(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150524
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/02 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/021 (2013.01)
A61K 38/07 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032715(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년12월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7020384
원출원일자(국제) 2018년12월14일
심사청구일자 2021년12월10일
(85) 번역문제출일자 2024년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/065755
(87) 국제공개번호 WO 2019/118878
국제공개일자 2019년06월20일
(30) 우선권주장
62/599,175 2017년12월15일 미국(US)

(71) 출원인
스텔스 바이오테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02494 니드햄 하일랜드 애비뉴 123 스위트 201
(72) 발명자
첸, 구오추
미국 02420 메사추세츠 렉싱턴 마리암 스트리트 14
밤베르거, 마크, 제이.
미국 06073 코네티컷 사우스 글래스턴베리 올드 팜스 로드 257
스머크스테, 인네세
미국 02493 메사추세츠 웨스턴 코넌트 로드 427에이
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 54 항

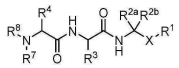
(54) 발명의 명칭 **미토콘드리아-표적화 펩티드**

(57) 요 약

허혈-재관류 손상(예를 들어, 심장 허혈-재관류 손상) 또는 심근경색증의 치료 및 예방에 유용한 비천연 펩티드가 기재된다.

대 표 도

도 1



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤젠	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"D-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤젠	H	H	H	B
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤젠	Me	H	H	
D-Arg	DMT	"N6,N6-DiMe-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤젠	H	H	H	
D-Arg	DMT	"D-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	2',3',4',5',6'-펜타플루오로벤젠	H	H	H	

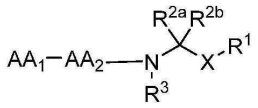
(52) CPC특허분류
A61P 9/10 (2018.01)
C07K 5/1016 (2013.01)

명 세 서

청구범위

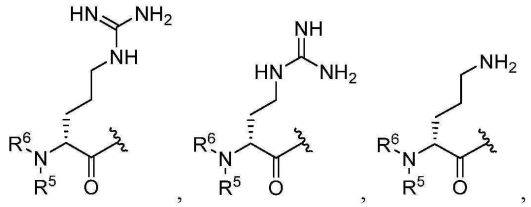
청구항 1

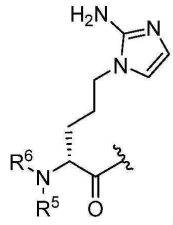
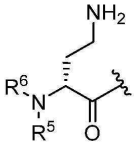
하기 화학식 (I)의 화합물:

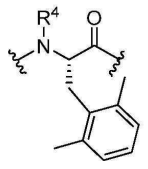
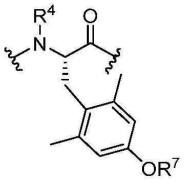


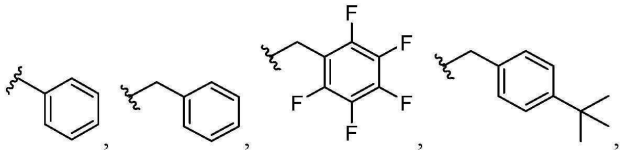
(I)

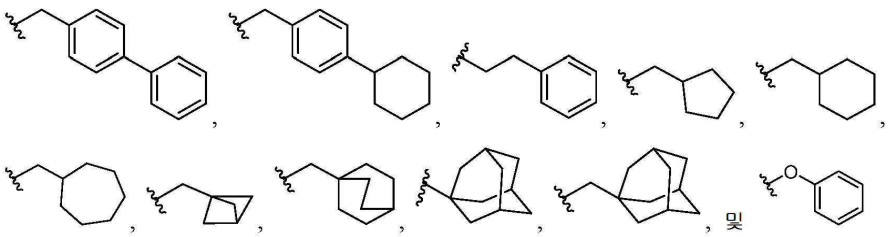
상기 식에서,

AA_1은 

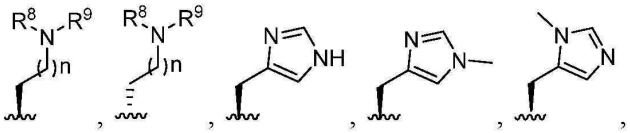
, 및  으로부터 선택되고;

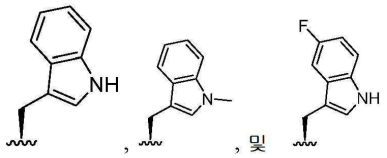
AA_2는  및  으로부터 선택되고;

R^1은 



으로부터 선택되고;

R^{2a}는 


으로부터 선택되고;

R^{2b}는 H 또는 Me이고;

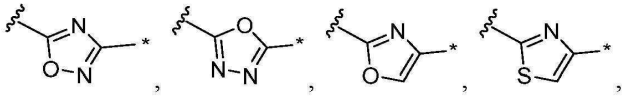
R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

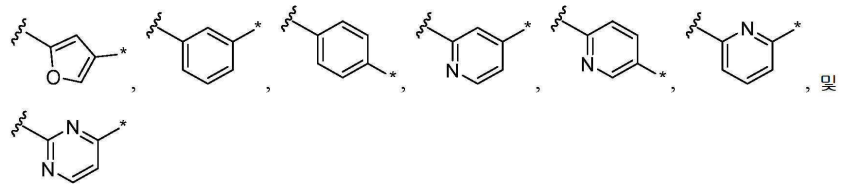
R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이거나; R^5 및 R^6은 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^7은 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; R^8 및 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

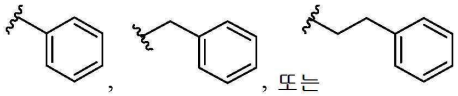
n은 1, 2, 또는 3이고;

X는 

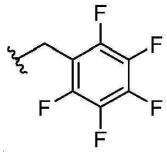

으로부터 선택되고;

*는 X가 R^1에 부착되는 지점을 나타낸다.

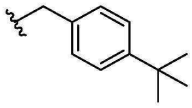
청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 
인 화합물.

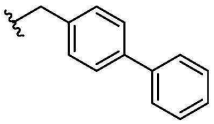
청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 
인 화합물.

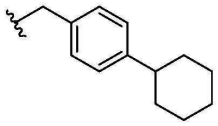
청구항 4

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

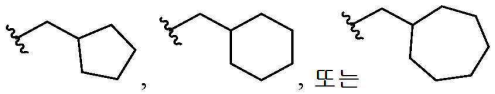
청구항 5

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

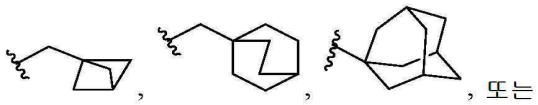
청구항 6

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

청구항 7

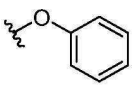
제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

청구항 8

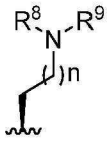
제1항에 있어서, R^1이 

 인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1이  인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a}가  인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^8 및 R^9가 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는 화합물.

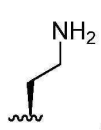
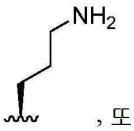
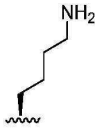
청구항 12

제10항에 있어서, R^8 및 R^9가 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물.

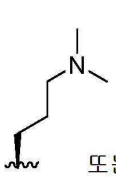
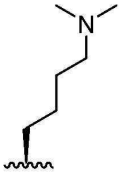
청구항 13

제12항에 있어서, 헤테로사이클릴이 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

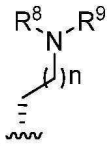
청구항 14

제10항에 있어서, R^{2a}가 , , 또는  인 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서, R^{2a}가  또는  인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a}가  인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^{8} 및 R^{9}가 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는 화합물.

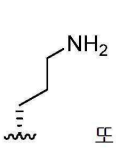
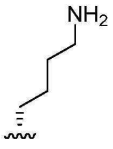
청구항 18

제16항에 있어서, R^{8} 및 R^{9}가 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물.

청구항 19

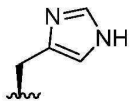
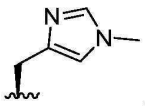
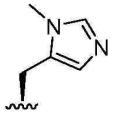
제18항에 있어서, 헤테로사이클릴이 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

청구항 20

제16항에 있어서, R^{2a}가  또는  인 화합물.

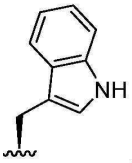
청구항 21

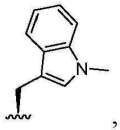
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a}가

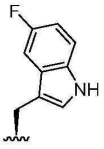
, , 또는  인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a}가

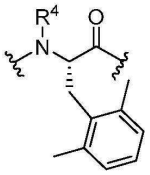


, 

, 또는 

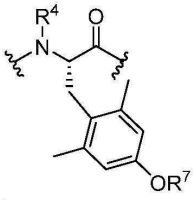
인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, AA_2가 

인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, AA_2가 

인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^7이 H인 화합물.

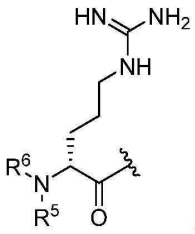
청구항 26

제24항에 있어서, R^7이 메틸, 에틸, 이소-프로필, 또는 n-프로필인 화합물.

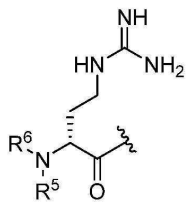
청구항 27

제24항에 있어서, R^7이 메틸인 화합물.

청구항 28

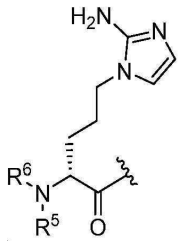
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, AA_1이 

또는

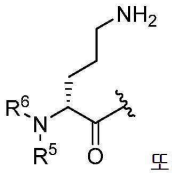
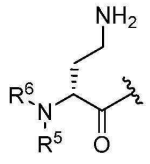


인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, AA_1이  인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, AA_1이  또는  인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b}가 H인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2b}가 Me인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5}가 H인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5}가 Me인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 H인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 Me인 화합물.

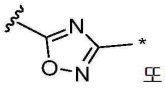
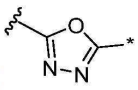
청구항 37

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5} 및 R^{6}이 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물.

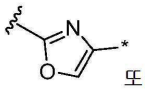
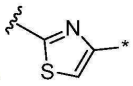
청구항 38

제37항에 있어서, 헤테로사이클릴이 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

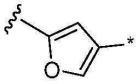
청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X가  또는  인 화합물.

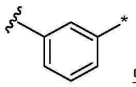
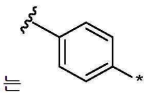
청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X가  또는  인 화합물.

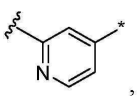
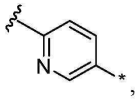
청구항 41

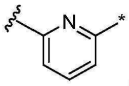
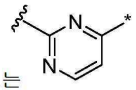
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X가  인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X가  또는  인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X가 , ,

, 또는  인 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4가 H인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4가 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4가 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸인 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, R^3 및 R^4가 메틸인 화합물.

청구항 48

제46항에 있어서, R^3 및 R^4가 에틸인 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는 화합물:

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-2',6'-디아미노헥스-2'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-5'-디메틸아미노-1'-아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(2',3',4',5',6'-펜타플루오로벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-3차-부틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-3차-부틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4'-트리플루오로메틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4'-사이클로헥실벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-페네틸))-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-바이사이클로[2,2,2]펜타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-바이사이클로[2,2,2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((1S)-(5-(1',5'-디아미노펜트-1'-일-3-아다만트-1'-일)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((1R)-(5-(1',5'-디아미노펜트-1'-일-3-아다만트-1'-일)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-페닐)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-페네틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로펜틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-p-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-바이사이클로[2,2,2]펜타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-바이사이클로[2,2,2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-((1S)-2-(피리딘-4-일)-1-아미노에틸-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-((S)-4'-디메틸아미노-1'-아미노부트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

(N,N-디Me)-D-Agb-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Agb-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노프로판-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((R)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((R)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-(바이사이클로[2.2.2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-4'-디메틸아미노-1'-아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-5'-디메틸아미노-1'-아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로펜틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(a-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1-메틸-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-아다만틸메틸)-

1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1-메틸-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-Me)-DMT-(5-(α-히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-Me)-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸

(카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

(카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노부탄-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

(카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(5-(α-히스타민))-3-벤질)-1,3,4-옥사디아졸;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-1,3-옥사졸;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-1,3-옥사졸;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-1,3-티아졸;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-1,3-티아졸;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-푸란;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-푸란;

D-Arg-DMT-(1-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-페녹시)-벤젠;

D-Arg-DMT-(1-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-페녹시)-벤젠;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-페녹시)-피리딘;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-페녹시)-피리딘;

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-6-벤질)-피리딘; 및

D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-피리미딘.

청구항 50

치료적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물을 허혈-재관류 손상의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 허혈-재관류 손상이 심장 허혈-재관류 손상인 방법.

청구항 52

치료적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물을 심근경색증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 심근경색증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 53

치료적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 화합물을 뒷다리 또는 치명적 사지 허혈의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뒷다리 또는 치명적 사지 허혈을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 54

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구, 국소, 전신, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내로 투여되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2017년 12월 15일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/599,175에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] **발명의 배경**

[0004] 미토콘드리아-표적화 펩티드 화합물은 미토콘드리아 기능장애와 관련된 질병을 치료할 수 있는 치료적 잠재력을 보여주었다. 이러한 화합물의 잠재적인 치료적 적용으로 인해, 개선된 효능 및 치료 프로파일을 갖는 신규한 화합물을 개발할 필요가 있다.

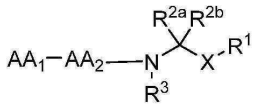
[0005] (특허문헌 1) US 2017/0087204 A1

발명의 내용

[0006] **발명의 개요**

[0007] 본 출원은 미토콘드리아-표적화 펩티드를 제공한다. 본 발명의 일부 양태에서, 펩티드는 허혈-재관류 손상(예를 들어, 심장 허혈-재관류 손상) 또는 심근경색증의 치료 및 예방에 유용하다.

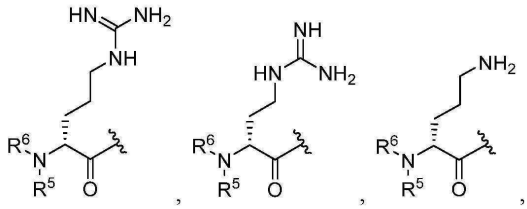
[0008] 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

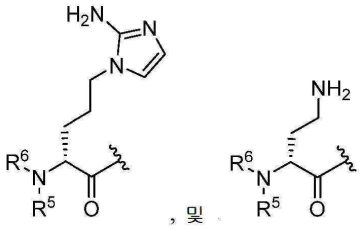


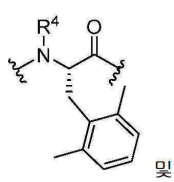
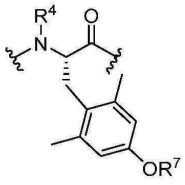
(I)

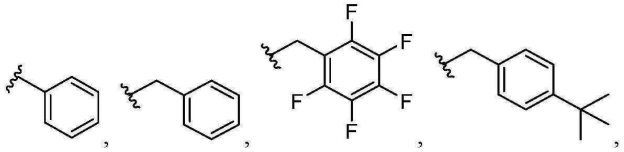
[0009]

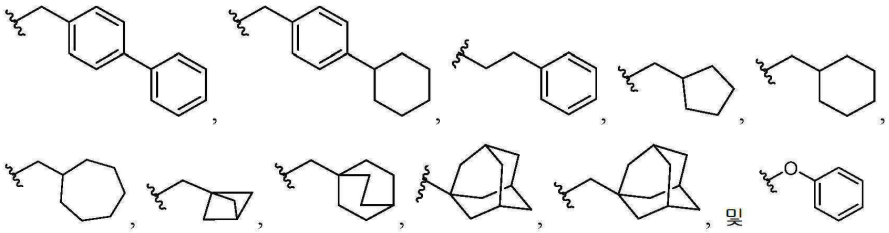
[0010] 상기 식에서,

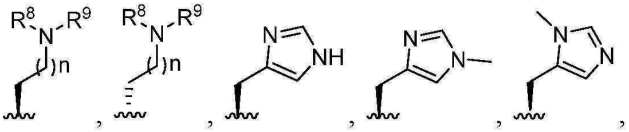
[0011] AA_1은 

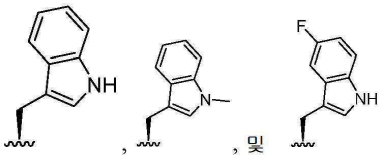
[0012] , 및 으로부터 선택되고;

[0013] AA_2는  및  으로부터 선택되고;

[0014] R^1은 

[0015] 
및 으로부터 선택되고;

[0016] R^{2a}는 

[0017] 
및 으로부터 선택되고;

[0018] R^{2b}는 H 또는 Me이고;

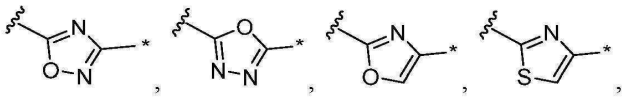
[0019] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

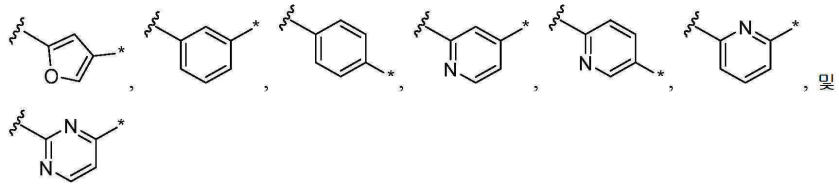
[0020] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이거나; R^5 및 R^6은 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0021] R^7은 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

[0022] R^8 및 R^9는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; R^8 및 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0023] n은 1, 2, 또는 3이고;

[0024] X는 

[0025] 
및 으로부터 선택되고;

[0026] *는 X가 R^1에 부착되는 지점을 나타낸다.

[0027] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0028] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0029] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 심근경색증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0030] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 뒷다리 또는 치명적 사지 허혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0031] **도면의 간단한 설명**

도 1은 화학식 (I)의 예시적인 화합물을 표로 나타낸다.

도 2는 본 발명의 화합물을 사용하여, 경색 크기 대 위험 면적의 %(평균의 표준 오차(SEM)를 갖는 평균 값)를 나타내는 그래프이다.

도 3은 본 발명의 화합물을 사용하여, 백색 괴사 조직 대 위험 면적의 %를 나타내는 그래프이다. NB: 백색 괴사 조직의 면적만을 분석에 사용한다; SEM을 갖는 평균 값.

도 4는 본 발명의 화합물을 사용하여, 경색 크기(%)를 나타내는 그래프이다.

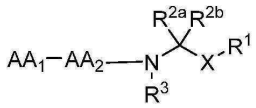
도 5는 본 발명의 화합물을 사용하여, 혈장 크레아티닌 대 보호 %를 나타내는 그래프이다.

도 6은 본 발명의 화합물을 사용하여, 혈중 요소 질소(BUN) 대 보호 %를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] **발명의 상세한 설명**

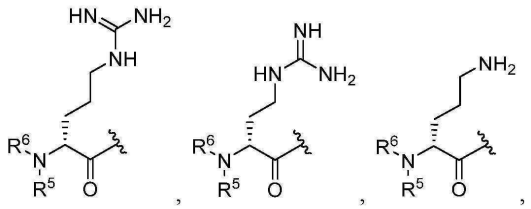
[0033] 특정 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

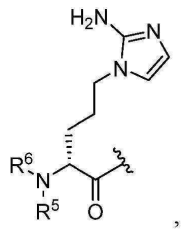
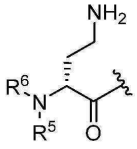


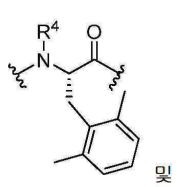
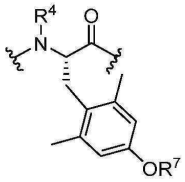
(I)

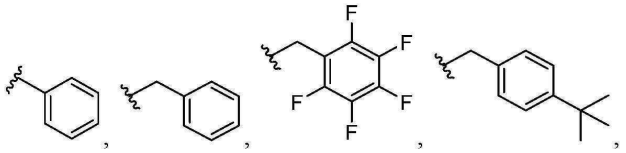
[0034]

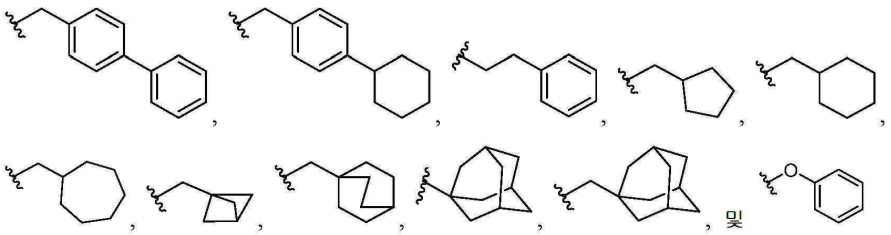
[0035] 상기 식에서,

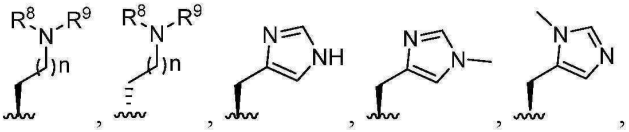
[0036] AA_1은 

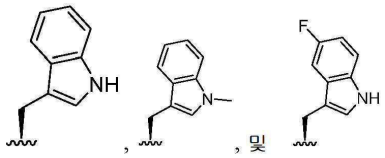
[0037] , 및  으로부터 선택되고;

[0038] AA_2는  및  으로부터 선택되고;

[0039] R^1은 

[0040]  으로부터 선택되고;

[0041] R^{2a}는 

[0042]  으로부터 선택되고;

[0043] R^{2b}는 H 또는 Me이고;

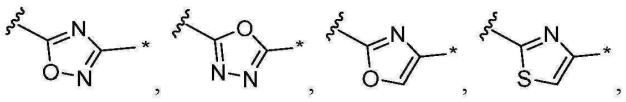
[0044] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 (C_1-C_6)알킬로부터 선택되고;

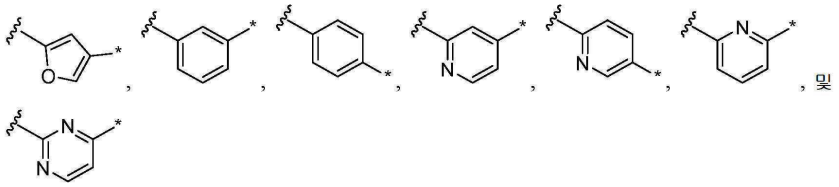
[0045] R^5 및 R^6은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이거나; R^5 및 R^6은 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0046] R^7은 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되고;

[0047] R^8 및 R^9는 독립적으로 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; R^8 및 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하고;

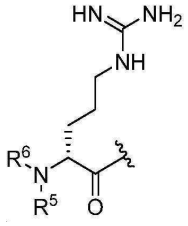
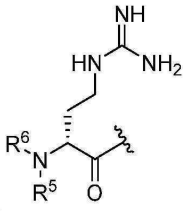
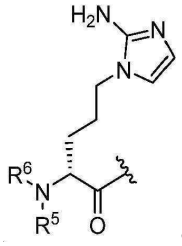
[0048] n은 1, 2, 또는 3이고;

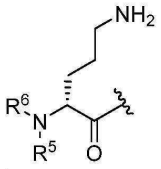
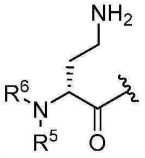
[0049] X는 

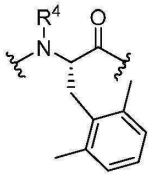
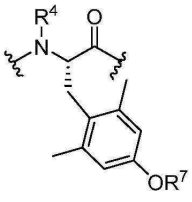


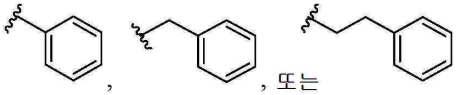
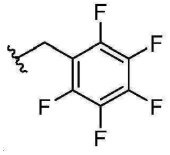
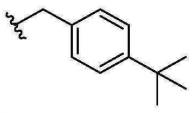
[0050] 으로부터 선택되고;

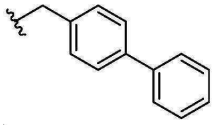
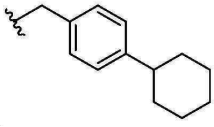
[0051] *는 X가 R^1에 부착되는 지점을 나타낸다.

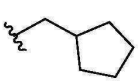
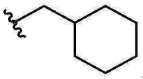
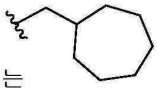
[0052] 일부 구체예에서, AA_1은  이다. 일부 구체예에서, AA_1은  이다. 일부 구체예에서, AA_1은  이다.

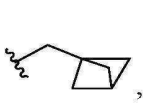
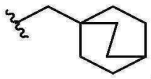
[0053] 일부 구체예에서, AA_1은  이다. 일부 구체예에서, AA_1은  이다.

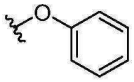
[0054] 일부 구체예에서, AA_2는  이다. 일부 구체예에서, AA_2는  이다.

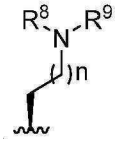
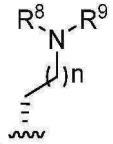
[0055] 일부 구체예에서, R^1은 , 또는 이다. 일부 구체예에서, R^1은  이다. 일부 구체예에서, R^1은  이다.

