근 바닥 플라스크에 120㎖의 무수 톨루엔과 함께 첨가하고, 40℃까지 12시간 동안 가열시켰다. 반응의 완결 후, 그것을 23℃까지 냉각시키고, 작은 셀라이트 패드로 여과하였다. 케이크를 CH_2Cl_2(50㎖×4)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (*S*)-N-((*R*)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(16.4g, 82%)를 무색 오일로서 제공하였다.

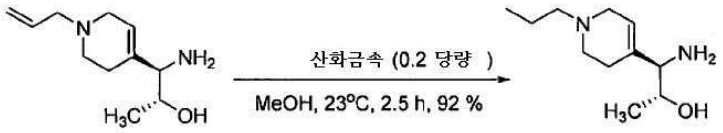
[0683] 

[0684] **(*S*)-N-((1*R*,2*R*)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시) 프로필)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드:** -78℃ THF(20㎖) 중의 오븐 건조된 250㎖ 둥근 바닥 플라스크 내의 1-알릴-4-(트라이메틸스타닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(4.43g, 15.49mmol)의 교반되는 용액에 n-부틸리튬(6.20㎖, 2.5M, 15.49mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하여 리튬화(lithiation) 부가물(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)리튬을 제공하였다. TMEDA(6.47㎖, 42.9mmol)를 리튬화 부가물에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. (S)-N-((R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(2.5g, 8.58mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 20㎖의 THF로 희석시키고, 반응물을 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. NH_4Cl (10㎖)의 포화 용액 및 10㎖의 차가운 물, 그 다음 30㎖ EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(50㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (*S*)-N-((1*R*,2*R*)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시) 프로필)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(2.16 g, 61%)를 걸쭉한 액체로서 제공하였다.

[0685] 

[0686] **(1R,2R)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-아미노프로판-2-올(I26):** 0℃에서 메탄올 중의 (*S*)-

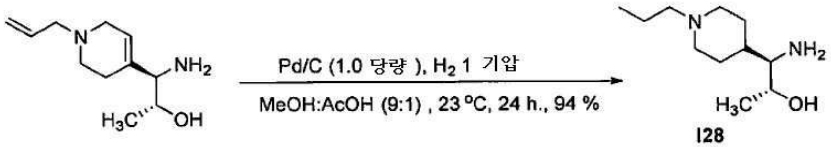
N-((1*R*,2R)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(2.16g, 52.1mmol)의 교반되는 용액에, 다이옥산 중의 HCl(4㎖, 4M, 15.62mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 15시간 동안 23℃에서 교반하였다. 15시간 후, 메탄올을 진공 하에서 제거하고, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2(15㎖)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2(20㎖×3)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 (1R,2R)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-아미노프로판-2-올(**I26**)(890mg, 87%)을 걸쭉한 액체로서 제공하였다.



I27

[0687]

[0688] **(1*R*,2*R*)-1-아미노-1-(1-프로필-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)프로판-2-올(I27)**: 23℃에서 MeOH(3㎖) 중의 (2R)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-아미노프로판-2-올(2mg, 52.1mmol)의 교반되는 용액에, 산화백금(46mg, 0.204mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 1대기압의 수소 기체를 2개의 풍선으로 반응 혼합물에 가하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 작은 셀라이트 패드로 여과하고, 케이크를 MeOH로 수 회 세척하여 완전한 생성물 회수를 보장하였다. 진공 하에서 농축시켜 (1*R*,2*R*)-1-아미노-1-(1-프로필-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)프로판-2-올(**I27**)(187mg, 92%)을 제공하였다.



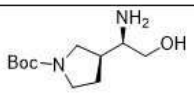
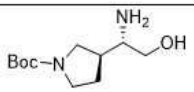
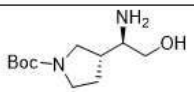
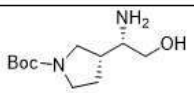
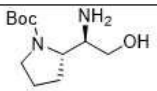
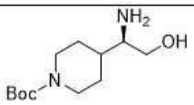
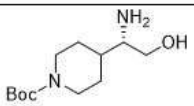
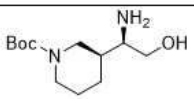
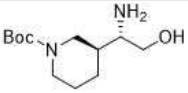
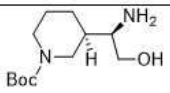
I28

[0689]

[0690] **(1*R*,2*R*)-1-아미노-1-(1-프로필-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)프로판-2-올(I28)**: 23℃에서 MeOH(3㎖) 중의 (2R)-1-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1-아미노프로판-2-올(2mg, 52.1mmol)의 교반되는 용액에, Pd/C(130mg, 0.204mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 1대기압의 수소 기체를 2개의 풍선으로 반응 혼합물에 가하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 작은 셀라이트 패드로 여과하고, 케이크를 여러번 MeOH로 세척하여 완전한 생성물 회수를 보장하였다. 진공 하에서 농축시켜 (1*R*,2*R*)-1-아미노-1-(1-프로필-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)프로판-2-올(191mg, 94%)을 제공하였다.

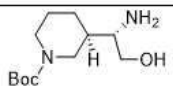
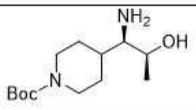
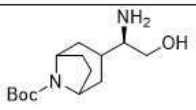
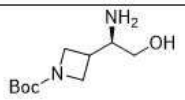
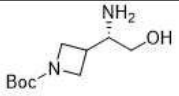
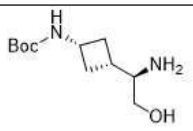
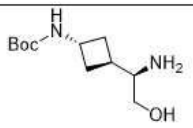
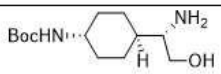
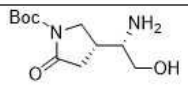
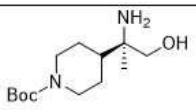
표 2

합성 아미노알코올 중간체의 목록.

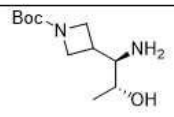
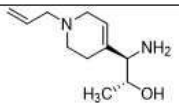
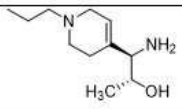
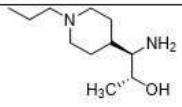
아미노알코올 번호	구조	공급원
I5		중간체 반응식 1의 방법
I6		중간체 반응식 1의 방법
I7		I5의 방법
I8		I6의 방법
I9		I5의 방법
I10		I5의 방법
I11		I6의 방법
I12		I5의 방법
I13		I6의 방법
I14		I5의 방법

[0691]

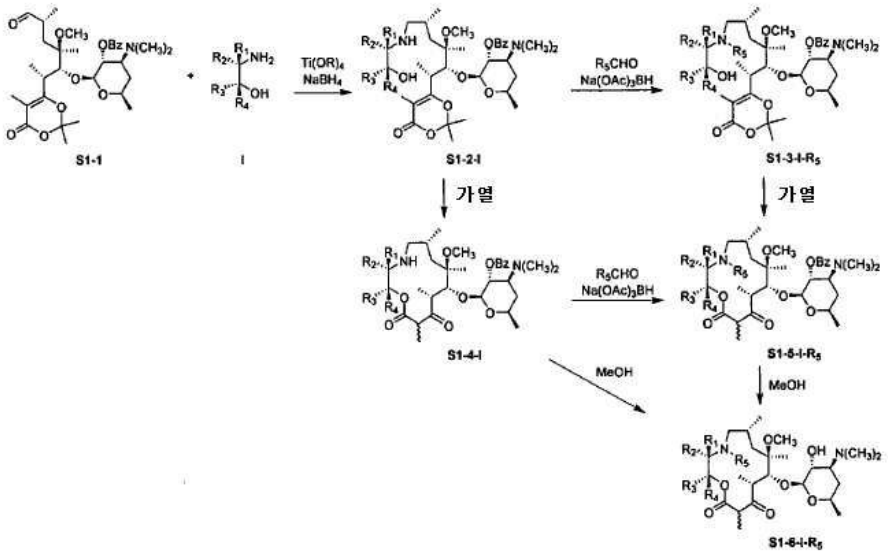
[0692]

아미노알코올 번호	구조	공급원
I15		I6의 방법
I16		I5의 방법
I17		I5의 방법
I18		I5의 방법
I19		I6의 방법
I20		I5의 방법
I21		I5의 방법
I22		I6의 방법
I23		중간체 반응식 2의 방법
I24		중간체 반응식 3의 방법

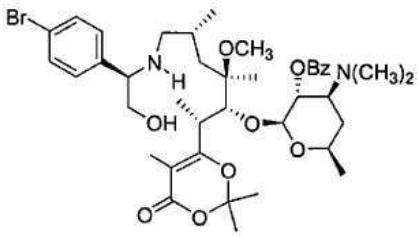
[0693]

아미노알코올 번호	구조	공급원
I25		중간체 반응식 4의 방법
I26		중간체 반응식 5의 방법
I27		중간체 반응식 5의 방법
I28		중간체 반응식 5의 방법

[0694] 반응식 1.



[0695]

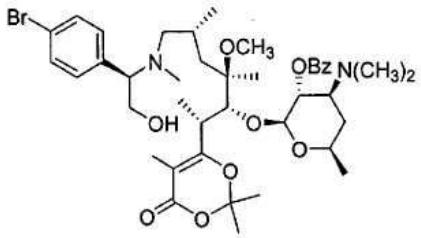


S1-2-I1

[0696]

[0697] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-(4-브로모페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)-4-메톡시-4,6-다이메틸-2-(2,2,5-트라이메틸-4-옥소-4H-1,3-다이옥신-6-일)헵탄-3-일)옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S1-2-I1).**

[0698] 40㎖ 바이알에서 **S1-1**(490mg, 0.83mmol)을 EtOH(4㎖)에 용해시키고, (R)-2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄-1-올(**I1**)(215mg, 1.00mmol)을 첨가하여 용액을 제공하였고, 이것을 rt에서 교반하였다. $Ti(OEt)_4$(0.38㎖, 1.66mmol)를 30초에 걸쳐서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 적은 분취물을 MeOH 중의 소량의 $NaBH_4$의 현탁액에 첨가하고, LC/MS로 분석하였고, 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙욕에서 10분 동안 냉각시키고, 이어서 $NaBH_4$(47mg, 1.24mmol)를 한 번에 첨가하였다. 가스 분출이 중단되었을 때, 30% 수성 NH_4OH(5㎖)를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 EtOAc를 사용하여 Celite® 패드로 여과하였다. 여과액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

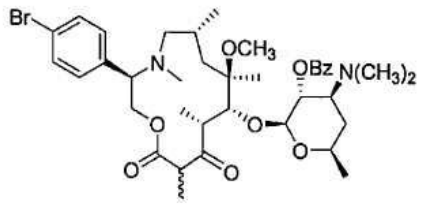


S1-3-I1-1

[0699]

[0700] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-(4-브로모페닐)-2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-4,6-다이메틸-2-(2,2,5-트라이메틸-4-옥소-4H-1,3-다이옥신-6-일)헵탄-3-일)옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S1-3-I1-1).**

[0701] **S1-2-I1**(670㎎, 0.85㎜ol)을 무수 다이클로로메탄(5㎖)에 용해시키고, 폼알데하이드(0.69㎖, 8.5㎜ol)를 첨가하였다. 이어서 $NaBH(OAc)_3$(358㎎, 1.69㎜ol)를 반응 혼합물에 한 번에 첨가하였다. 반응물을 rt에서 10분 동안 교반하였다. LC/MS가 완전한 전환을 나타내었다. 포화 $NaHCO_3$(5㎖)를 첨가함으로써 반응물을 반응정지시키고, 수성층을 다이클로로메탄으로 3회(10㎖) 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 24g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 + 0.5%의 30% aq NH_4OH로 용리) 상에서 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(420㎎, 2단계 62%). MS (ESI+) *m/z*: 402.2 $[M + 2H]^{2+}$, 803.3 $[M + H]^+$.



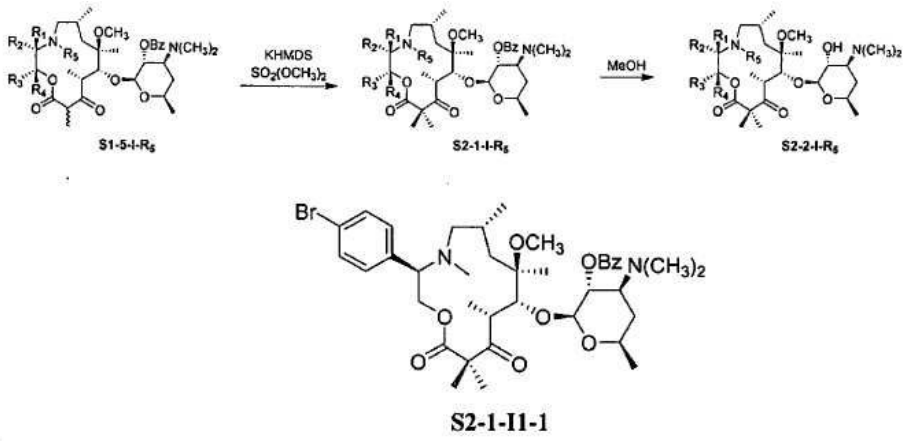
S1-5-I1-1

[0702]

[0703] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-브로모페닐)-8-메톡시-4,6,8,10,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-9-일)옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S1-5-I1-1).**

[0704] **S1-3-I1-1**(420㎎, 0.52㎜ol)을 250㎖ 플라스크 내에서 톨루엔으로부터 2회 농축시켰다. 플라스크에 환류 응축기를 장치하고, 응축기를 진공 하에서 화염 건조시키고, 냉각시키고, 질소를 다시 충전시켰다. 클로로벤젠(130㎖)을 관을 통해 첨가하고, 플라스크를 약한 진공 하에 두고, 2분 동안 초음파처리하고, 이어서 질소를 다시 충전시켰다. 탈기 절차를 반복하고, 이어서 혼합물을 155℃의 욕조 온도에서 16시간 동안 가열시키고, 이어서 165℃의 욕조 온도에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응물을 rt까지 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 24g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 + 0.5%의 30% aq NH_4OH로 용리) 상에서 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(411㎎, 99%). MS (ESI+) *m/z*: 373.2 $[M + 2H]^{2+}$, 745.3 $[M + H]^+$.

[0705] **반응식 2.**



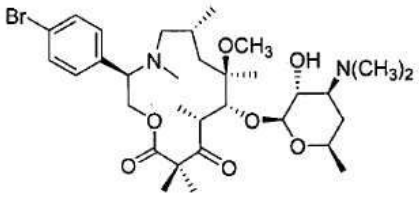
S2-1-I1-1

[0706]

[0707] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-브로모페닐)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-9-일)옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S2-1-I1-1).**

[0708] 20㎖ 바이알 내에서 1,2-다이메톡시에탄(10㎖) 중의 **S1-5-I1-1**(411㎎, 0.55㎜ol)의 용액을 -60℃에서 사전 냉각시켰다. 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드(KHMDS)(0.83㎖, 0.83㎜ol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 Me_2SO_4(0.10㎕, 1.1㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15℃까지 가온시켰다. LC/MS가 완전한 전환을 나타내었다. 트라이에틸아민(1㎖)을 첨가함으로써 반응물을 반응정지시키고, 생성된 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합

한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 24g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 + 0.5%의 30% aq NH_4OH로 용리) 상에서 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(287mg, 69%). MS (ESI+) *m/z*: 380.2 $[M + 2H]^{2+}$, 759.3 $[M + H]^{+}$.

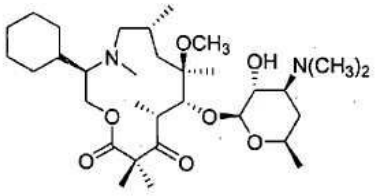


S2-2-I1-1

[0709]

[0710] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-브로모페닐)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S2-2-I1-1)(화합물 33).**

[0711] S2-1-I1-1(20mg, 0.026mmol)을 MeOH(0.5mℓ)에 용해시키고, LC/MS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(16시간) 60℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 시린지 필터로 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 표제 화합물을 폼에이트염(6.66 mg)으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 222.4 $[M + 3H]^{3+}$, 333.2 $[M + 2H]^{2+}$, 665.3 $[M + H]^{+}$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.56 (s, 2H), 7.53 (d, 3H), 7.21 (d, 3H), 4.47 (dd, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.64 (ddd, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.52 (s, 9H), 2.30 (s, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.86 (ddd, 3H), 1.55 (s, 4H), 1.43 - 1.25 (m, 23H), 0.90 (d, 1H), 0.84 (d, 4H).

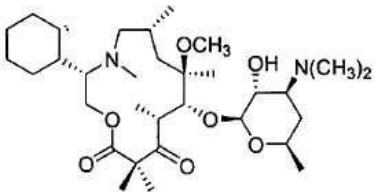


S2-2-I2-1

[0712]

[0713] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-사이클로헥실-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S2-2-I2-1)(화합물 88).**

[0714] I2로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 18.1mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 292.33 $[M + 2H]^{2+}$, 583.4 $[M + H]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.18 - 2.75 (m, 7H), 2.59 (s, 6H), 1.97 - 1.62 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 15H), 1.23 - 1.10 (m, 3H), 1.09 - 0.79 (m, 3H).

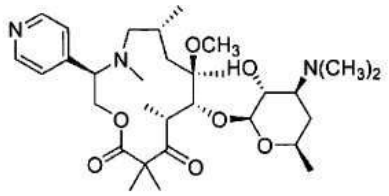


S2-2-I3-1

[0715]

[0716] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-사이클로헥실-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S2-2-I3-1)(화합물 102).**

[0717] I3으로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 59㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 292.3 $[M + 2H]^{2+}$, 583.4 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.70 (ddt, 1H), 3.42 (dd, 2H), 3.26 (t, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.20 (s, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m , 7H), 1.62 (d, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (q, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 7H), 1.32 (m, 8H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 1.03 (d, 3H).

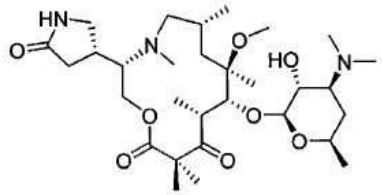


S2-2-I4-1

[0718]

[0719] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(피리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S2-2-I4-1)(화합물 19).**

[0720] I4로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 578.29 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.70 - 8.51 (m, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.61 (dddd, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.22 - 2.98 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.56 (m, 7H), 2.31 (s, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.55 (m,1H), 1.50 - 1.35 (m, 4H), 1.36 - 1.15 (m, 11H), 1.16 - 0.96 (m, 1H), 0.88 (d, 3H).

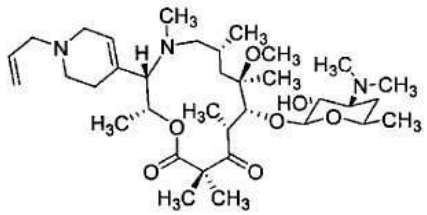


S2-2-I23-1

[0721]

[0722] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-5-옥소피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S2-2-I23-1)(화합물 8).**

[0723] I23으로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 1.63㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 292.84 $[M + 2H]^{2+}$, 584.37 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2.5H), 4.46 (d, 1H), 4.23 - 3.96 (m, 3H), 3.71 (t, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 (d, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.58 - 2.24 (m, 6H), 2.01 (d, 1H), 1.95 - 1.60 (m, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.40 - 1.10 (m, 12H), 0.92 (d, 3H).

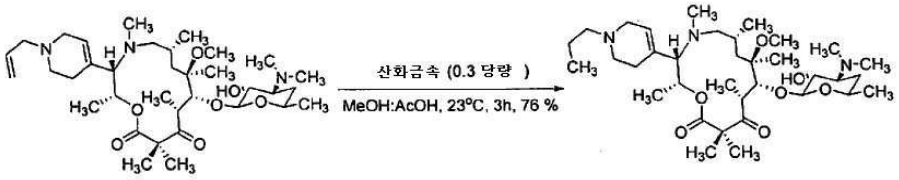


[0724]

[0725] **(2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사**

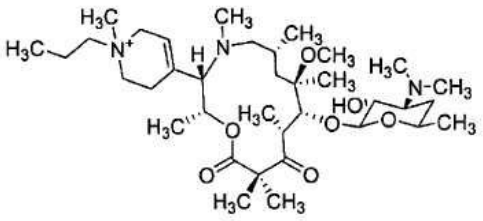
이클로트라이데칸-11,13-다이온(화합물 1).

[0726] I26으로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 10㎎의 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.43 (s, 3H), 5.98 (tt, 1H), 5.47 (d, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.92 (t, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.67 (d, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.01 (dt, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.52 (dd, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.21 (d, 3H).

[0727] 

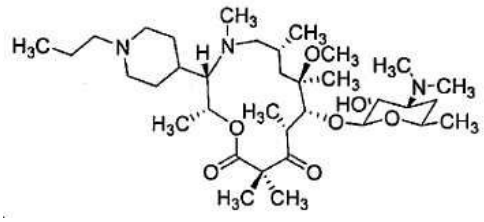
[0728] **(2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(화합물 2).**

[0729] 메탄올:AcOH(9:1)(2㎖) 중의 (2R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(20.0㎎, 0.031㎜ol)의 교반되는 용액에 산화백금(IV)(3.57㎎, 0,016㎜ol)을 첨가하였다. 아르곤 가스를 혼합물에 5분 동안 버블링하고, 이어서 수소 가스를 퍼징하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 메탄올을 진공 하에서 농축시키고, 화합물을 HPLC로 정제시켜 표제 화합물의 폼에이트염을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (s, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.47 (dd, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (dd, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.77 (dt, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.02 (t, 3H), 0.92 (d, 3H).

[0730] 

[0731] **4-((2R,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)-1-메틸-1-프로펠-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-윰(화합물 4).**

[0732] I27으로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (s, 3H), 5.23 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.47 (dd, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (dd, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.77 (dt, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.02 (t, 3H), 0.92 (d, 3H).

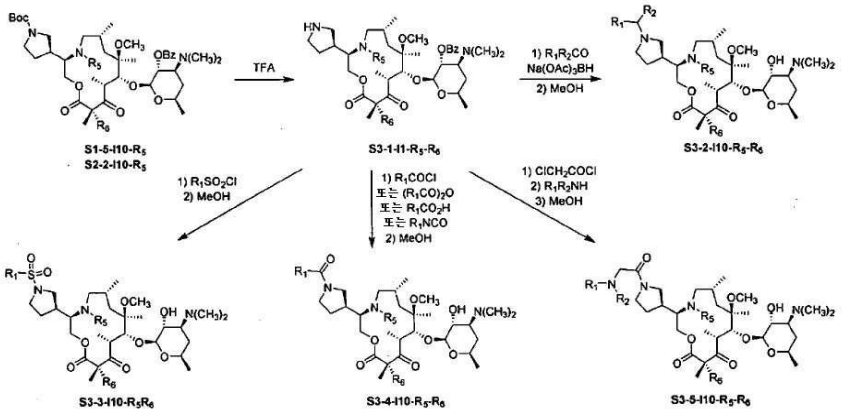


[0733]

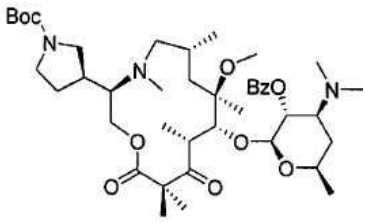
[0734] **(2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(화합물 5).**

[0735] I28으로 대체하여 S2-2-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (dt, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.62 (d, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01 (t, 3H), 1.74 (td, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 5H), 1.40 - 1.36 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.26 - 1.22 (m, 6H), 1.02 (t, 3H), 0.94 (d, 3H).

[0736] **반응식 3.**



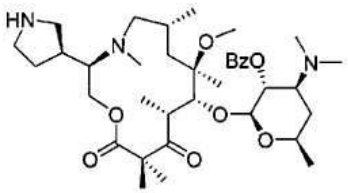
[0737]



[0738]

[0739] **tert-부틸 (*S*)-3-((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)피롤리딘-1-카복실레이트(S2-2-I5-1).**

[0740] I5로부터 S2-1-I1-1의 방법에 따라서 제조여 176㎎의 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 387.91 [M + 2H]$^{2+}$, 774.37 [M + H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.10 - 7.91 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 5.06 (ddd, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.39 (s, 6H), 3.25 - 3.05 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 2.33 - 2.20 (m, 7H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (d, 1H), 1.77 (d, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 8H), 1.39 (s, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 3H), 1.27 (dd, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.03 (dd, 3H), 0.83 (d, 3H).

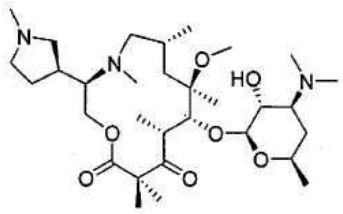


S3-1-I5-1-2

[0741]

[0742] **(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-3-((*S*)-피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-9-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-일 벤조에이트(S3-1-I5-1-2).**

[0743] **S2-2-I5-1**(176㎎, 0.227㎜ol)를 다이클로로메탄(1㎖)에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산(0.25㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(2회)로 세척하였다. 세척된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 아민 중간체를 제공하였다(150㎎, 99%). MS (ESI+) *m*/*z*: 225.66 $[M + 3H]^{3+}$, 337.83 $[M + 2H]^{2+}$, 674.40 $[M + H]^{+}$.

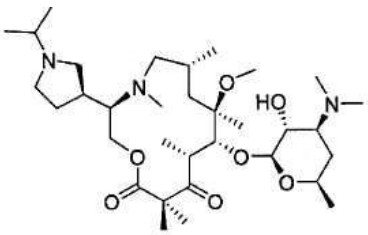


S3-2-I5-1-2-1

[0744]

[0745] **(3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((*S*)-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I5-1-2-1)(화합물 166).**

[0746] **S3-1-I5-1-2**(47㎎, 0.0697㎜ol)를 다이클로로메탄(0.5㎖)에 용해시키고, $Na(OAc)_3BH$(22 ㎎; 0.104㎜ol)를 첨가하였다. 폼알데하이드(물 중의 37wt% 용액, 0.047㎖, 0.070㎜ol)를 첨가하였다. 10분 후, $NaHCO_3$(sat., aq. 용액)를 첨가함으로써 반응 혼합물을 반응정지시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 다이클로로메탄(1회)으로 추출하였다. 합한 다이클로로메탄 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 메탄올에 용해시키고, 반응 혼합물을 45℃까지 16시간 동안 가열시켰다. 용매를 제거하고, 조 물질을 HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 11.42㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 수득하였다. MS (ESI+) *m*/*z*: 195.53 $[M + 3H]^{3+}$, 292.78 $[M + 2H]^{2+}$, 584.37 $[M + H]^{+}$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (d, 2.7H), 4.46 (t, 1H), 4.11 (dt, 2H), 3.69 (p, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.20 (m, 6H), 2.99 (d, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.79 (d, 10H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (d, 3H), 2.27 (d, 1H), 1.99 (p, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.50 (d, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 12H), 0.89 (t, 3H).