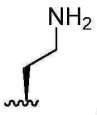
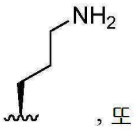
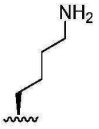
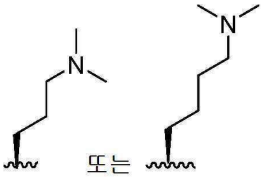
[0056] 일부 구체예에서, R^1은  이다. 일부 구체예에서, R^1은  이다. 일부 구체예에

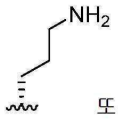
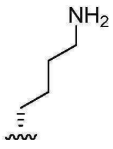
서, R^1은 , , 또는  이다.

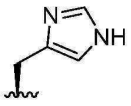
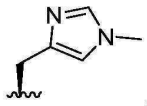
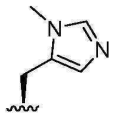
[0057] 일부 구체예에서, R^1은 , , , 또는  이다.

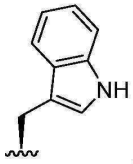
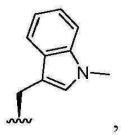
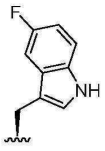
[0058] 일부 구체예에서, R^1은  이다.

[0059] 일부 구체예에서, R^{2a}는  이다. 일부 구체예에서, R^{2a}는  이다.

[0060] 일부 구체예에서, R^{2a}는 , , 또는  이다. 일부 구체예에서, R^{2a}는  또는 이다.

[0061] 일부 구체예에서, R^{2a}는  또는  이다.

[0062] 일부 구체예에서, R^{2a}는 , , 또는  이다.

[0063] 일부 구체예에서, R^{2a}는 , , 또는  이다.

[0064] 일부 구체예에서, R^{2b}는 H이다. 일부 구체예에서, R^{2b}는 메틸이다.

[0065] 일부 구체예에서, R^3은 H이다. 일부 구체예에서, R^3은 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 구체예에서, R^3은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다. 일부 구체예에서, R^3은 메틸이다. 일부 구체예에서, R^3은 에틸이다.

[0066] 일부 구체예에서, R^4는 H이다. 일부 구체예에서, R^4는 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 구체예에서, R^4는 메틸, 에틸, n-프

로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다. 일부 구체예에서, R^4는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^4는 에틸이다.

[0067] 일부 구체예에서, R^3 및 R^4는 동일하다. 일부 구체예에서, R^3 및 R^4는 상이하다.

[0068] 일부 구체예에서, R^5는 H이다. 일부 구체예에서, R^5는 메틸이다.

[0069] 일부 구체예에서, R^6은 H이다. 일부 구체예에서, R^6은 메틸이다.

[0070] 일부 구체예에서, R^5 및 R^6은 동일하다. 일부 구체예에서, R^5 및 R^6은 상이하다.

[0071] 일부 구체예에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴은 4-6원 고리이다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다.

[0072] 일부 구체예에서, R^7은 H이다. 일부 구체예에서, R^7은 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 구체예에서, R^7은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다. 일부 구체예에서, R^7은 메틸이다.

[0073] 일부 구체예에서, R^7은 사이클로알킬이다. 일부 구체예에서, R^7은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 또는 사이클로헥실이다. 일부 구체예에서, R^7은 아릴이다. 일부 구체예에서, R^7은 페닐이다.

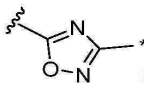
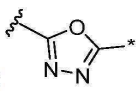
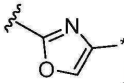
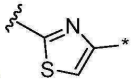
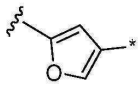
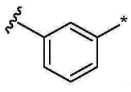
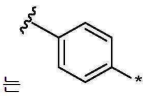
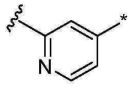
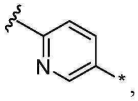
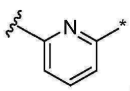
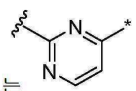
[0074] 일부 구체예에서, R^8은 H이다. 일부 구체예에서, R^8은 (C_1-C_6)알킬이다. 일부 구체예에서, R^8은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다. 일부 구체예에서, R^8은 메틸이다.

[0075] 일부 구체예에서, R^8은 사이클로알킬이다. 일부 구체예에서, R^8은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 또는 사이클로헥실이다. 일부 구체예에서, R^8은 아릴이다. 일부 구체예에서, R^8은 페닐이다.

[0076] 일부 구체예에서, R^9는 사이클로알킬이다. 일부 구체예에서, R^9는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 또는 사이클로헥실이다. 일부 구체예에서, R^9는 아릴이다. 일부 구체예에서, R^9는 페닐이다.

[0077] 일부 구체예에서, R^8 및 R^9는 동일하다. 일부 구체예에서, R^8 및 R^9는 상이하다.

[0078] 일부 구체예에서, R^8 및 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 4-6원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴은 4-6원 고리이다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다.

[0079] 일부 구체예에서, X는  또는  이다. 일부 구체예에서, X는  또는  이다. 일부 구체예에서, X는  이다. 일부 구체예에서, X는  또는  이다. 일부 구체예에서, X는 , , , 또는  이다.

[0080] 일부 구체예에서, n은 1이다. 일부 구체예에서, n은 2이다. 일부 구체예에서, n은 3이다.

[0081] 일부 구체예에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0082] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0083] D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0084] D-Arg-DMT-(5-((S)-2',6'-디아미노헥스-2'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0085] D-Arg-DMT-(5-((S)-5'-디메틸아미노-1'-아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0086] D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(2',3',4',5',6'-펜타플루오로벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0087] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-3차-부틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0088] D-Arg-DMT-(5-((R)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-3차-부틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0089] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4'-트리플루오로메틸벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0090] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0091] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-(4'-사이클로헥실벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0092] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-페네틸))-1,2,4-옥사디아졸;

[0093] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0094] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0095] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0096] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-바이사이클로[2,2,2]펜타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0097] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-바이사이클로[2,2,2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0098] D-Arg-DMT-(5-((1S)-(5-(1',5'-디아미노펜트-1'-일-3-아다만트-1'-일)-1,2,4-옥사디아졸;

[0099] D-Arg-DMT-(5-((1R)-(5-(1',5'-디아미노펜트-1'-일-3-아다만트-1'-일)-1,2,4-옥사디아졸;

[0100] D-Arg-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0101] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-페닐)-1,2,4-옥사디아졸;

[0102] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0103] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-페네틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0104] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로펜틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0105] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0106] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0107] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-p-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0108] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0109] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-바이사이클로[2,2,2]펜타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0110] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-바이사이클로[2,2,2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0111] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0112] D-Arg-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0113] D-Arg-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0114] D-Arg-DMT-(5-((1S)-2-(피리딘-4-일)-1-아미노에틸-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0115] D-Agb-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0116] D-Agb-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0117] D-Agb-DMT-(5-((S)-4'-디메틸아미노-1'-아미노부트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0118] D-Agb-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0119] (N,N-디Me)-D-Agb-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0120] D-Agb-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0121] D-Agb-DMT-(5-((S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0122] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노프로판-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0123] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0124] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0125] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0126] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((R)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0127] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((R)-1',4'-디아미노부트-1'-일)-3-(바이사이클로[2.2.2]옥타닐메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0128] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-4'-디메틸아미노-1'-아미노부트-1'-일)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0129] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0130] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((S)-5'-디메틸아미노-1'-아미노펜트-1'-일)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0131] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0132] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0133] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로펜틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0134] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0135] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헵틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0136] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0137] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0138] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0139] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0140] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1H-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0141] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1-메틸-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0142] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0143] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0144] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-(5-((1S)-(2-(1-메틸-인돌-3-일)-1-아미노에틸)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0145] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-Me)-DMT-(5-α-히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸;

[0146] D-(δ-2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-Me)-DMT-(5-(α-(S)-t-메틸히스타민)-3-(4-페닐벤질))-1,2,4-옥사디아졸

[0147] (카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0148] (카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-((S)-1',5'-디아미노부탄-1'-일)-3-벤질)-1,2,4-옥사디아졸;

[0149] (카르바미미도일)-D-Dab-DMT-(5-(2'-(S)-4-히스타민)-3-아다만틸메틸)-1,2,4-옥사디아졸;

[0150] D-Arg-DMT-(5-(α-히스타민))-3-벤질)-1,3,4-옥사디아졸;

[0151] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-1,3-옥사졸;

[0152] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-1,3-옥사졸;

[0153] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-1,3-티아졸;

[0154] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-1,3-티아졸;

[0155] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-푸란;

[0156] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-벤질)-푸란;

[0157] D-Arg-DMT-(1-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-3-페녹시)-벤젠;

[0158] D-Arg-DMT-(1-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-페녹시)-벤젠;

[0159] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-페녹시)-피리딘;

[0160] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-5-페녹시)-피리딘;

[0161] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-6-벤질)-피리딘; 및

[0162] D-Arg-DMT-(2-((S)-1',5'-디아미노펜트-1'-일)-4-벤질)-피리미딘.

[0163] *펩티드 합성*

[0164] 본 발명의 펩티드 화합물은 통상적인 액체상 펩티드 합성 또는 고체상 펩티드 합성과 같은 펩티드 합성 방법을 사용하거나, 자동화된 펩티드 합성기에 의한 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다(Kelley et al., Genetics Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K. eds., Plenum Press NY. (1990) Vol. 12, pp.1 to 19; Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis (1989) W. H.; Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82: p.5132). 이렇게 생성된 펩티드는 일상적인 방법, 예를 들어, 크로마토그래피, 예를 들어, 겔 여과 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 역상 컬럼 크로마토그래피, 및 HPLC, 암모늄 설페이트 분획화, 한외여과, 및 면역흡착에 의해 수집 또는 정제될 수 있다.

[0165] 고체상 펩티드 합성에서, 펩티드는 통상적으로 아미노산 사슬의 카르보닐기 측(C-말단)으로부터 아미노기 측(N-말단)으로 합성된다. 특정 구체예에서, 아미노-보호된 아미노산은 아미노산의 카르복실 기를 통해, 통상적으로 에스테르 또는 아미도 결합을 통해 그리고 선택적으로 연결기를 통해 고체 지지체 물질에 공유 결합된다. 아미노 기는 탈보호되고 커플링 시약을 사용하여 제2 아미노-보호된 아미노산의 카르보닐 기와 반응(즉, "커플링")하여, 고체 지지체에 결합된 디펩티드를 생성할 수 있다. 이러한 단계(즉, 탈보호, 커플링)는 요망되는 펩티드 사슬을 형성하기 위해 반복될 수 있다. 요망되는 펩티드 사슬이 완성되면, 펩티드는 고체 지지체로부터 절단될 수 있다.

[0166] 특정 구체예에서, 아미노산 잔기의 아미노 기에 사용되는 보호기는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 기(Fmoc) 및 t-부틸옥시카르보닐(Boc)을 포함한다. Fmoc 기는 염기로 아미노 말단으로부터 제거되는 한편 Boc 기는 산으로 제거된다. 대안적인 구체예에서, 아미노 보호기는 포르밀, 아크릴릴(Acr), 벤조일(Bz), 아세틸(Ac), 트리플루오로아세틸, 아르알킬옥시카르보닐 타입의 치환되거나 비치환된 기, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐(Z), p-클로로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈하이드릴옥시카르보닐, 2(p-바이페닐릴)이소프로필옥시카르보닐, 2-(3,5-디메톡시페닐)이소프로필옥시카르보닐, p-페닐아조벤질옥시카르보닐, 트리페닐포스포노에틸옥시카르보닐 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 기(Fmoc), 알킬옥시카르보닐 타입의 치환되거나 비치환된 기, 예를 들어, 3차-부틸옥시카르보닐(BOC),

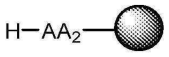
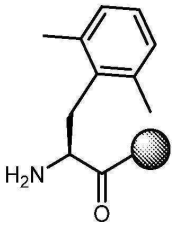
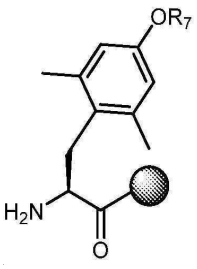
3차-아밀옥시카르보닐, 디이소프로필메틸옥시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2 메틸설포닐에틸옥시카르보닐 또는 2,2,2-트리클로로에틸옥시카르보닐 기, 사이클로알킬옥시카르보닐 타입의 기, 예를 들어, 사이클로펜틸옥시카르보닐, 사이클로헥실옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐 또는 이소보르닐옥시카르보닐 기, 및 헤테로원자를 함유하는 기, 예를 들어, 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐, 메시틸렌설포닐, 메톡시트리메틸페닐설포닐, 2-니트로벤젠설포닐, 2-니트로벤젠설페닐, 4-니트로벤젠설포닐 또는 4-니트로벤젠설페닐 기일 수 있다.

[0167] 다수의 아미노산은 측쇄에 반응성 작용기를 보유한다. 특정 구체예에서, 이러한 작용기는 작용기가 유입되는 아미노산과 반응하는 것을 방지하기 위해 보호된다. 이러한 작용기와 함께 사용되는 보호기는 펩티드 합성의 조건에 대해 안정해야 하지만, 고체 지지체로부터 펩티드의 절단 전, 후, 또는 동시에 제거될 수 있다.

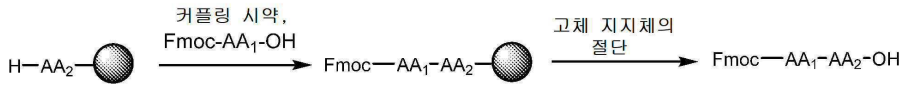
[0168] 특정 구체예에서, 고체상 펩티드 합성 방법에 사용되는 고체 지지체 물질은 폴리스티렌, 폴리아크릴아미드, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 겔-타입 지지체이다. 대안적으로, 기공 유리, 셀룰로스 섬유, 또는 폴리스티렌과 같은 물질을 이들의 표면에서 작용기화하여 펩티드 합성을 위한 고체 지지체를 제공할 수 있다.

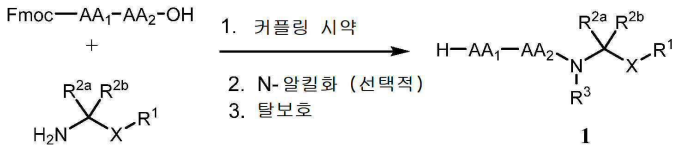
[0169] 본원에 기재된 고체상 펩티드 합성에 사용될 수 있는 커플링 시약은 통상적으로 카르보디이미드 시약이다. 카르보디이미드 시약의 예는 N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(EDC), N-사이클로헥실-N'-이소프로필카르보디이미드(CIC), N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC), N-3차-부틸-N'-메틸카르보디이미드(BMC), N-3차-부틸-N'-에틸카르보디이미드(BEC), 비스[[4-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔릴)]-메틸]카르보디이미드(BDDC), 및 N,N-디사이클로펜틸카르보디이미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. DCC는 바람직한 커플링 시약이다.

[0170] 특정 예시적인 구체예에서, 선형 화합물 **1**은 반응식 1에 묘사된 고체상 합성에 따라 수렴 방식으로 합성된다.

[0171] 다음 반응식에서 참조를 위해,  는  또는  를 나타내며, 여기서  은 고체 지지체 및 선택적으로 연결기를 나타낸다.

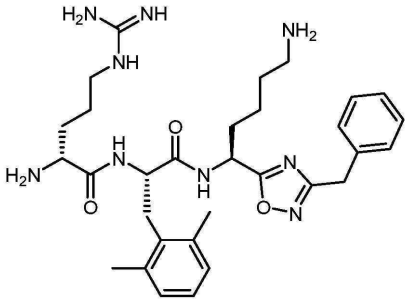
[0172] ***반응식 1***



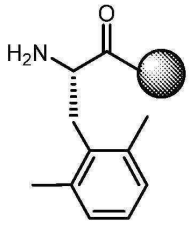


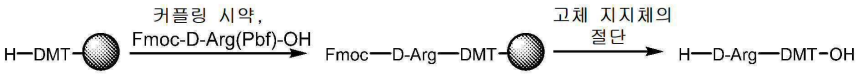
[0173]

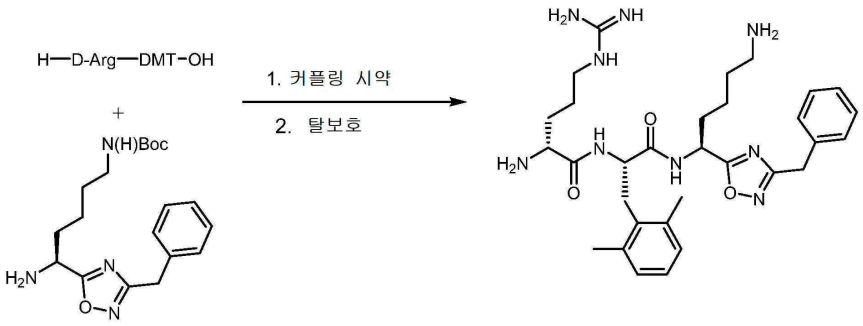
[0174] 예를 들어, 하기 묘사된 화합물은 반응식 2에 예시된 바와 같은 방식으로 합성될 수 있다.



[0175]

[0176] 다음 반응식에서 참조를 위해,  는  를 나타내며, 여기서  은 고체 지지체 및 선택적으로 연결기를 나타낸다.

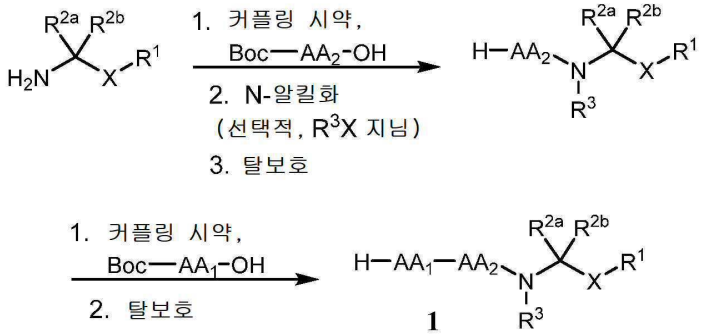




[0177]

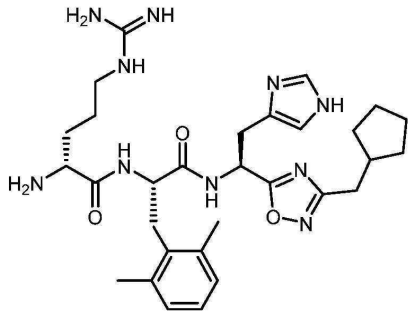
[0178] 본 발명의 화합물 (1)은 또한, 예를 들어, 반응식 3에 따라 통상적인 액체상 펩티드 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

[0179] *반응식 3*



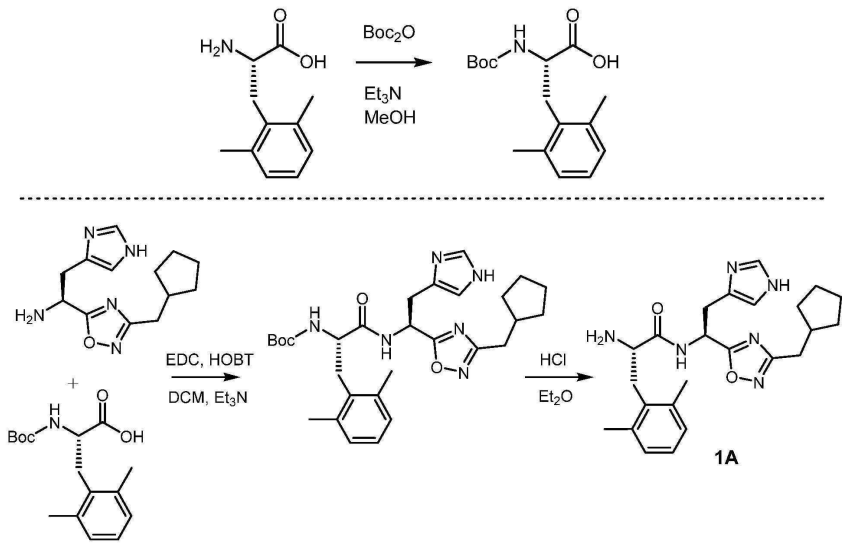
[0180]

[0181] 예를 들어, 하기 묘사된 화합물은 반응식 4에 예시된 바와 같은 방식으로 합성될 수 있다.



[0182]

[0183] *반응식 4*



[0184]

[0185] *정의*

[0186] 본원에 기재된 펩티드 화합물을 정의하기 위해 사용되는 명명법은 N-말단의 아미노기가 왼쪽에 나타나고 C-말단의 카르복실 기가 오른쪽에 나타나는 당 분야에서 통상적으로 사용되는 명명법이다.

[0187] 본원에서 사용되는 용어 "아미노산"은 자연 발생 아미노산 및 비자연 아미노산 둘 모두를 포함한다. 용어 "아미노산"은 달리 지시되지 않는 한, 분리된 아미노산 분자(즉, 아미노-부착된 수소 및 카르보닐 탄소-부착된 하이드록실 둘 모두를 포함하는 분자) 및 아미노산의 잔기(즉, 하나 또는 둘 모두의 아미노-부착된 수소 및 카르보닐 탄소-부착된 하이드록실이 제거된 분자) 둘 모두를 포함한다. 아미노 기는 알파-아미노 기, 베타-아미노 기 등일 수 있다. 예를 들어, 용어 "아미노산 알라닌"은 분리된 알라닌 H-Ala-OH 또는 알라닌 잔기 H-Ala-, -Ala-OH, 또는 -Ala- 중 어느 하나를 지칭할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 모든 아미노산은 D 또는 L 배열일 수 있다. D 배열인 아미노산은 "D"가 아미노산 약어 앞에 오도록 작성될 수 있다. 예를 들어, "D-Arg"는 D 배열의 아르기닌을 나타낸다. 용어 "아미노산"은 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 이의 염을 포함한다. 임의의 아미노산은 보호되거나 보호되지 않을 수 있다. 보호기는 아미노 기(예를 들어, 알파-아미노 기), 카르복실 기의 백본, 또는 측쇄의 임의의 작용기에 부착될 수 있다. 예로서, 알파-아미노

기에서 벤질옥시카르보닐 기(Z)에 의해 보호되는 페닐알라닌은 Z-Phe-OH로 표시된다.

[0188] N-말단 아미노산을 제외하고, 본 개시에서 아미노산의 모든 약어(예를 들어, Phe)는 -NH-C(R)(R')-CO-의 구조를 나타내며, 여기서 R 및 R' 각각은 독립적으로 수소 또는 아미노산의 측쇄이다(예를 들어, Phe의 경우 R=벤질 및 R'=H). 따라서, 페닐알라닌은 H-Phe-OH이다. 이러한 아미노산 또는 펩티드(예를 들어, Lys-Val-Leu-OH)의 "OH" 표시는 C-말단이 유리 산임을 나타낸다. 예를 들어, Phe-D-Arg-Phe-Lys-NH_2에서 "NH_2" 표시는 보호된 펩티드 단편의 C-말단이 아미드화됨을 나타낸다. 또한, 특정 R 및 R'는 별도로 또는 고리 구조로서의 조합으로, 액체상 합성 동안 보호가 필요한 작용기를 포함할 수 있다.

[0189] 아미노산이 이성질체 형태를 갖는 경우, 이는 D-Arg과 같은 D 형태로 달리 명시적으로 지시되지 않는 한 표현된 아미노산의 L 형태이다. 특히, 다수의 아미노산 잔기는 D- 및 L-형태 둘 모두로 상업적으로 이용 가능하다. 예를 들어, D-Arg는 상업적으로 이용 가능한 D-아미노산이다.

[0190] 아미노산 잔기에 대한 약어와 함께 사용되는 대문자 "D"는 아미노산 잔기의 D-형태를 지칭한다.

[0191] 본원에서 사용되는 용어 "펩티드"는 적어도 하나의 아미드 결합(즉, 하나의 아미노산의 아미노 기 및 펩티드 단편의 아미노산으로부터 선택되는 다른 아미노산의 카르복실기 사이의 결합)에 의해 공유적으로 연결된 2개 이상의 아미노산을 지칭한다. 용어 "펩티드"는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 이의 염을 포함한다.

[0192] 용어 "DMT"는 2,6-디(메틸)티로신(예를 들어, 2,6-디메틸-L-티로신; CAS 123715-02-6)을 지칭한다.

[0193] 용어 "Nva"는 노르발린, a/k/a 2-아미노펜탄산(CAS 6600-40-4)을 지칭한다. 노르발린은 D- 및 L-노르발린이라고 할 수 있는 2개의 거울상이성질체 형태를 갖는다. 또한, 예를 들어, 명칭 "δ-(치환기)-Nva" 또는 "5-(치환기)-Nva"는 지정된 치환기가 노르발린의 δ- 또는 5-탄소 상의 수소 원자를 대체하는 노르발린을 지칭한다. 유사한 방식으로 명명된 다른 치환 패턴이 가능하다.

[0194] 용어 "Agb"는 Arg의 상동체인 2-아미노-4-구아니디노-부티르산(예를 들어, 2-아미노-4-구아니디노-D-부티르산)을 지칭한다.

[0195] 단수 형태는 하나 내지 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 물품의 문법적 대상을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0196] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 염을 제공한다.

[0197] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산. 황산, 질산, 과염소산, 인산, 포름산, 아세트산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 석신산, 타르타르산, 글리콜산, 살리실산, 시트르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 말론산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 나프탈렌-2-설폰산, 및 다른 산을 포함하는 무기산 또는 유기산으로부터 유래되는 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염 형태는 염을 포함하는 분자의 비가 1:1이 아닌 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염은 화합물의 분자 당 2개의 염산 분자와 같이, 염기의 분자 당 하나 초과의 무기산 또는 유기산 분자를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 염은 타르타르산의 분자 당 2개의 화합물 분자와 같이, 염기의 분자 당 1개 미만의 무기산 또는 유기산 분자를 포함할 수 있다.