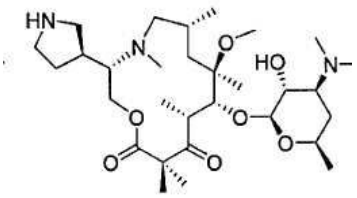
S3-2-I5-1-2-2

[0747]

[0748] **(3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-((*S*)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I5-1-2-2)(화합물 11).**

[0749] S3-1-I5-1-2 및 아세톤으로부터 S3-2-10-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 8.8mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.92 $[M + 3H]^{3+}$, 306.83 $[M + 2H]^{2+}$, 612.43 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.46 (s, 2.7H), 4.50 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 6H), 3.05 (q, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 7H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (d, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 9H), 0.91 (d, 3H).

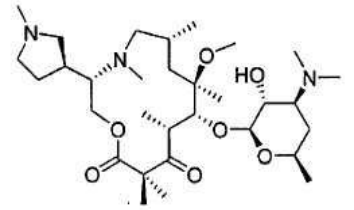
[0750] 반응식 1에서 적절한 중간체(표 2)로 대체하고, 반응식 3에서 알데하이드 또는 케톤으로 대체하여 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하였다.



[0751] **S3-2-I6-1-2-1**

[0752] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((S)-피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I6-1-2-1)(화합물 40).**

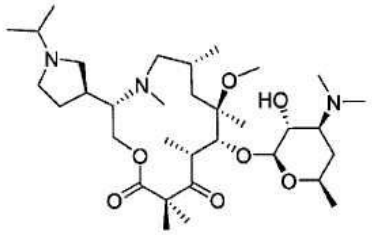
[0753] I6으로부터 그리고 환원성 알킬화 전에 탈보호시켜 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 9.29mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 285.83 $[M + 2H]^{2+}$, 570.29 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.72 (dtd, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 5H), 3.23 (q, 1H), 3.06 (t, 1H), 2.89 (d, 3H), 2.83 (d, 7H), 2.67 - 2.35 (m, 5H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.94 - 1.63 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 10H), 0.96 (dd, 3H).



[0754] **S3-2-I6-1-2-2**

[0755] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((*S*)-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I6-1-2-2)(화합물 48).**

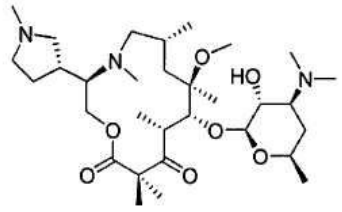
[0756] I6 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 13.7mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 195.54 $[M + 3H]^{3+}$, 292.74 $[M + 2H]^{2+}$, 584.37 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2.6H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.72 (dqd, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.82 (s, 7H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.18 (tt, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (dd, 10H), 0.97 (d, 3H).



[0757] S3-2-I6-1-2-3

[0758] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-((*S*)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I6-1-2-3)(화합물 57).**

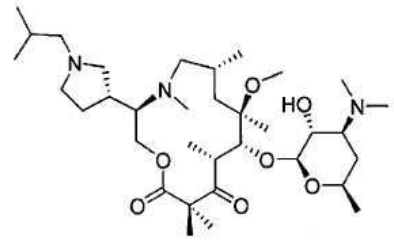
[0759] I6 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 13.1㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m*/*z*: 204.94 $[M + 3H]^{3+}$, 306.87 $[M + 2H]^{2+}$, 612.38 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 2.6H), 4.46 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (M, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 6H), 3.15 (t, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (d, 7H), 2.76 - 2.34 (m, 5H), 2.18 (dq, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.97 - 1.66 (m, 3H), 1.52 (s, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 9H), 1.34 - 1.25 (m, 9H), 1.09 - 0.86 (m, 3H).



[0760] S3-2-I7-1-2-1

[0761] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I7-1-2-1)(화합물 182).**

[0762] I7 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 18.1㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m*/*z*: 292.82 $[M + 2H]^{2+}$, 584.38 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (s, 3H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.70 (ddt, 1H), 3.54 (dt, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 3H), 3.33 - 3.21 (m, 3H), 3.17 (t, 1H), 2.93 (d, 3H), 2.86 (d, 3H), 2.81 (d, 6H), 2.71 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (tt, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 3H), 1.51 (dd, 4H), 1.34 (d, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 9H), 0.91 (d, 3H).

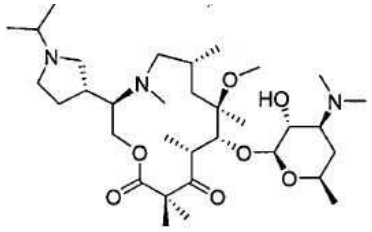


[0763] S3-2-I7-1-2-2

[0764] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-아이소부틸피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I7-1-2-2)(화합물 123).**

[0765] I7 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 5.47㎎의 표제 화합물을 폼에이

트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 209.66 $[M + 3H]^{3+}$, 313.84 $[M + 2H]^{2+}$, 626.46 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 3.71 (ddd, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.46 (dd, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.94 (s, 5H), 2.79 (s, 6H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.36 (s, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 9H), 1.03 (d, 6H), 0.91 (d, 3H).

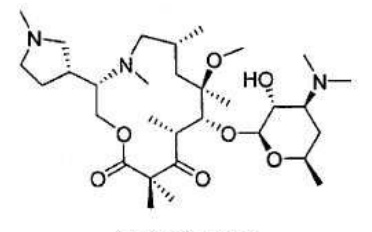


S3-2-I7-1-2-3

[0766]

[0767] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I7-1-2-3)(화합물 46).**

[0768] I7 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 12.1mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.99 $[M + 3H]^{3+}$, 306.84 $[M + 2H]^{2+}$, 612.44 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.70 - 2.49 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 4H), 1.36 (d, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 10H), 0.90 (d, 3H).

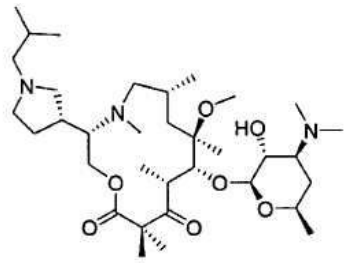


S3-2-I8-1-2-1

[0769]

[0770] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I8-1-2-1)(화합물 109).**

[0771] I8 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 15.8mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 292.81 $[M + 2H]^{2+}$, 584.37 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.46 (s, 2.5H), 4.44 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (t, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 9H), 2.72 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.61 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 9H), 0.94 (dd, 3H).

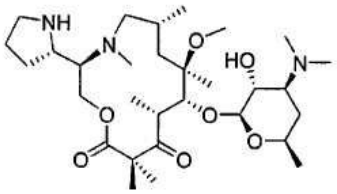


S3-2-I8-1-2-2

[0772]

[0773] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-아이소부틸피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I8-1-2-2)(화합물 110).**

[0774] I8 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 11.99㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 209.65 $[M + 3H]^{3+}$, 313.87 $[M + 2H]^{2+}$, 626.49 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.46 (s, 2.6H), 4.46 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.34 (m, 5H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 4H), 2.82 (s, 7H), 2.78 - 2.36 (m, 5H), 2.29 (s, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (dd, 9H), 1.03 (d, 6H), 1.00 - 0.88 (m, 3H).

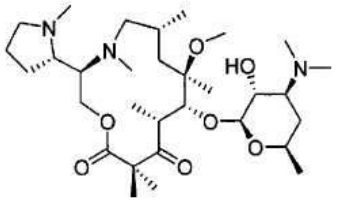


S3-2-I9-1-2-1

[0775]

[0776] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((S)-피롤리딘-2-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I9-1-2-1)(화합물 65).**

[0777] I9로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 570.30 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.21 (s, 4H), 4.43 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 6H), 2.64 - 2.51 (m, 4H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 7H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 10H), 0.92 (d, 3H).



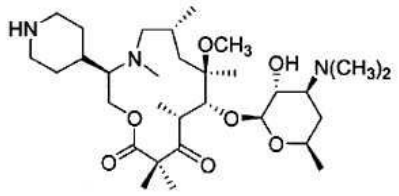
S3-2-I9-1-2-2

[0778]

[0779] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I9-1-2-2)(화합물 106).**

[0780] I9 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 584.36 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.48 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.22 - 3.98 (m, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 7H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.81

(s, 6H), 2.76 - 2.35 (m, 5H), 2.27 (q, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.57 - 1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 10H), 1.08 - 0.94 (m, 4H).

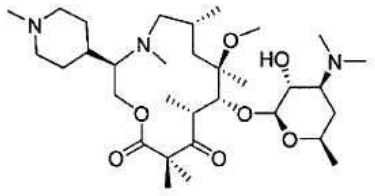


S3-2-I10-1-2-1

[0781]

[0782] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-1)(화합물 80).**

[0783] I10으로부터 그리고 환원성 알킬화 전에 탈보호시켜 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 10.2mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 584.43 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (br s, 3H), 4.79 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 5H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.49 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.47 (m, 5H), 1.47 - 1.23 (m, 13H), 1.06 (d, 3H).

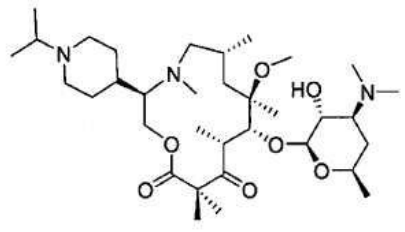


S3-2-I10-1-2-2

[0784]

[0785] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-2)(화합물 43).**

[0786] I10 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 7.1mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 299.78 $[M + 2H]^{2+}$, 598.39 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2.7H), 4.49 (d, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 2H), 3.72 (dtd, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.46 (m, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.89 (d, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 4H), 1.37 (s, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 9H), 0.95 (d, 3H).



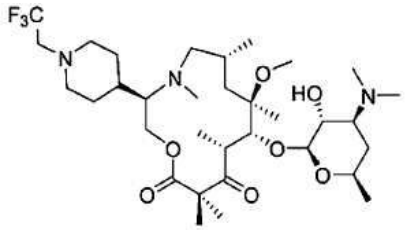
S3-2-I10-1-2-3

[0787]

[0788] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-3).**

[0789] I10 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다.

MS (ESI+) *m/z*: 626.31 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) 1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.46 (s, 3H), 4.71 - 4.52 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 7H), 3.10 - 2.92 (m, 6H), 2.90 - 2.67 (m, 10H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.63 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 5H), 1.44 - 1.26 (m, 18H), 1.00 (d, 3H).

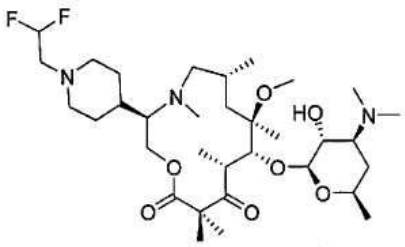


S3-2-I10-1-2-4

[0790]

[0791] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-4)(화합물 92).**

[0792] I10 및 트라이플루오로아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 666.34 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.55 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.74 (ddd, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.44 (ddd, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.75 (dd, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 6H), 1.45 - 1.37 (m, 6H), 1.34 (dd, 7H), 1.06 (d, 3H), 0.95 (q, 2H).

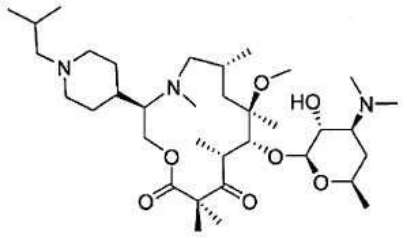


S3-2-I10-1-2-5

[0793]

[0794] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-5)(화합물 62).**

[0795] I10 및 다이플루오로아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 648.35 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.48 (s, 3H), 5.97 (tt, 1H), 4.79 - 4.64 (m, 0H), 4.47 (d, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 3.12 - 2.86 (m, 7H), 2.83 - 2.70 (m, 11H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.47 (m, 7H), 1.42 - 1.27 (m, 15H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 1H).

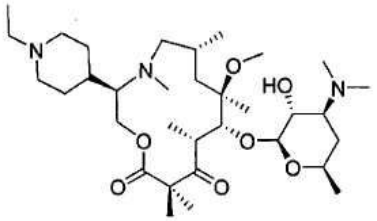


S3-2-I10-1-2-6

[0796]

[0797] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소부틸피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-6)(화합물 121).**

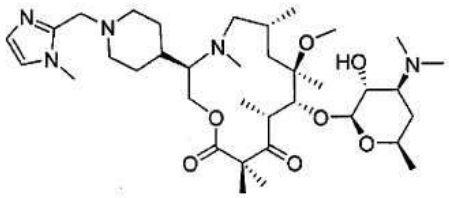
[0798] I10 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.48 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.40 (s, 3H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.74 (ddd, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.97 - 2.70 (m, 13H), 2.23 (d, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 12H), 1.04 (d, 9H).

[0799] 

S3-2-I10-1-2-7

[0800] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-에틸피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-7).**

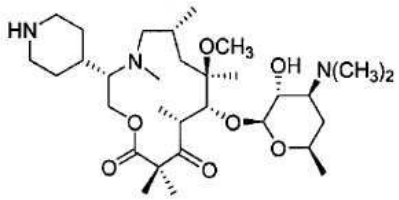
[0801] I10 및 아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 2.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.42 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.45 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 9H), 2.72 - 2.37 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 5H), 1.41 - 1.21 (m, 17H), 0.94 (s, 3H).

[0802] 

S3-2-I10-1-2-8

[0803] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-1-2-8)(화합물 179).**

[0804] I10 및 1-메틸-1H-이미다졸-2-카브알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 9.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 678.42 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.31 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 6H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 8H), 2.83 (s, 6H), 2.38 - 2.19 (m, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.47 (m, 6H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (dd, 6H), 1.07 (d, 3H).

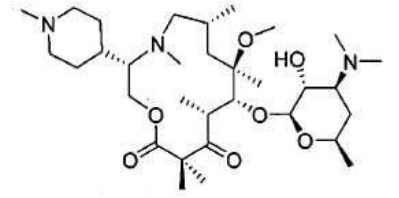


S3-2-I11-1-2-1

[0805]

[0806] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-1)(화합물 98).**

[0807] I11로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트 염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 584.43 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 5H), 3.20 - 2.94 (m, 9H), 2.83 (s, 6H), 2.52 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 5H), 1.40 (s, 6H), 1.37 - 1.26 (m, 7H), 1.08 (d, 3H).

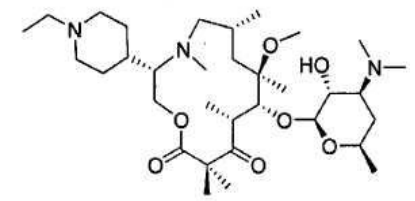


S3-2-I11-1-2-2

[0808]

[0809] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-2)(화합물 64).**

[0810] I11 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 14.4mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.33 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 6H), 3.15 - 2.86 (m, 9H), 2.83 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.38 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.27 (m, 13H), 1.05 (d, 3H).



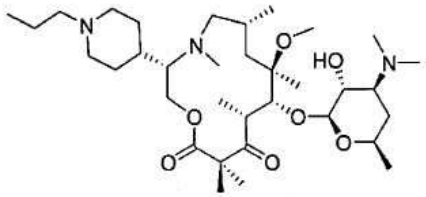
S3-2-I11-1-2-3

[0811]

[0812] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-에틸피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-3)(화합물 175).**

[0813] I11 및 아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 2.7mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.37 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.33 (m, 5H), 3.19 - 2.84 (m, 8H), 2.84 - 2.75 (m, 7H), 2.73 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 4H), 1.87 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 5H), 1.42 -

1.20 (m, 15H), 1.09 - 0.85 (m, 3H).

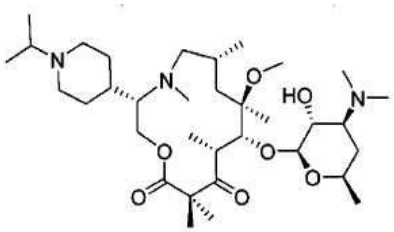


S3-2-I11-1-2-4

[0814]

[0815] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-프로필피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-4)(화합물 63).**

[0816] I11 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.19 - 2.87 (m, 11H), 2.87 - 2.77 (m, 6H), 2.49 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.36 - 1.26 (m, 6H), 1.14 - 0.96 (m, 6H).

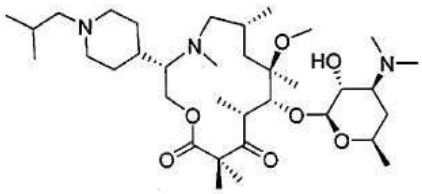


S3-2-I11-1-2-5

[0817]

[0818] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-5)(화합물 116).**

[0819] I11 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 6H), 3.20 - 2.94 (m, 10H), 2.83 (s, 6H), 2.51 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 5H), 1.91 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 5H), 1.44 - 1.27 (m, 18H), 1.08 (d, 3H).



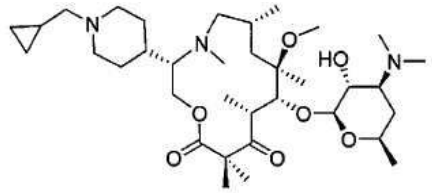
S3-2-I11-1-2-6

[0820]

[0821] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소부틸피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-6)(화합물 12).**

[0822] I11 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 11.1mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.34 (m, 3H), 3.15 - 2.85 (m,

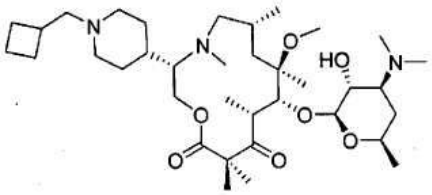
12H), 2.83 (s, 6H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 5H), 1.45 - 1.25 (m, 13H), 1.12 - 0.97 (m, 10H).



[0823] **S3-2-I11-1-2-7**

[0824] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-7)(화합물 108).**

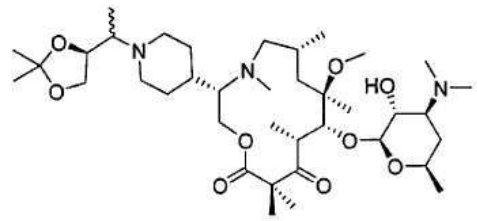
[0825] I11 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 13.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 638.43 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 3H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.33 (m, 4H), 3.05 - 2.85 (m, 9H), 2.85 - 2.62 (m, 9H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.60 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 5H), 1.42 - 1.23 (m, 13H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 3H), 0.78 - 0.69 (m, 2H), 0.44 - 0.35 (m, 2H).



[0826] **S3-2-I11-1-2-8**

[0827] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로부틸메틸)피페리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-8)(화합물 69).**

[0828] I11 및 사이클로부탄카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 9.81㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 652.43 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (dtd, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 5H), 3.17 - 2.86 (m, 7H), 2.81 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 10H), 1.51 (s, 4H), 1.42 - 1.21 (m, 12H), 0.99 (s, 3H).

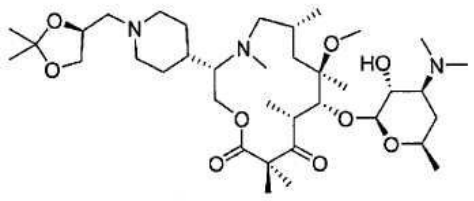


[0829] **S3-2-I11-1-2-9**

[0830] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(1-((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)에틸)피페리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-9)(화합물 172).**

[0831] I11 및 (R)-1-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)에탄-1-온으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여

7.86mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 712.41 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 4H), 3.27 - 2.85 (m, 9H), 2.85 - 2.58 (m, 9H), 2.21 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 6H), 1.46 - 1.24 (m, 19H), 1.24 - 1.09 (m, 3H), 1.09 - 0.87 (m, 3H).

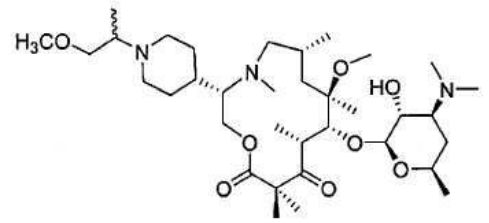


S3-2-I11-1-2-10

[0832]

[0833] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(((S)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-10)(화합물 86).**

[0834] I11 및 (R)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-카복스알데하이드로부터 **S3-2-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 9.26mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 698.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.46 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 5H), 3.15 - 2.88 (m, 6H), 2.88 - 2.65 (m, 7H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.23 (m, 24H), 1.13 - 0.94 (m, 3H).

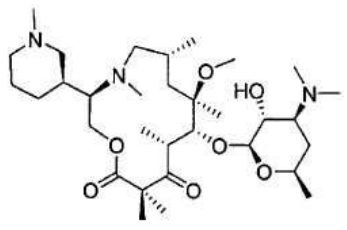


S3-2-I11-1-2-11

[0835]

[0836] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-3-(1-(1-메톡시프로판-2-일)피페리딘-4-일)-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I11-1-2-11)(화합물 124).**

[0837] I11 및 1-메톡시프로판-2-온으로부터 **S3-2-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 4.95mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 656.43 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.42 (s, 3H), 4.46 (d,), 4.28 (d, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.34 (m, 11H), 3.19 - 2.88 (m, 7H), 2.88 - 2.66 (m, 8H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.59 (m, 4H), 1.59 - 1.46 (m, 5H), 1.45 - 1.24 (m, 16H), 1.10 - 0.81 (m, 3H).

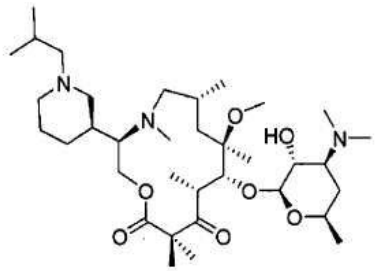


S3-2-I12-1-2-1

[0838]

[0839] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((S)-1-메틸피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I12-1-2-1)(화합물 171).**

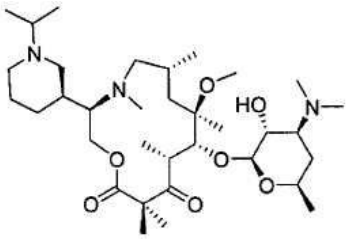
[0840] I12 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 14.5mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 200.29 $[M + 3H]^{3+}$, 299.82 $[M + 2H]^{2+}$, 598.40 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2.6H), 4.49 (dd, 2H), 4.26 (t, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.73 (tdd, 1H), 3.59 - 3.32 (m, 5H), 3.02 - 2.86 (m, 4H), 2.83 (d, 6H), 2.70 (d, 8H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 9H), 0.95 (d, 3H).

[0841] 

S3-2-I12-1-2-2

[0842] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((S)-1-아이소부틸피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I12-1-2-2)(화합물 39).**

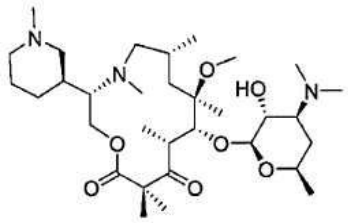
[0843] I12 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 10.86mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 214.34 $[M + 3H]^{3+}$, 320.93 $[M + 2H]^{2+}$, 640.54 $[M + H]^{+}$; 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2.5H), 4.56 - 4.39 (m, 1.6H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 3.73 (ddd, 1H), 3.59 - 3.33 (m, 4H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 4H), 2.82 (d, 7H), 2.74 - 2.44 (m, 6H), 2.42 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.93 (d, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (t, 9H), 1.01 (dd, 6H), 0.94 (d, 3H).

[0844] 

S3-2-I12-1-2-3

[0845] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((S)-1-아이소프로필피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I12-1-2-3)(화합물 104).**

[0846] I12 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 5.09mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 209.64 $[M + 3H]^{3+}$, 313.83 $[M + 2H]^{2+}$, 626.49 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2.6H), 4.49 (d, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 3.72 (ddd, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.46 (ddd, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.80 (s, 9H), 2.53 - 2.35 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 20H), 0.91 (t, 3H).

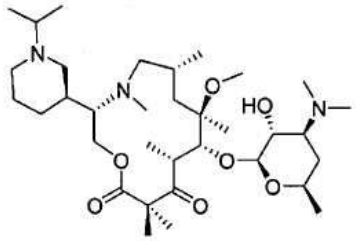


S3-2-I13-1-2-1

[0847]

[0848] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((S)-1-메틸피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I13-1-2-1)(화합물 89).**

[0849] I13 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 12.06㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 200.32 $[M + 3H]^{3+}$, 299.86 $[M + 2H]^{2+}$, 598.42 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 3H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.72 (dtd, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (d, 8H), 2.78 - 2.51 (m, 6H), 2.03 (ddd, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 4H), 1.41 - 1.24 (m, 13H), 1.00 (d, 3H).

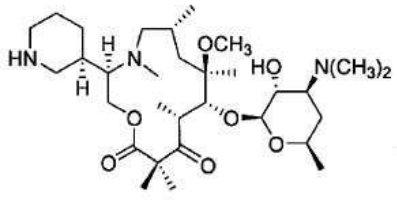


S3-2-I13-1-2-2

[0850]

[0851] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((S)-1-아이소프로필피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I13-1-2-2)(화합물 56).**

[0852] I13 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 9.13㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 209.66 $[M + 3H]^{3+}$, 313.83 $[M + 2H]^{2+}$, 626.48 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2.5H), 4.47 (d, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 1H), 3.71 (dtd, 1H), 3.42 (ddt, 5H), 3.28 (s, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 5H), 2.82 (d, 7H), 2.72 - 2.24 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.46 (m, 4H), 1.33 (ddd, 19H), 1.08 - 0.82 (m, 3H).



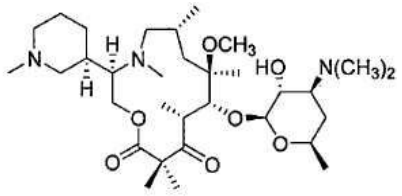
S3-2-I14-1-2-1

[0853]

[0854] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I14-1-2-1).**

[0855] I14로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 584.16 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.19 (dt, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (p, 1H), 3.44 (ddd, 2H), 3.37 - 3.24 (m,

2H), 3.01 - 2.81 (m, 5H), 2.74 (d, 9H), 2.48 - 2.16 (m, 4H), 2.08 - 1.78 (m, 6H), 1.69 (tdd, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 14H), 0.97 - 0.79 (m, 3H).

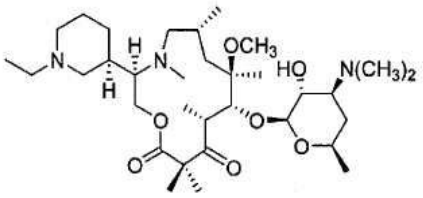


S3-2-I14-1-2-2

[0856]

[0857] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-1-메틸피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I14-1-2-2)(화합물 113).**

[0858] I14 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.37 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.49 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.60 - 3.33 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (d, 13H), 2.59 (d, 3H), 2.40 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.64 (m, 7H), 1.63 - 1.43 (m, 5H), 1.42 - 1.18 (m, 13H), 0.94 (d, 3H).

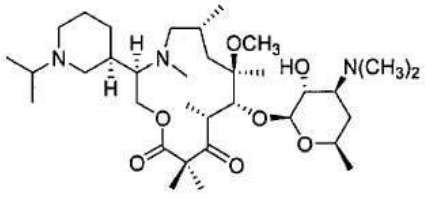


S3-2-I14-1-2-3

[0859]

[0860] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-에틸피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I14-1-2-3)(화합물 117).**

[0861] I14 및 아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.41 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.50 (d, 1H), 4.4-4.28 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 3.72 (dtd, 1H), 3.46 (tdd, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 7H), 2.73 (t, 3H), 2.54 (d, 3H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.67 (m, 7H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.42 - 1.23 (m, 16H), 0.94 (d, 3H).

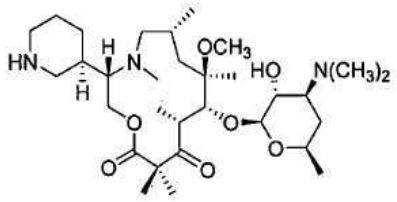


S3-2-I14-1-2-4

[0862]

[0863] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-아이소프로필피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I14-1-2-4)(화합물 90).**

[0864] I14 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.43 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.53 (d, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.68 - 3.22 (m, 6H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (s, 8H), 2.51 - 2.16 (m, 7H), 2.18 - 1.70 (m, 6H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.40 - 1.14 (m, 21H), 0.87 (d, 3H).

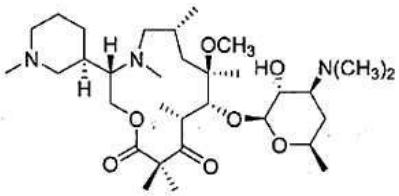


S3-2-I15-1-2-1

[0865]

[0866] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I15-1-2-1).**

[0867] I15로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트 염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 584.10 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.15 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.22 (m, 6H), 3.12 - 2.66 (m, 12H), 2.66 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.60 (m, 7H), 1.61 - 1.40 (m, 5H), 1.40 - 1.09 (m, 14H), 1.07 - 0.73 (m, 3H).

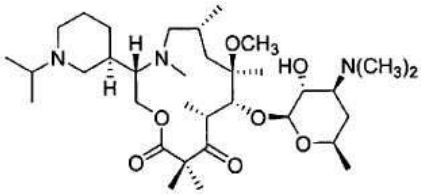


S3-2-I15-1-2-2

[0868]

[0869] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((R)-1-메틸피페리딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I15-1-2-2)(화합물 23).**

[0870] I15 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.16 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.46 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.25 (m, 5H), 3.20 (s,1H), 3.11 (t, 1H), 2.87 (m 16H), 2.56 - 2.32 (m, 3H), 2.25(s,1H), 2.12 - 1.66 (m, 7H), 1.66 - 1.41 (m, 5H), 1.42 - 1.19 (m, 13H), 0.98 (dd, 3H).

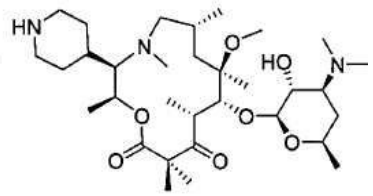


S3-2-I15-1-2-3

[0871]

[0872] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-아이소프로필피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I15-1-2-3)(화합물 193).**

[0873] I15 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.15 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.46 (dd, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 1H), 3.77-3.65(m,1H), 3.55 - 3.31 (m, 7H), 3.12 - 2.65 (m, 14H), 2.65 - 2.34 (m, 4H), 2.25 (s, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.94 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.42 (m, 6H), 1.40 - 1.23 (m, 17H), 1.02 - 0.82 (m, 3H).

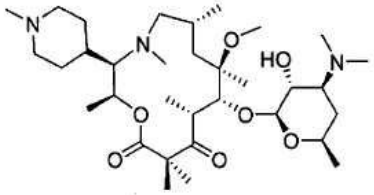


S3-2-I16-1-2-1

[0874]

[0875] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-3-(피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I16-1-2-1)(화합물 47).**

[0876] I16으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 4.13mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.49 $[M + 3H]^{3+}$, 306.91 $[M + 2H]^{2+}$, 612.37 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (s, 2H), 5.14 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 3.55 - 3.34 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.52 (s, 5H), 2.18 - 1.82 (m, 6H), 1.63 - 1.44 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (d, 6H), 1.28 (dd, 6H), 0.95 (d, 3H).

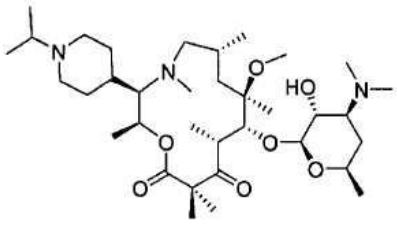


S3-2-I16-1-2-2

[0877]

[0878] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I16-1-2-2)(화합물 130).**

[0879] I16 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 6.47mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 215.00 $[M + 3H]^{3+}$, 299.94 $[M + 2H]^{2+}$, 598.41 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.38 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (s, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H), 1.95 - 1.66 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 4H), 1.40 - 1.28 (m, 15H), 1.00 (d, 3H).



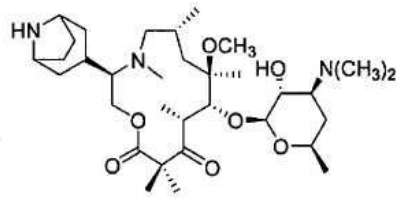
S3-2-I16-1-2-3

[0880]

[0881] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I16-1-2-3)(화합물 147).**

[0882] I16 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 7.32mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 214.33 $[M + 3H]^{3+}$, 320.94 $[M + 2H]^{2+}$, 640.61 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.4H), 5.10 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.68 - 2.39 (m, 5H), 2.14 - 1.87 (m, 6H), 1.69 -

1.46 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 14H), 1.27 (dd, 6H), 1.12 (s, 1H), 0.94 (d, 3H).

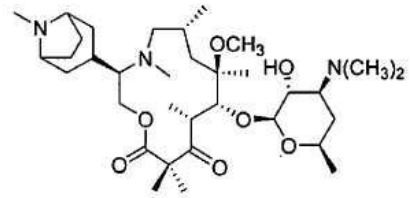


S3-2-I17-1-2-1

[0883]

[0884] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-1).**

[0885] I17로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트 염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 610.42 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.50 (d, 1H), 4.37 - 3.88 (m, 5H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.34 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 3H), 2.82 (s, 7H), 2.46 (t, 3H), 2.34 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 1.62 (m, 12H), 1.61 - 1.41 (m, 5H), 1.41 - 1.13 (m, 13H), 0.93 (h, 3H).

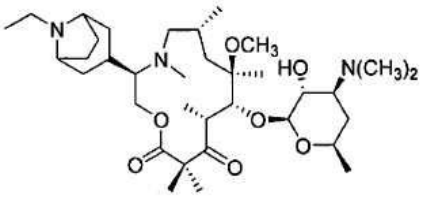


S3-2-I17-1-2-2

[0886]

[0887] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-2)(화합물 129).**

[0888] I17 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 624.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.50 (d, 1H), 4.18 (d, 3H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.34 (m, 3H), 2.95 (s, 4H), 2.83 (s, 7H), 2.76 (s, 4H), 2.65 - 2.41 (m, 3H), 2.30 (t, 4H), 2.13 - 1.72 (m, 10H), 1.54 (d, 4H), 1.42 - 1.15 (m, 12H), 1.04 - 0.81 (m, 3H).



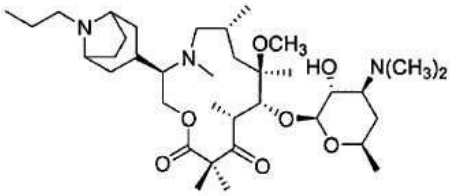
S3-2-I17-1-2-3

[0889]

[0890] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(8-에틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-3)(화합물 15).**

[0891] I17 및 아세트알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 638.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.50 (d, 1H), 4.36 - 4.06 (m, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.72 (dddd, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (s, 8H), 2.40 (d, 3H), 2.24 (d, 3H), 2.12 - 1.68 (m, 9H), 1.64 - 1.43 (m, 5H), 1.42

- 1.17 (m, 16H), 0.91 (d, 3H).

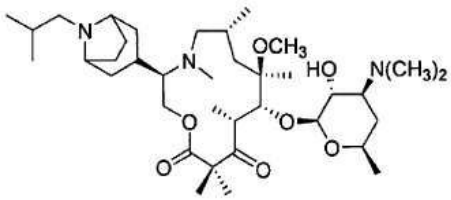


S3-2-I17-1-2-4

[0892]

[0893] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(8-프로필-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-4)(화합물 79).**

[0894] I17 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 652.53 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.49 (d, 1H), 4.41 - 4.09 (m, 3H), 4.00 (dd, 2H), 3.74 (ttd, 1H), 3.62 - 3.35 (m, 3H), 2.94 (d, 6H), 2.83 (s, 7H), 2.54 (dd, 3H), 2.27 (q, 4H), 2.13 - 1.69 (m, 12H), 1.64 - 1.41 (m, 5H), 1.43 - 1.19 (m, 12H), 1.02 (t, 3H), 0.99 - 0.79 (m, 3H).

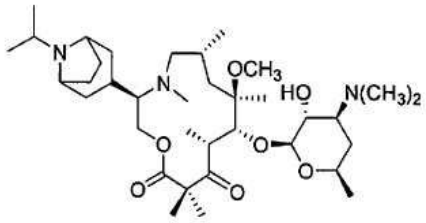


S3-2-I17-1-2-5

[0895]

[0896] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(8-아이소부틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-5)(화합물 87).**

[0897] I17 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 666.34 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.49 (d, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 3H), 3.01 (d, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 10H), 2.55 (t, 3H), 2.27 (q, 4H), 2.18 - 1.88 (m, 9H), 1.82 (d, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 5H), 1.41 - 1.18 (m, 13H), 1.07 (d, 6H), 1.01 - 0.85 (m, 3H).



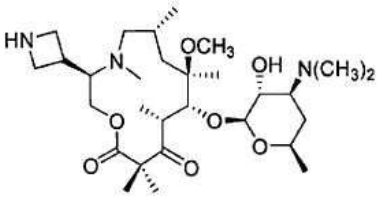
S3-2-I17-1-2-6

[0898]

[0899] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(8-아이소프로필-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I17-1-2-6)(화합물 170).**

[0900] I17 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 652.45 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.50 (d, 1H), 4.17 (d, 5H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.33 (m, 4H), 3.11 - 2.88 (m, 4H), 2.82 (s, 7H), 2.56 (d, 3H), 2.39 - 2.15 (m, 4H),

2.14 - 1.68 (m, 10H), 1.53 (q, 4H), 1.47 - 1.17 (m, 19H), 1.08 - 0.78 (m, 3H).

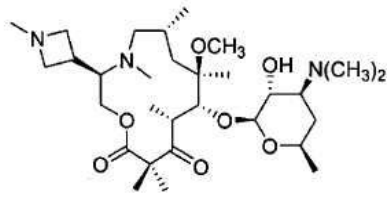


S3-2-I18-1-2-1

[0901]

[0902] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-1)(화합물 134).**

[0903] I18로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 그리고 환원성 알킬화시키지 않고 제조하여 표제 화합물을 폼에이트 염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 556.25 [M + H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ 8.54 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 7H), 3.67 (t, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.50 (s, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.93 (d, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (q, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 10H), 0.88 (d, 3H).

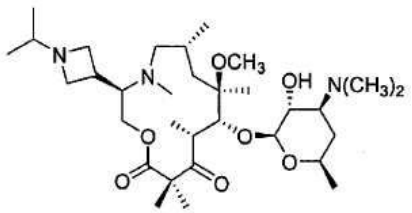


S3-2-I18-1-2-2

[0904]

[0905] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-2)(화합물 190).**

[0906] I18 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 570.33 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.52 (s, 3H), 4.61 (d, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 3.82 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 12H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 1.67 (d, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 6H), 1.39 - 1.19 (m, 15H), 0.93 (d, 3H).



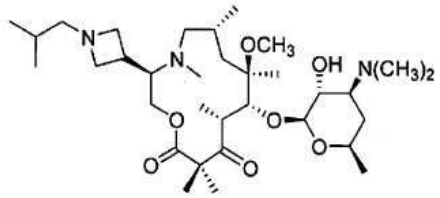
S3-2-I18-1-2-3

[0907]

[0908] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-3)(화합물 35).**

[0909] I18 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.37 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.33 (s, 4H), 4.67 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.07 (ddd, 3H), 3.85 (q, 2H), 3.71 (ddd, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 3.03 (d, 3H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (d, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 2.05 - 1.97

(m, 1H), 1.59 (dd, 2H), 1.49 (d, 4H), 1.36 (d, 6H), 1.31 (dd, 6H), 1.17 (dd, 6H), 1.00 (d, 3H).

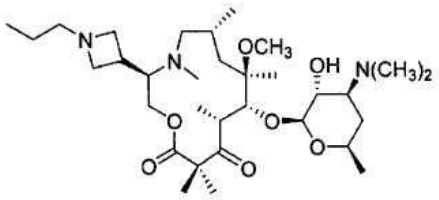


S3-2-I18-1-2-4

[0910]

[0911] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소부틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-4).**

[0912] I18 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.44 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.33 (s, 6H), 4.69 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.70 (ddd, 1H), 3.47 - 3.28 (m, 4H), 3.01 (s, 5H), 2.92 (d, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (ddd, 1H), 1.88 (p, 1H), 1.67 (d, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 5H), 1.35 (d, 6H), 1.29 (dd, 6H), 0.99 (d, 3H), 0.95 (d, 6H).

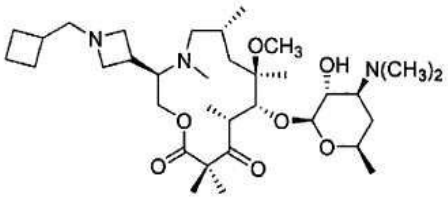


S3-2-I18-1-2-5

[0913]

[0914] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-프로필아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-5)(화합물 76).**

[0915] I18 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.33 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.54 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.24 - 3.97 (m, 3H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.69 (ddd, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 6H), 2.71 (s, 6H), 2.58 - 2.20 (m, 4H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 7H), 1.41 - 1.24 (m, 12H), 1.04 - 0.85 (m, 6H).



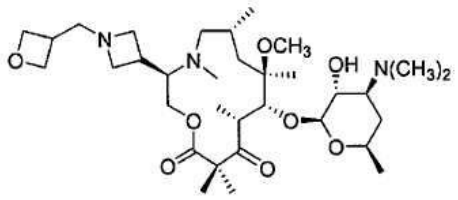
S3-2-I18-1-2-6

[0916]

[0917] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로부틸메틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-6)(화합물 17).**

[0918] I18 및 사이클로부탄카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 624.37 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.49 (s, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.72 (ddd, 2H), 3.45

(dd, 4H), 3.38 (td, 1H), 3.06 (q, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 5H), 2.80 (s, 6H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 4H), 2.10 (q, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 9H), 1.00 - 0.88 (m, 3H).

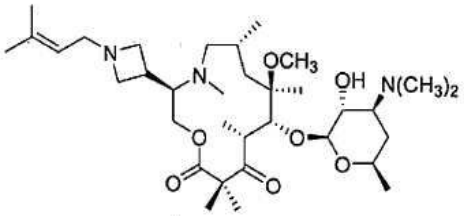


S3-2-I18-1-2-7

[0919]

[0920] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(옥세탄-3-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-7)(화합물 91).**

[0921] I18 및 옥세탄-3-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.36 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.54 (s, 2H), 4.77 (dd, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.39 (td, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.85 (s, 4H), 2.72 (s, 7H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.58 - 1.43 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 6H), 1.34 - 1.26 (m, 7H), 1.06 - 0.89 (m, 4H).

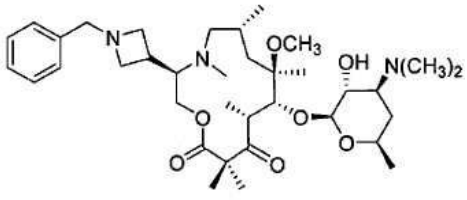


S3-2-I18-1-2-8

[0922]

[0923] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(3-메틸부트-2-엔-1-일)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-8)(화합물 155).**

[0924] I18 및 4-메틸펜트-3-엔알로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 624.40 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.46 (s, 3H), 5.19 (t, 1H), 4.62 - 4.26 (m, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.97 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 5H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 6H), 2.74 (s, 1H), 2.67 - 2.45 (m, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 7H), 1.61 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.16 (m, 12H), 0.96 (d, 3H).

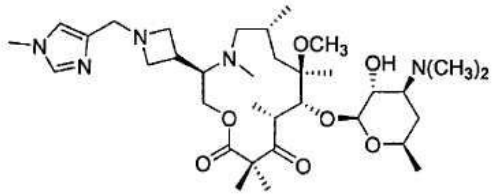


S3-2-I18-1-2-9

[0925]

[0926] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-벤질아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-9)(화합물 101).**

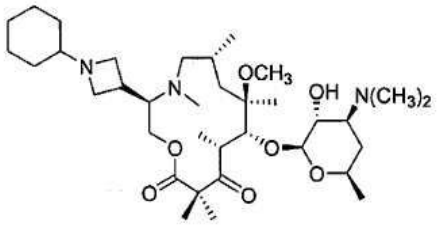
[0927] I18 및 벤즈알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 646.35 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.42 (s, 3H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.94 - 3.60 (m, 6H), 3.59 - 3.34 (m, 5H), 3.03 (s, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.78 - 2.58 (m, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 4H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (dd, 7H), 1.01 (d, 3H).

[0928] 

S3-2-I18-1-2-10

[0929] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-10)(화합물 173).**

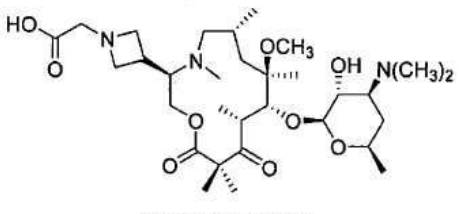
[0930] I18 및 1-메틸-1H-이미다졸-4-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 650.36 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.40 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.56 (m, 6H), 3.53 - 3.35 (m, 4H), 3.15 - 2.92 (m, 5H), 2.90 - 2.77 (m, 7H), 2.73 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.16 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.45 - 1.29 (m, 11H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 0.99 (d, 3H), 0.91 (d, 1H).

[0931] 

S3-2-I18-1-2-11

[0932] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-사이클로헥실아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-11)(화합물 73).**

[0933] I18 및 사이클로헥산온으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 638.41 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) ^{1}H NMR δ 8.44 (s, 3H), 4.64 - 4.41 (m, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 3H), 3.99 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.35 (m, 3H), 3.23 - 2.92 (m, 5H), 2.88 - 2.76 (m, 8H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 5H), 1.44 - 1.08 (m, 18H), 0.96 (dd, 3H).

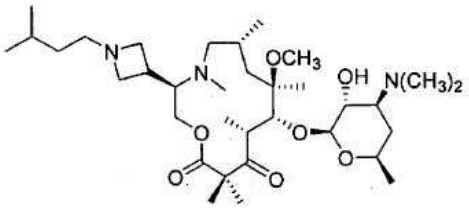
[0934] 

S3-2-I18-1-2-12

[0935] **2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-**

2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)아세트산(S3-2-I18-1-2-12).

[0936] I18 및 글리옥살산으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 614.29 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.40 (s, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.25 (ddt, 2H), 4.06 (dt, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 3.61 - 3.34 (m, 4H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.82 (d, 6H), 2.39 (d, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.48 (d, 5H), 1.41 - 1.18 (m, 13H), 1.03 - 0.79 (m, 3H).

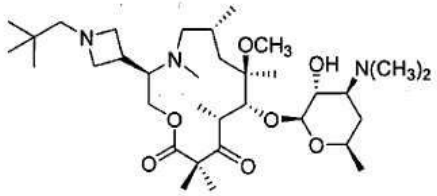


S3-2-I18-1-2-13

[0937]

[0938] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소펜틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-13)(화합물 51).**

[0939] I18 및 3-메틸부탄알로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.52 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.47 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.19 - 3.89 (m, 5H), 3.89 - 3.59 (m, 4H), 3.54 - 3.34 (m, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 7H), 2.77 - 2.47 (m, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 0H), 1.64 (p, 1H), 1.48 (d, 5H), 1.43 - 1.20 (m, 16H), 0.95 (t, 9H).

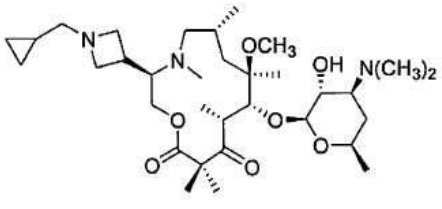


S3-2-I18-1-2-14

[0940]

[0941] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-네오펜틸아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-14)(화합물 114).**

[0942] I18 및 피브알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.57 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.46 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.76 - 2.35 (m, 5H), 2.13 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 10H), 0.95 (d, 4H), 0.63 (d, 3H), 0.32 (d, 3H).

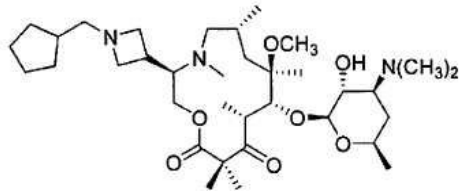


S3-2-I18-1-2-15

[0943]

[0944] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-15)(화합물 37).**

[0945] I18 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 610.40 $[M + H]^+$, 폼에이트염 ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.45 (s, 3H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 3H), 3.09 (q, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 7H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.26 (m, 12H), 1.05 - 0.97 (m, 3H), 0.96 (d, 8H).

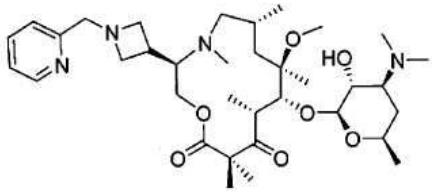


S3-2-I18-1-2-16

[0946]

[0947] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로펜틸메틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-16)(화합물 103).**

[0948] I18 및 사이클로펜탄카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 638.49 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.46 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 3H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.13 (q, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 5H), 2.82 (s, 6H), 2.65 (d, 5H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.78 - 1.56 (m, 5H), 1.56 - 1.44 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 9H), 1.28 - 1.15 (m, 2H), 0.96 (d, 3H).

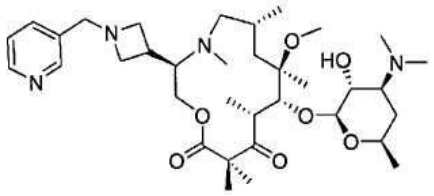


S3-2-I18-1-2-17

[0949]

[0950] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(피리딘-2-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-17)(화합물 115).**

[0951] I18 및 피콜린알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 8.21㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 324.33 $[M + 2H]^{2+}$, 647.39 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.69 - 8.34 (m, 3H), 7.83 (td, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.34 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 3.01 - 2.85 (m, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.34 (dd, 6H), 1.03 (d, 3H).

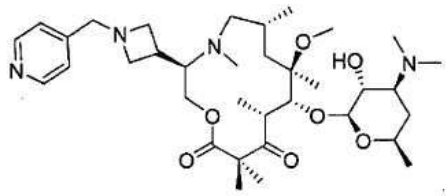


S3-2-I18-1-2-18

[0952]

[0953] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(피리딘-3-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-18)(화합물 119).**

[0954] I18 및 니코틴알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 15.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 324.32 $[M + 2H]^{2+}$, 647.43 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (d, 4H), 7.82 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 4H), 3.56 (t, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 4H), 3.17 (t, 1H), 3.06 (d, 3H), 2.97 (dd, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.04 (tq, 1H), 1.77 (d, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (d, 3H).

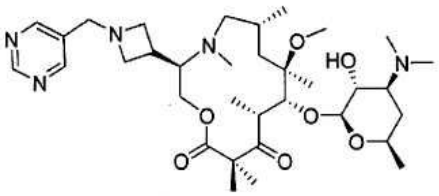


S3-2-I18-1-2-19

[0955]

[0956] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(피리딘-4-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-19)(화합물 176).**

[0957] I18 및 아이소니코틴알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 14.2㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 324.31 $[M + 2H]^{2+}$, 647.36 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (d, 4H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 4H), 3.58 (td, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 3H), 3.26 (d, 1H), 3.13 (t, 2H), 3.07 (d, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.81 (d, 9H), 2.23 (s, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.05 (d, 3H).



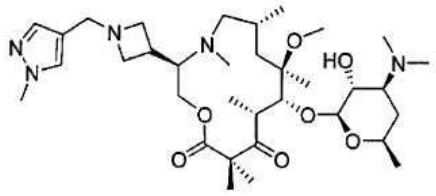
S3-2-I18-1-2-20

[0958]

[0959] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(피리미딘-5-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-20)(화합물 177).**

[0960] I18 및 피리미딘-5-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 11.1㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 324.86 $[M + 2H]^{2+}$, 648.36 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.16 (dd,

1H), 3.84 (s, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 4H), 3.54 (td, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (ddt, 2H), 3.26 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.97 (dd, 2H), 2.81 (s, 9H), 2.21 (s, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.76 (d, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (d, 3H).

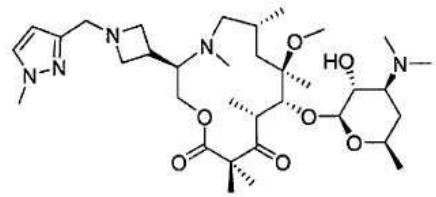


S3-2-I18-1-2-21

[0961]

[0962] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-21)(화합물 49).**

[0963] I18 및 1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 9.13mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 278.83 $[M + 3H]^{3+}$, 325.81 $[M + 2H]^{2+}$, 650.43 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.35 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.82 (d, 7H), 2.64 (s, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.37 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 0.99 (d, 3H).

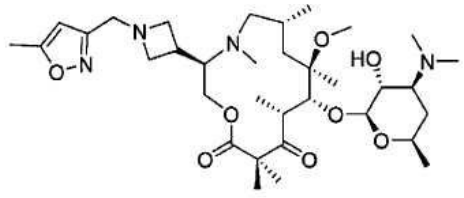


S3-2-I18-1-2-22

[0964]

[0965] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-22)(화합물 16).**

[0966] I18 및 1-메틸-1H-피라졸-3-카브알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 10.5mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 325.85 $[M + 2H]^{2+}$, 650.39 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 6H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.82 (s, 7H), 2.69 (s, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 4H), 1.38 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.01 (d, 3H).