[0198] 본원에서 사용되는 용어 "담체" 및 "약학적으로 허용되는 담체"는 화합물이 투여되거나 투여를 위해 제형화될 때 이용되는 희석제, 애주번트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 약학적으로 허용되는 담체의 비제한적인 예는 물, 염수, 및 오일과 같은 액체; 및 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아 등과 같은 고체를 포함한다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 향미제, 및 착색제를 사용할 수 있다. 적합한 약학적 담체의 다른 예는 전문이 본원에 참조로서 포함된 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* by E.W. Martin]에 기술되어 있다.

[0199] 본원에서 사용되는 "억제하다" 또는 "억제"는 대조군에 비해 객관적으로 측정 가능한 양 또는 정도만큼 감소함을 의미한다. 한 구체예에서, 억제하다 또는 억제는 대조군에 비해 적어도 통계적으로 유의한 양만큼 감소함을 의미한다. 한 구체예에서, 억제하다 또는 억제는 대조군에 비해 적어도 5%만큼 감소함을 의미한다. 다양한 개별 구체예에서, 억제하다 또는 억제는 대조군에 비해 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 33, 40, 50, 60, 67, 70, 75, 80, 90, 95, 또는 99%만큼 감소함을 의미한다.

[0200] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 및 "치료"는 (a) 질환 또는 질병이 발병할 위험이 있거나 발병 가능성이 있지만 아직 걸린 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 질병이 발생하는 것을 예방하거나; (b) 질환 또는 질병을 억제, 예를 들어, 발병 또는 진행을 늦추거나 저지하거나; (c) 질환 또는 질병을 완화 또는 개선, 예를

들어, 질환 또는 질병의 퇴행을 유도하는 개입을 수행하는 것을 지칭한다. 한 구체예에서, 용어 "치료하다" 및 "치료"는 (a) 질환 또는 질병을 억제, 예를 들어, 발병을 늦추거나 저지하거나; (b) 질환 또는 질병을 완화 또는 개선, 예를 들어, 질환 또는 질병의 퇴행을 유도하는 개입을 수행하는 것을 지칭한다.

[0201] 본원에서 사용되는 "대상체"는 살아있는 동물을 지칭한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 포유동물이다. 다양한 구체예에서, 대상체는 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 토끼, 양, 염소, 고양이, 개, 돼지, 말, 소, 또는 비인간 영장류를 비제한적으로 포함하는 비인간 포유동물이다. 특정 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0202] 본원에서 사용되는 "투여"는 통상적인 의미를 가지며, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직접 주사, 점막, 흡입, 경구, 및 국소를 비제한적으로 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의한 투여를 포함한다.

[0203] 본원에서 사용되는 "유효량"이라는 어구는 요망되는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 임의의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 요망되는 치료 효과를 달성, 예를 들어, 허혈-재관류 손상을 치료하기에 충분한 양이다.

[0204] 본 발명의 화합물 및 이의 염은 다른 치료제와 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 다른 치료제가 동시에 투여되는 경우, 이들은 동일하거나 별도의 제형으로 투여될 수 있지만 실질적으로 동시에 투여된다. 다른 치료제와 본 발명의 화합물의 투여가 일시적으로 분리될 때, 다른 치료제들은 서로 그리고 본 발명의 화합물과 순차적으로 투여된다. 이러한 화합물의 투여 사이의 시간 분리는 분 단위일 수 있거나 더 길 수 있다.

[0205] *약학적 조성물, 투여 경로, 및 투약*

[0206] 특정 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 약학적 조성물은 본 발명의 복수의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0207] 특정 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 적어도 하나의 추가적인 약학적 활성제를 추가로 포함한다. 적어도 하나의 추가적인 약학적 활성제는 허혈-재관류 손상의 치료에 유용한 제제일 수 있다.

[0208] 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 약학적 활성제와 조합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0209] 상기 언급된 바와 같이, "유효량"은 요망되는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 임의의 양을 지칭한다. 본원에 제공된 교시와 조합하여, 다양한 활성 화합물 중에서 선택하고 효능, 상대 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 중증도 및 투여 방식과 같은 인자에 무게를 둠으로써, 실질적인 원치 않는 독성을 유발하지 않지만 특정 대상체를 치료하는데 여전히 효과적인 유효 예방적 또는 치료적 치료 요법이 계획될 수 있다. 임의의 특정 적용을 위한 유효량은 치료되는 질병 또는 질환, 투여되는 본 발명의 특정 화합물, 대상체의 크기, 또는 질병 또는 질환의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않고 본 발명의 특정 화합물 및/또는 다른 치료제의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 최대 용량, 즉, 일부 의학적 판단에 따라 안전한 최고 용량을 사용할 수 있다. 적절한 전신 수준의 화합물을 달성하기 위해 하루에 다중 용량이 고려될 수 있다. 적절한 전신 수준은, 예를 들어, 약물의 환자의 최고 또는 지속된 혈장 수준의 측정에 의해 결정될 수 있다. "용량" 및 "투여량"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0210] 특정 구체예에서, 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 0.1 mg/kg/일 내지 20 mg/kg/일일 수 있다. 한 구체예에서, 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 0.1 mg/kg/일 내지 2 mg/kg/일일 수 있다. 한 구체예에서, 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 0.5 mg/kg/일 내지 5 mg/kg/일일 수 있다. 한 구체예에서, 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 1 mg/kg/일 내지 20 mg/kg/일일 수 있다. 한 구체예에서, 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 1 mg/kg/일 내지 10 mg/kg/일일 수 있다.

[0211] 일반적으로, 화합물의 1일 경구 용량은 인간 대상체의 경우 하루에 약 0.01 밀리그램/kg 내지 하루에 1000 밀리그램/kg일 것이다. 1일 1회 이상의 투여로 0.5 내지 50 밀리그램/kg 범위의 경구 용량이 치료 결과를 낼 것으로 예상된다. 투여량은 투여 방식에 따라 요망되는 국소 또는 전신적인 약물 수준을 달성하도록 적절하게 조정될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 투여는 하루에 10배 내지 10의 몇 제곱배 더 낮은 용량일 것으로 예상된다. 대상체의 반응이 이러한 용량에서 불충분한 경우, 환자 내성이 허용하는 정도까지 심지어 더 높은 용량(또는 상이한, 더 국소화된 전달 경로에 의한 효과적인 더 높은 용량)이 사용될 수 있다. 적절한 전신 수준의 화합물을 달성하기 위해 하루에 다중 용량이 고려된다.

[0212] 본원에 기재된 임의의 화합물에 대해 치료적 유효량은 처음에 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 치료적 유효 용

량은 또한 인간에서 시험된 화합물 및 유사한 약리학적 활성을 나타내는 것으로 알려진 화합물, 예를 들어, 다른 관련 활성제에 대한 인간 데이터로부터 결정될 수 있다. 비경구 투여에는 더 높은 용량이 요구될 수 있다. 적용되는 용량은 투여된 화합물의 상대적인 생체이용률 및 효능에 기반하여 조정될 수 있다. 상기 기재된 방법 및 당 분야에 잘 알려진 다른 방법에 기반하여 최대 효능을 달성하기 위해 용량을 조정하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있다.

[0213] 본 발명의 제형은 약학적으로 허용되는 농도의 염, 완충제, 보존제, 상용성 담체, 애주번트, 및 선택적으로 다른 치료 성분을 일상적으로 함유할 수 있는 약학적으로 허용되는 용액으로 투여될 수 있다.

[0214] 치료에 사용하기 위해, 화합물의 유효량은 화합물을 요망되는 표면에 전달하는 임의의 방식에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 약학적 조성물의 투여는 당업자에게 알려진 임의의 수단에 의해 확립될 수 있다. 투여 경로는 정맥내, 근육내, 복강내, 방광내(방광), 경구, 피하, 직접 주사(예를 들어, 종양 또는 농양에), 점막(예를 들어, 눈에 국소), 흡입, 및 국소를 비제한적으로 포함한다.

[0215] 정맥내 및 다른 비경구 투여 경로의 경우, 본 발명의 화합물은 동결건조된 제조물, 리포좀-삽입 또는 -캡슐화된 활성 화합물의 동결건조된 제조물, 수성 현탁액 내의 지질 복합체, 또는 염 복합체로 제형화될 수 있다. 동결건조된 제형은 일반적으로 투여 직전에 적합한 수용액, 예를 들어, 멸균수 또는 염수로 재구성된다.

[0216] 경구 투여를 위해, 화합물은 활성 화합물(들)을 당 분야에 잘 알려진 약학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료되는 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다. 경구용 약학적 제조물은 고체 부형제로서 얻어질 수 있으며, 선택적으로 얻어진 혼합물을 분쇄하고, 요망되는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득한다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당류; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로스 제조물이다. 요망되는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어, 소듐 알기네이트와 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 선택적으로 경구 제형은 또한 염수 또는 완충제, 예를 들어, 내부 산 상태를 중화시키기 위한 EDTA로 제형화될 수 있거나 임의의 담체 없이 투여될 수 있다.

[0217] 또한 상기 성분 또는 성분들의 경구 투여 형태가 구체적으로 고려된다. 성분 또는 성분들은 유도체의 경구 전달이 효과적이도록 화학적으로 변형될 수 있다. 일반적으로, 고려되는 화학적 변형은 적어도 하나의 모이어티를 성분 분자 자체에 부착하는 것이며, 여기서 상기 모이어티는 (a) 산 가수분해의 억제; 및 (b) 위 또는 장에서 혈류로의 흡수를 허용한다. 또한 요망되는 것은 성분 또는 성분들의 전반적인 안정성의 증가 및 신체에서 순환 시간의 증가이다. 이러한 모이어티의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리프롤린을 포함한다. Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., *J Appl Biochem* 4:185-9 (1982). 사용될 수 있는 다른 중합체는 폴리-1,3-디옥솔란 및 폴리-1,3,6-티옥소칸이다. 약학적 사용에는, 상기 언급된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티가 적합하다.

[0218] 성분(또는 유도체)의 경우 방출 위치는 위, 소장(십이지장, 공장, 또는 회장), 또는 대장일 수 있다. 당업자는 위에서 용해되지 않지만, 십이지장 또는 장의 다른 곳에서 물질을 방출할 이용 가능한 제형을 가지고 있다. 바람직하게는, 방출은 본 발명의 화합물(또는 유도체)의 보호에 의해 또는 장에서와 같은 위장 환경을 넘어 생물학적 활성 물질의 방출에 의해 위장 환경의 유해한 영향을 피할 것이다.

[0219] 완전한 위 내성을 보장하려면 적어도 pH 5.0의 불침투성 코팅이 필수적이다. 장용 코팅으로 사용되는 보다 일반적인 불활성 성분의 예는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), Eudragit L, Eudragit S, 및 셀락(shellac)이다. 이러한 코팅은 혼합된 필름으로 사용될 수 있다.

[0220] 코팅이나 코팅의 혼합물은 정제에도 사용될 수 있으며, 이는 위에 대한 보호를 위한 것이 아니다. 여기에는 당 코팅 또는 정제를 쉽게 삼킬 수 있게 하는 코팅이 포함될 수 있다. 캡슐은 건조 치료제(예를 들어, 분말)의 전달을 위한 경질 껍질(예를 들어, 젤라틴)로 구성될 수 있고; 액체 형태의 경우, 연질 젤라틴 껍질이 사용될 수

있다. 카세의 껍질 재료는 걸쭉한 전분이나 다른 식용 종이일 수 있다. 환약, 로젠지, 성형 정제 또는 정제 분쇄물의 경우, 습윤 매싱 기술을 사용할 수 있다.

[0221] 치료제는 입자 크기가 약 1 ㎜인 과립 또는 펠렛 형태의 미세 다중-미립자로서 제형에 포함될 수 있다. 캡슐 투여를 위한 물질의 제형은 분말, 가볍게 압축된 플러그 또는 심지어 정제일 수도 있다. 치료제는 압축에 의해 제조될 수 있다.

[0222] 착색제 및 향미제가 모두 포함될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물(또는 유도체)은 (예를 들어, 리포좀 또는 미세구체 캡슐화에 의해) 제형화된 다음, 착색제 및 향미제를 함유하는 냉장 음료와 같은 식용 제품 내에 추가로 함유될 수 있다.

[0223] 불활성 물질로 치료제를 희석하거나 부피를 증가시킬 수 있다. 이러한 희석제는 탄수화물, 특히 만니톨, α-락토스, 무수 락토스, 셀룰로스, 수크로스, 변형된 덱스트란 및 전분을 포함할 수 있다. 특정 무기 염은 또한 칼슘 트리포스페이트, 마그네슘 카르보네이트 및 소듐 클로라이드를 포함하는 충전제로서 사용될 수 있다. 일부 상업적으로 이용 가능한 희석제는 Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress 및 Avicell이다.

[0224] 붕해제는 고체 투여 형태로의 치료제의 제형화에 포함될 수 있다. 붕해제로 사용되는 물질은 전분에 기반한 상업용 붕해제인 Explotab을 포함하는 전분을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 소듐 전분 글리콜레이트, Amberlite, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 울트라밀로펙틴, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 오렌지 필, 산 카르복시메틸 셀룰로스, 천연 스폰지 및 벤토나이트가 모두 사용될 수 있다. 붕해제의 또 다른 형태는 불용성 양이온성 교환 수지이다. 분말화된 검은 붕해제 및 결합제로 사용될 수 있으며, 여기에는 한천, Karaya 또는 트래거캔트와 같은 같은 분말화된 검이 포함될 수 있다. 알긴산 및 이의 소듐 염도 붕해제로서 유용하다.

[0225] 결합제는 치료제를 함께 보유하여 경질 정제를 형성하는데 사용될 수 있으며 아카시아, 트래거캔트, 전분, 및 젤라틴과 같은 자연 생성물로부터의 물질을 포함한다. 다른 것들은 메틸 셀룰로스(MC), 에틸 셀룰로스(EC) 및 카르복시메틸 셀룰로스(CMC)를 포함한다. 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)는 모두 알콜 용액에 사용되어 치료제를 과립화할 수 있다.

[0226] 항-마찰제가 치료제의 제형화에 포함될 수 있어 제형화 과정 동안 점착을 방지할 수 있다. 윤활제는 치료제와 다이 벽 사이에 층으로서 사용될 수 있으며, 이들은 스테아르산, 예를 들어, 이의 마그네슘 및 칼슘 염, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 액체 파라핀, 식물성 오일 및 왁스를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, Carbowax 4000 및 6000과 같은 가용성 윤활제도 사용될 수 있다.

[0227] 제형화 중 약물의 유동 특성을 개선하고 압축 동안 재배열을 돕는 활택제가 첨가될 수 있다. 활택제는 전분, 탈크, 발열성 실리카 및 수화된 실리코알루미네이트를 포함할 수 있다.

[0228] 수성 환경으로의 치료제의 용해를 돕기 위해 계면활성제가 습윤제로서 첨가될 수 있다. 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트, 디옥틸 소듐 설포숙시네이트 및 디옥틸 소듐 설포네이트와 같은 음이온성 세제를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 양이온성 세제는 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 계면활성제로 제형에 포함될 수 있는 잠재적인 비이온성 세제는 라우로마크로골(lauromacrogol) 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 이러한 계면활성제는 본 발명의 화합물 또는 유도체의 제형에 단독으로 또는 상이한 비율의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0229] 경구로 사용될 수 있는 약학적 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐 및 젤라틴 및 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와 함께 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 지질, 예를 들어, 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용으로 제형화된 미세구체도 사용될 수 있다. 이러한 미세구체는 당 분야에 잘 정의되어 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0230] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화되는 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0231] 국소 투여를 위해, 화합물은 당 분야에 잘 알려진 바와 같이 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로 제형화될 수 있다. 전신 제형은 주사 투여용으로 설계된 것들, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척수강내 또는 복강내 주

사 뿐만 아니라 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여용으로 설계된 것들을 포함한다.

[0232] 흡입 투여를 위해, 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여, 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제공의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0233] 또한 본원에 개시된 화합물(또는 이의 염)의 폐 전달이 본원에서 고려된다. 화합물은 흡입하면서 포유동물의 폐로 전달되어 폐 상피 내벽을 가로질러 혈류로 전달된다. 흡입 분자에 대한 다른 보고는 문헌[Adjei et al., *Pharm Res* 7:565-569 (1990); Adjei et al., *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990)(류프롤리드 아세테이트); Braquet et al., *J Cardiovasc Pharmacol* 13(suppl. 5):143-146 (1989)(엔도텔린-1); Hubbard et al., *Annal Int Med* 3:206-212 (1989)(α1-항트립신); Smith et al., 1989, *J Clin Invest* 84:1145-1146(a-1-프로테이나제); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (재조합 인간 성장 호르몬); Debs et al., 1988, *J Immunol* 140:3482-3488(인터페론-감마 및 종양 괴사 인자 알파) 및 Platz et al., U.S. Pat. No. 5,284,656(과립구 집락 자극 인자; 참조로서 포함됨)]을 포함한다. 전신 효과를 위한 약물의 폐 전달을 위한 방법 및 조성물은 Wong 등에 의해 1995년 9월 19일 등록된 미국 특허 번호 5,451,569(참조로서 포함됨)에 기술되어 있다.

[0234] 분무기, 정량 흡입기, 및 분말 흡입기를 비제한적으로 포함하는 치료 생성물의 폐 전달을 위해 설계된 광범위한 기계 장치가 본 발명의 실시에 사용하기 위해 고려되며, 이들 모두는 당업자에게 친숙하다.

[0235] 본 발명의 실시에 적합한 상업적으로 이용 가능한 장치의 일부 특정 예는 Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.Mallinckrodt, Inc.에 의해 제조된 Ultravent 분무기; Marquest Medical Products, Englewood, Colo.에 의해 제조된 Acorn II 분무기; Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina에 의해 제조된 Ventolin 정량 흡입기; 및 Fisons Corp., Bedford, Mass.에 의해 제조된 Spinhaler 분말 흡입기이다.

[0236] 이러한 모든 장치는 본 발명의 화합물의 분배에 적합한 제형의 사용을 필요로 한다. 통상적으로, 각 제형은 사용되는 장치의 유형에 특이적이며, 일반적인 희석제, 애주번트 및/또는 치료에 유용한 담체 이외에 적절한 추진제 물질의 사용을 포함할 수 있다. 또한, 리포좀, 마이크로캡슐 또는 미세구체, 포접 복합체, 또는 다른 유형의 담체의 사용이 고려된다. 본 발명의 화학적으로 변형된 화합물은 또한 화학적 변형의 유형 또는 사용되는 장치의 유형에 따라 다른 제형으로 제조될 수 있다.

[0237] 제트 또는 초음파 분무기와 함께 사용하기에 적합한 제형은 통상적으로 용액 mL 당 약 0.1 내지 25 mg의 본 발명의 생물학적 활성 화합물의 농도로 물에 용해된 본 발명의 화합물(또는 유도체)을 포함할 것이다. 제형은 또한 완충제 및 단당류를 포함할 수 있다(예를 들어, 억제제 안정화 및 삼투압 조절용). 분무기 제형은 또한 에어로졸 형성시 용액의 분무화에 의해 야기되는 본 발명의 화합물의 표면 유도 응집을 감소시키거나 방지하기 위해 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0238] 정량 흡입기 장치와 함께 사용하기 위한 제형은 일반적으로 계면활성제의 도움으로 추진제에 현탁된 본 발명의 화합물(또는 유도체)을 함유하는 미분 분말을 포함할 것이다. 추진제는 클로로플루오로카본, 하이드로클로로플루오로카본, 하이드로플루오로카본, 또는 하이드로카본, 예를 들어, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄올, 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 또는 이들의 조합과 같이, 이러한 목적에 사용되는 임의의 통상적인 물질일 수 있다. 적합한 계면활성제는 소르비탄 트리올레에이트 및 대두 레시틴을 포함한다. 올레산은 계면활성제로도 유용할 수 있다.

[0239] 분말 흡입기 장치로부터 분배하기 위한 제형은 본 발명의 화합물(또는 유도체)을 함유하는 미분 건조 분말을 포함할 것이며 또한 락토스, 소르비톨, 수크로스, 또는 만니톨과 같은 증량제를 장치로부터 분말의 분산을 용이하게 하는 양으로, 예를 들어, 제형의 50 내지 90 중량%로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물(또는 유도체)은 바람직하게는 심폐로의 가장 효과적인 전달을 위해 평균 입자 크기가 10 마이크로미터(μm) 미만, 가장 바람직하게는 0.5 내지 5 μm인 미립자 형태로 제조되어야 한다.

[0240] 본 발명의 약학적 조성물의 비강 전달도 고려된다. 비강 전달은 폐에 생성물을 침착시킬 필요 없이, 코에 치료 생성물을 투여한 직후에 본 발명의 약학적 조성물이 혈류로 통과될 수 있게 한다. 비강 전달을 위한 제형은 덱스트란 또는 사이클로덱스트란을 포함하는 제형을 포함한다.

[0241] 비강 투여의 경우, 유용한 장치는 정량 분무기가 부착된 작고 단단한 병이다. 한 구체예에서, 계량된 용량은 본 발명 용액의 약학적 조성물을 규정된 부피의 챔버로 끌어 당김으로써 전달되며, 이 챔버는 챔버 내의 액체가 압축될 때 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제형을 에어로졸화하는 크기의 개구를 갖는다. 챔버는 본 발명의 약학적 조성물을 투여하기 위해 압축된다. 특정 구체예에서, 챔버는 피스톤 배열이다. 이러한 장치는 상업적으로 이용 가능하다.

[0242] 대안적으로, 압박이 사용될 때 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제형을 에어로졸화하는 크기의 개구 또는 구멍이 있는 플라스틱 압박 병이 사용된다. 구멍은 일반적으로 병의 상부에 있으며, 상부는 일반적으로 에어로졸 제형의 효율적인 투여를 위해 비강 통로에 부분적으로 맞도록 테이퍼링된다. 바람직하게는, 비강 흡입기는 측정된 약물 용량의 투여를 위해 계량된 양의 에어로졸 제형을 제공할 것이다.

[0243] 화합물을 전신 전달하는 것이 바람직한 경우, 화합물은 주사, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여 형태, 예를 들어, 보존제가 첨가된 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액, 또는 에멀젼의 형태를 취할 수 있고, 제형화 제제, 예를 들어, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0244] 비경구 투여를 위한 약학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨, 또는 덱스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[0245] 대안적으로, 활성 화합물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균된 발열원-비함유 물을 이용한 재구성을 위한 분말 형태일 수 있다.

[0246] 화합물은 또한, 예를 들어, 통상적인 좌약 베이스, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 좌약 또는 정체 관장제와 같은 직장 또는 질 조성물로 제형화될 수 있다.

[0247] 전술한 제형에 더하여, 화합물은 또한 데포 제조물로 제형화될 수 있다. 이러한 장기 지속성 제형은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0248] 약학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당류, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0249] 적합한 액체 또는 고체 약학적 제조물 형태는, 예를 들어, 흡입용 수성 또는 염수 용액, 마이크로캡슐화, 엔코킬레이트화(encochleated), 미시적 금 입자에 코팅, 리포좀에 함유, 분무, 에어로졸, 피부에 이식하기 위한 펠렛, 또는 피부에 긁히도록 날카로운 물체 상에 건조된다. 약학적 조성물은 또한 과립, 분말, 정제, 코팅된 정제, (미세)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀젼, 현탁액, 크림, 점적 또는 활성 화합물을 장기간 방출시키는 제조물을 포함하며, 그 제조물에 부형제 및 첨가제 및/또는 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 윤활제, 향미제, 감미제 또는 가용화제와 같은 보조제가 통상적으로 상기에서 설명한 바와 같이 사용된다. 약학적 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에 사용하기에 적합하다. 약물 전달 방법에 대한 간략한 검토는 문헌[Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990)]을 참조한다.

[0250] 본 발명의 화합물 및 선택적으로 다른 치료제는 그 자체로(순수하게) 또는 약학적으로 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있다. 의학에서 사용될 때 염은 약학적으로 허용되어야 하지만, 약학적으로 허용되지 않는 염은 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 편리하게 사용될 수 있다. 이러한 염은 하기 산으로부터 제조된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 설폰산, 포름산, 말론산, 석신산, 나프탈렌-2-설폰산, 및 벤젠 설폰산. 또한, 이러한 염은 카르복실산 기의 소듐, 포타슘 또는 칼슘 염과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토염으로 제조될 수 있다.

[0251] 적합한 완충제는 아세트산 및 염(1-2% w/v); 시트르산 및 염(1-3% w/v); 붕산 및 염(0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염(0.8-2% w/v)을 포함한다. 적합한 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드(0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올(0.3-

0.9% w/v); 파라벤(0.01-0.25% w/v) 및 티메로살(0.004-0.02% w/v)을 포함한다.

[0252] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체에 포함된 유효량의 본원에 기재된 화합물 및 선택적으로 치료제를 함유한다. 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 인간 또는 다른 척추동물에게 투여하기에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 "담체"는 적용을 용이하게 하기 위해 활성 성분이 결합되는 천연 또는 합성 유기 또는 무기 성분을 나타낸다. 약학적 조성물의 성분은 또한 요망되는 약학적 효율을 실질적으로 손상시키는 상호작용이 없는 방식으로 본 발명의 화합물과, 그리고 서로 혼합될 수 있다.