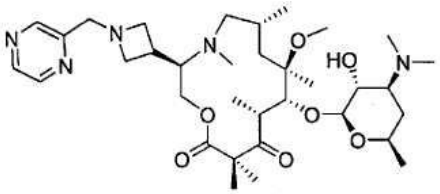


S3-2-I18-1-2-23

[0967]

[0968] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((5-메틸아이속사졸-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-23)(화합물 132).**

[0969] I18 및 5-메틸아이속사졸-3-카브알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 14.52㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 326.34 $[M + 2H]^{2+}$, 651.35 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.93 - 3.77 (m), 3.77 - 3.62 (m, 4H), 3.58 (td, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.80 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (d, 1H), 1.62 - 1.47 (m, 5H), 1.40 (s, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (d, 3H).

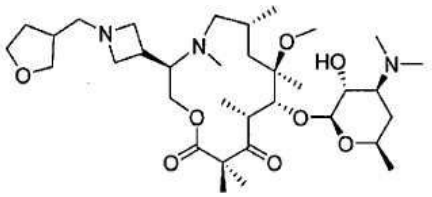


S3-2-I18-1-2-24

[0970]

[0971] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(피라진-2-일메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-24)(화합물 55).**

[0972] I18 및 피라진-2-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 5.1㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 324.85 $[M + 2H]^{2+}$, 648.32 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.70 - 8.41 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.23 (t, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 9H), 2.18 (s, 1H), 2.02 (dt, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.33 (t, 6H), 1.03 (d, 3H).

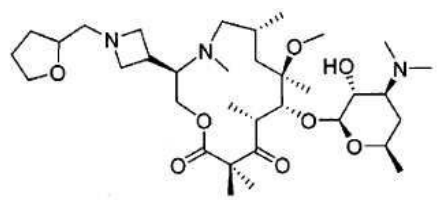


S3-2-I18-1-2-25

[0973]

[0974] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-25)(화합물 127).**

[0975] I18 및 테트라하이드로퓨란-3-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 320.84 $[M + 2H]^{2+}$, 640.45 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.11 (dd, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (dq, 4H), 3.44 (ddd, 5H), 3.03 (s, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.82 (s, 7H), 2.77 - 2.59 (m, 4H), 2.34 (p, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.52 (s, 4H), 1.38 (d, 6H), 1.33 (dd, 6H), 1.01 (d, 3H).

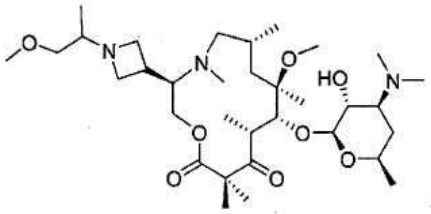


S3-2-I18-1-2-26

[0976]

[0977] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-26)(화합물 164).**

[0978] I18 및 테트라하이드로퓨란-2-카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 320.85 $[M + 2H]^{2+}$, 640.46 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.73 (dq, 4H), 3.59 - 3.35 (m, 4H), 3.12 - 2.91 (m, 5H), 2.82 (s, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.04 (dq, 3H), 1.91 (dq, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 6H), 1.37 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 0.99 (d, 3H).

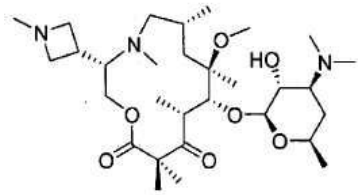


S3-2-I18-1-2-27

[0979]

[0980] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-3-(1-(1-메톡시프로판-2-일)아제티딘-3-일)-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-1-2-27)(화합물 32).**

[0981] I18 및 메톡시아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 13.14mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 210.28 $[M + 3H]^{3+}$, 314.85 $[M + 2H]^{2+}$, 628.44 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (s, 2.5H), 4.52 (s, 0.5H), 4.47 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 8H), 3.11 - 2.94 (s, 5H), 2.82 (s, 7H), 2.65 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 1.37 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.09 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

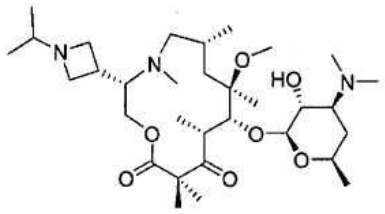


S3-2-I19-1-2-1

[0982]

[0983] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I19-1-2-1)(화합물 99).**

[0984] I19 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 570.36 $[M + H]^{+}$, 폼에이트염, ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 3H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.16 (h, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 9H), 2.51 (s, 5H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 4H), 1.42 - 1.24 (m, 13H), 0.97 (d, 3H).

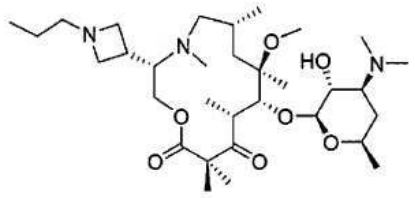


S3-2-I19-1-2-2

[0985]

[0986] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I19-1-2-2)(화합물 186).**

[0987] I19 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.37 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.45 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.10 (t, 6H), 3.72 (td, 2H), 3.44 (ddd, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.63 - 2.33 (m, 5H), 2.09 - 1.82 (m, 3H), 1.53 (d, 4H), 1.41 - 1.23 (m, 14H), 1.16 (d, 3H), 0.97 (dd, 3H).

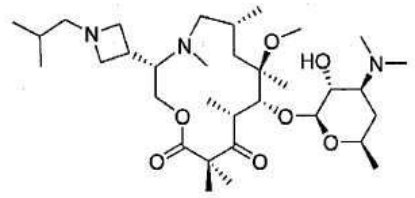


S3-2-I19-1-2-3

[0988]

[0989] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-프로필아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I19-1-2-3)(화합물 29).**

[0990] I19 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 598.45 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.40 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 4H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 3H), 3.21 (h, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.25 (m, 13H), 1.04 - 0.92 (m, 6H).



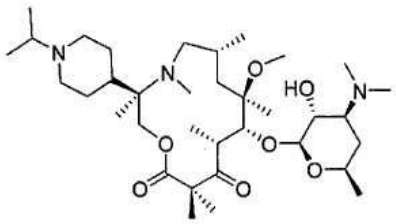
S3-2-I19-1-2-4

[0991]

[0992] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소부틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I19-1-2-4)(화합물 81).**

[0993] I19 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.41 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 3.97 (m, 4H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.55 - 3.33 (m, 3H), 3.22 (h, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (d, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.72 - 2.45 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.40 (m, 5H), 1.40 - 1.26 (m, 12H), 1.04 - 0.92 (m,

9H).

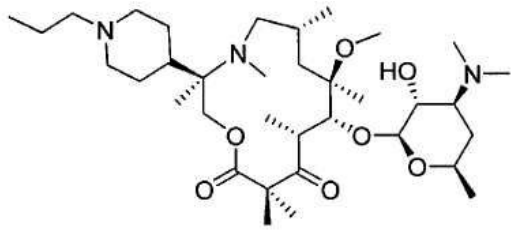


S3-2-I24-1-2-1

[0994]

[0995] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-3,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I24-1-2-1)(화합물 158).**

[0996] I24 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.30 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 3.13 - 2.81 (m, 5H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.39 (m, 7H), 2.39 - 2.13 (m, 4H), 2.04 - 1.70 (m, 6H), 1.70 - 1.46 (m, 6H), 1.46 - 1.17 (m, 20H), 1.17 - 0.98 (m, 5H), 0.89 (d, 3H).

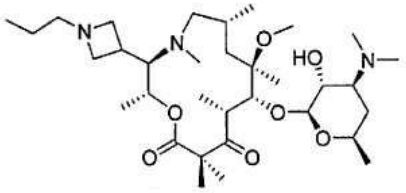


S3-2-I24-1-2-2

[0997]

[0998] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-3,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-3-(1-프로필피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I24-1-2-2)(화합물 143).**

[0999] I24 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.32 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.55 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.72 (ddt, Hz, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.85 - 2.54 (m, 11H), 2.02 (ddd, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.72 (tq, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 5H), 1.43 - 1.27 (m, 13H), 1.22 (s, 3H), 0.99 (dd, 6H).



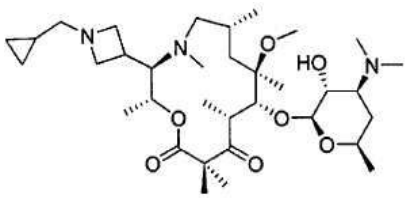
S3-2-I25-1-2-1

[1000]

[1001] **(2R,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-3-(1-프로필아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I25-1-2-1)(화합물 136).**

[1002] I25 및 프로피온알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 12.7㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.8 $[M + 3H]^{3+}$, 306.6 $[M + 2H]^{2+}$, 612.3 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.30 - 3.76 (m, 5H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H),

3.47 (dd, 1H), 3.39 (ddd, 1H), 3.20 - 2.96 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (d, 6H), 2.61 - 2.05 (m, 4H), 2.01 (ddd, 1H), 1.91 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 6H), 1.34 (s, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.28 - 1.17 (m, 7H), 1.14 (d, 3H), 0.97 (t, 4H), 0.94 - 0.84 (m, 2H).



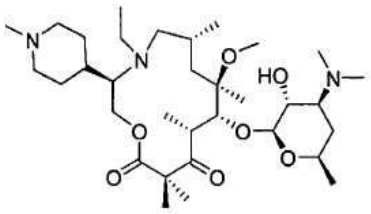
S3-2-I25-1-2-2

[1003]

[1004] **(2R,3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(사이클로프로필메틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I25-1-2-2)(화합물 146).**

[1005] I25 및 사이클로프로판 카복스알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 11.7mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 208.8 $[M + 3H]^{3+}$, 312.6 $[M + 2H]^{2+}$, 624.3 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 3H), 4.52 (d, 1H), 4.25 - 3.84 (m, 5H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.39 (ddd, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.86 (m, 3H), 2.94 (s, 3H) 2.82 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.01 (ddd, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (dd, 4H), 1.28 - 1.19 (m, 6H), 1.15 (d, 3H), 1.06 - 0.81 (m, 4H), 0.64 (d, 2H), 0.35 (d, 2H).

[1006] 반응식 1에서 적절한 중간체(표 2)로 대체하고, 반응식 1에서 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드로 대체하여 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하여 S1-3-I-R_5를 제공하였고, 반응식 3에서 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드 또는 케톤으로 대체하였다:

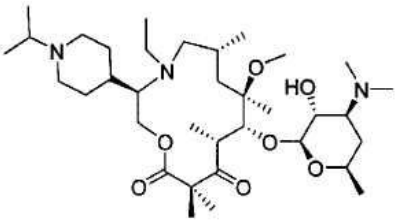


S3-2-I10-2-2-1

[1007]

[1008] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-2-2-1).**

[1009] S1-3-I10-2 및 폼알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.26 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.46 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.49 - 3.23 (m, 4H), 2.91 - 2.57 (m, 18H), 2.44 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 6H), 1.40 - 1.22 (m, 12H), 1.08 (t, 4H), 0.87 (d, 3H).

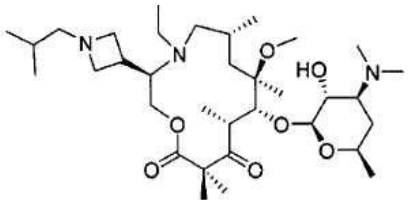


S3-2-I10-2-2-1

[1010]

[1011] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I10-2-2-2)(화합물 195).**

[1012] S1-3-I10-2 및 아세톤으로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.12 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.45 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.43 (dtt, 5H), 3.07 - 2.62 (m, 15H), 2.34 (s, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.73 (d, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 1.31 (dt, 18H), 1.11 (q, 4H), 0.87 (d, 3H).

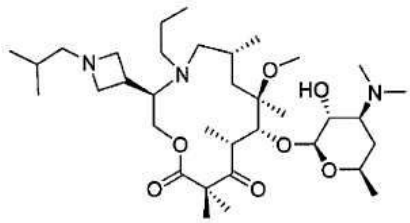


S3-2-I18-2-2-1

[1013]

[1014] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-3-(1-아이소부틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-2-2-1)(화합물 70).**

[1015] S1-3-I18-2 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.46 $[M + H]^+$, 폼에이트염, ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.55 - 3.35 (m, 3H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 11H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.15 (m, 2H), 2.02 (ddd, 1H), 1.92 (hept, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 12H), 1.11 (t, 4H), 0.99 (d, 6H), 0.88 (d, 3H).



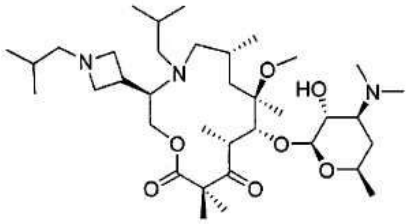
S3-2-I18-3-2-1

[1016]

[1017] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소부틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-3-2-1)(화합물 105).**

[1018] S1-3-I18-3 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.44 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.45 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.17 - 3.84 (m, 6H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 3H), 3.14 (q, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.36 - 2.19 (m,

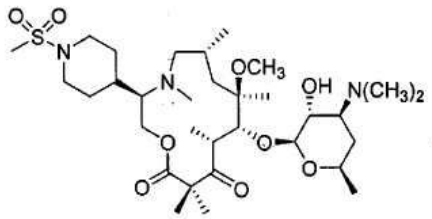
2H), 2.02 (ddd, 1H), 1.93 (p, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 13H), 1.14 - 1.03 (m, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 6H), 0.92 (t, 3H), 0.86 (d, 3H).



[1019] **S3-2-I18-4-2-1**

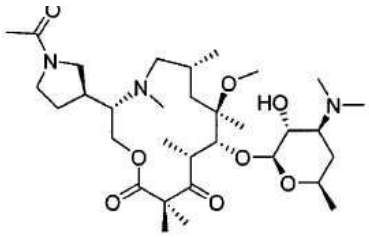
[1020] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-아이소부틸-3-(1-아이소부틸아제티딘-3-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-2-I18-4-2-1)(화합물 21).**

[1021] S1-3-I18-4 및 아이소부티르알데하이드로부터 S3-2-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 654.42 $[M + H]^+$, 폼에이트염, ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.56 (s, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 3H), 3.94 (t, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.59 (dd, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.97 (ddd, 1H), 1.85 (p, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (q, 1H), 1.37 - 1.19 (m, 13H), 1.05 (dd, 1H), 1.01 - 0.89 (m, 12H), 0.84 (d, 3H).



[1022] **S3-3-I10-1-2-1**

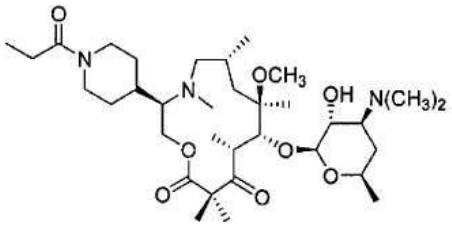
[1023] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-3-I10-1-2-1)(화합물 142).** S3-1-I10-1-2(20mg, 0.029mmol)를 다이클로로메탄(0.29mℓ)에 용해시켰다. Et_3N(14.7mg, 0.145mmol) 및 메탄 설폰일 클로라이드(3.4μℓ, 0.044mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(2mℓ)를 첨가함으로써 반응물을 반응정지시키고, 수성층을 다이클로로메탄으로 3회(2mℓ) 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조물질을 MeOH(1mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 7.70mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 수득하였다. MS (ESI+) *m/z*: 662.42 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) 1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 4.80 - 4.61 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 3H), 3.54 - 3.34 (m, 4H), 3.22 - 2.92 (m, 5H), 2.92 - 2.62 (m, 14H), 2.31 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 6H), 1.42 - 1.16 (m, 13H), 1.10 - 0.96 (m, 3H).



S3-4-I6-1-2-1

[1024]

[1025] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-1-아세틸피롤리딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I6-1-2-1)(화합물 140).** S3-1-I6-1-2(45mg, 0.0667mmol)를 다이클로로메탄(1mℓ)에 용해시키고, 아세트산 무수물(0.00754mℓ, 0.08mmol)을 첨가하였다. 45분 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(sat., aq. 용액)로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(2회)으로 추출하였다. 합한 추출물을 농축시켰다. 조 물질을 메탄올(1mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 45℃ 외부 온도까지 가열시켰다. 16시간 후, 반응물을 rt까지 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 5-30% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 17.7mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 306.79 $[M + 2H]^{2+}$, 612.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 1.4H), 4.46 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 1.6H), 3.97 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2.5H), 3.56 - 3.32 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 3H), 2.79 (s, 7H), 2.63 - 2.26 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.63 (m, 3H), 1.59 - 1.44 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.35 - 1.19 (m, 10H), 1.08 - 0.84 (m, 3H).

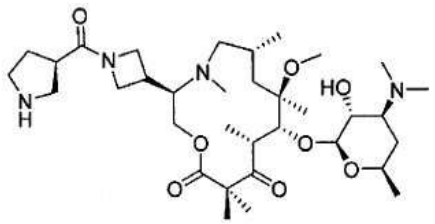


S3-4-I10-1-2-1

[1026]

[1027] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-프로피온일피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I10-1-2-1)(화합물 13).**

[1028] 프로피온일 클로라이드 클로라이드로 대체하여 S3-4-I6-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.42 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.63 (s, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 9H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (qd, 2H), 2.33 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.43 (m, 5H), 1.43 - 1.25 (m, 13H), 1.11 (t,), 1.07 - 0.95 (m, 3H).

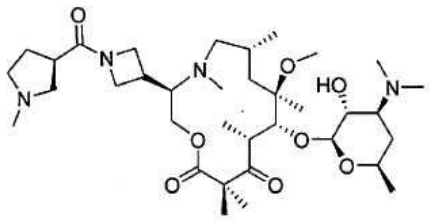


S3-4-I18-1-2-1-1

[1029]

[1030] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((R)-피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클**

로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-1)(화합물 22). 다이클로로메탄(1.88㎖) 중의 **S3-1-I18-1-2**(반응식 1에서 **I18**로 대체하여 **S3-1-I5-1-2**의 방법에 따라서 제조함)(125㎎, 0.189㎜ol) 및 (*R*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산(40.6㎎, 0.189㎜ol)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.066㎖, 0.378㎜ol), 그 다음 HATU(71.8㎎, 0.189㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매 및 과량의 시약을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 12g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 구배로 용리) 상에서 정제시켜 백색 고체(128㎎, 80%)를 제공하였다. 이것을 다이클로로메탄(1㎖)에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산(0.25㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(2회)로 세척하였다. 세척된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 아민 중간체를 제공하였다(110㎎, 98%). MS (ESI+) *m/z*: 253.42 $[M + 3H]^{3+}$, 379.55 $[M + 2H]^{2+}$, 757.30 $[M + H]^{+}$. 조 아민(30㎎, 0.04㎜ol)을 메탄올(1.5㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물을 60℃ 외부 온도까지 5시간 동안 가열시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 2-40% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 7.35㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 218.46 $[M + 3H]^{3+}$, 327.12 $[M + 2H]^{2+}$, 653.25 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2.5H), 4.49 (d, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.05 (m, 4H), 4.01 (t, 0.5H), 3.88 (t, 0.5H), 3.72 (dtt, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 7H), 3.25 (t, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (s, 7H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (dq, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 9H), 0.97 (d, 3H).

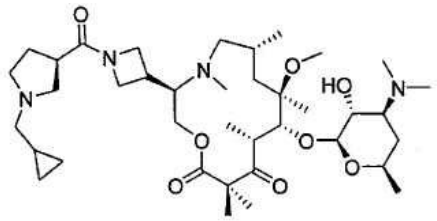


S3-4-I18-1-2-1-2

[1031]

[1032] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((R)-1-메틸피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-1-2)(화합물 111).**

[1033] 상기 **S3-4-I18-1-2-1-1**로부터의 아민 중간체(30㎎, 0.0396㎜ol)를 다이클로로메탄(1㎖)에 용해시키고, $Na(OAc)_3BH$(16.7㎎, 0.079㎜ol), 그 다음 폼알데하이드(37wt% 수성 용액, 0.0265㎖, 0.396㎜ol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 sat. aq $NaHCO_3$로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합한 추출물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(1.5㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물을 45℃ 외부 온도까지 16시간 동안 가열시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 2-40% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 15.8㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.12 $[M + 3H]^{3+}$, 334.11 $[M + 2H]^{2+}$, 667.26 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2.5H), 4.47 (d, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 4.11 (dd, 4H), 3.99 (t, 0.5H), 3.86 (t, 0.5H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.52 - 3.32 (m, 6H), 3.26 (d, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.79 (s, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (q, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (ddd, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 5H), 1.37 (d, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 9H), 0.96 (d, 3H).



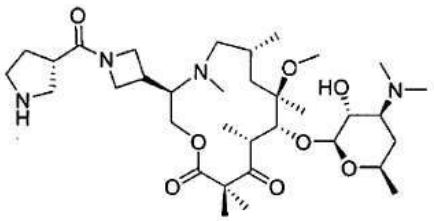
S3-4-I18-1-2-1-3

[1034]

[1035] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-((R)-1-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-1-3)(화합물 145).**

[1036] 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여 **S3-4-I18-1-2-1-2**의 방법에 따라서 제조하여 14.25mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 236.48 $[M + 3H]^{3+}$, 354.15 $[M + 2H]^{2+}$, 707.28 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.5H), 4.48 (d, 2H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 3.5H), 4.02 (t, 1H), 3.88 (t, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 6H), 3.15 (s, 1H), 3.05 (dd, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (s, 7H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (dq, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 5H), 1.39 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 6H), 1.12 (dd, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.78 - 0.66 (m, 2H), 0.42 (d, 2H).

[1037] 반응식 1에서 **I18** 대신 적절한 중간체(표 2, I)로 대체하고, (*R*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 대신 적절한 카복실산으로 대체하고, 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드 또는 케톤으로 대체하여 하기 실시예를 **S3-4-I18-1-2-1-2**의 방법에 따라서 제조하였다:

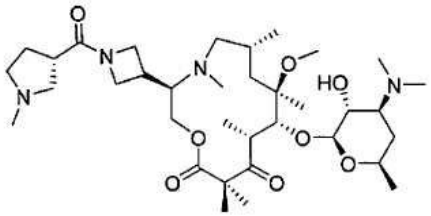


S3-4-I18-1-2-2-1

[1038]

[1039] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((S)-피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-2-1)(화합물 181).**

[1040] (*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산으로 대체하여 **S3-4-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 7.26 mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 218.47 $[M + 3H]^{3+}$, 327.12 $[M + 2H]^{2+}$, 653.28 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 3H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.18 (d, 3H), 4.10 (t, 1H), 4.02 (t, 0.5H), 3.88 (t, 0.5H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 7H), 3.25 (q, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.81 (s, 7H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (dq, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 5H), 1.39 (d, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 9H), 0.99 (d, 3H).

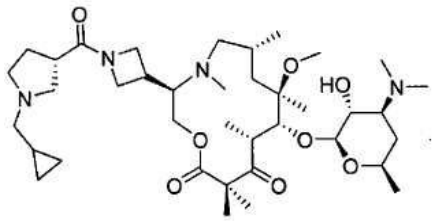


S3-4-I18-1-2-2-2

[1041]

[1042] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-((S)-1-메틸피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-2-2)(화합물 168).**

[1043] I18, (*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 및 폼알데하이드로부터 S3-4-I18-1-2-1-2의 방법에 따라서 제조하여 15.47mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.12 $[M + 3H]^{3+}$, 334.10 $[M + 2H]^{2+}$, 667.29 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2.5H), 4.47 (d, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 1.5H), 4.21 - 4.04 (m, 4H), 4.00 (t, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.54 - 3.33 (m, 5H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (s, 7H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (t, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (ddd, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.36 - 1.19 (m, 9H), 0.96 (d, 3H).

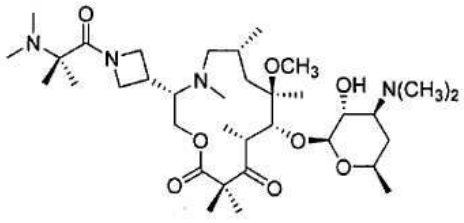


S3-4-I18-1-2-2-3

[1044]

[1045] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-((S)-1-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-3-카보닐)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I18-1-2-2-3)(화합물 126).**

[1046] I18, (*S*)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 S3-4-I18-1-2-1-2의 방법에 따라서 제조하여 20.2mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 236.48 $[M + 3H]^{3+}$, 354.15 $[M + 2H]^{2+}$, 707.28 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2.5H), 4.46 (dd, 2H), 4.31 (q, 1H), 4.16 (d, 3H), 4.08 (t, 0.5H), 4.00 (t, 0.5H), 3.86 (t, 0.5H), 3.77 - 3.51 (m, 3H), 3.45 (ddd, 4H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.03 (d, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 7H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (dq, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.00 (ddd, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 5H), 1.36 (d, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 9H), 1.11 (ddt, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 3H), 0.73 - 0.66 (m, 2H), 0.40 (t, 2H).



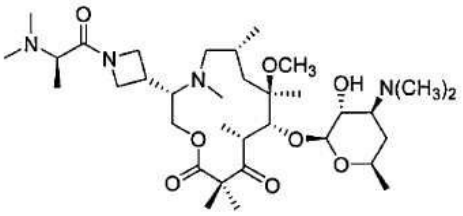
S3-4-I19-1-2-1

[1047]

[1048] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(다이메틸아미노)-2-메틸프로판오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-**

4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I19-1-2-1).

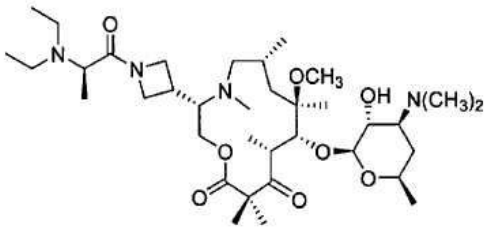
[1049] I19, α-(Boc-아미노)아이소부티르산 및 폼알데하이드로부터 **S3-4-I18-1-2-1-2**의 방법에 따라서 제조하여 14.3 mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.40 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.45 (s, 3H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.04 (m, 3H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.86 - 2.56 (m, 11H), 2.43 (s, 6H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 5H), 1.44 - 1.25 (m, 18H), 1.02 (d, 3H).

[1050] 

S3-4-I19-1-2-2

[1051] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(다이메틸-D-alanyl)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I19-1-2-2)(화합물 52).**

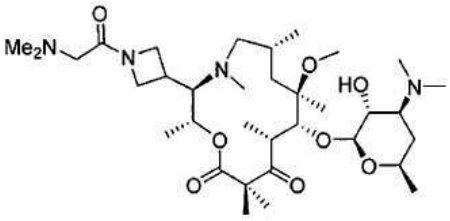
[1052] I19, D-알라닌 및 폼알데하이드로부터 **S3-4-I18-1-2-1-2**의 방법에 따라서 제조하여 14.2mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 655.37 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.46 (s, 3H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 7H), 2.75 - 2.36 (m, 10H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 5H), 1.41 - 1.23 (m, 15H), 0.99 (d, 3H).

[1053] 

S3-4-I19-1-2-3

[1054] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(다이에틸-D-alanyl)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-4-I19-1-2-3)(화합물 74).**

[1055] I19, D-알라닌 및 아세트알데하이드로부터 **S3-4-I18-1-2-1-2**의 방법에 따라서 제조하여 16.5mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 683.40 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) 1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.47 (s, 3H), 4.54 - 4.36 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 2.85 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.71 - 2.34 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.27 (m, 16H), 1.23 (q, 6H), 0.98 (d, 3H).

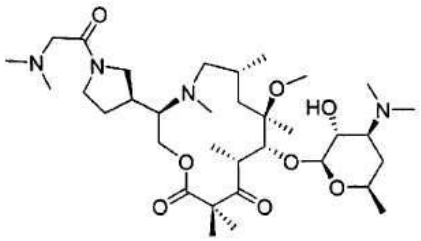


S3-5-I25-1-2-1

[1056]

[1057] **(2R,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I25-1-2-1)(화합물 120).**

[1058] I25 및 N,N-다이메틸글리신으로부터 S3-4-I18-1-2-1-2의 방법에 따라서 제조하여 14.9mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 219.1 $[M + 3H]^{3+}$, 328.1 $[M + 2H]^{2+}$, 655.3 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (dtt, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.47 (dd, 1H), 3.39 (ddd, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.67 (s, 7H), 2.54 - 2.11 (m, 3H), 2.01 (ddd, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.36 (s, 4H), 1.30 (dd, Hz, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 8H), 1.09 - 0.86 (m, 3H).



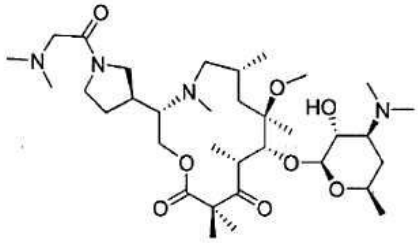
S3-5-I5-1-2-1

[1059]

[1060] **(3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-((*S*)-1-(다이메틸글리실)피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I5-1-2-1)(화합물 100).**

[1061] S3-1-I5-1-2(47mg, 0.0697mmol)를 다이클로로메탄(1mℓ)에 용해시키고, 클로로아세틸 클로라이드(0.0061mℓ, 0.0766mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 다이메틸아민(테트라하이드로퓨란 중의 2M 용액, 0.348mℓ, 697mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 70℃까지 가열시켰다. 4시간 후, 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 물(1회)로 세척하고, 농축시켰다. 조 물질을 메탄올(1mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 60℃ 외부 온도까지 가열시켰다. 5시간 후, 반응물을 rt까지 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 5-40% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 12.8mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 219.27 $[M + 3H]^{3+}$, 328.28 $[M + 2H]^{2+}$, 655.50 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 3H), 3.88 - 3.61 (m, 4H), 3.58 - 3.32 (m, 5H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (d, 7H), 2.84 (s, 7H), 2.77 - 2.56 (m, 2H), 2.50 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.57 (d, 3H), 1.54 (d, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.33 (dd, 7H), 1.03 (d, 3H).

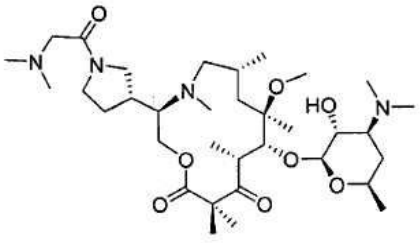
[1062] 반응식 1에서 I5 대신 적절한 중간체(표 2, I)로 대체하고, 다이메틸아민 대신 적절한 아민으로 대체하여 하기 실시예를 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하였다:



[1063] **S3-5-I6-1-2-1**

[1064] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-((*S*)-1-(다이메틸글리실)피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I6-1-2-1)(화합물 67).**

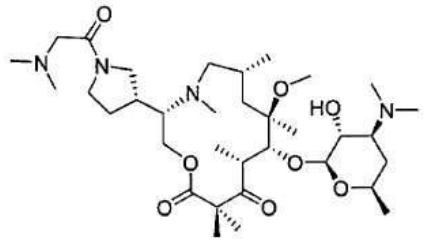
[1065] I6 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 8.88㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m*/*z*: 219.29 $[M + 3H]^{3+}$, 328.30 $[M + 2H]^{2+}$, 655.41 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.95 (q, 2.5H), 3.78 - 3.59 (m, 2.5H), 3.52 - 3.33 (m, 5H), 3.23 (t, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.83 (d, 9H), 2.23 - 2.07 (m, 1.5H), 2.07 - 1.99 (m, 1.5H), 1.85 (td, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 12H), 1.03 (s, 3H).



[1066] **S3-5-I7-1-2-1**

[1067] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-(다이메틸글리실)피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I7-1-2-1)(화합물 148)**

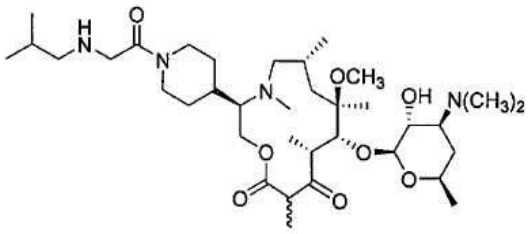
[1068] I7 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 17.27㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m*/*z*: 219.30 $[M + 3H]^{3+}$, 328.31 $[M + 2H]^{2+}$, 655.43 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.60 - 3.33 (m, 5H), 3.26 (t, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.83 (s, 7H), 2.68 (d, 4H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (dd, 7H), 1.00 (s, 3H).



[1069] **S3-5-I8-1-2-1**

[1070] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-(다이메틸글리실)피롤리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I8-1-2-1)(화합물 169).**

[1071] I8 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 12.17㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 219.30 $[M + 3H]^{3+}$, 328.39 $[M + 2H]^{2+}$, 655.44 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 1.7H), 4.46 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 3H), 3.86 - 3.58 (m, 4H), 3.52 - 3.32 (m, 5H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.83 (s, 7H), 2.04 (ddd, 2H), 1.51 (d, 5H), 1.38 (d, 5H), 1.33 (t, 8H), 1.11 - 0.95 (m, 3H).

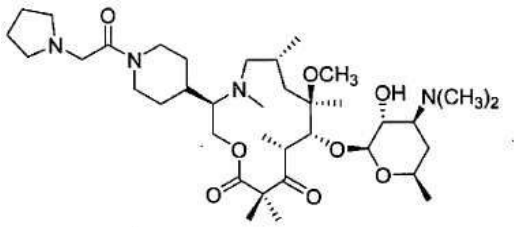


S3-5-I10-1-1-1

[1072]

[1073] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(아이소부틸글리실)피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I10-1-1-1)(화합물 107).**

[1074] S3-1-I10-1-1 및 아이소부틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 683.46 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 2H), 4.59 - 4.35 (m, 4H), 4.06 - 3.86 (m, 3H), 3.86 - 3.64 (m, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 2.85 (m, 6H), 2.85 - 2.65 (m, 12H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 3H), 1.50 (q, 2H), 1.43 - 1.12 (m, 15H), 1.08 - 0.97 (m, 10H), 0.98 - 0.82 (m, 4H).

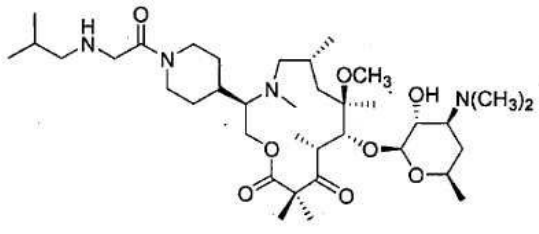


S3-5-I10-1-2-1

[1075]

[1076] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I10-1-2-1)(화합물 9).**

[1077] I10 및 피롤리딘으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 15.9㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 695.46 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.38 - 4.12 (m, 4H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 5H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 4H), 2.88 - 2.58 (m, 11H), 2.14 - 1.97 (m, 6H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.21 (m, 14H), 1.09 - 0.89 (m, 3H).

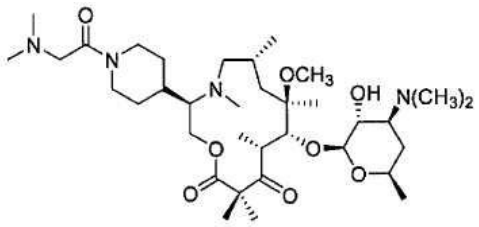


S3-5-I10-1-2-2

[1078]

[1079] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(아이소부틸글리실)피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I10-1-2-2)(화합물 66).**

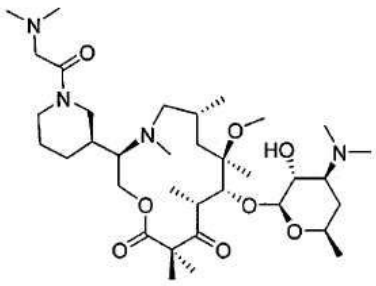
[1080] I10 및 아이소부틸아민 피롤리딘으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 13.0㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 697.46 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87 - 2.32 (m, 13H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.60 - 1.41 (m, 5H), 1.41 - 1.11 (m, 16H), 1.04 (d, 6H), 0.98 - 0.69 (m, 5H).

[1081] 

S3-5-I10-1-2-3

[1082] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)피페리딘-4-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I10-1-2-3)(화합물 85).**

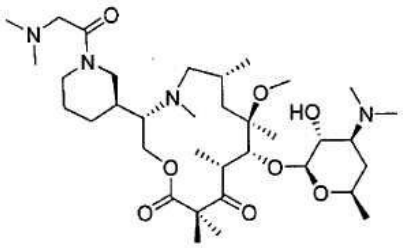
[1083] I10 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 15.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.47 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.57 (br s, 2H), 4.58 - 4.42 (m, 3H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.08 - 3.87 (m, 2H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 4H), 2.90 - 2.58 (m, 17H), 2.37 - 2.09 (br m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (br d, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.44 (m, 6H), 1.43 - 1.22 (m, 14H), 1.01 (br s, 3H).

[1084] 

S3-5-I12-1-2-1

[1085] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((S)-1-(다이메틸글리실)피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I12-1-2-1)(화합물 96).**

[1086] I12 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 17.36㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.93 $[M + 3H]^{3+}$, 335.35 $[M + 2H]^{2+}$, 669.42 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.49 (s, 1.7H), 4.47 (d, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 4H), 3.20 - 2.87 (m, 8H), 2.83 (d, 12H), 2.77 - 2.57 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (ddd, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.43 - 1.26 (m, 12H), 1.11 - 0.87 (m, 3H).

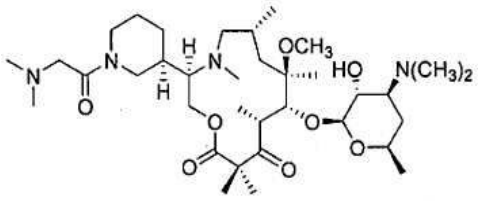


S3-5-I13-1-2-1

[1087]

[1088] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((S)-1-(다이메틸글리실)피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I13-1-2-1)(화합물 34).**

[1089] I13 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 11.74mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 224.01 $[M + 3H]^{3+}$, 335.36 $[M + 2H]^{2+}$, 669.45 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.47 (s, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.13 (q, 3H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 3.73 (q, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.23 - 2.91 (m, 7H), 2.86 (s, 5H), 2.82 (s, 7H), 2.80 (s, 3H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 5H), 1.43 - 1.36 (m, 6H), 1.33 (d, 8H), 1.12 - 0.96 (m, 3H).

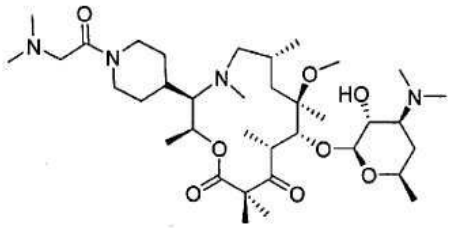


S3-5-I14-2-2-1

[1090]

[1091] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((R)-1-(다이메틸글리실)피페리딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I14-2-2-1)(화합물 191).**

[1092] I14 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 697.45 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.49 (dd, 2H), 4.37 - 3.80 (m, 5H), 3.73 (tdd, 2H), 3.58 - 3.34 (m, 3H), 3.26 - 2.88 (m, 6H), 2.88 - 2.72 (m, 12H), 2.72 - 2.35 (m, 4H), 2.27 (d, 1H), 2.10 - 1.71 (m, 6H), 1.67 - 1.42 (m, 6H), 1.42 - 1.13 (m, 13H), 1.12 - 0.79 (m, 3H).



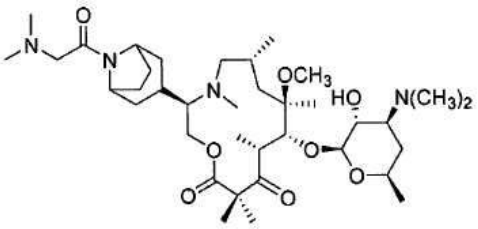
S3-5-I16-1-2-1

[1093]

[1094] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)피페리딘-4-일)-8-메톡시-2,4,6,8,10,12,12-헵타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I16-1-2-1)(화합물 159).**

[1095] I16 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 4.55mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 228.69 $[M + 3H]^{3+}$, 342.38 $[M + 2H]^{2+}$, 683.36 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메

탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2.6H), 5.16 (s, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.02 - 3.70 (m, 4H), 3.55 - 3.33 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.78 - 2.65 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.78 (d, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.37 (s, 4H), 1.33 (d, 6H), 1.29 (d, 7H), 0.96 (d, 3H).

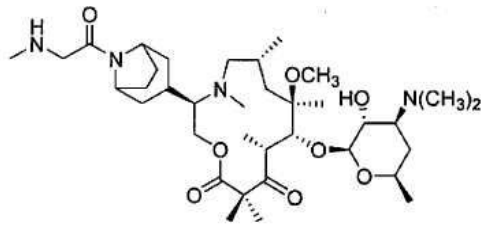


S3-5-I17-2-2-1

[1096]

[1097] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(8-(다이메틸글리실)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I17-2-2-1)(화합물 6).**

[1098] I17 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 695.32 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.61 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.29 - 3.90 (m, 3H), 3.83 - 3.50 (m, 3H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.21 (d, 1H), 2.91 (d, 3H), 2.72 (d, 7H), 2.54 - 2.14 (m, 10H), 2.14 - 1.68 (m, 9H), 1.67 - 1.40 (m, 7H), 1.40 - 1.08 (m, 13H), 1.08 - 0.76 (m, 4H).

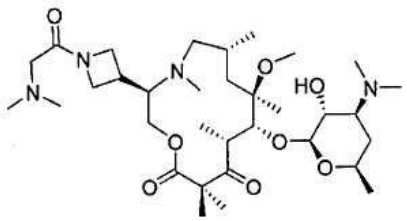


S3-5-I17-2-2-2

[1099]

[1100] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(8-(메틸글리실)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I17-2-2-2)(화합물 44).**

[1101] I17 및 메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 681.45 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.62 (s, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.38 - 3.80 (m, 5H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (ddd, 1H), 3.38 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.92 (d, 3H), 2.85 - 2.63 (m, 10H), 2.54 (s, 1H), 2.52 - 2.19 (m, 4H), 2.18 - 1.66 (m, 10H), 1.64 - 1.41 (m, 7H), 1.40 - 1.11 (m, 13H), 0.90 (q, 3H).

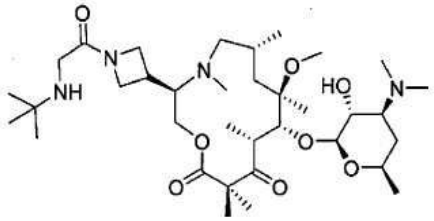


S3-5-I18-1-2-1

[1102]

[1103] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-1)(화합물 28).**

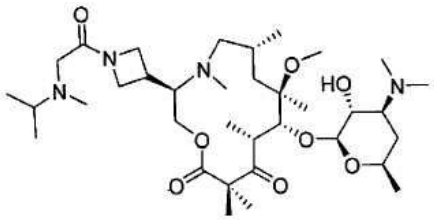
[1104] I18 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 641.41 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.42 - 4.14 (m, 4H), 4.07 (d, 2H), 3.76 (ddd, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.96 (d, 6H), 2.93 - 2.76 (m, 10H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 5H), 1.85 (d, 1H), 1.54 (q, 4H), 1.45 - 1.40 (m, 7H), 1.35 (dd, 6H), 1.09 (d, 3H).



[1105] **S3-5-I18-1-2-2**

[1106] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(tert-부틸글리실)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-2)(화합물 41).**

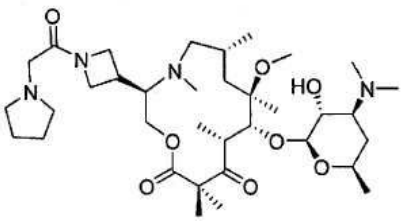
[1107] I18 및 *tert*-부틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.49 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.49 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.37 - 4.02 (m, 5H), 3.93 (s, 1H), 3.72 (d, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.67 - 2.52 (m, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 1H), 1.54 (s, 5H), 1.43 - 1.21 (m, 22H), 0.97 (d, 3H).



[1108] **S3-5-I18-1-2-3**

[1109] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(N-아이소프로필-N-메틸글리실)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-3)(화합물 194).**

[1110] I18 및 N-메틸프로판-2-아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.52 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.49 (s, 2H), 4.68 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 3.89 (m, 5H), 3.81 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 3H), 2.92 - 2.75 (m, 7H), 2.73 - 2.42 (m, 5H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.43 (m, 5H), 1.43 - 1.10 (m, 20H), 1.05 - 0.84 (m, 3H).

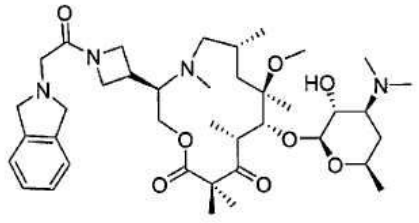


[1111] **S3-5-I18-1-2-4**

[1112] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(2-(피롤리딘-1-일)아세틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이**

클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-4)(화합물 138).

[1113] I18 및 피롤리딘으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z* 667.53 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.47 (s, 3H), 4.65 - 4.37 (m, 2H), 4.36 - 4.03 (m, 5H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.53 - 3.34 (m, 3H), 3.28 - 3.11 (m, 5H), 3.01 (s, 4H), 2.93 - 2.75 (m, 8H), 2.75 - 2.39 (m, 3H), 2.22 - 1.93 (m, 6H), 1.84 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.20 (m, 12H), 1.09 - 0.84 (m, 3H).

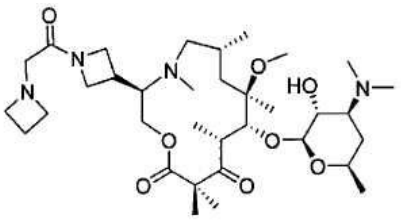


S3-5-I18-1-2-5

[1114]

[1115] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(2-(아이소인돌린-2-일)아세틸)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-5)(화합물 10).**

[1116] I18 및 아이소인돌린으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 715.42 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.43 (s, 2H), 7.33 - 7.15 (m, 4H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.04 (m, 7H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.36 - 2.10 (m, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 2H), 1.53 (d, 4H), 1.47 - 1.20 (m, 14H), 1.03 (t, 3H).

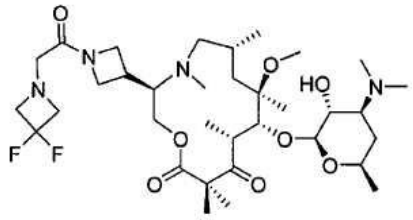


S3-5-I18-1-2-6

[1117]

[1118] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(아제티딘-1-일)아세틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-6)(화합물 84).**

[1119] I18 및 아제티딘으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 653.44 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (s, 3H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.39 - 4.07 (m, 8H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 3.06 (d, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.90 - 2.80 (m, 10H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.51 (p, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (ddd, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 5H), 1.47 - 1.21 (m, 12H), 1.10 - 0.92 (m, 3H).

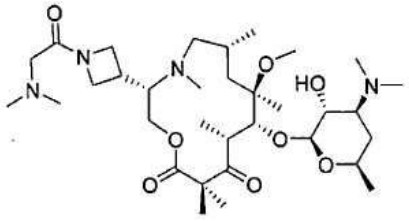


S3-5-I18-1-2-7

[1120]

[1121] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)아세틸)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-1-2-7)(화합물 154).**

[1122] I18 및 2,2-다이플루오로아제티딘으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 689.42 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 2H), 4.79 - 4.59 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.39 - 3.98 (m, 5H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 8H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.19 (m, 13H), 1.03 (d, 3H).



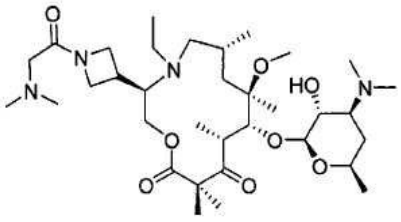
S3-5-I19-1-2-1

[1123]

[1124] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I19-1-2-1)(화합물 184).**

[1125] I19 및 다이메틸아민으로부터 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 641.38 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.22 (s, 2H), 4.47 (t, 0.5H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2.5 H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 3.97 (d, 2H), 3.72 (ddd, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 4H), 3.03 (d, 3H), 3.00 (d, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (dt, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 5H), 1.39 (d, 6H), 1.32 (t, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 3H).

[1126] 반응식 1에서 I5 대신 적절한 중간체(표 2)로 대체하고, 반응식 1에서 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드로 대체하여 S3-5-I5-1-2-1의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하여 S1-3-I-R_5를 제공하였고, 반응식 3에서 다이메틸아민 대신 적절한 아민으로 대체하였다:



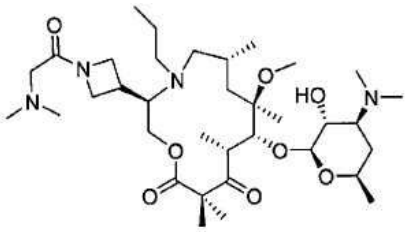
S3-5-I18-2-2-1

[1127]

[1128] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-4-에틸-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트**

라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-2-2-1)(화합물 38).

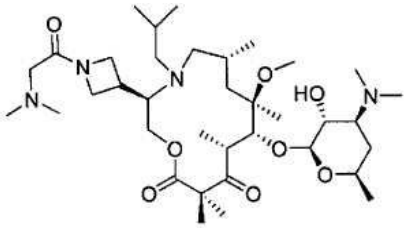
[1129] **S1-3-I18-2** 및 다이메틸아민으로부터 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 655.38 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.44 (s, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.31 (dt, 1H), 4.22 - 3.92 (m, 5H), 3.87 - 3.59 (m, 5H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 11H), 2.77 - 2.66 (m, 7H), 2.25 (s, 2H), 2.02 (ddd, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (q, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 13H), 1.13 (t, 4H), 0.89 (dd, 3H).

[1130] 

S3-5-I18-3-2-1

[1131] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-3-2-1)(화합물 68).**

[1132] **S1-3-I18-3** 및 다이메틸아민으로부터 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.38 $[M + H]^+$, 폼에이트염, ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.52 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.30 (dt, 1H), 4.06 (qd, 6H), 3.85 - 3.66 (m, 3H), 3.60 - 3.34 (m, 5H), 2.98 (d, 1H), 2.80 (d, 10H), 2.71 - 2.58 (m, 8H), 2.28 (d, 2H), 2.07 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 12H), 1.08 (d, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 3H), 0.86 (dd, 3H).

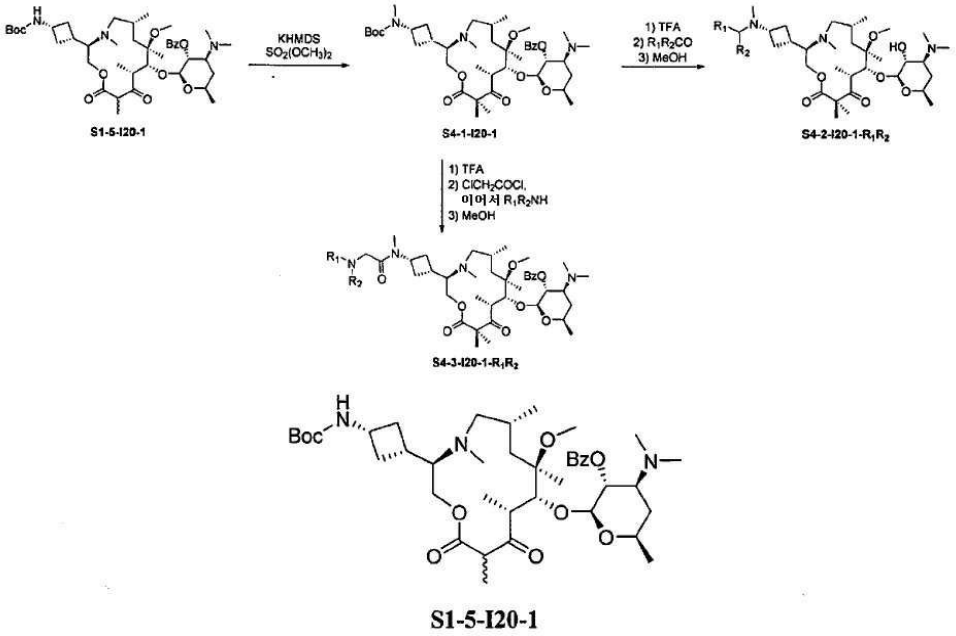
[1133] 

S3-5-I18-4-2-1

[1134] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(다이메틸글리실)아제티딘-3-일)-4-아이소부틸-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S3-5-I18-4-2-1)(화합물 27).**

[1135] **S1-3-I18-4** 및 다이메틸아민으로부터 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 683.36 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*) δ 8.48 (s, 3H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 3.89 (m, 5H), 3.84 - 3.61 (m, 3H), 3.52 - 3.34 (m, 4H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 9H), 2.65 - 2.49 (m, 6H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.63 - 1.48 (m, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 15H), 1.13 - 1.01 (m, 1H), 0.94 (dd, 6H), 0.84 (dd, 3H).

[1136] 반응식 4.

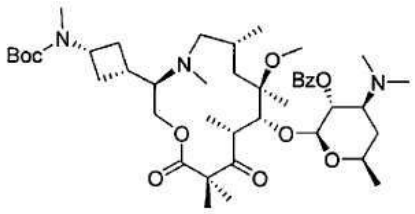


S1-5-I20-1

[1137]

[1138] *tert*-부틸 ((1*S*,3*s*)-3-((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(S1-5-I20-1).

[1139] I20으로 대체하여 S1-5-I1-1의 방법에 따라서 제조하여 243mg의 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 380.71 $[M + 2H]^{2+}$, 760.18 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 5.05 (dd, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.35 - 3.17 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (t, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.26 (d, 4H), 2.18 (d, 2H), 2.01 (q, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (q, 1H), 1.57 (s, 11H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (d, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 4H), 1.07 - 0.92 (m, 3H), 0.82 (d, 3H).



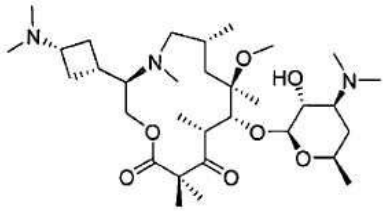
S4-1-I20-1

[1140]

[1141] tert-부틸 ((1*S*,3*s*)-3-((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(S4-1-I20-1).