[0253] 구체적으로 본 발명의 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료제(들)는 입자로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 입자는 전체적으로 또는 부분적으로 본 발명의 화합물 또는 본원에 기재된 다른 치료제(들)로 구성될 수 있는 나노입자 또는 미세입자(또는 일부 경우에 더 큰 입자)를 의미한다. 입자는 장용 코팅을 포함하나 이에 제한되지 않는 코팅으로 둘러싸인 코어에 치료제(들)를 함유할 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자 전체에 분산될 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자에 흡착될 수 있다. 입자는 0차 방출, 1차 방출, 2차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출, 및 이들의 임의의 조합 등을 포함하는 임의의 순서 방출 역학일 수 있다. 입자는 치료제(들)에 더하여, 침식성, 비침식성, 생물분해성, 또는 비생물분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학 및 의학 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 물질을 포함할 수 있다. 입자는 용액 또는 반고체 상태로 본 발명의 화합물을 함유하는 마이크로캡슐일 수 있다. 입자는 사실상 모든 모양을 가질 수 있다.

[0254] 비생물분해성 및 생물분해성 중합체성 물질 둘 모두는 치료제(들)를 전달하기 위한 입자의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 중합체는 천연 또는 합성 중합체일 수 있다. 중합체는 방출이 요망되는 기간에 따라 선택된다. 특히 관심있는 생체결합성 중합체는 문헌[Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26:581-7 Sawhney HS et al.(1993) Macromolecules 26:581-7]에 기술된 생물침식성 하이드로겔을 포함하고, 그 교시는 본원에 포함된다. 이는 폴리히알루론산, 카세인, 젤라틴, 글루틴, 폴리안하이드라이드, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함한다.

[0255] 치료제(들)는 제어 방출 시스템에 함유될 수 있다. 용어 "제어 방출"은 제형으로부터 약물 방출의 방식 및 프로파일이 제어되는 임의의 약물-함유 제형을 지칭하는 것으로 의도된다. 이는 즉시 방출 제형 및 비즉시 방출 제형을 지칭하며, 비즉시 방출 제형은 지속 방출 및 지연 방출 제형을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 "지속 방출"("연장 방출"이라고도 함)은 연장된 기간에 걸쳐 약물의 점진적 방출을 제공하는 약물 제형을 지칭하기 위해 통상적인 의미로 사용되며, 바람직하게는, 반드시 그런 것은 아니지만, 연장된 기간에 걸쳐 실질적으로 일정한 약물의 혈중 농도를 발생시킨다. 용어 "지연 방출"은 제형의 투여와 그로부터 약물의 방출 사이에 시간 지연이 있는 약물 제형을 지칭하기 위해 통상적인 의미로 사용된다. "지연 방출"은 연장된 기간에 걸쳐 약물의 점진적 방출을 포함하거나 포함하지 않을 수 있으며, 따라서 "지속 방출"일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0256] 장기 지속 방출 임플란트의 사용은 특히 만성 질환 치료에 적합할 수 있다. 본원에서 사용되는 "장기" 방출은 임플란트가 적어도 7일 동안, 그리고 바람직하게는 30-60일 동안 치료 수준의 활성 성분을 전달하도록 구성되고 배열됨을 의미한다. 장기 지속 방출 임플란트는 당업자에게 잘 알려져 있으며 전술한 방출 시스템의 일부를 포함한다.

[0257] 본원에 기재된 조성물 및 방법에 대한 다른 적합한 수정 및 개질은 당업자에게 알려진 정보의 관점에서 본원에 포함된 본 발명의 설명으로부터 용이하게 명백하며, 본 발명의 범위 또는 그 임의의 구체예에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 이제 본 발명을 상세하게 설명하였으며, 이는 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아닌 단지 예시의 목적으로 여기에 포함된 하기 실시예를 참조하여 보다 명확하게 이해될 것이다.

[0258] *사용 방법*

[0259] 본 발명은 허혈-재관류 손상 또는 심근경색증, 또는 심근경색증과 관련된 손상의 치료 또는 예방에 유용한 비천연 트리펩티드 화합물을 제공한다.

[0260] 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방

하는 방법에 관한 것이다. 이러한 특정 구체예에서, 허혈-재관류 손상은 심장 허혈-재관류 손상이다. 일부 구체예에서, 화합물은 경구, 국소, 전신, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내로 투여된다.

[0261] 다른 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 심근경색증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 경색의 시작 또는 진행을 방지함으로써 재관류시 심장 손상을 예방할 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 경구, 국소, 전신, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내로 투여된다.

[0262] 허혈은 조직 또는 장기에 대한 혈액 공급의 감소 또는 저하이며 많은 여러 가지 원인이 있다. 허혈은, 예를 들어, 혈전 또는 색전으로 인해 국소적이거나, 예를 들어, 낮은 관류 압력으로 인해 더 전체적으로 발생할 수 있다. 허혈성 사건은 저산소증(감소된 산소) 및/또는 무산소증(산소의 부재)으로 이어질 수 있다.

[0263] 포유동물의 조직 또는 장기의 허혈은 산소 부족(저산소증) 및/또는 글루코스(예를 들어, 기질) 부족으로 인해 야기되는 다면적 병리 상태이다. 조직 또는 장기의 세포에서 산소 및/또는 글루코스 부족은 에너지 생성 능력의 감소 또는 전체 손실 및 결과적으로 세포막을 통한 활성 이온 수송 기능의 손실을 초래한다. 산소 및/또는 글루코스 부족은 또한 미토콘드리아 막의 투과성 전이를 포함하여, 다른 세포막의 병리학적 변화를 유발한다. 또한, 미토콘드리아 내에서 일반적으로 구획화된 아폽토틱 단백질과 같은 다른 분자는 세포질로 누출되어 아폽토틱 세포 사멸을 유발할 수 있다. 최중증 허혈은 괴사 세포 사멸로 이어질 수 있다.

[0264] 특정 조직이나 장기의 허혈 또는 저산소증은 조직 또는 장기로의 혈액 공급의 손실 또는 심각한 감소에 의해 발생할 수 있다. 혈액 공급의 손실 또는 심각한 감소는, 예를 들어, 혈전색전성 뇌졸중, 관상 동맥경화증, 또는 말초 혈관 질환 때문일 수 있다. 허혈 또는 저산소증에 의해 영향을 받는 조직은 통상적으로 근육, 예를 들어, 심장, 골격, 또는 평활근이다.

[0265] 허혈 또는 저산소증의 영향을 받는 장기는 허혈 또는 저산소증의 영향을 받는 모든 장기일 수 있다. 예를 들어, 그러나 비제한적으로, 심장 근육 허혈 또는 저산소증은 일반적으로 죽상경화성 또는 혈전성 막힘에 의해 발생하며, 이는 심장 동맥 및 모세혈관 혈액 공급에 의한 심장 조직으로의 산소 전달의 감소 또는 손실을 초래한다. 이러한 심장 허혈 또는 저산소증은 영향을 받은 심장 근육의 통증 및 괴사를 유발할 수 있고, 궁극적으로 심부전으로 이어질 수 있다.

[0266] 재관류는 혈류가 감소하거나 차단된 임의의 장기 또는 조직으로의 혈류를 회복시키는 것이다. 예를 들어, 허혈에 의해 영향을 받은 임의의 장기 또는 조직으로의 혈류를 회복시킬 수 있다. 혈류의 회복(재관류)은 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의해 발생할 수 있다. 예를 들어, 허혈성 심장 조직의 재관류는 혈관성형술, 관상동맥 우회로이식술, 또는 혈전용해 약물의 사용으로부터 발생할 수 있다.

[0267] 허혈-재관류 손상은 허혈 기간 후 영향을 받은 영역으로 혈액 공급이 돌아올 때 발생하는 세포 또는 조직 손상이다. 허혈 동안 산소 및 영양소의 부족은 순환의 회복이 조직에 대한 손상을 야기하는 상태를 초래한다. 예로서, 그러나 비제한적으로, 심근 재관류 손상의 형태는 재관류로 인한 부정맥, 심근 기절, 느린 관상 혈류에서 나타나는 미세혈관 폐색, 및 치명적인 심근 재관류 손상(즉, 지표 허혈성 사건이 끝날 때 생존할 수 있었던 심근세포의 재관류로 인한 사멸)을 포함한다. 연구에 따르면 치명적인 심근 재관류 손상은 최종 심근 경색 크기의 약 50%를 차지한다.

[0268] 특정 구체예에서, 펩티드는 경구, 정맥내, 또는 비경구로 투여된다.

[0269] 특정 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0270] 본 발명의 비천연 트리펩티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 아세테이트, 타르트레이트, 또는 트리플루오로아세테이트 염은 허혈 손상이 의심되거나 이미 고통받고 있는 대상체에게 합병증 및 질병 발생의 중간 병리학적 표현형을 포함하는 질병의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 허혈 손상으로 고통받는 대상체는 당 분야에 공지된 진단 또는 예후 검정의 임의의 또는 조합에 의해 확인될 수 있다. 예로서, 그러나 비제한적으로, 일부 구체예에서, 허혈 손상은 심장 허혈, 뇌 허혈, 신장 허혈, 대뇌 허혈, 장 허혈, 간 허혈, 또는 심근경색증과 관련이 있다.

[0271] 예로서, 그러나 비제한적으로, 심장 허혈의 통상적인 증상은 협심증(예를 들어, 흉통 및 압박), 호흡곤란, 두근거림, 쇠약, 어지럼증, 욕지기, 발한, 빠른 심박동, 및 피로를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0272] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 심장 허혈로 진단된 대상체의 치료는 심장 허혈의 다음 증상 중 하나 이상을 개선하거나 제거한다: 협심증(예를 들어, 흉통 및 압박), 호흡곤란, 두근거림, 쇠

약, 어지럼증, 욕지기, 발한, 빠른 심박동, 및 피로.

[0273] 예로서, 그러나 비제한적으로, 신장 허혈의 통상적인 증상은 요독증(즉, 예를 들어, 우레아와 같은 부산물에 의한 높은 혈중 단백질 수준), 폐에 갑작스런 체액 축적으로 인한 급성 호흡곤란 에피소드(고통스럽거나 힘든 호흡), 고혈압, 신장 주변에서 느껴지는 통증, 쇠약, 고혈압, 욕지기, 다리 통증 병력, 다리의 순환 장애를 반영하는 보폭, 및 목(예를 들어, 경동맥 멍), 복부(신동맥의 협착을 반영할 수 있음) 및 사타구니(대퇴 동맥 멍)에서 검출될 수 있는 동맥 내의 와류 혈류로 인한 멍(청진기로 들리는 소리 또는 중얼거림)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0274] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 신장 허혈로 진단된 대상체의 치료는 신장 허혈의 다음 증상 중 하나 이상을 개선하거나 제거한다: 요독증(즉, 예를 들어, 우레아와 같은 부산물에 의한 높은 혈중 단백질 수준), 폐에 갑작스런 체액 축적으로 인한 급성 호흡곤란 에피소드(고통스럽거나 힘든 호흡), 고혈압, 신장 주변에서 느껴지는 통증, 쇠약, 고혈압, 욕지기, 다리 통증 병력, 다리의 순환 장애를 반영하는 보폭, 및 목(예를 들어, 경동맥 멍), 복부(신동맥의 협착을 반영할 수 있음) 및 사타구니(대퇴 동맥 멍)에서 검출될 수 있는 동맥 내의 와류 혈류로 인한 멍(청진기로 들리는 소리 또는 중얼거림).

[0275] 예로서, 그러나 비제한적으로, 대뇌(또는 뇌) 허혈의 통상적인 증상은 한쪽 눈의 실명, 한쪽 팔 또는 다리의 쇠약, 몸의 한쪽 전체의 쇠약, 어지럼증, 현기증, 복시, 몸 양쪽의 쇠약, 말하기 어려움, 불분명한 발음, 및 조정 상실을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0276] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 대뇌(또는 뇌) 허혈로 진단된 대상체의 치료는 대뇌(또는 뇌) 허혈의 다음 증상 중 하나 이상을 개선하거나 제거한다: 한쪽 눈의 실명, 한쪽 팔 또는 다리의 쇠약, 몸의 한쪽 전체의 쇠약, 어지럼증, 현기증, 복시, 몸 양쪽의 쇠약, 말하기 어려움, 불분명한 발음, 및 조정 상실.

[0277] 또 다른 양태에서, 본 발명은 허혈 재관류 손상 및/또는 허혈 재관류 손상에 대한 기존 치료제와 관련된 부작용을 치료하는 방법에 관한 것이다. 치료적 적용에서, 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 아세테이트, 타르트레이트 또는 트리플루오로아세테이트를 포함하는 조성물 또는 약제는 허혈 재관류 손상이 의심되거나 이미 고통받고 있는 대상체에게 합병증 및 질병 발생의 중간 병리학적 표현형을 포함하는 질병의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 투여된다. 허혈-재관류 손상으로 고통받는 대상체는 당 분야에 공지된 진단 또는 예후 검정의 임의의 또는 조합에 의해 확인될 수 있다. 일부 구체예에서, 허혈-재관류 손상은 심장 허혈, 뇌 허혈, 신장 허혈, 대뇌 허혈, 장 허혈, 및 간 허혈과 관련이 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 심장 허혈-재관류 손상의 치료에 유용하다.

[0278] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 사이클릭 펩티드 화합물은 재관류시 심장에 대한 손상을 예방하기 위해 대상체에서 심근경색증을 치료하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 본 발명은 포유동물 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 대상체에서 관상동맥우회로이식술(CABG)을 수행하는 것을 포함하는 관상동맥 재개통 방법에 관한 것이다.

[0279] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물로 심근경색증을 치료하면 경색 크기가 감소하고, LVDP가 증가하고, 수축 및 이완의 최대 속도(±dP/dt)가 증가한다.

[0280] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 뒷다리 또는 치명적 사지 허혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0281] 전술한 모든 구체예에서, 본 발명의 화합물은 경구, 국소, 전신, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내로 투여될 수 있다.

[0282] *예방 방법*

[0283] 일부 구체예에서, 본 발명은 허혈 손상의 위험이 있는 대상체에서 허혈 손상의 발병 또는 허혈 손상의 증상을 예방 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 기술은 허혈 손상의 위험이 있는 대상체에서 허혈 손상의 증상을 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

[0284] 일부 구체예에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상의 위험이 있는 대상체에서 허혈-재관류 손상의 발병 또는 허혈-재관류 손상의 증상을 예방 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상의 위험이 있는 대상체에서 허혈 재관류 손상의 증상을 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

[0285] 일부 구체예에서, 허혈 손상, 허혈-재관류 손상, 또는 허혈 또는 허혈-재관류 손상의 증상은 심장 허혈, 뇌 허혈, 신장 허혈, 대뇌 허혈, 장 허혈, 및 간 허혈과 관련이 있다. 일부 구체예에서, 허혈 손상은 심근경색증이다.

[0286] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 사이클릭 펩티드 화합물은 심장 허혈-재관류 손상의 치료 및 예방에 유용하다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 화합물은 심장 허혈-재관류 손상의 예방에 유용하다.

[0287] 허혈 손상 또는 허혈-재관류 손상의 위험이 있는 대상체는, 예를 들어, 당 분야에 공지된 진단 또는 예후 검정의 임의의 또는 조합에 의해 확인될 수 있다. 예방적 적용에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 아세테이트, 타르트레이트, 또는 트리플루오로아세테이트 염의 약학적 조성물 또는 약제는 허혈 손상 또는 허혈 재관류 손상이 의심되거나 달리 위험이 있는 대상체에게 질병의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 합병증 및 질병의 발생 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함하는 질병을 제거하거나, 위험을 감소시키거나, 발병을 지연시키거나, 증상 및/또는 합병증 및 질병의 발생 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 감소시키기에 충분한 양으로 투여된다. 예방적 펩티드의 투여는 질병 또는 장애의 특징적인 증상이 나타나기 전에 발생할 수 있으며, 이에 따라 질병 또는 장애가 예방되거나, 진행이 지연되거나, 질병 또는 장애의 증상 또는 부작용의 중증도가 감소된다.

[0288] 예로서, 일부 구체예에서, 대상체는 관상 동맥 질환(죽상동맥경화증), 혈액 응고, 또는 심장 동맥 연축이 있는 경우 심장 허혈의 위험이 있을 수 있다.

[0289] 예로서, 그러나 비제한적으로, 일부 구체예에서, 대상체는 신장 손상(예를 들어, 급성 신장 손상) 및/또는 신장이 연장된 기간 동안 정상적인 혈류를 차단하는 수술(예를 들어, 심장-우회로 조성술)로 인한 손상 또는 합병증이 있는 경우 신장 허혈의 위험이 있을 수 있다.

[0290] 예로서, 그러나 비제한적으로, 일부 구체예에서, 대상체는 겸상 적혈구 빈혈, 압축 혈관, 심실 빈맥, 동맥에 플라크 축적, 혈액 응고, 심장 발작으로 인한 매우 낮은 혈압, 뇌졸중, 또는 선천성 심장 결함이 있는 경우 대뇌 허혈의 위험이 있을 수 있다.

[0291] 치료적 및/또는 예방적 적용을 위해, 본원에 기술된 적어도 하나의 사이클릭 펩티드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 아세테이트, 타르트레이트, 또는 트리플루오로아세테이트 염을 포함하는 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드 조성물은 하루에 1, 2, 3, 4, 또는 5회 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드 조성물은 하루에 5회 넘게 투여된다. 추가로 또는 대안적으로, 일부 구체예에서, 펩티드 조성물은 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드 조성물은 매주, 격주, 삼주마다, 또는 매월 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드 조성물은 1주, 2주, 3주, 4주, 또는 5주의 기간 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드는 6주 이상 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드는 12주 이상 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드는 1년 미만의 기간 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 펩티드는 1년 초과의 기간 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 치료는 심장 허혈의 다음 증상 중 하나 이상의 발병을 예방하거나 지연시킨다: 협심증(예를 들어, 흉통 및 압박), 호흡곤란, 두근거림, 쇠약, 어지럼증, 욕지기, 발한, 빠른 심박동, 및 피로.

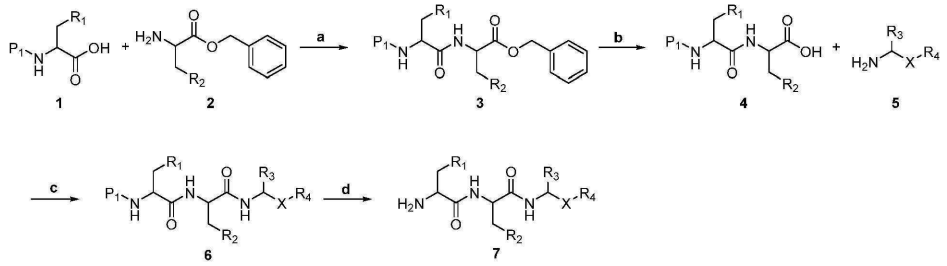
[0292] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 치료는 신장 허혈의 다음 증상 중 하나 이상의 발병을 예방하거나 지연시킨다: 요독증(즉, 예를 들어, 우레아와 같은 부산물에 의한 높은 혈중 단백질 수준), 폐에 갑작스런 체액 축적으로 인한 급성 호흡곤란 에피소드(고통스럽거나 힘든 호흡), 고혈압, 신장 주변에서 느껴지는 통증, 쇠약, 고혈압, 욕지기, 다리 통증 병력, 다리의 순환 장애를 반영하는 보폭, 및 목(예를 들어, 경동맥 멍), 복부(신동맥의 협착을 반영할 수 있음) 및 사타구니(대퇴 동맥 멍)에서 검출될 수 있는 동맥 내의 와류 혈류로 인한 멍(청진기로 들리는 소리 또는 중얼거림).

[0293] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드에 의한 치료는 대뇌(또는 뇌) 허혈의 다음 증상 중 하나 이상의 발병을 예방하거나 지연시킨다: 한쪽 눈의 실명, 한쪽 팔 또는 다리의 쇠약, 몸의 한쪽 전체의 쇠약, 어지럼증, 현기증, 복시, 몸 양쪽의 쇠약, 말하기 어려움, 불분명한 발음, 및 조정 상실.

[0294] **실시예**

[0295] 펩티도미메틱의 합성을 위한 일반적인 절차

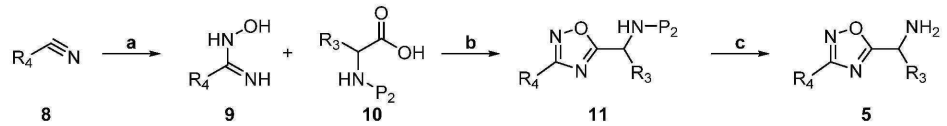
[0296] *반응식 5*



[0297]

[0298] 1,2,4-옥사디아졸 성분의 합성을 위한 일반적인 절차

[0299] *반응식 6*



[0300]

[0301] a) $HONH_2$; b) $T_3P/NaHCO_3$; c) TEA

[0302] 단계 **a**: N-하이드록시이미다미드 **9**의 합성:

[0303] EtOH(1.2 L) 중 니트릴 **8**(1.0 mol)의 용액에 NH_2OH(50% 수용액, 130 g, 2.0 mol)를 첨가하고, 용액을 환류로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOH(350 mL)에 재용해시키고, 감압 하에서 다시 농축시켰다(이 절차를 3회 반복하였다). 생성된 고체를 헥산(350 mL)에서 분쇄하고, 여과하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고, 건조시켜 요망되는 생성물 **9**를 백색 고체로서 수득하였다.

[0304] 단계 **b**: 1,2,4-옥사디아졸 헤테로사이클 **11**의 고리화:

[0305] 에틸 아세테이트(2.30 L) 중 보호된 거울상이성질체적으로 순수한 아미노산 10(0.50 mol) 및 하이드록시이미다미드 **9**(0.55 mol, 1.1 equiv.)의 용액에 $NaHCO_3$(1.5 mol, 3.0 equiv.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 프로판 포스폰산 무수물(T_3P, 에틸 아세테이트 중 50% 용액, 1.5 mol, 3.0 equiv.)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다(HPLC에 기반하여 화합물 **10**의 약 60% 전환). 이후 화합물 **9**(0.55 mol, 1.1 equiv.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 추가 20시간 동안 교반하였다(약 10% 화합물 **10** 남음). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$(2.0 L)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(3X1.0 L)로 추출하고, 합친 유기층을 염수(1 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 5:1)에 의해 정제시켜 화합물 11을 수득하였다.

[0306] 단계 **c**: 최종 1,2,4-옥사디아졸을 생산하기 위한 탈보호:

[0307] ACN(0.4 mol) 중 화합물 **11**의 용액에 TEA(1.0 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 기계적 교반기로 20-25℃에서 15시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 수돗물 및 MTBE로 희석하였다. 분리된 수성 층을 MTBE에 의해 1회 추출하였다. 둘 모두의 MTBE 층을 합친 다음, NH_4Cl 및 NH_4Cl에 의해 세척하였다. 이후 무수 Na_2SO_4를 첨가하고, 그 용액을 적어도 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, MTBE로 세척하여 **5**를 수득하였다.

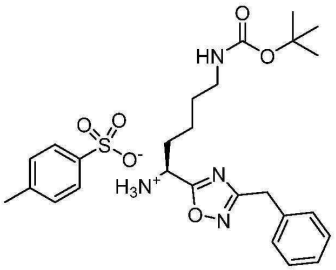
[0308] ***참고문헌:***

a) Moussebois, Claude; Heremans, Joseph F.; Merenyi, Robert; Rennerts, Walthere: *Synthesis of two new phenolic amino acids containing the 1,2,4-oxadiazole ring*, *Helvetica Chimica Acta* Vol. 60(1), 237-42, 1977;

b) Borg, Susanna; Estenne-Bouhtou, Genevieve; Luthman, Kristina; Csoeregh, Ingeborg; Hesselink, Willy; Hacksell, Uli: *Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-, 1,3,4-Oxadiazole-, and 1,2,4-Triazole-Derived Dipeptidomimetics*, *Journal of Organic Chemistry*, Vol.60(10), 3112-20, 1995;

[0309]

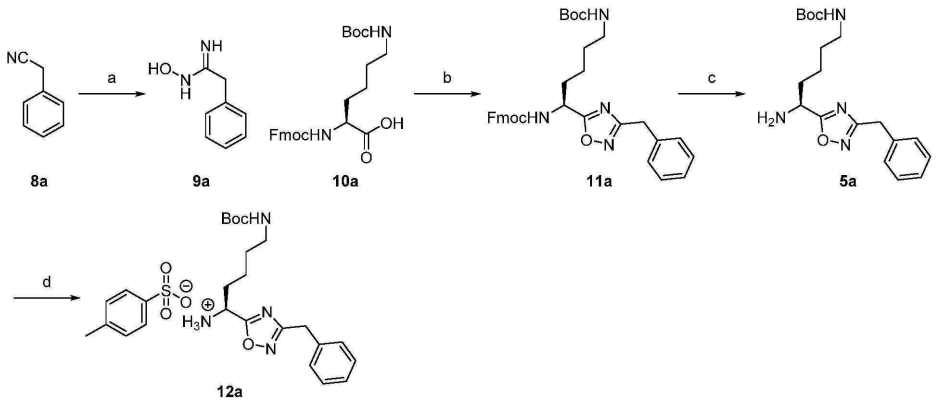
[0310] *실시예 1:* ***(S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트 (12a)의 합성***



[0311]

[0312] 화합물 **12a**

[0313] ***반응식 7***



[0314]

[0315] 단계 a: NH_2OH; 단계 b: T_3P, $NaHCO_3$; 단계 c: TEA; 단계 d: PTSA

[0316] **1) 단계 a: N-하이드록시-2-페닐아세트이미다미드 (9a)의 합성**

[0317] **반응식 6**의 일반적인 절차에 기술된 것과 동일한 절차로 2-페닐아세토니트릴(**8a**, 2 kg, 17.1 mol)을 사용하여 IPAC(10.5 kg; KF = 1295) 중 중간체 N-하이드록시-2-페닐아세트이미다미드(**9a**)의 용액을 양호한 결과(HPLC에 의한 순도, > 98.9 A%; 검정 = 22.2 w%, 수율 = 91%)로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 3.25 (s, 2H) ppm. MS: $(M+H)^+$: m/z = 151.1

[0318] **2) 단계 b: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일) (S)-디카르바메이트 (11a)의 합성**

[0319] 반응식 6에 기술된 것과 동일한 절차로 N2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N6-(3차-부톡시카르보닐)-L-리신(**10a**, 4.31 kg, 9.2 mol)을 사용하여 미정제 생성물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일) (S)-디카르바메이트(**11a**)를 ACN 중 용액(19.7 kg, 검정 = 20%, 키랄

HPLC 순도 = 99.12 A%, 수율 = 73%)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 7H), 5.52 (br, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 11H) ppm. MS: $(M-100+H)^+$: m/z = 483.2.