[1142] S1-5-I20-1(243mg, 0.319mmol)을 1,2-다이메톡시에탄(3.18mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 드라이아이스/아세톤 욕조에서 -78℃까지 냉각시켰다. 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중의 1.0M 용액; 0.829mℓ, 0.829mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 다이메틸 설페이트(0.12mℓ, 1.27mmol)를 첨가하였다. 드라이아이스를 아세톤 욕조로부터 제거하고, 반응 혼합물을 -10℃까지 50분에 걸쳐서 서서히 가온시켰다. 트라이에틸아민(0.443mℓ, 3.19mmol)을 첨가하고, 반응물을 30분에 걸쳐서 실온까지 가온시켰다. NH_4Cl(sat., aq. 용액)을 첨가함으로써 반응물을 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. EtOAc층을 물(2회) 및 염수(1회)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 12g의 실리카겔(0-12% MeOH-다이클로로메탄 0.5% NH_4OH 구배로의 용리) 상에서 정제시켜 표제 화합물(170mg, 68%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 394.73 [M +

2H]$^{2+}$, 788.23 [M + H]$^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 5.04 (dd, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (d, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (d, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (d, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (d, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (d, 3H), 0.96 (dd, 1H), 0.82 (d, 3H).

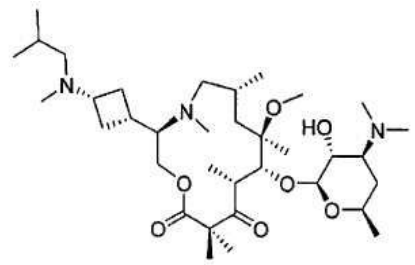


S4-2-I20-1-1

[1143]

[1144] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1s,3S)-3-(다이메틸아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I20-1-1)(화합물 128).**

[1145] 다이클로로메탄(1㎖) 및 트라이플루오로아세트산(0.25㎖) 중의 **S4-1-I20-1**(170㎎, 0.215㎜ol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(2회)로 세척하고, 세척된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 2차 아민(28㎎, 0.0407㎜ol)을 다이클로로메탄(1㎖)에 용해시키고, $Na(OAc)_3BH$ (17.2㎎, 0.0814㎜ol), 그 다음 폼알데하이드(37wt% 수성 용액, 0.0274㎖, 0.407㎜ol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 sat. aq $NaHCO_3$로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합한 추출물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(1.5㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물을 45℃ 외부 온도까지 16시간 동안 가열시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 2-40% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 2.23㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 200.1 [M + 3H]$^{3+}$, 299.62 [M + 2H]$^{2+}$, 598.25 [M + H]$^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2.6H), 4.45 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.73 (q, 8.2, 6.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 3H), 3.05 (s, 5H), 2.78 (s, 8H), 2.56 (s, 2H), 2.41 (s, 8H), 2.13 (t, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (s, 3H).



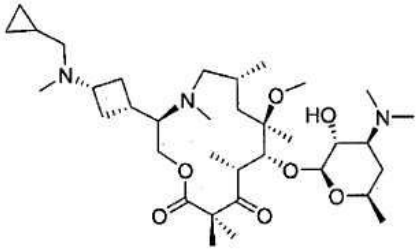
S4-2-I20-1-2

[1146]

[1147] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1S,3S)-3-(아이소부틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I20-1-2)(화합물 187).**

[1148] 아이소부티르알데하이드로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 15.5㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 214.14 [M + 3H]$^{3+}$, 320.63 [M + 2H]$^{2+}$, 640.31 [M + H]$^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.72 (ddt, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 7H), 2.15 (q, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.33

(t, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 6H).

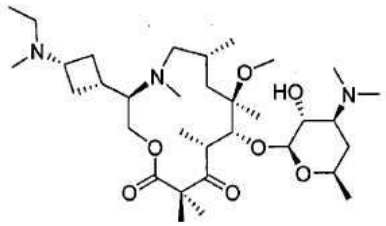


S4-2-I20-1-3

[1149]

[1150] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1s,3S)-3-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)사이클로부틸)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I20-1-3)(화합물 18).**

[1151] 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 14.79mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 213.47 $[M + 3H]^{3+}$, 319.63 $[M + 2H]^{2+}$, 638.30 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2.5H), 4.66 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.33 - 4.05 (m, 2H), 3.79 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 3.04 (s, 5H), 2.79 (s, 7H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.64 (s, 4H), 2.45 (q, 2H), 2.34 (t, 1H), 2.14 (d, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (d, 4H), 0.76 - 0.62 (m, 2H), 0.35 (d, 2H).

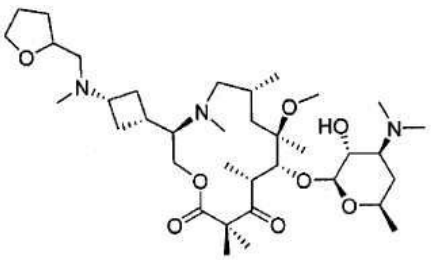


S4-2-I20-1-4

[1152]

[1153] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1s,3S)-3-(에틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I20-1-4)(화합물 165).**

[1154] 아세트알데하이드로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 13.63mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.79 $[M + 3H]^{3+}$, 306.63 $[M + 2H]^{2+}$, 612.23 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.28 - 4.05 (m, 2H), 3.72 (ddd, 1H), 3.44 (dd, 2H), 3.34 (d, 0.6H), 3.29 - 3.16 (m, 1.4H), 3.03 (s, 5H), 2.76 (s, 10H), 2.58 (s, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 5H), 2.19 (q, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.33 (t, 6H), 1.27 (d, 1H), 1.22 (t, 3H), 1.03 (s, 3H).



S4-2-I20-1-5

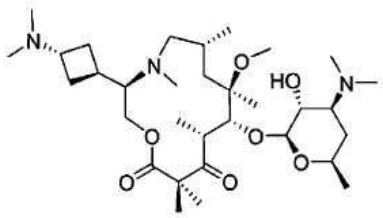
[1155]

[1156] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((1s,3S)-3-(메틸((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)아미노)사이클로**

부틸)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I20-1-5)(화합물 31).

[1157] 테트라하이드로퓨란-2-카복스알데하이드로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 20.49㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.48 $[M + 3H]^{3+}$, 334.64 $[M + 2H]^{2+}$, 668.28 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.12 (qd, 1H), 3.87 (p, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 2.56 (dt, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (q, 2H), 2.17 (dt, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2.5H), 1.97 - 1.83 (m, 2.5H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.64 - 1.43 (m, 7H), 1.40 (d, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.05 (d, 3H).

[1158] 반응식 1에서 **I20** 대신 적절한 중간체(표 2, I)로 대체하고, 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드 또는 케톤으로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하였다.

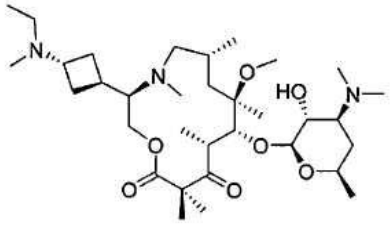


S4-2-I21-1-1

[1159]

[1160] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,3R)-3-(다이메틸아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-1-1)(화합물 30).**

[1161] **I21** 및 폼알데하이드로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 7.41㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 200.12 $[M + 3H]^{3+}$, 299.65 $[M + 2H]^{2+}$, 598.25 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2.6H), 4.69 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 8H), 2.49 (s, 8H), 2.31 (td, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.33 (t, 6H), 1.04 (d, 3H).

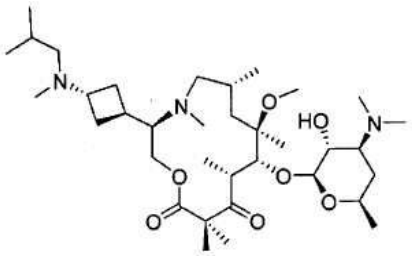


S4-2-I21-1-2

[1162]

[1163] **(3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-((1*r*,3*R*)-3-(에틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-1-2)(화합물 71).**

[1164] **I21** 및 아세트알데하이드로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 5.35㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.80 $[M + 3H]^{3+}$, 306.65 $[M + 2H]^{2+}$, 612.30 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.6H), 4.65 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.72 (dtd, 2H), 3.50 - 3.32 (m, 4H), 3.03 (s, 5H), 2.79 (s, 12H), 2.51 (s, 4H), 2.48 - 2.26 (m, 4H), 2.25 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.35 - 1.29 (m, 6H), 1.23 (t, 3H), 1.11 - 0.95 (m, 3H).

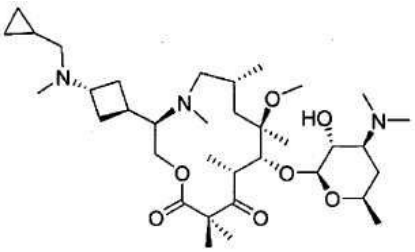


S4-2-I21-1-3

[1165]

[1166] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,3R)-3-(아이소부틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-1-3)(화합물 131).

[1167] I21 및 아이소부티르알데하이드로부터 S4-2-I20-1-1의 방법에 따라서 제조하여 14.45mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 214.16 $[M + 3H]^{3+}$, 320.66 $[M + 2H]^{2+}$, 640.34 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.6H), 4.68 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.04 (s, 5H), 2.80 (s, 10H), 2.58 - 2.33 (s, 8H), 2.33 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (s, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.34 (t, 6H), 1.04 (d, 3H), 1.00 (d, 6H).

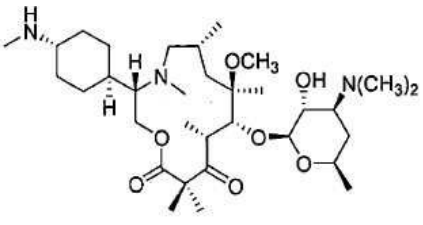


S4-2-I21-1-4

[1168]

[1169] (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-3-((1*r*,3*R*)-3-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)사이클로부틸)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-1-4)(화합물 24).

[1170] I21 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 S4-2-I20-1-1의 방법에 따라서 제조하여 15.6mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 213.49 $[M + 3H]^{3+}$, 319.64 $[M + 2H]^{2+}$, 638.35 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.6H), 4.66 (s, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 3H), 3.04 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.77 (d, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 5H), 1.33 (dd, 6H), 1.04 (d, 4H), 0.78 - 0.63 (m, 2H), 0.36 (t, 2H).



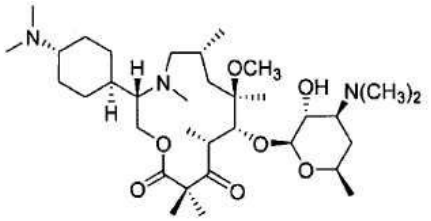
S4-2-I22-1-1

[1171]

[1172] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-((1r,4S)-4-(메틸아미노)사이클로헥실)-1-옥사-4-아자사이클로트라

이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I22-1-1)(화합물 26).

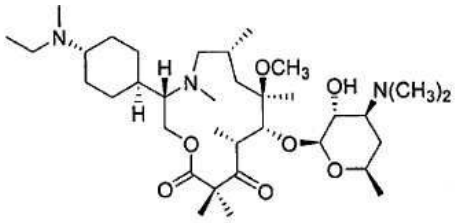
[1173] I22로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하고, 환원성 알킬화 단계를 제거하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 612.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.45 (d, 1H), 4.35 - 4.04 (m, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 3H), 3.11 - 2.92 (m, 5H), 2.78 (s, 8H), 2.67 (s, 4H), 2.16 (d, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.60 - 1.19 (m, 24H), 1.11 - 0.86 (m, 4H).



[1174] **S4-2-I22-1-2**

[1175] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,4S)-4-(다이메틸아미노)사이클로헥실)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I22-1-2)(화합물 137).**

[1176] I22 및 폼알데하이드로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 626.43 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.45 (d, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 2H), 3.50 - 3.33 (m, 3H), 3.22 - 2.88 (m, 7H), 2.79 (s, 14H), 2.25 - 1.88 (m, 7H), 1.74 - 1.43 (m, 9H), 1.43 - 1.18 (m, 14H), 1.15 - 0.81 (m, 4H).

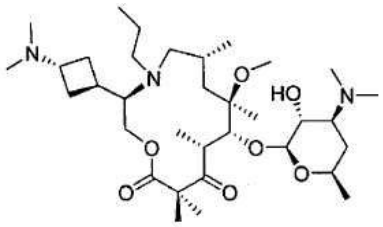


[1177] **S4-2-I22-1-3**

[1178] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,4S)-4-(에틸(메틸)아미노)사이클로헥실)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I22-1-3)(화합물 157).**

[1179] I22 및 아세트알데하이드로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 640.46 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.44 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 1H), 3.70 (tdd, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 2.98 (s, 5H), 2.87 - 2.71 (m, 11H), 2.66 (s, 1H), 2.23 - 1.84 (m, 7H), 1.81 - 1.42 (m, 9H), 1.42 - 1.19 (m, 17H), 1.03 (s, 3H).

[1180] 반응식 1에서 **I20** 대신 적절한 중간체(표 2)로 대체하고, 반응식 1에서 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드로 대체하여 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하여 **S1-3-I-R_5**를 제공하였고, 반응식 4에서 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드 또는 케톤으로 대체하였다.

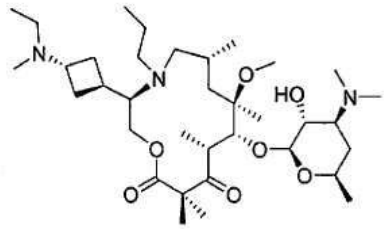


S4-2-I21-3-1

[1181]

[1182] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,3R)-3-(다이메틸아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-3-1).

[1183] S1-3-I21-3 및 폼알데하이드로부터 S4-2-I20-1-1의 방법에 따라서 제조하여 9.74mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 209.50 $[M + 3H]^{3+}$, 313.67 $[M + 2H]^{2+}$, 626.35 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.76 - 3.50 (m, 3H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.81 (s, 12H), 2.68 (s, 8H), 2.49 - 2.35 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.02 (ddd, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 6H), 1.40 - 1.19 (m, 12H), 0.94 (t, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 3H).

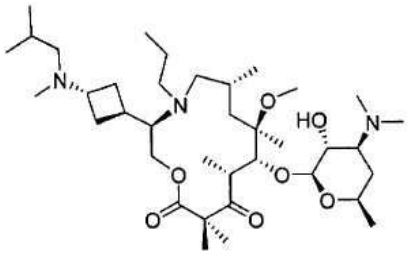


S4-2-I21-3-2

[1184]

[1185] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,3R)-3-(에틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-3-2)(화합물 94).

[1186] S1-3-I21-3 및 아세트알데하이드로부터 S4-2-I20-1-1의 방법에 따라서 제조하여 4.40mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z: 214.19 $[M + 3H]^{3+}$, 320.67 $[M + 2H]^{2+}$, 640.34 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.79 (s, 11H), 2.66 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.26 - 2.12 (s, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.39 - 1.21 (m, 15H), 1.14 - 0.98 (m, 1H), 0.93 (t, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 3H).



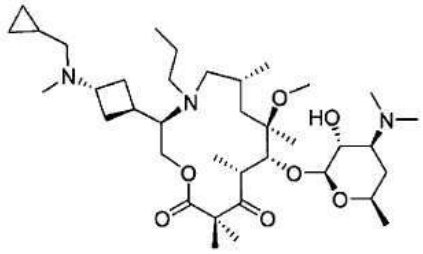
S4-2-I21-3-3

[1187]

[1188] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-((1r,3R)-3-(아이소부틸(메틸)아미노)사이클로부틸)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-3-3)(화합물 60).

[1189] S1-3-I21-3 및 아이소부티르알데하이드로부터 S4-2-I20-1-1의 방법에 따라서 제조하여 4.98mg의 표제 화합물을

폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.53 $[M + 3H]^{3+}$, 334.67 $[M + 2H]^{2+}$, 668.38 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.77 - 3.49 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.79 (s, 11H), 2.69 - 2.46 (m, 6H), 2.39 (t, 4H), 2.16 (s, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.58 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.22 (m, 11H), 1.03 (d, 6H), 0.98 - 0.89 (m, 3H), 0.86 (s, 2H).



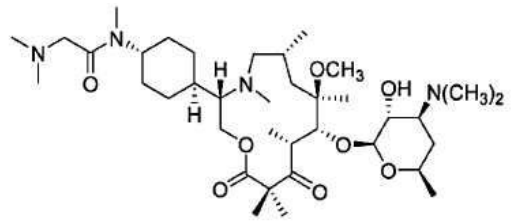
S4-2-I21-3-4

[1190]

[1191] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1r,3R)-3-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)사이클로부틸)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-4-프로필-1-옥사-4--아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S4-2-I21-3-4)(화합물 95).**

[1192] **S1-3-I21-3** 및 사이클로프로판카복스알데하이드로부터 **S4-2-I20-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 7.9mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 222.83 $[M + 3H]^{3+}$, 333.67 $[M + 2H]^{2+}$, 666.36 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.81 (s, 7H), 2.79 (s, 6H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (t, 3H), 2.37 - 2.13 (m, 3H), 2.02 (dt, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.57 - 1.44 (m, 3H), 1.36 - 1.24 (m, 12H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.86 (d, 3H), 0.80 - 0.67 (m, 2H), 0.41 (t, 2H).

[1193] 반응식 1에서 **I20** 대신 **I22**로 대체하여 **S4-2-I20-1**의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하여, **S4-2-I22-1**을 제공하였다. 다이메틸아민 대신 적절한 아민으로 대체하여 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 **S4-2-I22-1**을 추가로 제조하였다.

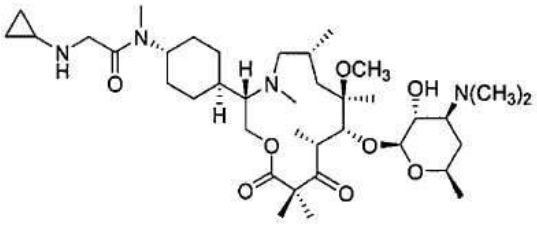


S4-3-I22-1-1

[1194]

[1195] **2-(다이메틸아미노)-N-((1S,4r)-4-((3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)사이클로헥실)-N-메틸아세트아마이드(S4-3-I22-1-1)(화합물 82).**

[1196] **S4-1-I22-1** 및 다이메틸아민으로부터 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 697.45 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.45 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.73 (dt, 1H), 3.40 (ddt, 3H), 3.13 - 2.94 (m, 5H), 2.88 (d, 4H), 2.77 (q, 13H), 2.44 - 2.12 (m, 3H), 2.07 - 1.70 (m, 8H), 1.58 - 1.45 (m, 6H), 1.44 - 1.21 (m, 16H), 1.12 - 0.89 (m, 4H).



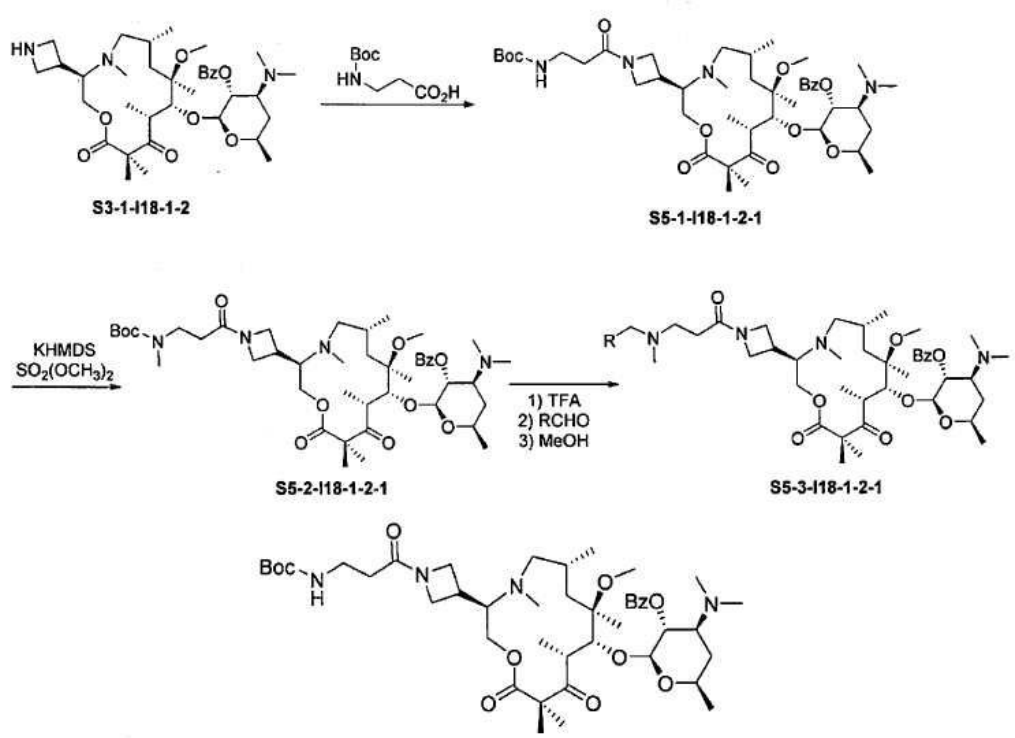
S4-3-I22-1-2

[1197]

[1198] **2-(사이클로프로필아미노)-N-((1S,4r)-4-((3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)사이클로헥실)-N-메틸아세트아마이드(S4-3-I22-1-2)(화합물 180).**

[1199] **S4-1-I22-1** 및 사이클로프로필아민으로부터 **S3-5-I5-1-2-1**의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 709.46 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.46 (d, 1H), 4.26 (dd, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.88 - 3.53 (m, 3H), 3.52 - 3.32 (m, 4H), 2.98 (d, 7H), 2.88 (d, 3H), 2.80 (s, 7H), 2.68 (d, 1H), 2.47 (dq, 1H), 2.26 (d, 2H), 2.08 - 1.62 (m, 9H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.20 (m, 14H), 1.15 - 0.96 (m, 3H), 0.74 - 0.58 (m, 3H).

[1200] **반응식 5.**



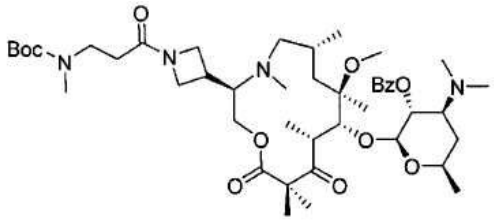
S3-1-I18-1-2 → S5-1-I18-1-2-1 → S5-2-I18-1-2-1 → S5-3-I18-1-2-1 → S5-1-I18-1-2-1

[1201]

[1202] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-9-일)옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S5-1-I18-1-2-1).**

[1203] 다이클로로메탄(3.48㎖) 중의 **S3-1-I18-1-2**(230㎎, 0.348㎜ol) 및 3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판산(65.8㎎, 0.348㎜ol)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.121㎖, 0.696㎜ol), 그 다음 HATU(132㎎, 0.348㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매 및 과량의 시약을 진공에서 제거하였다. 12g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 구배로 용리) 상에서 잔류물을 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(252㎎, 87%). MS (ESI+) *m/z*: 416.47 $[M + 2H]^{2+}$, 831.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (q, 2H), 5.27 - 5.08 (m, 1H), 5.02 (t, 1H), 4.59 (d,

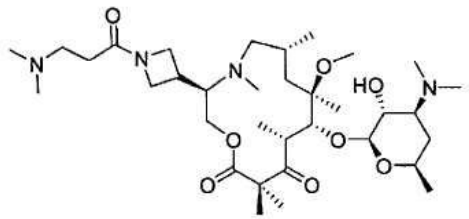
1H), 4.34 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 3.75 (m, 5H), 3.71 (q, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.28 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 4H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 8H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.81 (dd, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.52 - 1.35 (m, 15H), 1.35 - 1.15 (m, 8H), 1.15 - 0.94 (m, 4H), 0.84 (dd, 3H).



S5-2-I18-1-2-1

[1204]

[1205] ***tert*-부틸 (3-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)카바메이트(S5-2-I18-1-2-1).** S5-1-I18-1-2-1(252mg, 0.303mmol)을 1,2-다이메톡시에탄(3.03mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 드라이아이스/아세톤 욕조에서 -78℃까지 냉각시켰다. 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중의 1.0M 용액; 0.393mℓ, 0.393mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 다이메틸 설페이트(0.057mℓ, 0.606mmol)를 첨가하였다. 드라이아이스를 아세톤 욕조로부터 제거하고, 반응 혼합물을 -10℃까지 50분에 걸쳐서 서서히 가온시켰다. NH_4Cl(sat., aq. 용액)을 첨가함으로써 반응물을 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. EtOAc층을 물(2회) 및 염수(1회)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 12g의 실리카겔(0-12% MeOH-다이클로로메탄-0.5% NH_4OH 구배로의 용리) 상에서 정제시켜 표제 화합물(133 mg, 52%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 423.46 $[M + 2H]^{2+}$, 845.48 $[M + H]^{+}$.

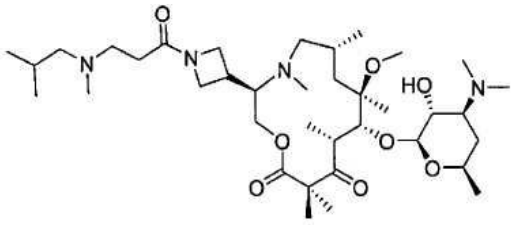


S5-3-I18-1-2-1-1

[1206]

[1207] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(3-(다이메틸아미노)프로판오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-1-1)(화합물 50).** 다이클로로메탄(0.6mℓ) 및 트라이플루오로아세트산(0.3mℓ) 중의 S5-2-I18-1-2-1(133mg, 0.29mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, sat. aq. $NaHCO_3$(2회)로 세척하고, 세척된 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 2차 아민(30mg, 0.0395mmol)을 다이클로로메탄(1mℓ)에 용해시키고, $Na(OAc)_3BH$(16.7mg, 0.079mmol), 그 다음 폼알데하이드(37wt% 수성 용액, 0.0265mℓ, 0.394mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 sat. aq $NaHCO_3$로 반응정지시키고, 다이클로로메탄(3회)으로 추출하였다. 합한 추출물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(1.5mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 45℃ 외부 온도까지 16시간 동안 가열시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 2-40% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다(1.67mg, 0.0026mmol, 6.47%). MS (ESI+) *m/z*: 219.30 $[M + 3H]^{3+}$, 328.40 $[M + 2H]^{2+}$, 655.36 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 1.5H), 4.26 - 4.02 (m, 4.5H), 3.97 (s, 0.5H), 3.83 (s, 0.5H), 3.72 (t, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.68 (s, 7H), 2.54 (q, 3H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.57 - 1.45 (m,

5H), 1.37 (d, 3H), 1.31 (t, 9H), 0.94 (s, 3H).