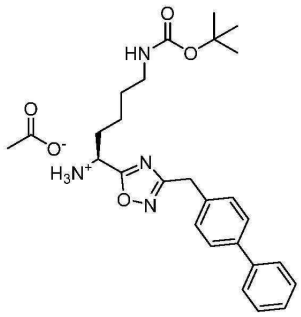
[0320] **3) 단계 c: 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)-카르바메이트 (5a)의 합성**

[0321] 반응식 6에 기술된 것과 동일한 절차로 화합물 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일) (S)-디카르바메이트(**11a**)를 사용하여 MTBE 중 미정제 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)-카르바메이트(**5**) 용액(32.9 kg, 검정 = 6.5%, 수율 = 88%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.33-7.25 (m, 5H), 6.78 (br, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 2H) ppm. MS: $(M+H)^+$: m/z = 361.1.

[0322] **4) 단계 d: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)-아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트 (12a)의 합성**

[0323] 반응식 6에 기술된 것과 동일한 절차로 미정제 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)-카르바메이트(**5a**) 및 PTSA(1.07 kg, 5.63 mol)의 용액을 사용하여 (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트(**12a**)(2.7 kg, 수율 = 85%, HPLC 순도 > 99%, ee > 99%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (br, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.39-1.36 (m, 11H), 1.35-1.28 (m, 2H) ppm. MS: $(M-172+H)^+$: m/z = 361.1.

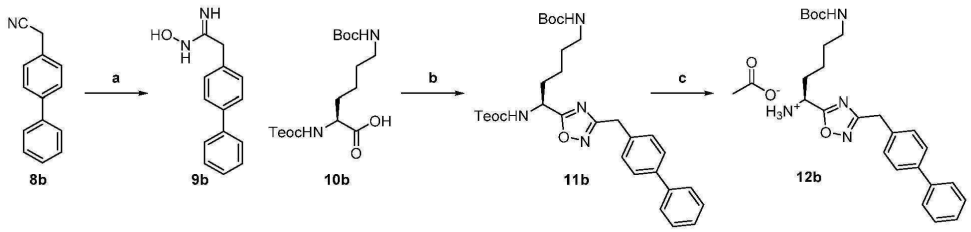
[0324] 실시예 2: ***(S)-3차-부틸 (5-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)카르바메이트 아세테이트 (12b)의 합성***



[0325]

[0326] 화합물 **12b**

[0327] ***반응식 8***



[0328]

[0329] **1) 단계 a: 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9b)의 합성**

[0330] **반응식 6**의 일반적인 절차에 기술된 것과 동일한 절차로 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)아세토니트릴(**8b**, 3.00 g, 15.5 mmol)을 사용하여 2-([1,1'-바이페닐]-4-일)-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9a**)(2.4 g)를 68% 수율로 수

득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 9.10 (br s, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.76 ppm (br s, 2H).

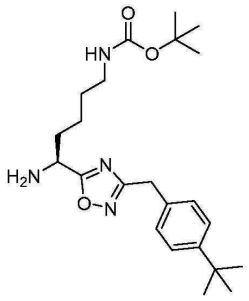
[0331] **2) 단계 b: (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트 (11b)의 합성**

[0332] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (S)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)카르보닐)아미노)헥산산(**10b**, 391 mg, 1.0 mmol)을 사용하여 미정제 생성물 (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**11b**, 295 mg, 51%)를 무색 유리-같은 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.61-7.52 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 5H), 5.33-5.20 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.02-1.77 (m, 2H), 1.54-1.33 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.02 ppm (s, 9H).

[0333] **3) 단계 c: (S)-3차-부틸 (5-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)카르바메이트 아세테이트 (12b)의 합성**

[0334] 건조 THF(10 mL)(빙/수조에서 냉각됨) 중 (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**11b**, 290 mg, 0.508 mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.76 mL, 0.762 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙/수조에서 냉각하고, 추가의 TBAF(THF 중 1 M, 0.25 mL, 0.254 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 빙조에서 냉각하면서 THF(30 mL) 중 AcOH(0.2 mL)의 용액으로 켄칭시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 MeOH 및 물 중 AcOH의 0.1% 용액의 혼합물을 용리제로서 사용하여 정제하였다. 생성물은 70%의 MeOH에서 컬럼으로부터 나와서 요망되는 생성물 **12b**(221 mg)를 88% 수율로 제공하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ = 7.61-7.52 (m, 4H), 7.46-7.27 (m, 5H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.01 (t, 2H, $^{3}J_{(H,H)}$ = 6.6 Hz), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.54-1.27 (m, 4H), 1.41 ppm (s, 9H).

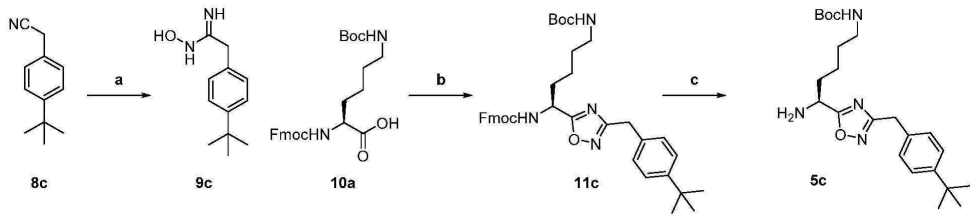
[0335] *실시예 3:* ***(S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (5c)의 합성***



[0336]

[0337] 화합물 **5c**

[0338] ***반응식 9***



[0339]

[0340] **1) 단계 a: (Z)-2-(4-(3차-부틸)페닐)-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9c)의 합성**

[0341] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-(4-(3차-부틸)페닐)아세토니트릴(**8c**, 3.00 g, 17.3 mmol)을 사용하여

(Z)-2-(4-(3차-부틸)페닐)-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9c**, 2.57 g)를 72% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.84 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 2H), 5.32 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.26 ppm (s, 9H).

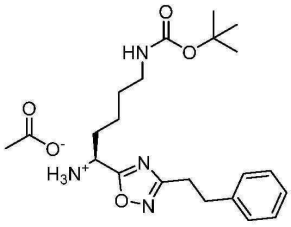
[0342] **2) 단계 b: (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트 (11c)의 합성**

[0343] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (Z)-2-(4-(3차-부틸)페닐)-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9c**, 2.57g, 12.5 mmol) 및 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)헥산산(**10a**, 5.86 g, 12.5 mmol)을 사용하여 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**11c**, 4.1 g)를 51% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ = 7.79-7.72 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.44-7.18 (m, 8H), 5.53-5.41 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.60-4.32 (m, 3H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 13H), 1.28 ppm (s, 9H).

[0344] **3) 단계 c: (S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (5c)의 합성**

[0345] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**11c**, 4.1 g, 6.42 mmol)를 사용하여 (S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트(**5c**, 1.66 g)를 62% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.37-7.31 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 1.96-1.42 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.30 ppm (s, 9H).

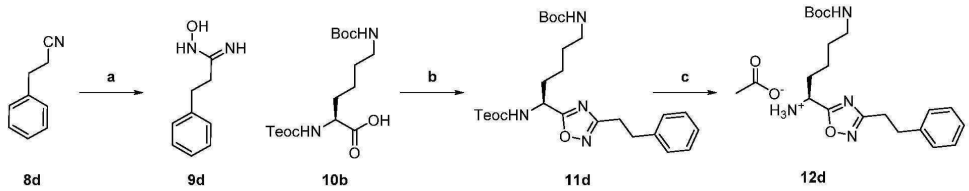
[0346] *실시예 4: (S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 아세테이트 (12d)의 합성*



[0347]

[0348] 화합물 **12d**

[0349] *반응식 10*



[0350]

[0351] **1) 단계 a: (Z)-N'-하이드록시-3-페닐프로판이미다미드 (9d)의 합성**

[0352] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 3-페닐프로판니트릴(**8d**, 2.00 g, 15.2 mmol)을 사용하여 N-하이드록시-3-페닐프로판이미다미드(**9d**, 1.9 g)를 76% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 8.72 (br s, 1H), 7.30-7.13 (m, 5H), 5.41 (br s, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H).

[0353] **2) 단계 b: (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트 (11d)의 합성**

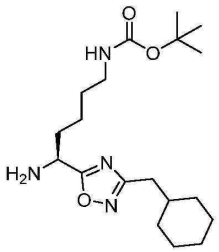
[0354] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (Z)-N'-하이드록시-3-페닐프로판이미다미드(**9d**, 391 mg, 1.0 mmol)를 사용하여 (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이

트(**10b**, 328 mg)를 63% 수율로 무색 점착성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.33-7.17 (m, 5H), 5.34-5.21 (m, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.18-2.96 (m, 6H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.61-1.31 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0355] **3) 단계 c: (S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 아세테이트 (12d)의 합성**

[0356] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**11d**, 320 mg, 0.617 mmol) 및 TBAF(THF 중 1 M, 0.95 mL, 0.925 mmol)를 사용하여 (S)-3차-부틸 (5-아미노-5-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 아세테이트(**12d**, 191 mg)를 71% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ = 7.30-7.13 (m, 5H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 6H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.56-1.27 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

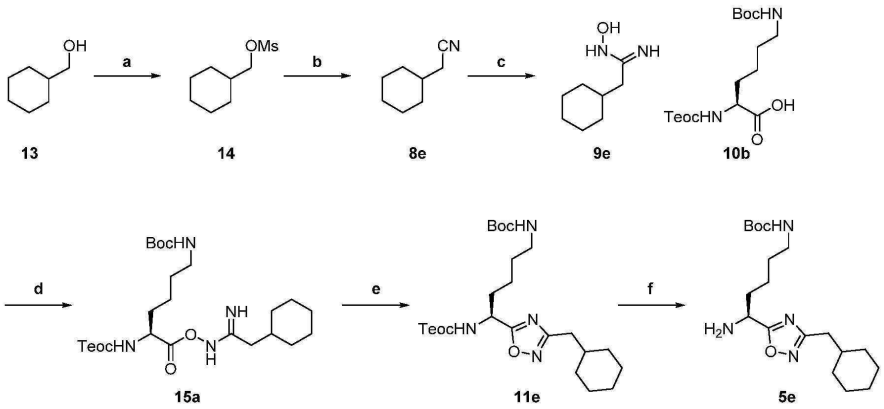
[0357] *실시예 5:* ***3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (5e)의 합성***



[0358]

[0359] 화합물 **5e**

[0360] ***반응식 11***



[0361]

[0362] **1) 단계 a: 사이클로헥실메틸 메탄설포네이트 (14)의 합성**

[0363] 무수 DCM(80mL) 중 사이클로헥실메탄올(**13**, 43.79 mmol, 5.00 g, 1.0 eq.)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(48.17 mmol, 5.51 g, 1.10 eq.) 및 트리에틸아민(6.9 mL)을 아르곤 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, H_2O(3 x 40 mL), 1N HCl(2 x 30 mL) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 황색 오일로서 미정제 생성물 사이클로헥실메틸 메탄설포네이트(**14**, 12 g, 96%)를 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 추가로 사용하였다.

[0364] **2) 단계 b: 2-사이클로헥실아세토니트릴 (8e)의 합성**

[0365] DMF(30 mL) 중 사이클로헥실메틸 메탄설포네이트(**14**, 30.16 mmol, 5.80 g, 1.00 eq.) 및 KCN(66.36 mmol, 4.32 g, 2.20 eq.)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 부었다. 수성층을 Et_2O(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고(2 x 100 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 미정제 생성물 2-사이클로헥실아세토니트릴(**8e**, 4.13g, 111%)을 추가 정

제 없이 추가로 사용하였다.

[0366] **3) 단계 c: (Z)-2-사이클로헥실-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9e)의 합성**

[0367] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-사이클로헥실아세토니트릴(**8e**, 4.10 g, 33.28 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.47 g, 49.92 mmol)를 사용하여 생성물 (Z)-2-사이클로헥실-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9e**, 2.3 g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.89 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.31-1.08 (m, 3H), 1.01-0.88 (m, 2H).

[0368] **4) 단계 d: 3차-부틸 (2-트리메틸실릴에틸) (6-((2-사이클로헥실아세트이미다미도)옥시)-6-옥소헥산-1,5-디일)(S)-디카르바메이트 (15a)의 합성**

[0369] DMF(300 mL) 중 화합물 **10b**(101.2 g, 0.26 mmol, 1.5 eq)의 용액에 HOBT(23.49 g, 0.26 mol, 1.5 eq), EDC.HCl(28.31 g, 0.22 mol, 1.3 eq) 및 화합물 **9e**(27.0 g, 0.17 mol)를 첨가한 다음, 밤새 실온에서 교반하였다. 완료 후, 물을 첨가하고, EA로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 황색 액체(**15a**, 32.0 g, 미정제)를 수득하고 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

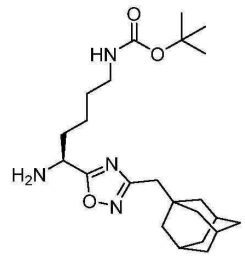
[0370] **5) 단계 e: 3차-부틸 (2-트리메틸실릴에틸) (1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)(S)-디카르바메이트(11e)의 합성**

[0371] 피리딘(320 mL) 중 화합물 **15a**(32.0 g, 미정제)의 용액을 밤새 환류시켰다. 완료 후, 실온으로 냉각하고, 물(500 mL)을 첨가하고, EA(300 mL*3)로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 미정제물을 얻고 이를 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 황색 액체(**11e**, 18 g)를 수득하였다.

[0372] **6) 단계 f: 3차-부틸 (S)-(3-아미노-3-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)카르바메이트 (5e)의 합성**

[0373] THF(450 mL)에 용해된 화합물 **11e**(24 g, 46.99 mmol)에 TBAF(24.6g, 93.9 mol, 2 eq)를 첨가하고, 35℃에서 밤새 교반하였다. LCMS가 완료를 나타내 후, 물(500 mL)을 첨가하고, EA(300 mL*3)로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 미정제물을 얻고 이를 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 혼합물로서 황색 액체를 수득하였고, 이를 키랄 HPLC에 의해 정제시켜 순수한 생성물 **5e**(11g, 100%, 98.6%ee)를 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, MHz 300): d= 4.55 (s(br), 1H); 4.15 (m, 1H); 3.12 (m, 2H); 2.61 (m, 2H); 1.90 (m, 6H); 1.75 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.30 (m, 4H). MS (M+1): 367.1.

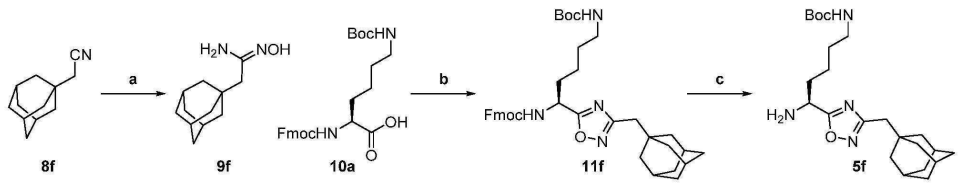
[0374] **실시예 6: 3차-부틸 (S)-5-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트 (5f)의 합성**



[0375]

[0376] 화합물 **5f**

[0377] ***반응식 12***



[0378]

[0379] **1) 단계 a: 2-아다만탄-1-일-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9f)의 합성**

[0380] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-아다만탄-1-일-아세토니트릴(**8f**, 1.0 g, 5.705 mmol)을 사용하여 2-아다만탄-1-일-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9f**, 665 mg, 56%)를 백색 분말로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 1.98-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.77-1.61 (m, 12 H).

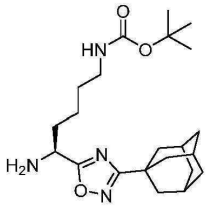
[0381] **2) 단계 b: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일디카르바메이트 (11f)의 합성**

[0382] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-아다만탄-1-일-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9f**, 1.30 g, 6.27 mmol)를 사용하여 2.21 g(**11f**, 52%)의 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (S)-1-(3-아다만탄-1-일메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일) 디카르바메이트를 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 25.2, 7.3 Hz, 4H), 4.90 (dd, J = 8.7,6.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.98-1.88 (m, 5H), 1.66-1.42 (m, 23 Hz).

[0383] **3) 단계 c: 3차-부틸 (S)-5-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트 (5f)의 합성**

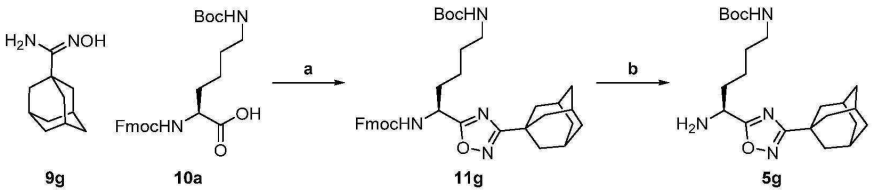
[0384] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (S)-1-(3-아다만탄-1-일-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일디카르바메이트(**11f**, 2.5 g, 3.90 mmol)를 사용하여 3차-부틸 (S)-5-(3-아다만탄-1-일-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트(**5f**, 820 mg, 50%)를 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.76-1.74 (m, 3H), 1.66-1.61 (m,10H), 1.51-1.34(m, 12H).

[0385] *실시예 7: **3차-부틸 (S)-5-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트 (5g)의 합성***

[0386] 

[0387] 화합물 **5g**

[0388] ***반응식 13***

[0389] 

[0390] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일디카르바메이트 (11g)의 합성**

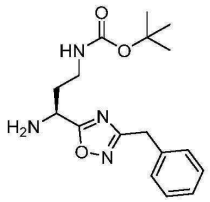
[0391] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 N'-하이드록시아다만탄-1-카르복스이미다미드(**9g**, 1.0 g, 5.15 mmol)를 사용하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1S)-1-(3-아다만탄-1-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일디카르바메이트(**11g**, 1.75 g, 62%)를 백색 분말로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 16.3, 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 10H), 1.85-1.74 (m, 7 H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.43

(s, 9H).

[0392] **2) 단계 b: 3차-부틸 (5S)-5-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트 (5g)의 합성**

[0393] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1S)-1-(3-아다만탄-1-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일디카르바메이트(**11g**, 1.75 g, 2.86 mmol)를 사용하여 요망되는 생성물 3차-부틸 (S)-5-(3-아다만탄-1-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸카르바메이트를 백색 포움(**5g**, 0.89 g , 80%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.91-1.75 (m, 8H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

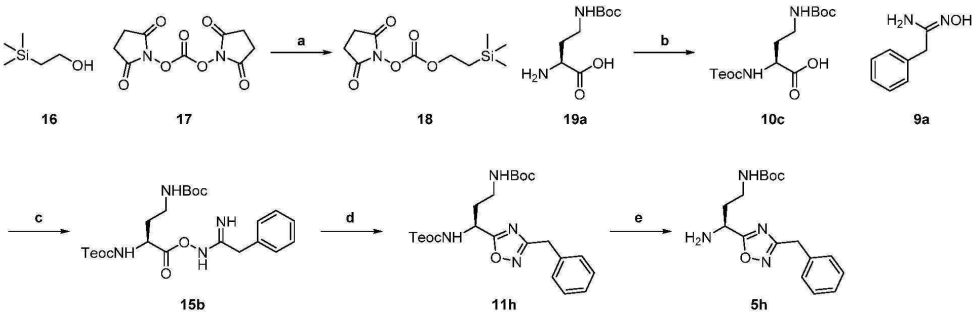
[0394] *실시예 8: 3차-부틸 (S)-(3-아미노-3-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)카르바메이트 (5h)의 합성*



[0395]

[0396] 화합물 **5h**

[0397] *반응식 14*



[0398]

[0399] **1) 단계 a: 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (2-(트리메틸실릴)에틸) 카르보네이트 (18)의 합성**

[0400] CH_3CN(780 mL) 중 화합물 **16**(22.2 mL, 0.156 mol, 1.0 eq)의 용액에 Et_3N(65.7 mL, 0.468 mol, 3.0 eq) 및 화합물 **17**(60 g, 0.234 mmol, 1.5 eq)을 실온에서 첨가하고, 밤새 교반하였다. 완료 후, 농축시키고, EA(500 mL)를 첨가하고, 포화된 $NaHCO_3$(200 mL), NaCl(200 mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 황색 액체(**18**, 54.2 g, 미정제)를 수득하고 이를 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[0401] **2) 단계 b: (S)-4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((2-(트리메틸실릴)에톡시)-카르보닐)아미노)부탄산 (10c)의 합성**

[0402] 1,4-디옥산(180 mL) 및 H_2O(180 mL) 중 화합물 **19a**(25 g, 0.114 mol, 1.0 eq)의 용액에 $NaHCO_3$(23.2 g, 0.228 mol, 2.0 eq)을 첨가하고, 1,4-디옥산(100 mL) 중 화합물 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (2-(트리메틸실릴)에틸) 카르보네이트(**18**, 32.7 g, 0.12 mmol, 1.1 eq)의 용액을 실온에서 적가하고, 밤새 교반하였다. 완료 후, 나머지를 물(200 mL)에 첨가하고, 2N HC로 0℃에서 pH = 3-4로 조정하고, DCM:MeOH=10:1(100 mL*5)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 황색 액체(**10c**, 43.6 g, 미정제)를 수득하고 이를 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. MS: $(m-H)^+$: 361.1.

[0403] **3) 단계 c: 3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (4-옥소-4-((2-페닐아세트이미다미도)옥시)부탄-1,3-디일)(S)-디카르바메이트 (15b)의 합성**

[0404] DMF(300 mL) 중 화합물 **10c**(43.6 g, 미정제, 0.12 mmol, 1.5 eq)의 용액에 HOBT(16.26 g, 0.18 mol, 1.5 eq), EDC.HCl(19.98 g, 0.156 mol, 1.3 eq) 및 화합물 **9a**(12.04 g, 0.08 mol, 1 eq)를 첨가한 다음, 밤새 실온에서

교반하였다. 완료 후, 물(500 mL)을 첨가하고, EA(300 mL*3)로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 황색 액체(**15b**, 53.3 g, 미정제)를 수득하고 이를 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. MS: $(m+H)^+$: 495.2.

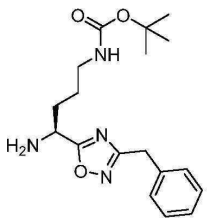
[0405] **4) 단계 d: 3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸) (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로판-1,3-디일)(S)-디카르바메이트 (11h)의 합성**

[0406] 피리딘(533 mL) 중 화합물 **15b**(53.3 g, 미정제)의 용액을 밤새 환류시켰다. 완료 후, 실온으로 냉각하고, 물(500 mL)을 첨가하고, EA(300 mL*3)로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 미정제물을 얻고 이를 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 황색 액체(**11h**, 23 g)를 수득하였다. MS: $(m+H)^+$: 476.1.

[0407] **5) 단계 e: 3차-부틸 (S)-(3-아미노-3-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)카르바메이트 (5h)의 합성**

[0408] THF(440 mL)에 용해된 화합물 **11h**(22 g, 46.22 mmol)에 TBAF(24.2g, 92.4 mol, 2 eq)를 첨가하고, 밤새 35℃에서 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 물(500 mL)을 첨가하고, EA(300 mL*3)로 추출하고, $NaCl_{(aq)}$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 미정제물을 얻고 이를 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 혼합물로서 황색 액체(14 g)을 수득하였고, 이를 키랄 HPLC에 의해 정제시켜 순수한 생성물 **5h**(96%, 97%ee)를 수득하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$, MHz 300): d= 7.31 (m, 5H); 4.20 (m, 1H); 4.17 (s, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.83 (s(br), 2H (NH)); 1.44 (s, 9H). MS (M+1): 333.2.

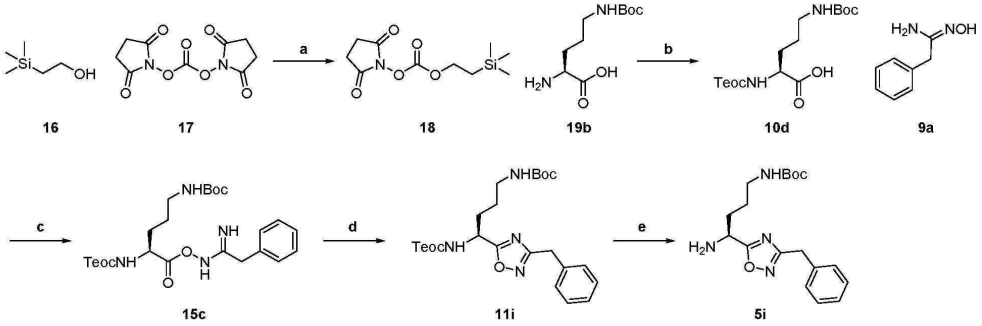
[0409] *실시예 9: **3차-부틸 (S)-(4-아미노-4-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)카르바메이트 (5i)의 합성***



[0410]

[0411] 화합물 **5i**

[0412] ***반응식 15***



[0413]

[0414] **1) 단계 a: 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (2-(트리메틸실릴)에틸) 카르보네이트 (18)의 합성**

[0415] 동일한 절차는 **반응식 14**에 기술되어 있다.

[0416] **2) 단계 b: (S)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(((2-트리메틸실릴에톡시)-카르보닐)아미노)펜탄산 (10d)의 합성**

[0417] **반응식 14**에 기술된 것과 동일한 절차로 1,4-디옥산(180 mL) 및 H_2O(180 mL) 중 화합물 **19b**(25 g, 0.108 mol)를 사용하여 $NaHCO_3$(23.2 g, 0.228 mol, 2.0 eq)에 첨가하여 황색 액체 생성물(**10d**)을 수득하였다. MS: $(m-H)^+$: 376.1.

[0418] **3) 단계 c: 3차-부틸 (2-트리메틸실릴에틸)(5-옥소-5-((2-페닐아세트이미다미도)-옥시)펜탄-1,4-디일)(S)-디카르바메이트 (15c)의 합성**

[0419] **반응식 14**에 기술된 것과 동일한 절차로 화합물 **10d**(52.8 g, 0.14 mol)를 사용하여 황색 액체(**15c**, 65.3 g)를 수득하였다. MS (M+H): 509.3.

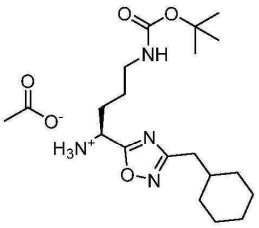
[0420] **4) 단계 d: 3차-부틸 (2-트리메틸실릴에틸) (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)(S)-디카르바메이트 (11i)의 합성**

[0421] **반응식 14**에 기술된 것과 동일한 절차로 화합물 **15c**를 사용하여 황색 액체(**11i**, 23 g)를 수득하였다. MS: $(m+H)^+$: 489.2.

[0422] **5) 단계 e: 3차-부틸 (S)-(4-아미노-4-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)카르바메이트 (5i)의 합성**

[0423] **반응식 14**에 기술된 것과 동일한 절차로 화합물 **11i**(23 g, 46.87 mmol)를 사용하여 황색 액체(14 g)를 라세미 혼합물로서 수득하고, 이를 키랄 분리에 의해 정제시켜 순수한 생성물 **5i**(98%, 97%ee)를 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, MHz 300): d= 7.33 (m, 5H); 4.68 (s(br), 1H); 4.15 (m, 1H); 4.08 (s, 2H); 3.16 (m, 2H); 1.92 (m, 1H); 1.83 (m, 3H); 1.74 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS $(M+Na^+)$: 369.2.

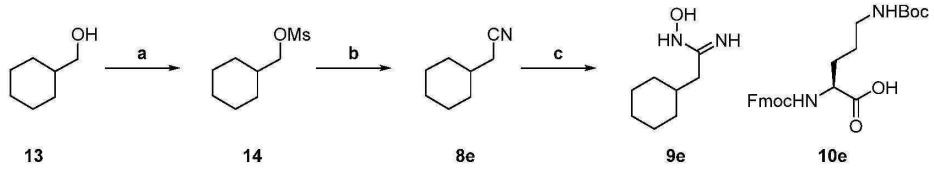
[0424] *실시예 10: (S)-4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1-아미늄 아세테이트 (12j)의 합성*

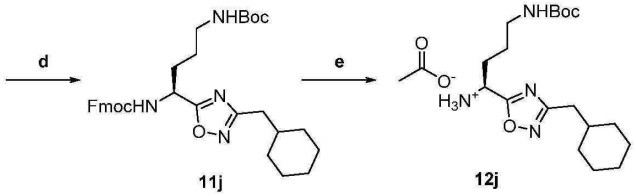


[0425]

[0426] 화합물 **12j**

[0427] *반응식 16*





[0428]

[0429] **1) 단계 a: 사이클로헥실메틸 메탄설포네이트 (14)의 합성**

[0430] 동일한 절차는 **반응식 11**에 기술되어 있다.

[0431] **2) 단계 b: 2-사이클로헥실아세토니트릴 (8e)의 합성**

[0432] 동일한 절차는 **반응식 11**에 기술되어 있다.

[0433] **3) 단계 c: (Z)-2-사이클로헥실-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9e)의 합성**

[0434] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-사이클로헥실아세토니트릴(**8e**, 4.10 g, 33.28 mmol) 및 하이드록실아

민 하이드로클로라이드(3.47 g, 49.92 mmol)를 사용하여 생성물 (Z)-2-사이클로헥실-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9e**, 2.3 g, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.89 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.31-1.08 (m, 3H), 1.01-0.88 (m, 2H).

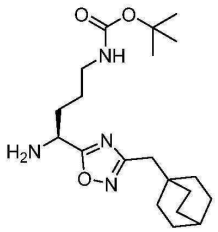
[0435] **4) 단계 d: (9H-플루오렌-9-일) 메틸 3차-부틸 (1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)디카르바메이트 (11j)의 합성**

[0436] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (Z)-2-사이클로헥실-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9e**, 2.30 g, 14.72 mmol) 및 N2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N6-(3차-부톡시카르보닐)-L-리신(**10e**, 6.08 g, 13.38 mmol)을 사용하여 (9H-플루오렌-9-일) 메틸 3차-부틸 (1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)디카르바메이트(**11j**, 1.57g, 20%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 11.8, 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 7H), 1.43 (s, 9H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.05-0.93 (m, 2H).

[0437] **5) 단계 e: (S)-4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1-아미늄 아세테이트 (12j)의 합성**

[0438] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 (9H-플루오렌-9-일) 메틸 3차-부틸 (1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)디카르바메이트(**11j**, 1.50 g, 2.61 mmol)를 사용하여 (S)-4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1-아미늄 아세테이트(**12j**, 750 mg, 81%)를 황색 점성 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95-1.77 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34-1.14 (m, 3H), 1.09-0.96 (m, 2H).

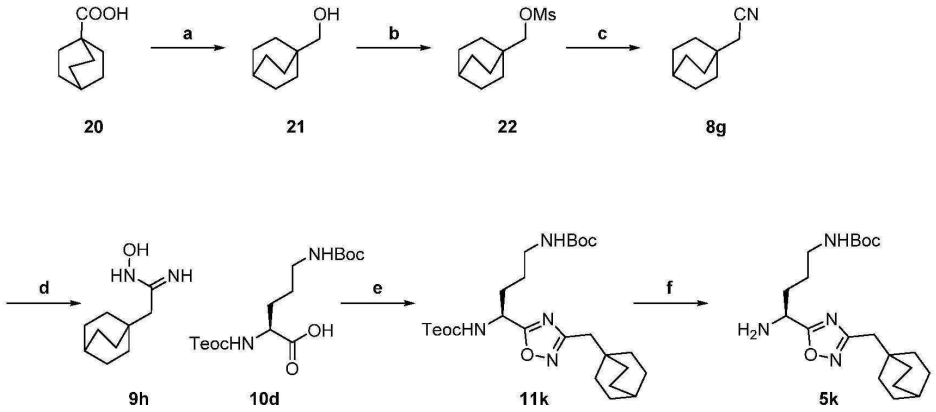
[0439] *실시예 11: **3차-부틸 (S)-(4-아미노-4-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)카르바메이트 (5k)의 합성***



[0440]

[0441] 화합물 **5k**

[0442] *반응식 17*



[0443]

[0444] **1) 단계 a: 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메탄올 (21)의 합성**

[0445] 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(**20**, 1.00 g; 6.5 mmol)을 건조 THF(10 mL)에 0℃에서 용해시켰다. BH_3(1M THF 용액; 15 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 건조 MeOH(15 mL)로 켄칭시키고, 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 건조 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 3회 더 증발시켰다. 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메탄올(**21**, 930 mg, quantitative)을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.57-1.40 (다중 피크, 7H), 1.36-1.23 (다중 피크, 6H), 1.19 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

[0446] **2) 단계 b: 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸 메탄설포네이트 (22)의 합성**

[0447] 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메탄올(**21**, 897 mg; 6.4 mmol) 및 DIPEA(1.75 mL; 10.0 mmol)를 건조 DCM(30 mL)에 0℃에서 용해시켰다. MsCl(0.70 mL; 9.0 mmol)을 적가하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 전환 완료 후(약 4시간) 반응 혼합물을 EtOAc(150 mL) 및 수성 $KHSO_4$(5%; 100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 포화된 수성 $NaHCO_3$(100 mL) 및 염수(150 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 감압 하에서 증발시켰다. 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸 메탄설포네이트(**22**, 1.45 g, 약 100%)의 황색을 띤 오일을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 3.74 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.60-1.43 (다중 피크, 7H), 1.43-1.23 (다중 피크, 6H).

[0448] **단계 c: 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세토니트릴 (8g)의 합성**

[0449] 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸 메탄설포네이트(**22**, 1.40 g; 6.4 mmol), KCN(1.30 g; 20 mmol) 및 KI(830 mg; 5.0 mmol)를 DMF(10 mL) 및 HMPA(3 mL) 중에서 100℃로 약 6시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 GC-MS에 의해 모니터링하였다. 완전한 전환 후 반응 혼합물을 EtOAc(150 mL) 및 물(200 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 물(4 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM/헥산(1/4)에 용해시키고, 실리카겔의 패드를 통해 여과하였다. 생성물 함유 분획을 감압 하에서 증발시켰다. 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세토니트릴(**8g**, 770 mg, 80%)의 백색 고체를 수득하였다. 생성물을 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0450] **3) 단계 d: 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N'-하이드록시아세트이미다미드 (9h)의 합성**

[0451] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세토니트릴(**8g**, 770 mg; 5.16 mmol)을 사용하여 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9h**, 585 mg, 62%)의 백색 고체를 얻고 진공에서 건조 후 획득하였다. LC-MS 분석은 $[M+H]^+$ = 183인 단일 피크를 나타내었다. 생성물을 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

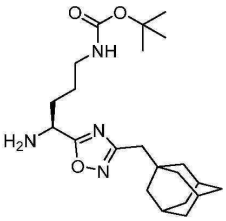
[0452] **4) 단계 e: 3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸)(1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)(S)-디카르바메이트 (11k)의 합성**

[0453] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N'-하이드록시아세트이미다미드(**9h**, 585 mg; 3.2 mmol) 및 (S)-3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸)(1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트(**10d**, 328 mg)를 사용하여 740 mg(44%)의 3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸)(1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)(S)-디카르바메이트(**11k**)를 무정형 고체의 형태로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.85 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.97-1.68 (m, 2H), 1.61-1.30 (m, 24H), 0.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0454] **5) 단계 f: 3차-부틸 (S)-(4-아미노-4-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)카르바메이트 (5k)의 합성**

[0455] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 3차-부틸 (2-(트리메틸실릴)에틸)(1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일)(S)-디카르바메이트(**11k**, 740 mg; 1.42 mmol)를 사용하여 520 mg(97%)의 무정형 생성물(**5k**)을 수득하였다. 생성물을 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0456] *실시예 12: **3차-부틸 (S)-4-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸카르바메이트 (51)의 합성***

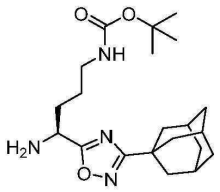


[0457]

[0458] 화합물 **51**

[0459] 화합물 **51**을 **반응식 12**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10d**를 사용하여 합성하여 요망되는 생성물(95%HPLC, 95%ee)을 수득하였다.

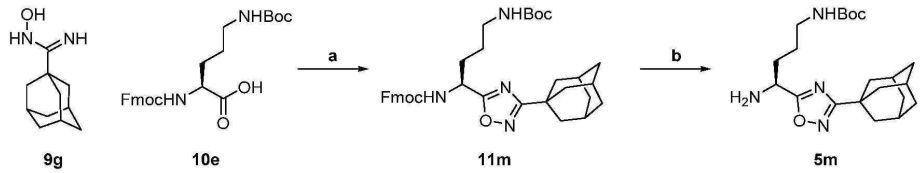
[0460] *실시예 13: **3차-부틸 (S)-4-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸카르바메이트 (5m)의 합성***



[0461]

[0462] 화합물 **5m**

[0463] ***반응식 18***



[0464]

[0465] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부탄-1,4-디일디카르바메이트 (11m)의 합성**

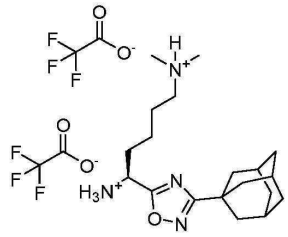
[0466] **반응식 13**에 기술된 것과 동일한 절차로 **9g**(1.0 g, 5.15 mmol) 및 **10e**(2.11 g, 4.633 mmol)를 사용하여 1.75 g(62%)의 **11m**을 백색 분말로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 16.3, 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.93 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz,

1H), 4.43 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 10H), 1.85-1.74 (m, 7 H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0467] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸카르바메이트 (5m)의 합성**

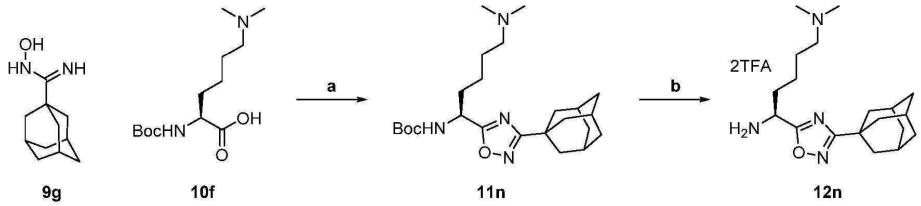
[0468] **반응식 13**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11m**(1.75 g, 2.86 mmol)을 사용하여 생성물 **5m**을 백색 포움(0.89 g , 80%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.91-1.75 (m, 8H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0469] *실시예 14: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-N5,N5-디메틸펜탄-1,5-디아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12n)의 합성*

[0470] 

[0471] 화합물 **12n**

[0472] *반응식 19*

[0473] 

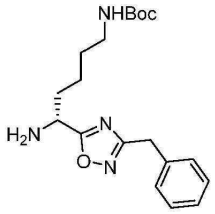
[0474] **1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-(디메틸아미노)펜틸카르바메이트 (11n)의 합성**

[0475] **반응식 13**에 기술된 것과 동일한 절차로 **9g**(330 mg, 1.70 mmol) 및 **10f**(424 mg, 1.54 mmol)를 사용하여 생성물을 무색 오일(**11n**, 360 mg, 54%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.07 (br s, 3H), 2.01 (br s, 6H), 1.97-1.75 (m, 8H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.49-1.28 (m, 2H).

[0476] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸카르바메이트 (12n)의 합성**

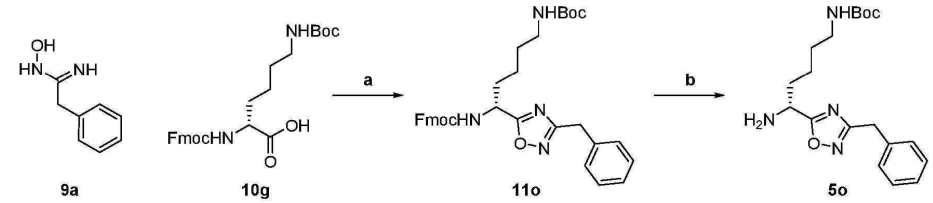
[0477] **11n**(360 mg, 0.832 mmol)을 DCM(13 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하고, TFA(1.27 mL, 16.64 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이후 DCM을 증발시켜(0-5℃에서) 생성물 **12n**을 무정형 고체 435 mg(99%)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 4.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.19-2.00 (m, 11H), 1.93-1.72 (m, 8H), 1.59-1.43 (m, 2H).

[0478] *실시예 15: 3차-부틸 (R)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (5o)의 합성*

[0479] 

[0480] 화합물 **5o**

[0481] ***반응식 20***



[0482]

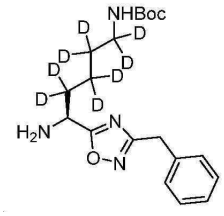
[0483] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 (R)-(1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일)디카르바메이트 (11o)의 합성**

[0484] **반응식 7**에 기술된 것과 동일한 절차로 **9a**(3.0 g; 20.0mmol) 및 **10f**(7.0 g; 14.9 mmol)를 사용하여 5.4 g(62 %)의 생성물을 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 반응 생성물을 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0485] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(3-아다만탄-1-일-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸카르바메이트 (12n)의 합성**

[0486] **반응식 7**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11o**(5.4g; 9.3 mmol)를 사용하여 2.54 g(62%)의 황색을 띤 오일 **5o**를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.29-7.26 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.50-1.24 (m, 13H).

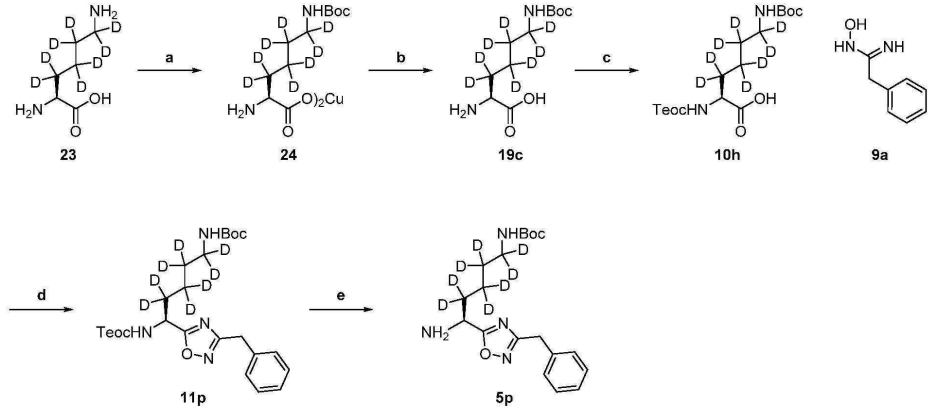
[0487] *실시예 16: 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-1,1,2,2,3,3,4,4-d8)카르바메이트 (5p)의 합성*



[0488]

[0489] 화합물 **5p**

[0490] ***반응식 21***



[0491]

[0492] **1) 단계 a: 구리(II) 비스(N6-(3차-부톡시카르보닐)-L-리시네이트-3,3,4,4,5,5,6,6-d8) (24)의 합성**

[0493] 리신(D8)·2HCl(**23**, 1.50 g, 7.87 mmol)을 2M $NaHCO_3$(7.80 mL, 15.72 mmol, 1.32 g)에 용해시키고, 여기에 H_2O(7.8 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(0.982 g, 3.94 mmol)의 용액을 첨가하였다. 추가 $NaHCO_3$(0.66 g, 7.89 mmol)를 첨가한 후, 9.6 mL 아세톤에 용해된 디3차부틸디카르보네이트(2.75 g, 12.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 메탄올(3 mL)을 용액에 첨가하고, 14시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물에 H_2O(3 m

L)를 첨가하고, 생성물을 후속하여 여과하고, H_2O(6x3 mL)로 세척하고, 건조시켜 2.24 g(99% 수율)의 $Cu[lys(D8)^{\varepsilon}(Boc)]_2$(**24**)를 연청색 고체로서 수득하였다.

[0494] **2) 단계 b: N6-(3차-부톡시카르보닐)-L-리신-3,3,4,4,5,5,6,6-d8 (19c)의 합성**

[0495] **24**의 구리를 제거하기 위해, Cu-킬레이트(2.19 g, 3.84 mmol)를 H_2O(80 mL)에 현탁시켰다. 그 후, 8-퀴놀리놀(1.45 g, 9.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다(연한 샐러드 녹색 침전물 형성). 현탁액을 여과하고, 침전물을 H_2O(3x25 mL)로 세척하고, 여과액을 EtOAc(3x50 mL)로 세척하였다. 수성층을 증발시켜 수율 2.00 g(99% 수율)의 Lys(ε-Boc)(D8)-OH(**19c**)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ: 3.72 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0496] **3) 단계 c: N6-(3차-부톡시카르보닐)-L-리신-3,3,4,4,5,5,6,6-d8 (10h)의 합성**

[0497] $NaHCO_3$(3.30 g, 39.3 mmol)을 물(31 mL)에 현탁시킨 다음, **19c**(1.00 g, 3.93 mmol), THF(31 mL) 및 teocOnsu(1.43 g, 5.50 mmol)를 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온에서 20시간 동안 강렬하게 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 THF로부터 증발시키고, 추가 물(50 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 Et_2O(2x20 mL)로 세척하였다. 수성층에 시트르산을 pH 3-4로 첨가하고, 생성물을 DCM(4×50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 생성물을 무색 오일(1.52, 97%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ: 4.15 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H).

[0498] **4) 단계 d: 3차-부틸 (2-트리메틸실릴에틸) (1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜탄-1,5-디일-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)(S)-디카르바메이트 (11p)의 합성**

[0499] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10h**(1.52 g, 3.81 mmol) 및 **9a**(1.14 g, 7.62 mmol)를 사용하여 생성물 **11p**를 무색 오일(1.21 g, 62%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ: 7.34-7.19 (m, 5H), 4.14 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0500] **5) 단계 e: 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-1,1,2,2,3,3,4,4-d8)카르바메이트 (5p)의 합성**

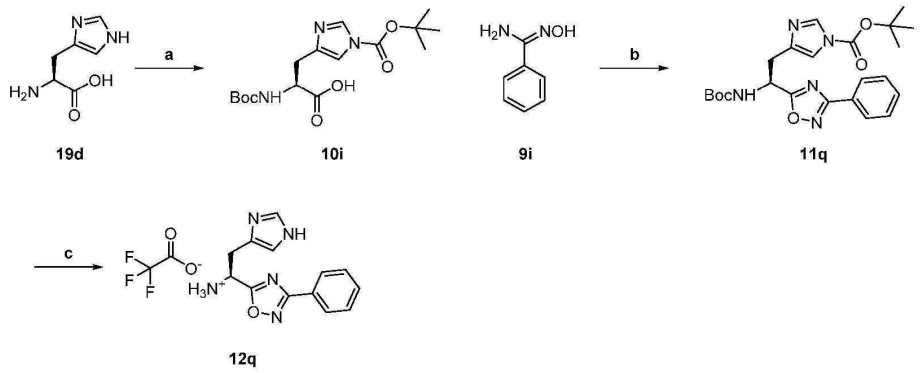
[0501] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11p**(1.21 mg, 2.36 mmol)를 사용하여 생성물 **5p**를 황색을 띤 오일(835 mg, 96%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ: 7.33-7.20 (m, 5H), 4.10 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0502] *실시예 17: (S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12q)의 합성*

[0503] 

[0504] 화합물 **12q**

[0505] *반응식 22*



[0506]

[0507] **1) 단계 a: N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (10i)의 합성**

[0508] 디옥산(16 mL) 및 물(16 mL) 중 L-히스티딘(**19d**, 2.00 g, 12.9 mmol)의 용액에 NaOH(1.03 g, 25.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, Boc_2O(7.03 g, 32.2 mmol)를 부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 유기 용매를 증발시켰다. 잔류물을 Et_2O(2x)로 추출하였다. 물 층을 포타슘 바이설페이트로 pH 3으로 조심스럽게 산성화한 다음, EtOAc(3x)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 4.0 g(87%)의 N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘(**10i**)을 분리하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

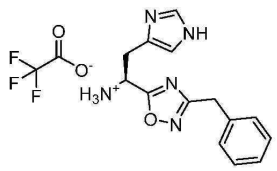
[0509] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트(11q)의 합성**

[0510] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 화합물 **110i**(1000 mg, 2.81 mmol) 및 **9i**(383 mg, 2.81 mmol)를 사용하여 884 mg(69%)의 **11q**를 수득하였다.

[0511] **3) 단계 c: (S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12q)의 합성**

[0512] DCM(6 mL) 중 **11q**(165 mg, 0.362 mmol)의 용액에 TFA (3 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 5분 후 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 휘발성물질을 증발시킨 다음, 미정제 생성물 **12q**를 톨루엔으로 증발시키고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

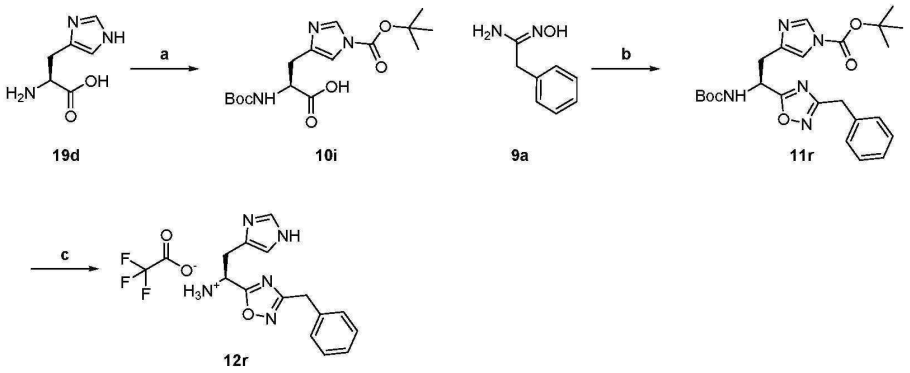
[0513] *실시예 18: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12r)의 합성*



[0514]

[0515] 화합물 **12r**

[0516] *반응식 23*



[0517]

[0518] **1) 단계 a: N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (10i)의 합성**

[0519] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (**10i**)의 생성물을 수득하였다.