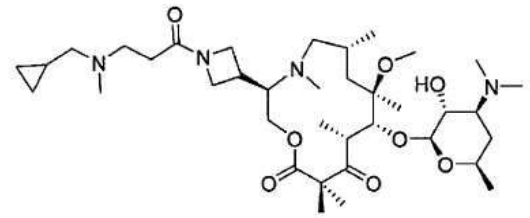


S5-3-I18-1-2-1-2

[1208]

[1209] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(3-(아이소부틸(메틸)아미노)프로판오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-1-2)(화합물 125).**

[1210] 아이소부티르알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 12.28mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 233.32 $[M + 3H]^{3+}$, 349.44 $[M + 2H]^{2+}$, 697.45 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 4H), 4.01 (t, 0.5H), 3.86 (t, 0.5H), 3.72 (ddd, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.21 (dt, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (d, 9H), 2.70 (d, 3H), 2.60 (q, 5H), 2.13 - 1.94 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 10H), 1.02 (d, 6H), 0.96 (d, 3H).



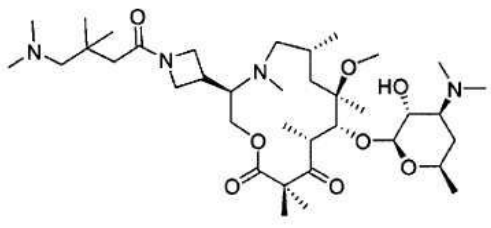
S5-3-I18-1-2-1-3

[1211]

[1212] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(3-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)프로판오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-1-2)(화합물 144).**

[1213] 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 12.29mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 232.65 $[M + 3H]^{3+}$, 348.41 $[M + 2H]^{2+}$, 695.35 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.5H), 4.48 (d,), 4.41 (t, 0.7H), 4.30 (q, 1.3H), 4.24 - 4.06 (m, 3.5H), 4.01 (t, 0.5H), 3.89 (t, 0.5H), 3.72 (ddt, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.38 (dt, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.99 (d, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 7H), 2.69 - 2.47 (m, 5H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 5H), 1.38 (d, Hz, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 9H), 1.14 (ddt, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.83 - 0.65 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H).

[1214] 3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판산 대신 적절한 카복실산으로 대체하고, 폼알데하이드 대신 적절한 알데하이드 또는 케톤으로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 하기 실시예를 제조하였다.

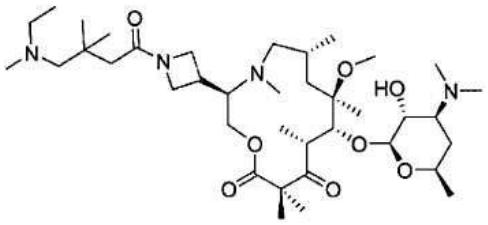


S5-3-I18-1-2-2-1

[1215]

[1216] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-(다이메틸아미노)-3,3-다이메틸부탄오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-2-1)(화합물 183).**

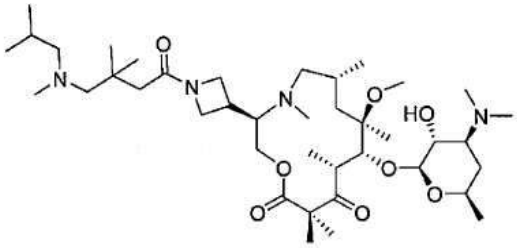
[1217] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-다이메틸부탄산 및 폼알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 11.05mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 233.35 $[M + 3H]^{3+}$, 349.44 $[M + 2H]^{2+}$, 697.42 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.55 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.36 (dt, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.11 (p, 4H), 3.98 (t, 0.5H), 3.85 (t, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1.5H), 3.35 (d, 0.5H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (d, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.37 (d, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 10H), 1.14 (d, 6H), 1.00 - 0.81 (m, 3H).



[1218] **S5-3-I18-1-2-2-2**

[1219] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(4-(에틸(메틸)아미노)-3,3-다이메틸부탄오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-2-2)(화합물 122).**

[1220] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-다이메틸부탄산 및 아세트알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 11.05mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 238.03 $[M + 3H]^{3+}$, 356.44 $[M + 2H]^{2+}$, 711.46 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.03 (m, 5H), 3.99 (s, 0.5H), 3.85 (s, 0.5H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.44 (d, 5H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.35 - 1.24 (m, 12H), 1.16 (d, 6H), 0.92 (d, 3H).

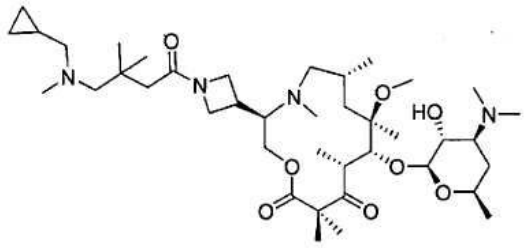


[1221] **S5-3-I18-1-2-2-3**

[1222] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(4-(아이소부틸(메틸)아미노)-3,3-다이메틸부탄오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-2-3)(화합물 167).**

[1223] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-다이메틸부탄산 및 아이소부티르알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 12.64mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 247.39 $[M + 3H]^{3+}$, 370.50 $[M + 2H]^{2+}$, 739.48 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 3.5H), 4.03 (s, 0.5H), 3.89 (s, 0.5H), 3.72 (dtt, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 2.5H), 3.37 (ddd, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (d, 2H), 2.81 (s, 10H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (d, 2H), 2.17 - 1.87 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 1.35

- 1.24 (m, 9H), 1.15 (s, 6H), 1.05 (d, 6H), 0.96 (d, 3H).

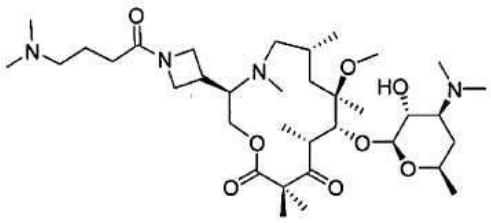


S5-3-I18-1-2-2-4

[1224]

[1225] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸부탄오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-2-4)(화합물 25).**

[1226] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3,3-다이메틸부탄산 및 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 13.38mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 246.71 $[M + 3H]^{3+}$, 369.47 $[M + 2H]^{2+}$, 737.41 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 3.5H), 4.05 (t, 0.5H), 3.92 (t, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.63 (s, 0.5H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.38 (ddd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 7H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (d, 2H), 2.03 (ddd, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 9H), 1.17 (d, 7H), 0.97 (d, 3H), 0.81 - 0.67 (m, 2H), 0.51 - 0.40 (m, 2H).

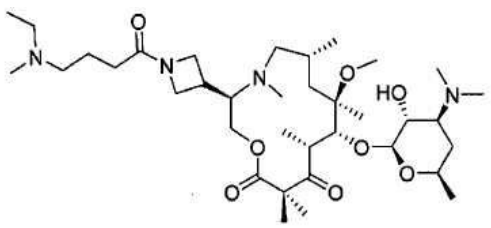


S5-3-I18-1-2-3-1

[1227]

[1228] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(4-(다이메틸아미노)부탄오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-3-1)(화합물 139).**

[1229] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄산 및 폼알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 3.61mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 223.94 $[M + 3H]^{3+}$, 335.35 $[M + 2H]^{2+}$, 669.42 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.52 (s, 2.4H), 4.49 (d, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1.5H), 4.23 - 4.01 (m, 4.5H), 3.96 (s, 0.5H), 3.82 (s, 0.5H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.15 - 2.91 (m, 7H), 2.78 (s, 12H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (q, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (q, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (dd, 9H), 0.94 (d, 3H).



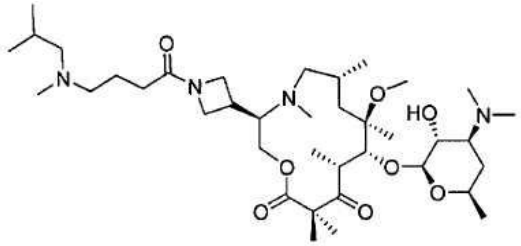
S5-3-I18-1-2-3-2

[1230]

[1231] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)**

옥시)-3-(1-(4-(에틸(메틸)아미노)부탄오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-3-2)(화합물 135).

[1232] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄산 및 아세트알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 9.565mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 228.64 $[M + 3H]^{3+}$, 342.38 $[M + 2H]^{2+}$, 683.37 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.55 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.31 (dt, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 4H), 4.00 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (ddt, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (d, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (dt, 2H), 2.07 - 1.74 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (q, 8.6 Hz, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 3H), 1.31 (dd, 12H), 0.93 (d, 3H).

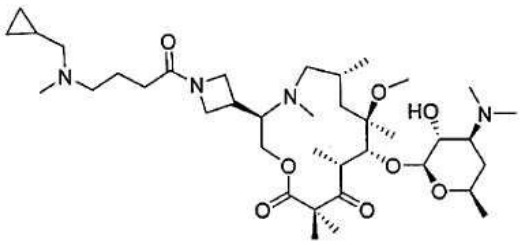


S5-3-I18-1-2-3-3

[1233]

[1234] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(4-(아이소부틸(메틸)아미노)부탄오일)아제티딘-3-일)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-3-3)(화합물 178).**

[1235] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄산 및 아이소부티르알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 12.22mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 237.98 $[M + 3H]^{3+}$, 356.41 $[M + 2H]^{2+}$, 711.35 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2.5H), 4.48 (d, 1H), 4.44 - 4.05 (m, 5H), 4.04 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.63 (s, 0.5H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.37 (ddd, 1H), 3.10 (t, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (d, 2H), 2.80 (d, 10H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 2.11 (dq, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.73 (d, 1H), 1.54 (s, 5H), 1.38 (d, 3H), 1.36 - 1.25 (m, 9H), 1.04 (d, 6H), 0.97 (d, 3H).

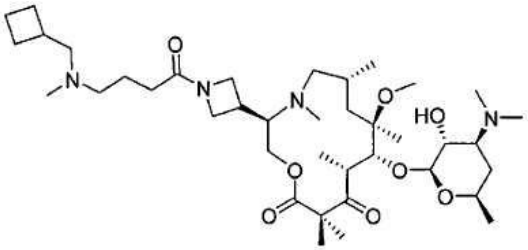


S5-3-I18-1-2-3-4

[1236]

[1237] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((사이클로프로필메틸)(메틸)아미노)부탄오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-3-4)(화합물 61).**

[1238] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄산 및 사이클로프로판카복스알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 13.35mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 237.32 $[M + 3H]^{3+}$, 355.40 $[M + 2H]^{2+}$, 709.41 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.53 (s, 2.5H), 4.49 (dd, 1H), 4.38 (t, 0.5H), 4.31 - 4.04 (m, 5H), 4.04 - 3.78 (m, 1H), 3.72 (ddt, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 3.02 (d, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (d, 3H), 2.80 (d, 7H), 2.71 - 2.46 (m, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.36 - 1.27 (m, 9H), 1.19 - 1.08 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.82 - 0.69 (m, 2H), 0.48 - 0.38 (m, 2H).



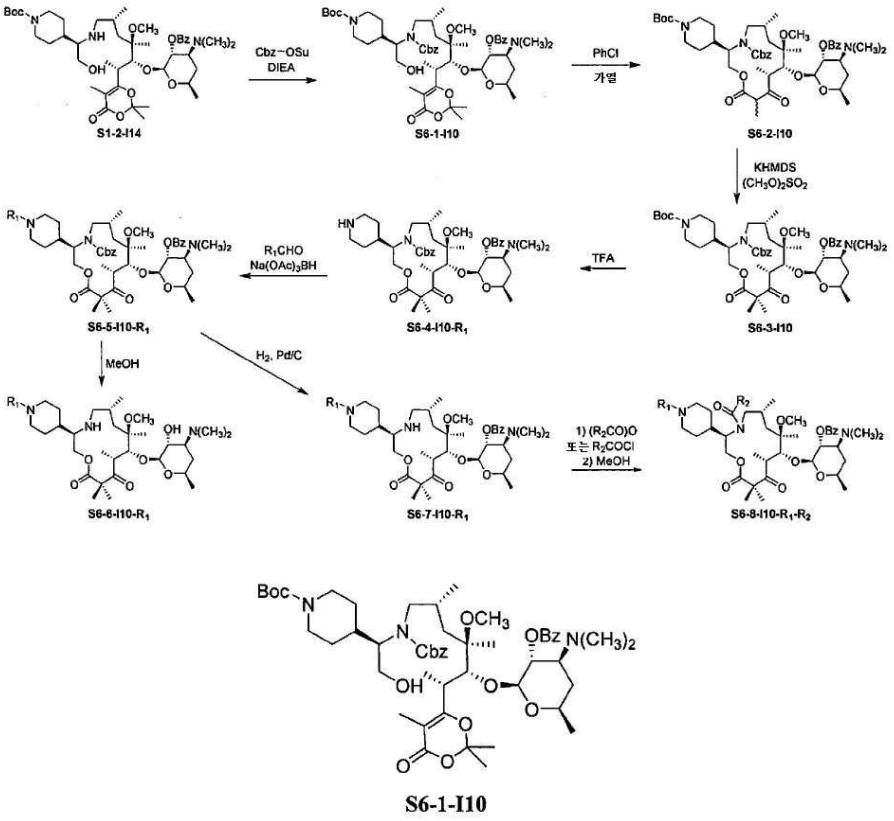
S5-3-I18-1-2-3-5

[1239]

[1240] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((사이클로부틸메틸)(메틸)아미노)부탄오일)아제티딘-3-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S5-3-I18-1-2-3-5)(화합물 156).**

[1241] 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄산 및 사이클로부탄카복스알데하이드로 대체하여 **S5-3-I18-1-2-1-1**의 방법에 따라서 제조하여 10.12mg의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 241.97 $[M + 3H]^{3+}$, 362.45 $[M + 2H]^{2+}$, 723.40 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.10 (dd, 4H), 3.97 (s, 0.5H), 3.86 - 3.77 (m, 0.5H), 3.71 (ddt, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.45 (dd, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.11 (d, 2.5H), 3.04 (t, 3.5H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (d, 7H), 2.75 (d, 4H), 2.55 (d, 3H), 2.31 (td, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 9H), 1.55 - 1.45 (m, 4H), 1.39 - 1.35 (m, 3H), 1.31 (dd, 9H), 0.94 (d, 3H).

[1242] **반응식 6.**



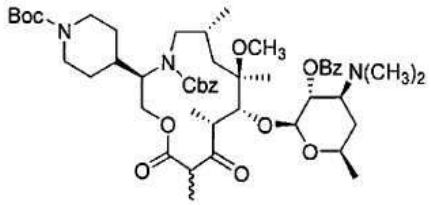
S6-1-I10

[1243]

[1244] ***tert*-부틸 4-((*R*)-1-(((2*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-4-메톡시-2,4-다이메틸-6-(2,2,5-트라이메틸-4-옥소-4H-1,3-다이옥신-6-일)헵틸)((벤질옥시)카보닐)아미노)-2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카복실레이트(S6-1-I10).**

[1245] 0℃에서 100㎖ 플라스에 다이클로로메탄(10㎖) 중의 **S1-2-I10**(1.741g, 2.12mmol, **I10**을 사용하여 반응식 1에 따라 제조됨)의 용액을 넣었다. 다이아이소프로필에틸아민(0.41㎖, 2.33㎖)을 첨가하고, 그 다음 *N*-(벤질옥시카보

닐옥시)석신이미드(553mg, 2.22mmol)를 첨가하고, 얼음 욕조를 1시간에 걸쳐서 rt까지 가온시키면서 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 rt에서 3.5시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 *N*-(벤질옥시카보닐옥시)석신이미드(100mg, 0.40mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 다이클로로메탄으로 희석시키고, satd aq $NaHCO_3$에 부었다. 수성상을 다이클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 0-15% MeOH-다이클로로메탄-0.5% NH_4OH로 용리시키는 80g의 실리카겔 상에서 정제시켜 표제 화합물(1.801g 백색 고체, 90%)을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 426.9 $[M + 2H]^{2+}$, 952.4 $[M + H]^+$.

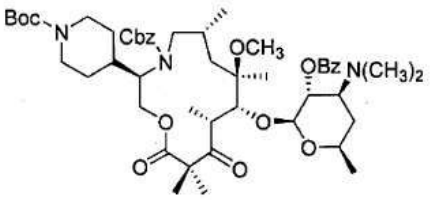


S6-2-I10

[1246]

[1247] **벤질 (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12-테트라메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-4-카복실레이트(S6-2-I10).**

[1248] 1ℓ 플라스크에 알코올 **S6-1-I10**(1.80g, 1.89mmol)을 첨가하였고, 이것을 톨루엔으로부터 2회 공비증발시키고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 클로로벤젠(600mℓ)에 용해시키고, 분위기를 질소로 퍼징하고, 용액을 진공 하에서 초음파처리에 의해서 탈기시켰다. 분위기를 퍼징하고, 질소로 2회 다시 충전시키고, 이어서 혼합물을 23시간 동안 약한 환류에서 가열시켰다(욕조 온도 148℃). 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 0-15% MeOH-다이클로로메탄-0.5% NH_4OH로 용리시키는 120g의 실리카겔 상에서 정제시켜 표제 화합물(486mg, 백색 고체, 29%)을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 894.0 $[M + H]^+$.

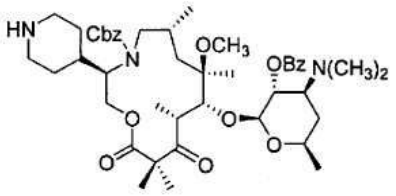


S6-3-I10

[1249]

[1250] **벤질 (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-4-카복실레이트(S6-3-I10)**

[1251] 25mℓ 플라스크 내에 DME(5.5mℓ) 중의 **S6-2-I10**(486mg, 0.54mmol)의 용액을 넣었고, 이것을 드라이아이스-아세톤 욕조에서 -58℃에서 냉각시켰다. KHMDS 용액(0.71mℓ, THF 중의 1.0M, 0.71mmol)을 적가하고, 혼합물을 -58℃에서 30분 동안 교반하였다. 다이메틸 설페이트(102μmol, 1.08mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 교반하고, -10℃까지 가온시키고, -10 내지 -15℃에서 1시간 동안 유지시켰다. 트라이에틸아민(224μℓ, 1.62mmol)을 첨가하고, 플라스크를 욕조에서 제거하고, rt에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, satd aq $NaHCO_3$에 부었다. 수성상을 다이클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 0-8% MeOH-다이클로로메탄-0.5% NH_4OH로 용리시키는 20g의 실리카겔 상에서 잔류물을 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다(402mg, 백색 고체, 82%). MS (ESI+) *m/z*: 908.1 $[M + H]^+$.

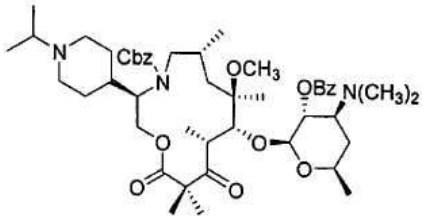


S6-4-I10-1

[1252]

[1253] **벤질 (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-3-(피페리딘-4-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-4-카복실레이트(S6-2-I10-1).**

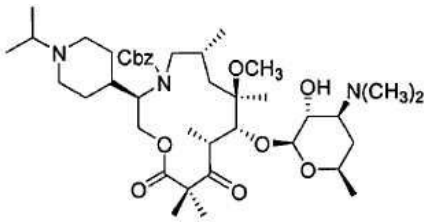
[1254] 20㎖ 바이알에 다이클로로메탄(1.33㎖)의 **S6-3-I10**의 용액을 첨가하고, TFA(0.33㎖)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, satd aq $NaHCO_3$에 붓고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 이어서 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(1.33㎖)에 용해시키고, TFA(0.33㎖)를 첨가하고, 이어서 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, satd aq $NaHCO_3$에 붓고, 수성상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 이어서 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물(357㎎, 백색 고체)을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 404.7 $[M + 2H]^{2+}$, 808.0 $[M + H]^{+}$.



S6-5-I10-1

[1255]

[1256] **벤질 (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-4-카복실레이트(S6-5-I10-1).** 20㎖ 바이알에 다이클로로메탄(1.7㎖) 중의 **S6-4-I10**(357㎎, 0.44㎛mol)의 용액을 첨가하고, 이것을 rt에서 교반하였다. 아세톤(161㎕, 2.2mmol), 아세트산(25㎕, 0.44mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(186㎎, 0.882mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 rt에서 23시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, satd aq $NaHCO_3$에 붓고, 수성상을 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제 화합물을 제공하였다(296㎎, 백색 고체). MS (ESI+) *m/z*: 425.8 $[M + 2H]^{2+}$, 850.0 $[M + H]^{+}$.

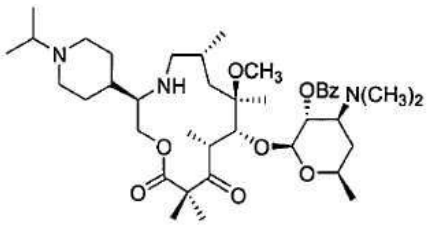


S6-6-I10-1

[1257]

[1258] **벤질 (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-4-카복실레**이트(S6-6-I10-1)(화합물 118). 5㎖ 플라스크에 0.5㎖의 MeOH 중의 **S6-5-I10-1**(24㎎, 28㎛mol)의 용액을 첨가하고, 이것을 65℃에서 6시간 동안 가열시키고, 이어서 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(Atlantis T3 칼럼, 5-50% MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 13.4㎎의 표제 화합물을 폼에이트

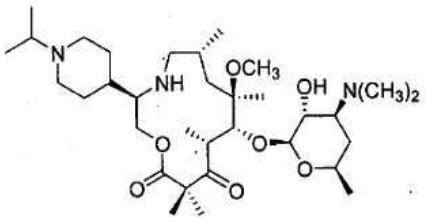
염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 373.8 $[M + 2H]^{2+}$, 746.3 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) 회전이성질체, 총괄하여 보고됨 δ 7.48 - 7.22 (m, 5H), 5.19 (q, 2H), 4.61 - 4.39 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.69 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 5H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 4H), 1.69 (d, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.46 (d, 1H), 1.42 (s, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 11H), 1.16 (d, 3H), 1.13 (d, 5H), 0.98 (d, 1.5H), 0.92 (br s, 1.5H).



[1259] **S6-7-I10-1**

[1260] **(2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-9-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 벤조에이트(S6-7-I10-1).**

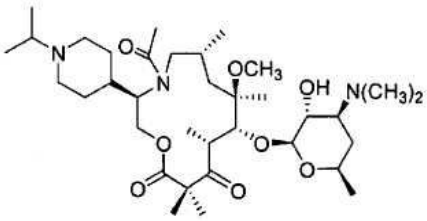
[1261] 20㎖ 플라스크에 MeOH 중의 **S6-5-I10-1**(296mg, 0.348mmol)의 용액을 첨가하고, aq HCl(3.0 M, 0.23㎖, 0.696mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 진공 하에서 건조시키고, 이어서 MeOH(1.5㎖)에 용해시켰다. 생성된 용액을 진공 하에서 탈기시키고, 질소로 다시 충전시켰다. Pd/C(5% Pd, 74mg, 0.35mmol)를 첨가하고, 플라스크를 수소로 5회 퍼징하고, 이어서 정적 수소 하에서 rt에서 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 Celite® 플러그로 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 0-20% MeOH-다이클로로메탄-30% aq NH_4OH 0.5%로 용리시키는 12g의 실리카겔 상에서 정제시켜, 164mg의 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 239.5 $[M + 3H]^{3+}$, 358.7 $[M + 2H]^{2+}$, 716.1 $[M + H]^{+}$.



[1262] **S6-8-I10-1-1**

[1263] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S6-3-I10-1-2)(화합물 7).**

[1264] **S6-6-I10-1**의 방법에 따라서 **S6-7-I10-1**로부터 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 204.5 $[M + 3H]^{3+}$, 306.9 $[M + 2H]^{2+}$, 612.4 $[M + H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 5H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (d, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 5H), 1.33 (d, 6H), 1.32 (s, 4H), 1.30 (s, 1H), 0.99 (d, 3H).



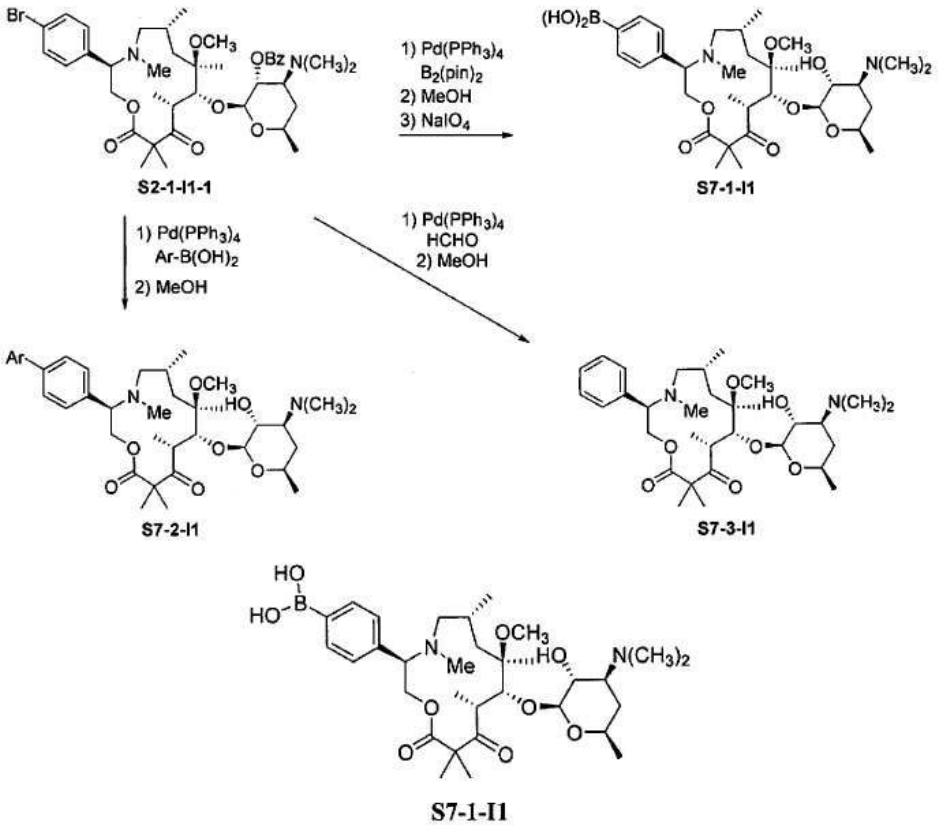
S6-8-I10-1-2

[1265]

[1266] **(3R,6R,8R,9R,10R)-4-아세틸-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-8-메톡시-6,8,10,12,12-펜타메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온(S6-8-I10-1-2)(화합물 174).**

[1267] 5㎖ 플라스크에 다이클로로메탄(0.2㎖) 중의 **S6-7-I10-1**(40㎎, 0.056㎜ol)의 용액을 첨가하고, 다이아이소프로필에틸아민(0.019㎖, 0.111㎜ol)을 첨가하고, 그 다음 아세트산 무수물(0.010㎖, 0.111㎜ol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨에 부었다. 수성상을 다이클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 0-20% MeOH-다이클로로메탄-30% aq NH_4OH 0.5%로 용리시키는 4g의 실리카겔 상에서 잔류물을 정제시켜 중간체 아세트아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(34㎎, 81%). MS (ESI+) *m/z*: 379.8 $[M + 2H]^{2+}$, 758.1 $[M + H]^{+}$. **S6-6-I10-1**에 기재된 바와 같이 벤조에이트를 제거하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 328.0 $[M + 2H]^{2+}$, 654.4 $[M + H]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) 회전이성질체, 총괄하여 보고됨 δ 8.55 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 3.91 (m, 3H), 3.87 (t, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.22 (s, 1H), 3.00- 2.81 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.70 (d, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 5H), 1.81 (d, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.50 (q, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 16H), 1.24 (d, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 1H), 1.04 (d, 1H), 0.99 (d, 2H).