[0520] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(2-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (11r)의 합성**

[0521] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10i**(1000 mg, 2.81 mmol) 및 **9a**(422 mg, 2.81 mmol)를 사용하여 3차-부틸 (S)-4-(2-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트(**11r**, 615 mg, 46%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 7.93 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.09 (d, J=8 Hz, 1H), 5.31 (d, J=8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

[0522] **3) 단계 c: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12r)의 합성**

[0523] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11r**(75 mg, 0.160 mmol)을 사용하여 정제 없이 요망되는 생성물을 수득하였다.

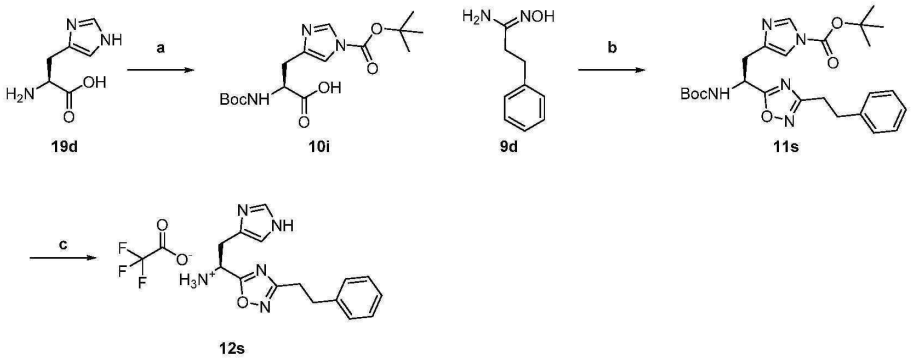
[0524] *실시예 19: (S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12s)의 합성*



[0525]

[0526] 화합물 **12s**

[0527] *반응식 24*



[0528]

[0529] **1) 단계 a: N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (10i)의 합성**

[0530] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘(**10i**)의 생성물을 수득하였다.

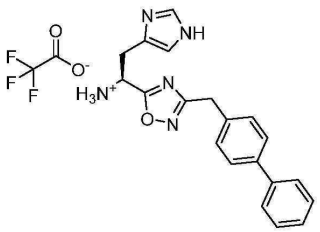
[0531] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (11s)의 합성**

[0532] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10i**(960 mg, 2.70 mmol) 및 **9d**(444 mg, 2.70 mmol)를 사용하여 3차-부틸 (S)-4-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트(**11s**, 600 mg, 46%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 7.97 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0533] **3) 단계 c: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12s)의 합성**

[0534] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11s**(190 mg, 0.393 mmol)를 사용하여 요망되는 생성물을 정제 없이 수득하였다.

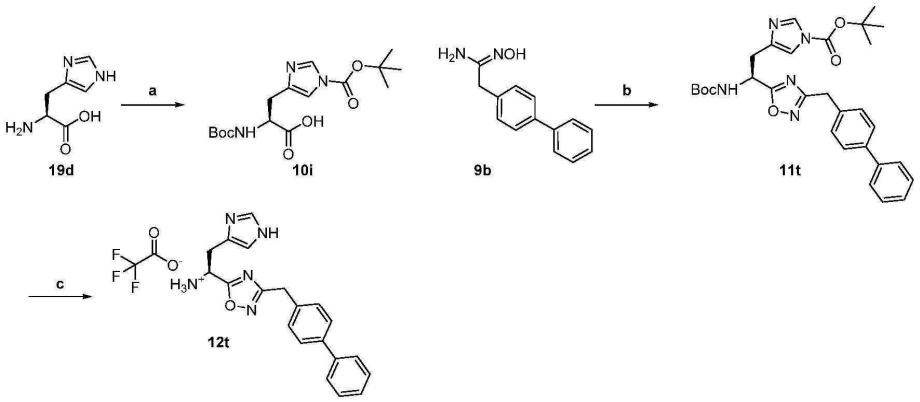
[0535] *실시예 20: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12t)의 합성*



[0536]

[0537] 화합물 **12t**

[0538] *반응식 25*



[0539]

[0540] **1) 단계 a: N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (10i)의 합성**

[0541] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘(**10i**)의 생성물을 수득하였다.

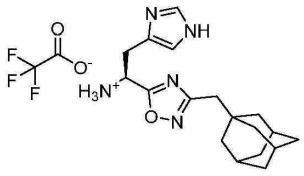
[0542] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-4-(2-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (11t)의 합성**

[0543] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10i**(0.432 g, 1.217 mmol) 및 **9b**(0.275 g, 1.217 mmol)를 사용하여 황색을 띤 고체 (S)-4-(2-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트(**11t**, 0.35 g)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.06 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.8, 8.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

[0544] **3) 단계 c: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12t)의 합성**

[0545] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11t**(0.3 g, 0.55 mmol)를 사용하여 황색을 띤 고체(**12t**, 0.185 g)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 4H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.60 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

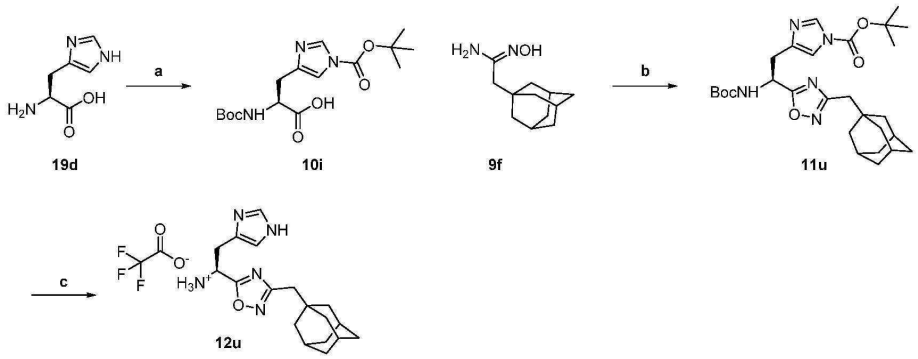
[0546] *실시예 21: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12u)의 합성*



[0547]

[0548] 화합물 **12u**

[0549] *반응식 26*



[0550]

[0551] **1) 단계 a: N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘 (10i)의 합성**

[0552] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 N^{α},N^{τ}-비스(3차-부톡시카르보닐)-L-히스티딘(**10i**)의 생성물을 수득하였다.

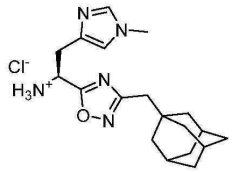
[0553] **2) 단계 b: 3차-부틸 4-((S)-2-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (11u)의 합성**

[0554] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10i**(1.28 g; 3.6 mmol) 및 **9f**(660 mg; 3.17 mmol)를 사용하여 635 mg(38%)의 생성물 **11u**를 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.24-3.01 (다중 피크, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.91-1.81 (bs, 3H), 1.66-1.56 (다중 피크, 3H), 1.52 (다중 피크, 12H), 1.49-1.42 (다중 피크, 6H), 1.38 (s, 9H).

[0555] **3) 단계 c: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12u)의 합성**

[0556] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11u**(635 mg; 1.49 mmol)를 사용하여 835 mg(약 100%)의 **12u**를 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 (다중 피크, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.98 (bs, 3H), 1.82-1.72 (다중 피크, 3H), 1.71-1.51 (다중 피크, 9H).

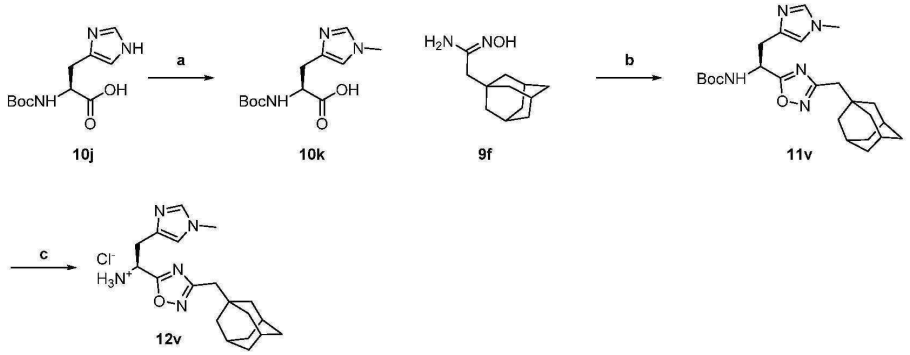
[0557] *실시예 22: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12v)의 합성*



[0558]

[0559] 화합물 **12v**

[0560] *반응식 27*



[0561]

[0562] **1) 단계 a: N^{α}-(3차-부톡시카르보닐)- N^{τ}-메틸-L-히스티딘 (10k)의 합성**

[0563] 건조 MeCN(20 mL) 중 **10j**(1.00 g, 3.92 mmol)의 냉각되고(-15℃) 교반된 현탁액에 아르곤 대기 하에서 소듐 하이드라이드(광유 중 60% 현탁액, 548 mg, 13.7 mmol)를 부분씩 첨가하였다. NaH의 완전한 첨가 후, 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 메틸 요오다이드(0.13 mL, 4.31 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 -5℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(15 mL)로 켄칭시키고, 감압 하에서 실온에서 증발시켰다. 건조 석유 에테르(50 mL)를 고체 잔류물에 첨가하고, 플라스크를 $CaCl_2$ 튜브로 막았는데, 그 이유는 미정제 혼합물이 매우 흡습성이기 때문이다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 석유 에테르를 따라 내었다. 이후, 생성된 백색 무정형 고체를 클로로포름(3×50 mL)으로 추출하고, 합친 액체상을 증발시켜 미정제 **10k**를 수득하고 이를 다음 단계 반응을 수행하는데 사용하였다.

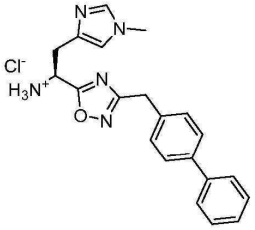
[0564] **2) 단계 b: 3차-부틸 ((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)카르바메이트 (11v)의 합성**

[0565] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 이전 단계로부터의 **10k** 및 **9f**(817 mg, 3.92 mmol)를 사용하여 **11v**(0.51 g, 29%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40-6.31 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.79-1.17 ppm (m, 20H).

[0566] **3) 단계 c: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12v)의 합성**

[0567] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11v**(635 mg; 1.49 mmol)를 사용하여 **12v**(350 mg, 87%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 8.65-8.48 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.01-1.91 (s, 3H), 1.84-1.51 (m, 12H).

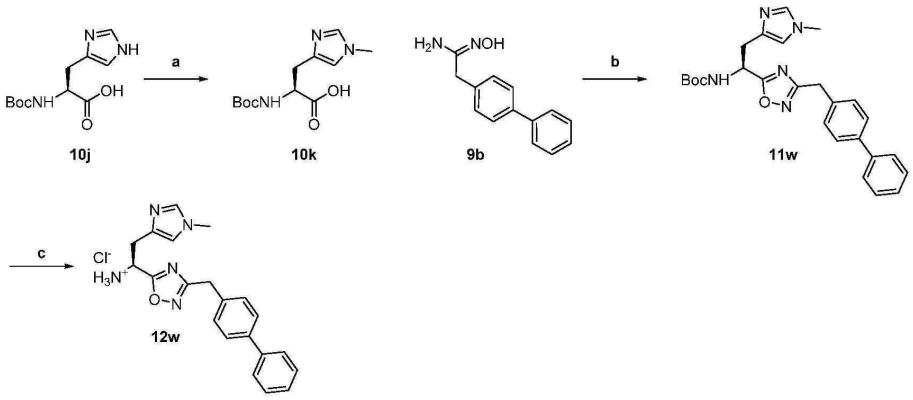
[0568] *실시예 23: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12w)의 합성*



[0569]

[0570] 화합물 **12w**

[0571] *반응식 28*



[0572]

[0573] **1) 단계 a: N^{α}-(3차-부톡시카르보닐)- N^{τ}-메틸-L-히스티딘 (10k)의 합성**

[0574] 동일한 절차는 **반응식 27**에 기술되어 있다.

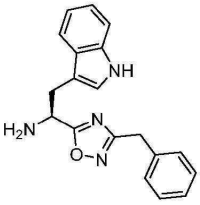
[0575] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-(1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)카르바메이트 (11w)의 합성**

[0576] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 이전 단계로부터의 **10k** 및 **9b**(267 mg, 1.18 mmol)를 사용하여 **11w**(136 mg, 25%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.61-7.30 (m, 9H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.26-3.05 (m, 2H), 1.53-1.28 ppm (m, 9H).

[0577] **3) 단계 c: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12w)의 합성**

[0578] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11q**(635 mg; 1.49 mmol)를 사용하여 **12q**(76 mg)를 65% 수율로 백색 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 8.56 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.49-7.24 (m, 6H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.39 ppm (m, 2H).

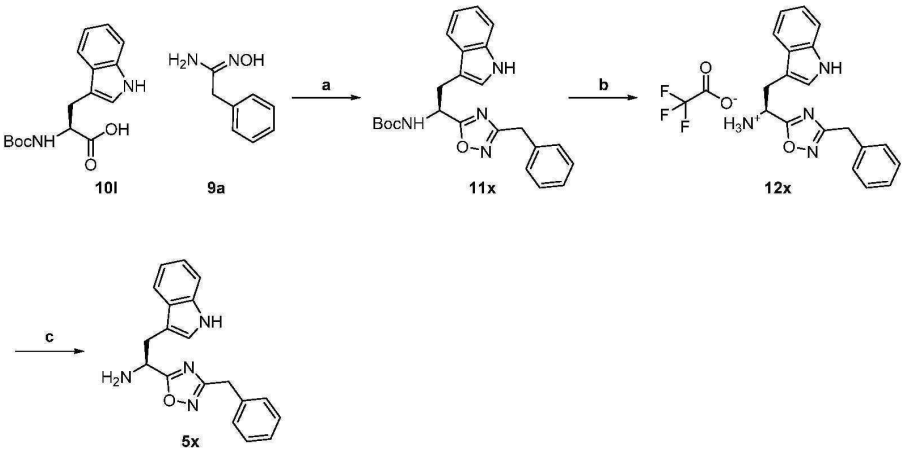
[0579] *실시예 24: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아민 (5x)의 합성*



[0580]

[0581] 화합물 **5x**

[0582] *반응식 29*



[0583]

[0584] **1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-(1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트 (11x)의 합성**

[0585] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10l**(788 mg, 2.59 mmol) 및 **9a**(389 mg, 2.59 mmol)를 사용하여 3차-부틸 (S)-(1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트(**11x**, 560 mg, 52%)의 황색을 띤 오일 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.96 (s, 1H), 7.45-7.13 (m, 8H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

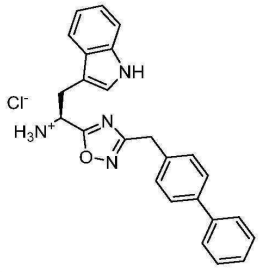
[0586] **2) 단계 b: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12x)의 합성**

[0587] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11x**(560 mg, 1.34 mmol)를 사용하여 요망되는 생성물을 수득하고 이를 후속 반응에 사용하였다.

[0588] **3) 단계 c: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아민 (5x)의 합성**

[0589] 상기 생성물을 DCM(20 mL)에 용해시킨 다음, 5% $NaHCO_3$(20 mL) 수용액을 첨가하고, 30분 동안 교반 후 생성물을 지닌 유기상을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc (100%, R_f(PR) 0.3))에 의해 정제시켜 생성물을 황색을 띤 오일 305 mg 생성물(**5x**, 72%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.16 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 7.1, 0.9, 0.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.29 (ddd, J = 21.9, 14.4, 6.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H).

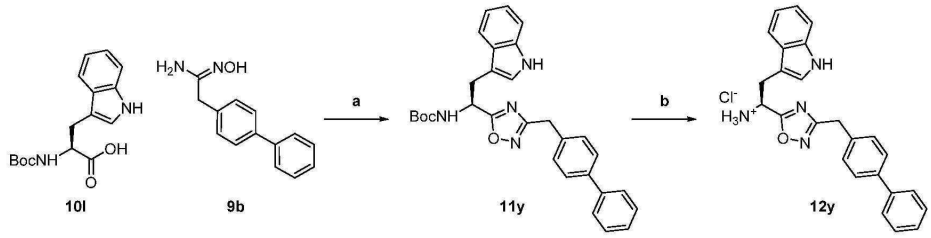
[0590] *실시예 25: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12y)의 합성*



[0591]

[0592] 화합물 **12y**

[0593] *반응식 30*



[0594]

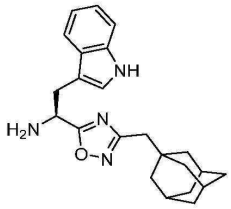
[0595] **1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-(1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트 (11y)의 합성**

[0596] **반응식 6**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10l**(1.086 g, 3.568 mmol) 및 **9b**(0.807 g, 3.568 mmol)를 사용하여 생성물 (S)-(1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트(**11y**, 0.905 g)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (dt, J = 17.2, 8.0 Hz, 4H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

[0597] **2) 단계 b: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 클로라이드 (12y)의 합성**

[0598] **반응식 22**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11y**(0.68 g, 1.375 mmol)를 사용하여 0.55 g의 요망되는 생성물 **12y**를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.58-7.50 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

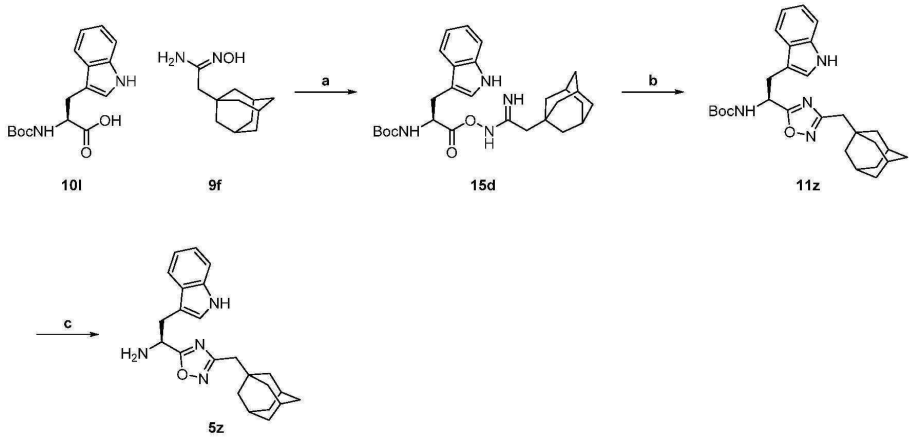
[0599] *실시예 26: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아민 (5z)의 합성*



[0600]

[0601] 화합물 **5z**

[0602] *반응식 31*



[0603]

[0604] **1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-1-(2-(아다만탄-1-일)아세트이미다미도옥시)-3-(1H-인돌-3-일)-1-옥소프로판-2-일카르**

바메이트 (15d)의 합성

[0605] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10l**(61.32 g, 0.20 mol) 및 **9f**(35 g, 0.17 mmol)를 사용하여 황색 고체(**15d**, 40 g, 48%)를 수득하였다.

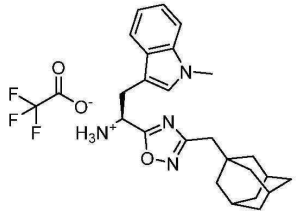
[0606] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸카르바메이트 (11z)의 합성**

[0607] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **15d**(40g)를 사용하여 백색 고체(**11z**, 15 g, 39%)를 수득하고 이를 건조시켜 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0608] **3) 단계 c: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-아민 (5z)의 합성**

[0609] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11z**(15g)를 사용하여 황색 액체(**5z**, 5.5 g, 99.35% HPLC, 47%)를 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ=8.10 (s(br), 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.50-2.10 (m, 15H).

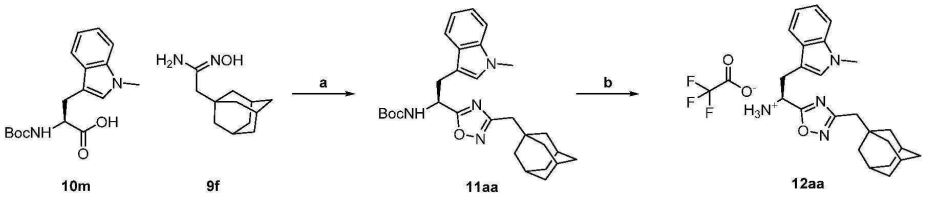
[0610] *실시예 27: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12aa)의 합성*



[0611]

[0612] 화합물 **12aa**

[0613] *반응식 32*



[0614]

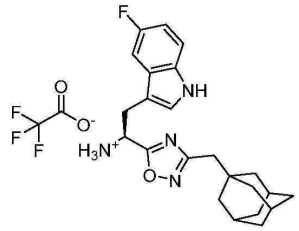
[0615] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트 (11aa)의 합성**

[0616] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10l**(500mg; 1.6mmol) 및 **9f**(270 mg; 1.3mmol)를 사용하여 219 mg(34%)의 **11aa**를 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 5.18-5.00 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.87 (bs, 3H), 1.61 (bd, J = 12.0 Hz, 3H), 1.55-1.40 (m, 9H), 1.36 (s, 9H).

[0617] **2) 단계 b: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12aa)의 합성**

[0618] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11aa**(219 mg; 0.45 mmol)를 사용하여 195 mg(약 100%)의 **12aa**를 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.37 (dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.88 (bs, 3H), 1.69 (bd, J = 12.1 Hz, 3H), 1.56 (bd, J = 11.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 6H).

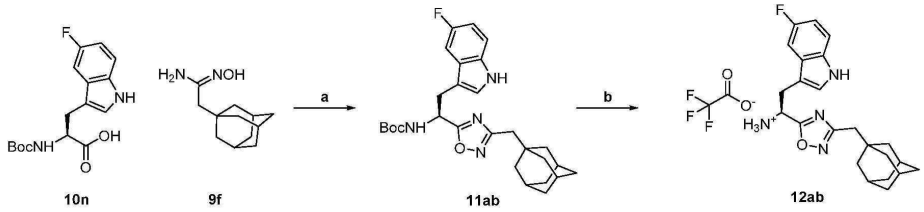
[0619] *실시예 28: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ab)의 합성*



[0620]

[0621] 화합물 12ab

[0622] *반응식 33*



[0623]

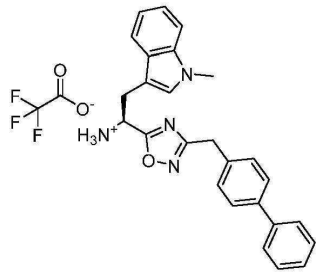
[0624] 1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)카르바메이트 (11ab)의 합성

[0625] 반응식 11에 기술된 것과 동일한 절차로 10n(676mg; 2.1mmol) 및 9f(625 mg; 3.0mmol)를 사용하여 220 mg(21 %)의 11ab를 무정형 고체의 형태로 수득하였다. 생성물을 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0626] 2) 단계 b: (S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ab)의 합성

[0627] 반응식 11에 기술된 것과 동일한 절차로 11ab(219 mg; 0.45 mmol)를 사용하여 234 mg(약 100%)의 12ab를 무정형 고체로서 분리하였다. 생성물을 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

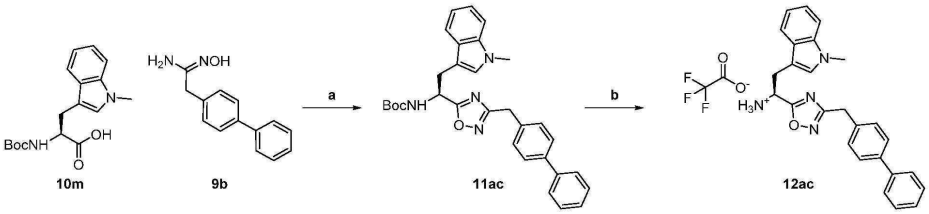
[0628] *실시예 29: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ac)의 합성*



[0629]

[0630] 화합물 12ac

[0631] *반응식 34*



[0632]

[0633] 1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-(1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-

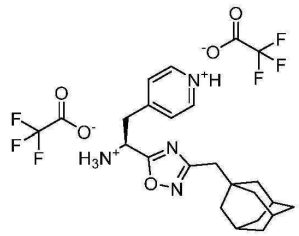
일)에틸)카르바메이트 (11ac)의 합성

[0634] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10m**(950 mg; 3.0 mmol) 및 **9b**(700 mg; 3.1 mmol)를 사용하여 75 mg(49%)의 **11ad**를 무정형 고체의 형태로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75-7.63 (m, 4H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.38-7.29 (ms, 2H), 7.23-7.11 (td, J = 7.2, 2.2 Hz 1H), 6.76 (bs, 1H), 5.48 (bs, 1H), 5.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0635] **2) 단계 b: (S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아미늄 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ac)의 합성**

[0636] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11ac**(219 mg; 0.45 mmol)를 사용하여 605 mg(약 79%)의 **12ac**를 백색 결정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.55 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.02 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (m, 2H).