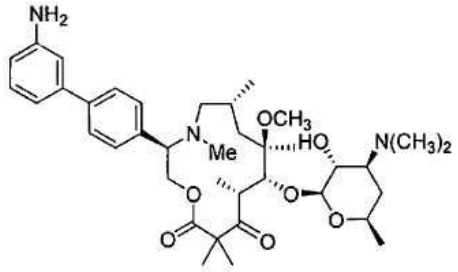
[1268] **반응식 7.**



[1269]

[1270] **(4-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)페닐)보론산(S7-1-I1)(화합물 133).**

[1271] **S2-1-I1-1**(27㎎, 0.036㎜ol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(B_2pin_2)(13.6㎎, 0.054㎜ol)을 DMSO(0.5㎖)에 용해시켰다. $Pd(PPh_3)_4$(7.6㎎, 0.006㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, rt에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열시켰다. 이어서 그것을 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(10㎖)를 첨가하였다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. MS (ESI+) *m/z*: 404.3 $[M + 2H]^{2+}$, 807.5 $[M + H]^+$. 조물질(25㎎, 0.031㎜ol)을 MeOH(0.5㎖)에 용해시키고, LC/MS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(16시간) 60℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 시린지 필터로 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 THF/H_2O(0.8 ㎖/0.2㎖)에 용해시키고, $NaIO_4$(22.6㎎, 0.11㎜ol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 20분 동안 교반하였다. HCl(1M, 0.11㎖, 0.11㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 8.42㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 207.5 $[M + 3H]^{3+}$, 310.7 $[M + 2H]^{2+}$, 620.4 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.36 (s, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 1.96 (dt, 1H), 1.48 (d, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 - 1.26 (m, 10H), 1.10 - 0.79 (m, 4H).

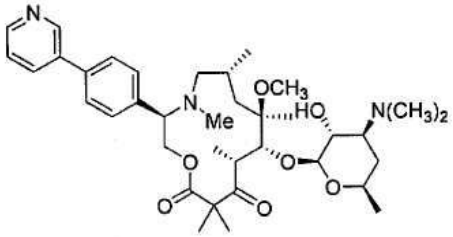


S7-2-I1-1

[1272]

[1273] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(3'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S7-2-I1-1)(화합물 93).**

[1274] **S2-1-I1-1**(25㎎, 0.033㎜ol) 및 (3-아미노페닐)보론산(7.5㎎, 0.049㎜ol)을 톨루엔(0.66㎖) 및 $NaCO_3$ 용액(2M, 0.33㎖) 중에 현탁시켰다. $Pd(PPh_3)_4$(7.6㎎, 0.006㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, rt에서 10분 동안 교반하였고, 이어서 80℃에서 16시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(10㎖)를 첨가하였다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 4g의 실리카겔(0-10% MeOH-다이클로로메탄 + 30% aq NH_4OH 0.5%로의 용리) 상에서 정제시켜 백색 고체(20㎎, 79%)를 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 258.1 $[M + 3H]^{3+}$, 386.7 $[M + 2H]^{2+}$, 772.4 $[M + H]^+$. 물질(20 ㎎, 0.026 ㎜ol)을 MeOH(0.5㎖)에 용해시키고, LC/MS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(16시간) 60℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 시린지 필터로 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 6.77㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 233.5 $[M + 3H]^{3+}$, 334.7 $[M + 2H]^{2+}$, 668.4 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.56 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (dt, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.49 (s, 5H), 2.34 (s, 2H), 2.15 (d, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (dd, 10H), 0.87 - 0.80 (m, 2H).

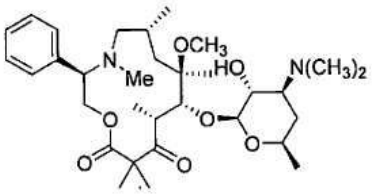


S7-2-I1-2

[1275]

[1276] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(4-(피리딘-3-일)페닐)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S7-2-I1-2)(화합물 189).**

[1277] 피리딘-3-일보론산으로 대체하여 **S7-2-I1-1**의 방법에 따라서 제조하여 2.47㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 218.8 $[M + 3H]^{3+}$, 327.7 $[M + 2H]^{2+}$, 654.4 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (d, 1H), 8.54 (d, 2H), 8.13 (dt, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.69 (dt, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.32 (h, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.67 (s, 5H), 2.37 (s, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (dt, 8H), 0.87 (s, 3H).

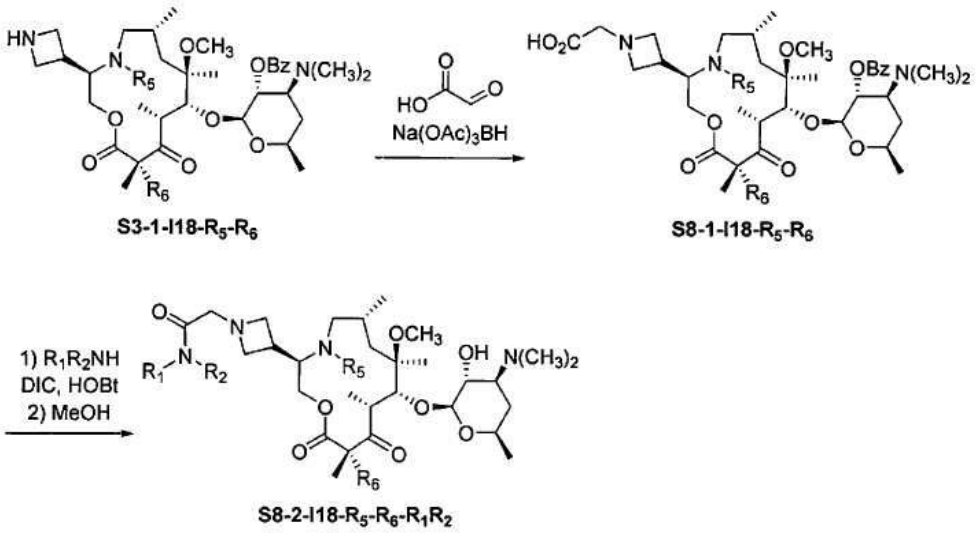


S7-3-I1

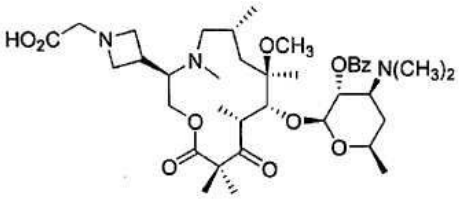
[1278]

[1279] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-페닐-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S7-3-I1)(화합물 42). S2-1-I1-1**(25㎎, 0.033㎜ol), Cs_2CO_3(32㎎, 0.099㎜ol) 및 HCHO(H_2O 중의 48%, 3㎕, 0.049㎜ol)를 DMSO(0.5㎖)에 용해시켰다. $Pd(PPh_3)_4$(7.6㎎, 0.006㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, rt에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열시키고, 그 지점에 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$(10㎖)를 첨가하였다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 4g의 실리카겔(0-10% MeOH- 다이클로로메탄 + 30% aq NH_4OH 0.5%로의 용리) 상에서 정제시켜 백색 고체(20㎎, 79%)를 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 341.2 $[M + 2H]^{2+}$, 681.4 $[M + H]^{+}$. 물질(20 ㎎, 0.026 ㎜ol)을 MeOH(0.5㎖)에 용해시키고, LC/MS가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(16시간) 반응 혼합물을 60℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 메탄올을 사용하여 시린지 필터로 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 6.07㎎의 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 233.5 $[M + 3H]^{3+}$, 334.7 $[M + 2H]^{2+}$, 668.4 $[M + H]^{+}$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.56 (s, 1H), 7.72 - 7.12 (m, 5H), 4.49 (t, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.24 (m, 2H), 3.14 - 2.82 (m, 4H), 2.59 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 1.98 (m, 2H), 1.89 (t, 2H), 1.50 - 1.16 (m, 14H), 0.84 (d, 3H).

[1280] 반응식 8.



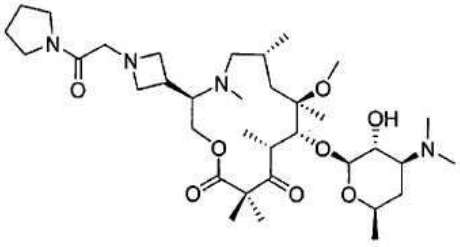
[1281]



[1282]

[1283] **2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(벤조일옥시)-4-(다이메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)아세트산 (S8-18-I1-1-2).**

[1284] S3-1-I18-1-2(152㎎, 0.23㎜ol) 및 글리옥실산 일수화물(63.5㎎, 0.690㎜ol)을 다이클로로메탄(3㎖)에 용해시키고, $Na(OAc)_3BH$(146㎎, 0.690㎜ol) 및 아세트산(0.0394㎖, 0.690㎜ol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, pH 7 내지 8가 달성될 때까지 $NaHCO_3$(sat, aq)를 서서히 첨가하여 반응 혼합물을 반응정지시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(4회)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 표제 화합물(155.8㎎, 94%)을 백색 고체로서 제공하였다. 조 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

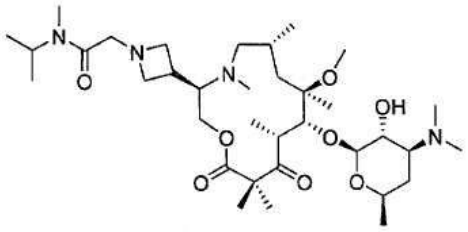


[1285]

[1286] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-3-(1-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아제티딘-3-일)-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-11,13-다이온 (S8-2-I18-1-2-1)(화합물 45).**

[1287] 조물질 S8-1-I18-1-2(37㎎, 0.0515㎜ol)를 무수 EtOAc(0.6㎖) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(17.9㎕, 0.103㎜ol)에 용해시켰다. 피롤리딘(5.06㎕, 0.0618㎜ol)을 첨가하고, 그 다음 프로필포스폰산 무수물(60㎕; EtOAc 중의 50% w/w 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 40℃에서 약 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(sat., aq.)로 반응정지시키고, EtOAc(1㎖×3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건

조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 MeOH(1mℓ)에 용해시키고, 반응 혼합물을 40℃까지 약 21시간 동안 가열시켰다 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 0.1% 수성 폼산(0.2mℓ) 및 MeCN(0.3mℓ)에 용해시키고, HPLC(MeCN-물-0.1% HCO_2H)로 정제시켜 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 667.35 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (s, 2H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.33 - 3.97 (m, 3H), 3.94 - 3.56 (m, 6H), 3.56 - 3.35 (m, 8H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.11 - 2.86 (m, 6H), 2.82 - 2.68 (m, 9H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.88 (p, 2H), 1.49 (d, 5H), 1.42 - 1.28 (m, 12H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 1.07 - 0.85 (m, 3H).

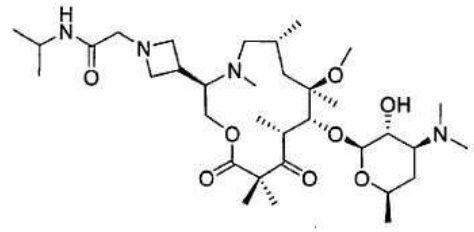


S8-2-I18-1-2-2

[1288]

[1289] **2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)-N-아이소프로필-N-메틸아세트아마이드(S8-2-I18-1-2-2)(화합물 192).**

[1290] **S8-2-I18-1-2-1** 및 N-메틸아이소프로필아민의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 669.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.49 (s, 2H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.85 (m, 5H), 3.82 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 4H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.87 - 2.74 (m, 10H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.01 (d, 2H), 1.69 (t, 1H), 1.49 (d, 4H), 1.43 - 1.17 (m, 16H), 1.16 - 1.06 (m, 4H), 1.04 - 0.89 (m, 3H).

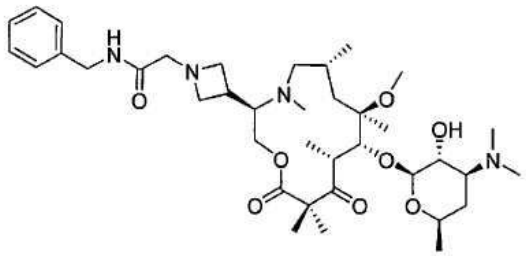


S8-2-I18-1-2-3

[1291]

[1292] **2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)-N-아이소프로필아세트아마이드(S8-2-I18-1-2-3)(화합물 36).**

[1293] **S8-2-I18-1-2-1** 및 아이소프로필아민의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 655.40 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.47 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.11 (dd, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 5H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (d, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 9H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.73 (d, 1H), 1.49 (d, 5H), 1.40 (d, 4H), 1.33 (q, 8H), 1.28 - 1.19 (m, 3H), 1.14 (dd, 6H), 1.03 (d, 2H), 0.93 (d, 1H).



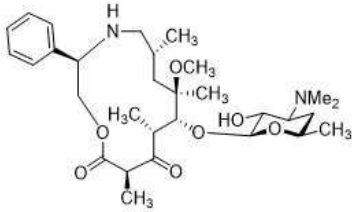
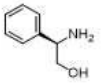
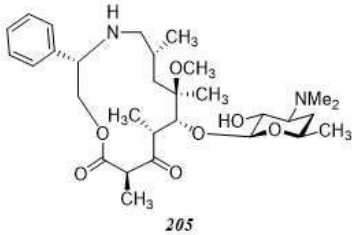
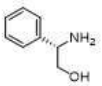
S8-2-I18-1-2-4

[1294]

[1295] ***N*-벤질-2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-8-메톡시-4,6,8,10,12,12-헥사메틸-11,13-다이옥소-1-옥사-4-아자사이클로트라이데칸-3-일)아제티딘-1-일)아세트아마이드(S8-2-I18-1-2-4)(화합물 20).**

[1296] S8-2-I18-1-2-1 및 벤질아민의 방법에 따라서 제조하여 표제 화합물을 폼에이트염으로서 제공하였다. MS (ESI+) *m/z*: 703.41 $[M + H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.53 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 5H), 4.62 - 4.42 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 4H), 3.49 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.86 (m, 5H), 2.81 - 2.66 (m, 8H), 1.98 (d, 2H), 1.48 (d, 5H), 1.42 - 1.18 (m, 15H), 1.09 - 0.86 (m, 4H).

[1297] 반응식 1에서 S1-5-I1-1의 제조에 대해서 기재된 것과 유사한 합성 절차를 사용하여 제시된 아미노 알코올을 사용하여 하기 화합물을 제조하였다. 합성은 상기에 기재된 바와 같은 벤조일기의 검출에 의해서 완결되었다.

화합물	아미노 알코올	특징규명
 *204*		^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.48 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 4.75 (ddd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (ddd, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.48 (ddt, 2H), 3.40 (ddd, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.81 (s, 5H), 2.37 (t, 1H), 2.03 (ddd, 1H), 1.86 (ddp, 1H), 1.70 (d, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (dd, 5H), 1.28 (s, 2H), 0.97 (d, 3H).
 *205*		^{1}H NMR (600 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.40 (s, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 5H), 4.61 (td, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.61 (dq, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.42 (ddd, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 5H), 2.69 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.83 (dd, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.31 – 1.27 (m, 5H), 0.98 – 0.91 (m, 3H).

[1298]

[1299] **생물학적 활성**

[1300] 미국 특허 공개 제2017/0305953호에 공개된 것과 유사한 시험 절차를 사용하여 본 명세서에 기재된 마크롤라이드에 대한 최소 저해 농도(MIC)를 하기 균주에 대해서 결정하였다.

에스. 아우레우스	MP-12
이. 콜라이	MP-4
케이. 뉴모니아에	MP-546
케이. 뉴모니아에	MP-648
피. 애루기노사	MP-3
에이. 바우만니이(A. baumannii)	MP-15

[1301]

[1302] 몇몇 예시적인 마크롤라이드는 다제내성 균주를 포함하는 이러한 그램 음성 균주에 대해서 강력한 활성을 나타내었다. 브로쓰 희석 MIC 결정을 위한 CLSI 표준 절차를 사용하였다. MIC 데이터를 4㎎/ℓ 이하의 값의 경우 "+++", 4㎎/ℓ 초과 내지 32㎎/ℓ 이하의 값의 경우 "++" 및 32 ㎎/ℓ 초과의 값의 경우 "+"로 나타낸다. "--"는 그 화합물이 특정 균주에 대해서 시험되지 않았음을 나타낸다. 데이터를 표 B에 제공한다.

[1303] [표 B]

화합물 #	에스. 아우레우스 MP-12	이. 콜라이 MP-4	케이. 뉴모니아에 MP-546	케이. 뉴모니아에 MP-648	피 애루기노사 MP-3	에이. 바우만니이 MP-15
1	+	+	+	--	+	+
2	+	++	+	--	+	+
4	+	+	+	--	+	+
5	+	+++	++	--	+	+
6	+	++	++	--	+	+
7	++	+++	+++	--	+	+
8	+	+++	++	--	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	++	+++	++	--	+	++
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	--	+	+
13	++	++	++	--	+	+
14	+	+++	+	--	+	+
15	++	+++	++	--	+	+
16	++	+++	++	++	+	+
17	++	+++	+++	--	+	++
18	+	+++	++	++	+	+
19	+	+	+	--	+	+
20	++	+++	++	--	+	+
21	+	+	+	--	+	+
22	++	++	+	+	+	+
23	+	++	++	--	+	+
24	++	+++	+++	+++	+	+
25	++	+++	+++	++	+	+
26	+	++	+	--	+	+
27	+	+	+	--	+	+
28	++	+++	+++	--	+	+
29	+	+++	++	--	+	+
30	++	+++	+++	+++	+	+
31	+	+++	+++	++	+	+
32	+	+++	++	++	+	+
33	+	++	+	--	+	+
34	+	++	+	--	+	+
35	+	+++	++	--	+	+
36	+	++	++	--	+	+
37	++	+++	+++	++	+	+
38	++	+++	++	--	+	+
39	++	++	++	--	+	+

[1304]

[1305]

화합물 #	에스. 아우레우스 MP-12	이. 콜라이 MP-4	케이. 뉴모니아에 MP-546	케이. 뉴모니아에 MP-648	피 애루기노사 MP-3	에이. 바우만니이 MP-15
40	++	+++	+++	--	+	+
41	++	+++	+++	++	+	+
42	+	++	+	--	+	+
43	++	+++	+++	--	+	+
44	+	++	+	--	+	+
45	++	+++	++	--	+	+
46	+	+++	++	--	+	+
47	+	++	+	--	+	+
48	++	+++	+++	--	+	+
49	++	+++	+++	++	+	+
50	++	++	++	++	+	+
51	++	+++	+++	++	+	++
52	+	+++	++	--	+	+
53	++	+++	+++	--	+	+
55	++	++	++	+	+	+
56	+	+	+	--	+	+
57	++	+++	++	--	+	+
60	++	+++	++	++	+	+
61	+	++	++	+	+	+
62	++	+++	++	--	+	+
63	++	+++	+++	--	+	+
64	++	+++	+++	--	+	+
65	+	++	+	--	+	+
66	+	+++	++	--	+	+
67	+	+++	++	--	+	+
68	++	+++	++	--	+	+
69	++	+++	+++	++	+	+
70	++	+++	++	--	+	+
71	++	+++	+++	+++	+	+
73	++	+++	+++	--	+	++
74	+	+++	++	--	+	+
76	++	+++	+++	--	+	+
77	+	++	++	--	+	+
79	+++	+++	++	--	+	+
80	++	+++	++	--	+	+
81	+	+++	++	--	+	+
82	+	+	+	--	+	+
85	+	+++	++	--	+	+
86	++	+++	+++	++	+	+
87	+++	+++	++	--	+	+
88	+	+	+	--	+	+

[1306]

화합물 #	에스. 아우레우스 MP-12	이. 콜라이 MP-4	케이. 뉴모니아에 MP-546	케이. 뉴모니아에 MP-648	피 애루기노사 MP-3	에이. 바우만니이 MP-15
89	+	++	+	--	+	+
90	+	++	++	--	+	+
91	+	+++	++	--	+	+
92	++	++	+	--	+	+
93	++	++	+	--	+	+
94	++	+++	+++	++	+	+
95	++	+++	+++	++	+	+
96	+	++	+	--	+	+
98	++	+++	++	--	+	+
99	+	+++	+++	--	+	+
100	+	++	++	--	+	+
101	++	+++	+++	--	+	++
102	+	+	+	--	+	+
103	++	+++	+++	++	+	++
104	++	+++	++	--	+	+
105	+	++	+	--	+	+
106	+	+	+	--	+	+
107	+	++	++	--	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	+	+++	+++	--	+	+
110	++	+++	+++	--	+	+
111	++	++	++	++	+	+
112	++	+++	+++	--	+	++
113	+	++	+	--	+	+
114	++	+++	+++	++	+	+
115	++	+++	++	++	+	+
116	++	+++	+++	--	+	+
117	+	++	++	--	+	+
118	+	+	+	--	+	+
119	++	+++	++	++	+	+
120	+	++	++	+	+	+
121	++	+++	+++	--	+	+
122	++	+++	++	++	+	+
123	++	+++	++	--	+	+
124	++	+++	+++	++	+	+
125	+	+++	++	++	+	+
126	++	+++	++	++	+	+
127	++	+++	++	++	+	+
128	+	+++	++	++	+	+
129	+	+++	++	--	+	+
130	+	++	+	--	+	+

[1307]

화합물 #	에스. 아우레우스 MP-12	이. 콜라이 MP-4	케이. 뉴모니아에 MP-546	케이. 뉴모니아에 MP-648	피 애루기노사 MP-3	에이. 바우만니이 MP-15
131	++	+++	+++	+++	+	++
132	++	++	++	+	+	+
133	+	++	+	--	+	+
134	+	+++	++	--	+	+
135	+	++	+	++	+	+
136	+	++	+	+	+	+
137	+	++	++	--	+	+
138	++	+++	+++	++	+	+
139	+	++	+	+	+	+
140	+	++	+	--	+	+
142	++	++	++	--	+	+
143	+	+++	+++	+++	+	+
144	+	+++	++	+	+	+
145	+	+++	++	++	+	+
146	+	++	+	+	+	+
147	+	++	++	--	+	+
148	+	+++	++	--	+	+
149	+	+++	++	--	+	+
151	+	+++	+++	+++	+	+
154	++	+++	++	--	+	+
155	++	+++	+++	--	+	++
156	+	+++	++	++	+	+
157	+	++	++	--	+	+
158	++	+++	+++	+++	+	+
159	+	++	+	--	+	+
162	+	++	++	--	+	++
164	++	+++	+++	++	+	+
165	+	+++	++	++	+	+
166	+	+++	+++	--	+	+
167	++	+++	++	--	+	+
168	++	+++	++	+	+	+
169	++	+++	++	--	+	+
170	++	++	++	--	+	+
171	+	++	++	--	+	+
172	++	+++	+++	+++	+	+
173	+	++	+	--	+	+
174	+	+	+	--	+	+
175	++	+++	+++	--	+	+
176	++	++	++	+	+	+
177	++	++	++	+	+	+
178	+	+++	++	++	+	+

화합물 #	에스. 아우레우스 MP-12	이. 콜라이 MP-4	케이. 뉴모니아에 MP-546	케이. 뉴모니아에 MP-648	피 애루기노사 MP-3	에이. 바우만니이 MP-15
179	++	+++	++	--	+	+
180	+	++	+	--	+	+
181	++	++	+	+	+	+
182	+	+++	+++	--	+	+
183	++	+++	++	++	+	+
184	++	+++	+++	--	+	+
186	+	+++	++	--	+	+
187	+	+++	+++	++	+	+
188	+	+	+	--	+	+
189	+	++	+	--	+	+
190	+	++	++	--	+	+
191	+	++	+	--	+	+
192	++	+++	++	--	+	+
193	+	+++	++	--	+	+
194	++	+++	+++	++	+	+
195	++	+++	--	++	+	+
196	+	++	--	+	+	+
197	+	++	--	+	+	+
198	+	+	--	+	+	+
199	++	+++	+++	--	+	+
200	++	++	--	+	+	+
201	+	++	--	+	+	+
202	+	++	--	+	+	+
203	+	++	--	+	+	+
204	+	+	+		+	+
205	+	+	+		+	+

[1308]

[1309] **등가물 및 범주**

[1310] 청구범위에서, 단수 표현은 반대로 제시되지 않거나 그 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에서 " 또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 반대로 제시되거나 그 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이것에 사용되거나, 이것과 달리 관련되는 경우 충족하는 것으로 간주된다. 본 발명은 그 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이것에 사용되거나, 이것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 발명은 그 군 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이것에 사용되거나, 이것과 달리 관련되는 실시형태를 포함한다.

[1311] 추가로, 본 발명은 열거된 청구범위 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명 용어가 또 다른 청구범위에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구범위에 종속된 임의의 청구범위는 동일한 기본 청구범위에 종속된 임의의 다른 청구범위에서 발견된 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, Markush 군 형식으로 요소가 목록으로 표시되는 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)가 그 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양상이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 실시형태 또는 본 발명의 특정 양상은 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 간략화의 목적을 위해서, 이러한 실시형태는 본 명세서에 구체적으로 언급되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방되도록 의도되며, 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것이 주목된다. 범위가 제공되면, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 표시되거나 문맥 및 당업자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로 표현되는 값은 본 발명의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위범위를 그 문맥이 달리 명확하게 제시하지 않는 한 그 범위의 하한 값의 단위의 10 분의 1까지 가정할 수 있다.

[1312] 본 출원은 다양한 등록 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사 및 다른 간행물을 지칭하며, 이들 모두는 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 포함된 참고 문헌 중 임의의 것과 본 명세서에 사이에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 청구범위의 임의의 하나 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시형태는 당업자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 이러한 배제가 명시적으로 본 명세서에 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 관계없이 어떠한 이유로든 임의의 청구범위로부터 배제될 수 있다.

[1313] 당업자는 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 특정 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인

할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 범주는 상기 설명에 제한되는 것이 아니라 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 당업자는 이러한 설명에 대한 다양한 변경 및 변화가 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.