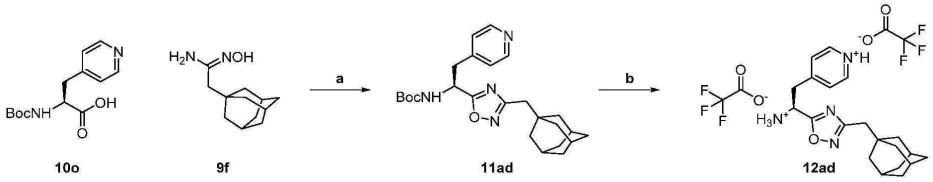
[0637] *실시예 30: 4-((S)-2-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-암모니오에틸)피리딘-1-윰 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ad)의 합성*



[0638]

[0639] 화합물 **12ad**

[0640] *반응식 35*



[0641]

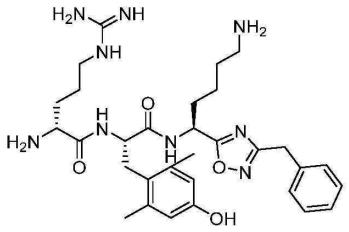
[0642] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(피리딘-4-일)에틸)카르바메이트 (11ad)의 합성**

[0643] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **10o**(0.384 g, 1.44 mmol) 및 **9f**(0.3 g, 1.44 mmol)를 사용하여 생성물 **11ad**(220 mg, 45%)를 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.34-3.11 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.97-1.89 (m, 3H), 1.72-1.52 (m, 6H), 1.51-1.45 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

[0644] **2) 단계 b: 4-((S)-2-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-암모니오에틸)피리딘-1-윰 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (12ad)의 합성**

[0645] **반응식 11**에 기술된 것과 동일한 절차로 **11ad**(219 mg; 0.45 mmol)를 사용하여 605 mg(약 79%)의 **12ad**를 백색 결정질 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.55 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.02 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (m, 2H).

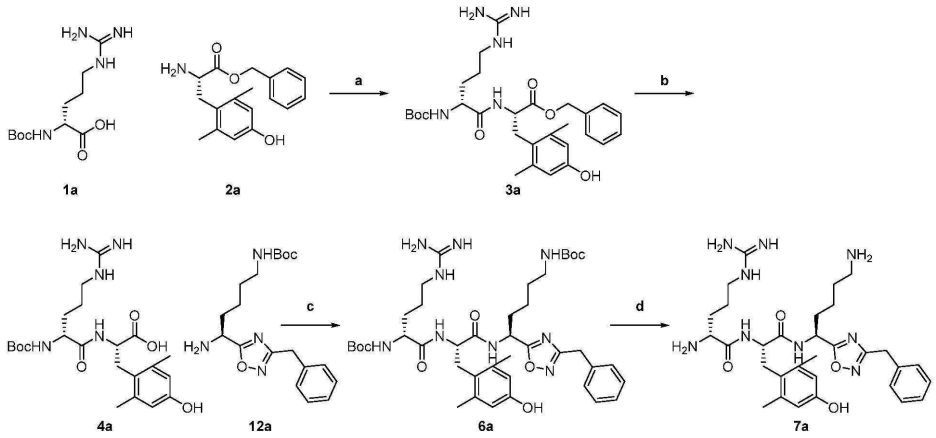
[0646] *실시예 31: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7a)의 합성*



[0647]

[0648] 화합물 **7a**

[0649] *반응식 36*



[0650]

[0651] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-((R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3a)의 합성**

[0652] MeCN(800 mL) 중 DMT-OBn x HCl(**2a**, 45.0 g, 134 mmol)의 현탁액에 NMM(32.7 mL, 298 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하였다. 이후 Boc-D-Arg-OH x HCl(**1a**, 46.3 g, 149 mmol) 및 HOBt*H_2O(9.11 g, 59.5 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 마지막으로, EDC*HCl(38.5 g, 201 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이후 EtOAc(450 mL) 및 염수(300 mL) 중 1N HCl을 첨가하였다. 합친 유기 추출물을 염수 중 1N HCl(7x150 mL), $NaHCO_3$/염수(300 mL 및 수성층의 pH가 약 pH=6÷7이 될 때까지)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 86.0 g(97%)의 Boc-D-Arg-DMT-OBn(**3a**)를 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.33-7.18 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.06 (s, 2H) 4.71 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.7Hz,1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0653] **2) 단계 b: (S)-2-((R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4a)의 합성**

[0654] MeOH(1000 mL) 중 Boc-D-Arg-DM-Tyr-OBn(**3a**, 84.0 g, 142 mmol)의 용액에 Pd/C(10% w/w, 14.0 g)를 첨가하였다. 수소를 반응 혼합물에서 실온에서 4시간 동안 퍼징시켰다. 이후 반응 혼합물을 여과지를 통해 여과하고, MeOH(150 mL)로 세척하였다. 용매를 증발에 의해 제거하였다. 백색 포움 생성물 **4a**를 수득하고(74.0 g, 93%), 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.44 (s, 2H), 4.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.15-3.09 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0655] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸**

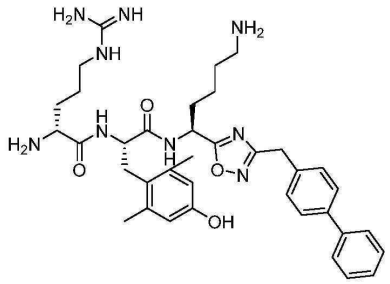
벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6a)의 합성

[0656] DMF(200 mL)를 **4a**(11.17 g, 24 mmol)에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액에, **12a**(10.65 g, 20 mmol)를 첨가하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. HOBt(612 mg, 4.00 mmol)의 첨가 후, 현탁액을 빙조에서 냉각하였다. EDC·HCl(5.38 g, 28 mmol)을 한 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하면서 빙조에서 2.5시간에 이어 실온에서 4.5시간 동안 냉각하였다. 거의 균질한 반응 혼합물을 EtOAc(1500 mL)로 켄칭시키고, 생성된 용액을 염수/수성 0.5 M HCl(1:1; 400 mL)로 10회 세척하였다. 6번째 및 9번째 세척 동안, 수성상에 겔이 형성되었다. iPrOH(각 경우에 40 mL)의 첨가 및 반복된 진탕 후 층이 다시 투명해졌다. 그 후, 유기상을 염수/포화된 수성 $NaHCO_3$(9:1; 400 mL)으로 6회 세척하였다. 4번째 세척 후, 수성상에 겔이 형성되었다. iPrOH(40 mL)의 첨가 및 반복된 진탕 후 층이 쉽게 분리되었다. 유기상을 염수(200 mL) 및 물(100 mL)로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 상 분리의 어려움을 피하기 위해 물로 세척시 강렬한 진탕을 수행하지 않았다. 결과적으로, 16.8 g의 미정제 생성물이 수득되었다(**6a**, 97.0% HPLC에 의한 순도, 백색 무정형 고체). ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) ppm: δ = 7.33-7.16 (m, 5H), 6.38 (s, 2H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.18-2.77 (m, 6H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.75-1.14 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0657] **4) 단계 d: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7a)의 합성**

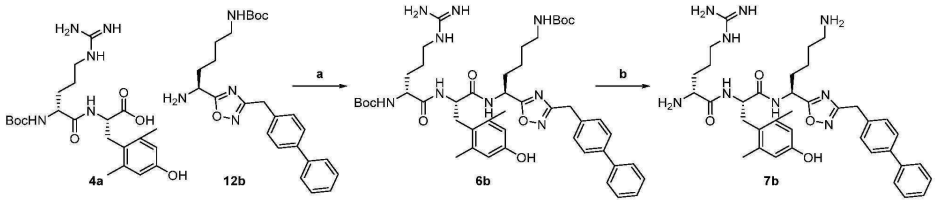
[0658] **6a**(16.8 g)를 DCM(100 mL)에 용해하고 0℃로 냉각시켰다, TFA(20 mL)를 적가하고, 용액을 0℃에서 10분에 이어 실온에서 3시간 동안 교반하였다(LC/MS는 출발 물질이 없음을 보여준다). 이후, 반응 혼합물을 증발시키고(0-5℃에서), 추가로 DCM(100 mL, 0-5℃에서)으로부터 재증발시켰다. 역상 플래쉬 크로마토그래피(카트리지 C-18, 120G)에 의한 정제를 수행하여 미정제 물질을 4 부분으로 나누었다. 이후 모든 용매를 감압에서 <40℃에서 증발시켰다. 백색 포움을 이소프로판올(100 mL)에 용해시키고, 이소프로판올(5-6M) 중 5 mL의 HCl을 0℃에서 첨가하고, 감압 하에서 증발시켰다. 이 단계를 3회 반복하였다. 추가로, 100 mL의 MeCN을 첨가하고, 현탁액을 한 번 더 증발시켰다. 결과적으로, 백색 분말의 **7a**를 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.36-7.14 (m, 5H), 6.40 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.02-1.59 (m, 6H), 1.57-1.28 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 608.4 [M+1].

[0659] *실시예 32: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-(1,1'-바이페닐-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7b)의 합성*

[0660] 

[0661] 화합물 **7b**

[0662] *반응식 37*



[0663]

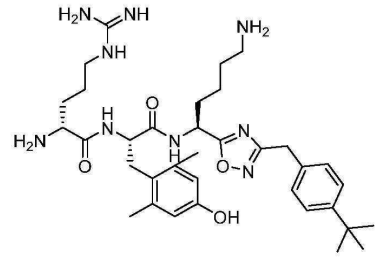
[0664] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-12-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6b)의 합성**

[0665] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(11.17 g, 24 mmol) 및 **12b**(221 mg, 0.445 mmol)를 사용하여 **6b**(300 mg)를 아세테이트 염으로서 78% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ = 7.61-7.50 (m, 4H), 7.46-7.29 (m, 5H), 6.39 (s, 2H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.16-2.77 (m, 7H), 2.20 (s, 6H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.67-1.05 (m, 25H).

[0666] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7b)의 합성**

[0667] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6b**(300 mg, 0.318 mmol)를 사용하여 **7b** TFA 염(68 mg)을 21% 수율로 담황색 유리-같은 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ = 7.57-7.50 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.15 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, J = 8.7 Hz), 4.69 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 8.7 Hz), 4.12 (s, 2H), 3.92 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.07 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 14.1 Hz), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.01-1.58 (m, 6H), 1.54-1.25 ppm (m, 4H). 분자식: $C_{37}H_{49}N_9O_4 \cdot 3TFA$; 분자량: 1025.93; 유리 염기 분자량: 683.86. EI-MS: m/z 684.5 [M+1].

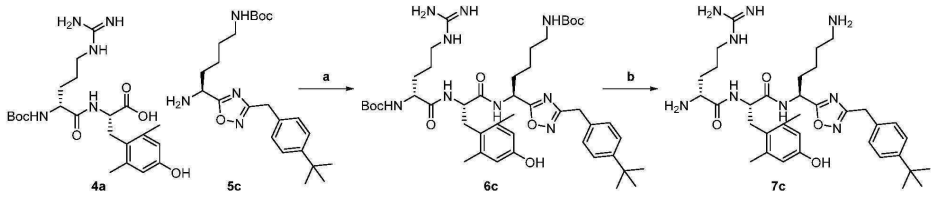
[0668] *실시예 33: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7c)의 합성*



[0669]

[0670] 화합물 **7c**

[0671] *반응식 38*



[0672]

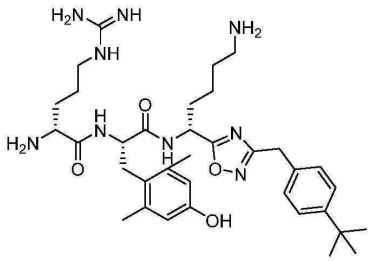
[0673] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-12-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6c)의 합성**

[0674] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(2.0 g, 3.98 mmol) 및 **5c**(1.66 g, 3.98 mmol)를 사용하여 **6c**(1.97 g)를 54% 수율로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0675] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7c)의 합성**

[0676] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6c**(1.97 g, 2.13 mmol)를 사용하여 **7c** HCl 염(590 mg)을 38% 수율로 담황색 유리-같은 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ = 8.65-8.60 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.73-4.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08-3.93 (m, 3H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.03-1.31 (m, 10H), 1.28 ppm (s, 9H). EI-MS: m/z 664.6 [M+1].

[0677] *실시예 34: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-(4-(3차-부틸)벤질)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7d)의 합성*

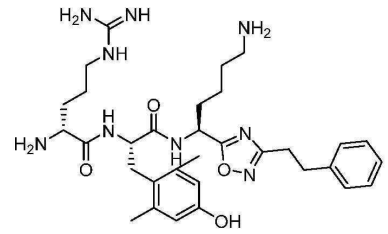


[0678]

[0679] 화합물 **7d**

[0680] **화합물 7d**를 **반응식 38**로부터 분리하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.38 ppm (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 2.95 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.50-1.90 (m, 8H), 1.33 (s, 9H), 1.10 (m, 2H). EI-MS: m/z 664.5 [M+1].

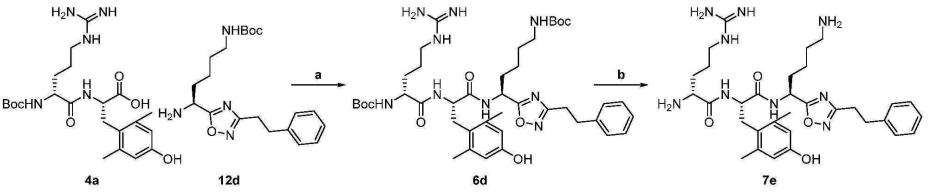
[0681] *실시예 35: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7e)의 합성*



[0682]

[0683] 화합물 **7e**

[0684] *반응식 39*



[0685]

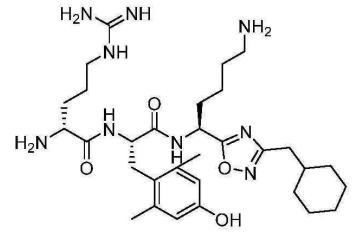
[0686] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-12-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6d)의 합성**

[0687] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(201 mg, 0.400 mmol) 및 **12d**(191 mg, 0.440 mmol)를 사용하여 **6d**(260 mg)를 74% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ = 7.31-7.10 (m, 5H), 6.38 (s, 2H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.20-2.79 (m, 10H), 2.22 (s, 6H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.72-1.02 (m, 26H).

[0688] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7e)의 합성**

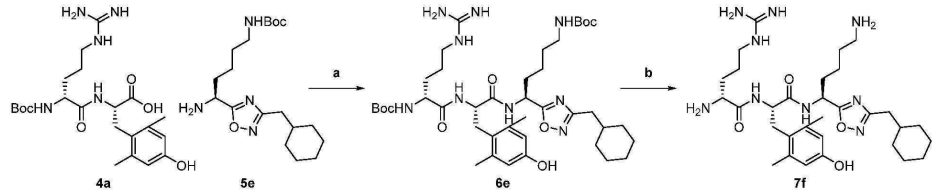
[0689] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6d**(234 mg, 0.265 mmol)를 사용하여 **7e** TFA 염(140 mg)을 55% 수율로 담황색 유리-같은 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ = 7.29-7.14 (m, 5H), 6.37 (s, 2H), 5.15 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 8.4 Hz), 4.69 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 9.1 Hz), 3.93 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 3.16 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.11 (dd, 1H, J =9.3 Hz, J = 14.1 Hz), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.06-1.61 (m, 6H), 1.57-1.27 ppm (m, 4H). 분자식: $C_{32}H_{47}N_9O_4 \cdot 3TFA$; 분자량: 963.86; 유리 염기 분자량: 621.79. EI-MS: m/z 622.5 [M+1].

[0690] *실시예 36: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-사이클로헥실메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7f)의 합성*

[0691] 

[0692] 화합물 **7f**

[0693] *반응식 40*

[0694] 

[0695] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-12-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6e)의 합성**

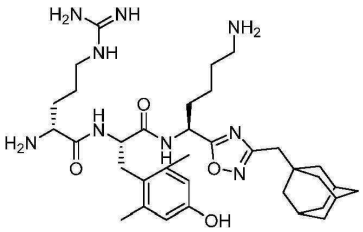
[0696] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(1.40 g; 2.80 mmol) 및 **5e**(843mg; 2.3mmol)를 사용하여 **6e** 1.22 g(61%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.36 (s, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 14.1, 8.2 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.84 (m, 5H), 1.78-1.59 (다중 피크, 8H), 1.56-1.33 (m, 24H), 1.32-1.11 (m, 3H), 1.08-0.92 (m, 2H).

[0697] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7f)의 합성**

[0698] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6e**(8.28 g; 8.66 mmol)를 사용하여 **7f** HCl 염 6.09 g(97%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.37 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.20-3.06 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H),

2.23 (s, 6H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 4H), 1.32-1.13 (m, 3H), 1.01 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 614.6 [M+1].

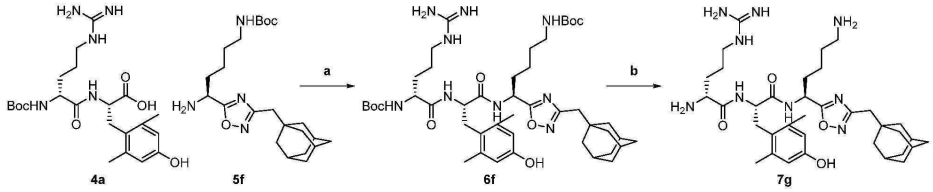
[0699] *실시예 37: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜트-1-일), 7g)의 합성*



[0700]

[0701] 화합물 **7g**

[0702] *반응식 41*



[0703]

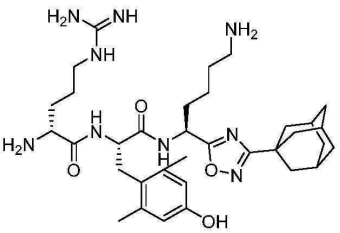
[0704] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-12-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6f)의 합성**

[0705] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(959 mg, 1.91 mmol) 및 **5f**(800 mg, 1.91 mmol)를 사용하여 **6f**를 백색 포움(1.04 g, 63%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.41 (s, 2H), 5.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 3H), 3.02 (t, J = 6.1Hz, 2H) 2.94-2.86 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.99-1.95 (m, 5H), 1.80-1.53 (m, 16H), 1.49-1.30 (m, 22H).

[0706] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7g)의 합성**

[0707] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6f**(8.28 g; 8.66 mmol)를 사용하여 **7g** HCl 염 6.09 g(97%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 6.37 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.20-3.06 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 4H), 1.32-1.13 (m, 3H), 1.01 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 614.6 [M+1].

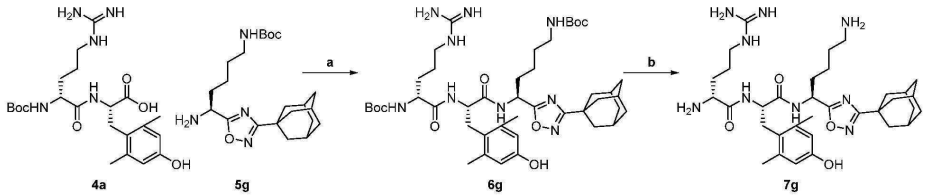
[0708] *실시예 38: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜트-1-일), 7h)의 합성*



[0709]

[0710] 화합물 **7h**

[0711] ***반응식 42***



[0712]

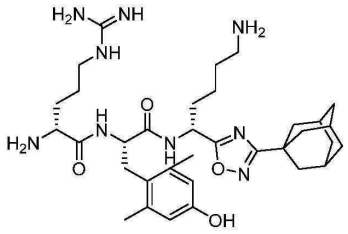
[0713] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-12-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6g)의 합성**

[0714] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(950 mg, 1.89 mmol) 및 **5g**(850 mg, 2.10 mmol)를 사용하여 **6f**를 백색 고체(1.15 g)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.38 (s, 2H), 5.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.19-3.07 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.11-1.75 (m, 18H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.58-1.26 (m, 14H).

[0715] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7g)의 합성**

[0716] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6g**(1.02 g, 1.19 mmol)를 사용하여 **7g** TFA 염을 백색 고체(750 mg)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.39 (s, 2H), 5.17 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 14.5, 7.7 Hz, 3H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 8H), 1.89-1.64 (m, 9H), 1.56-1.28 (m, 4H). 분자식: $C_{34}H_{53}N_9O_4 \cdot 3HCl$; MS: EI-MS: m/z 652.6 [M+1].

[0717] *실시예 39: (2R)-N-((2S)-1-(((1R)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((R)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-아미노펜트-1-일), 7i)의 합성*

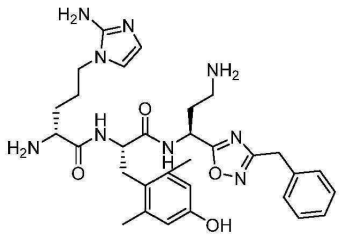


[0718]

[0719] 화합물 **7i**

[0720] **화합물 7i**를 이전 **반응식 42**로부터 분리하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.43 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.95 (m, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.30-2.10 (m, 25H). EI-MS: m/z 652.5 [M+1].

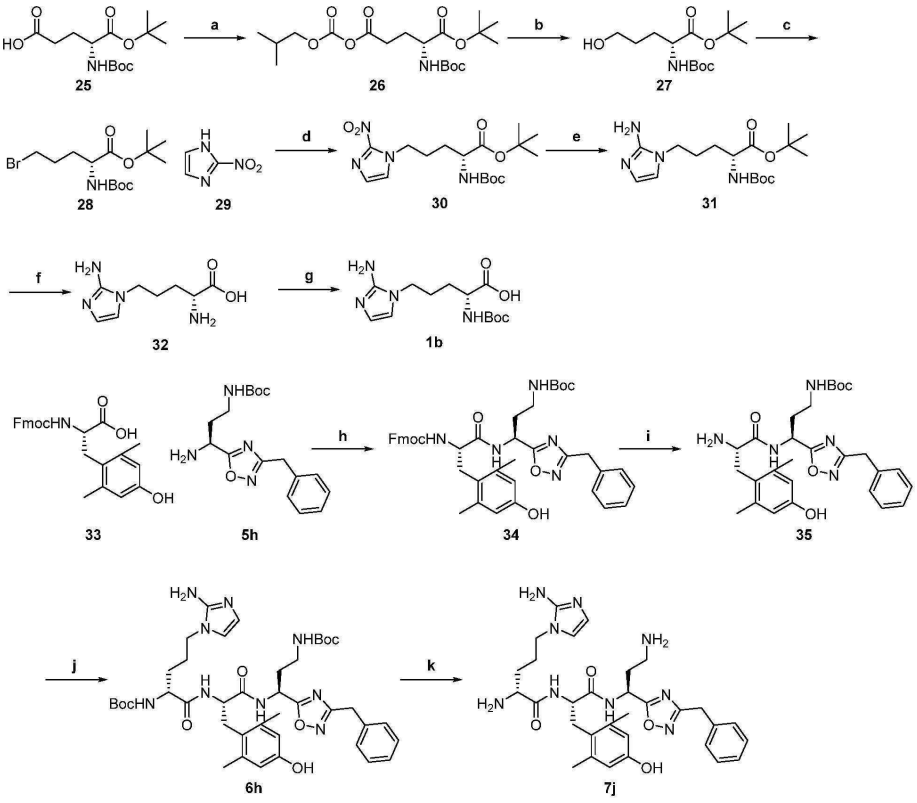
[0721] *실시예 40: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-3-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일))-Nva-DMT-NH((S)-3-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로프-1-일), 7j)의 합성*



[0722]

[0723] 화합물 **7j**

[0724] ***반응식 43***



[0725]

[0726] **1) 단계 a: (R)-5-(3차-부톡시)-4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-옥소펜탄산 (이소부틸 카르본산) 안하이드라이드 (26)의 합성**

[0727] THF(30 mL) 중 산 **26**(6.0 g, 20.0 mmol) 및 트리에틸아민(2.2g, 22.0 mmol)의 용액에 -5℃에서 질소의 대기 하에서, THF(20 mL) 중 이소부틸 클로로포르메이트(3.26g, 24 mmol)의 용액을 10분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 여과하고, THF(15 mL)로 세척하였다. 이 유기 용액을 다음 단계 반응에 사용하였다.

[0728] **2) 단계 b: 3차-부틸 (R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-하이드록시펜타노에이트(27)의 합성**

[0729] 단계 a로부터의 여과액을 물(8.6 mL) 중 소듐 보로하이드라이드(1.52 g, 40 mmol)의 빙냉 용액에 30분 동안 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 1 N 수성 염산에 의해 pH 2로 산성화하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 이후 합친 유기 추출물을 1 M 수성 소듐 바이카르보네이트(2 x 50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고(무수 마그네슘 설페이트), 여과하고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(4.5 g, 76%).

[0730] **3) 단계 c: 3차-부틸 (R)-5-브로모-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜타노에이트 (28)의 합성**

[0731] DCM(40 mL) 중 N-브로모석신이미드(2.67 g, 15 mmol)의 슬러리에 트리페닐포스핀(3.70g, 14mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분 동안 교반한 다음 피리딘(474mg, 6mmol) 및 화합물 **27**(1.45g, 5mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 검정색

오일을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **28**을 투명한 오일(1.50 g, 85%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0732] **4) 단계 d: 3차-부틸 (R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-(2-니트로-1H-이미다졸-1-일)펜타노에이트 (30)의 합성**

[0733] 2-니트로-1H-이미다졸(29, 1.0 g, 9.1mmol)을 DMF(15mL)에 용해시키고, Cs_2CO_3(3.0g, 9.1mmol)를 한 부분으로 첨가하고, 30분 동안 교반한 다음, 화합물 **28**(2.0g, 5.7mmol)의 DMF 용액(3mL)을 0℃에서 적가하고, 생성된 용액을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석하고, 냉수, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **30**을 담황색 고체(1.1g, 50%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

[0734] **5) 단계 e: 3차-부틸 (R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜타노에이트 (31)의 합성**

[0735] 화합물 **30**(1.0g, 2.6mmol)을 EtOH(15 mL)에 용해시키고, Pd/C(200mg)를 첨가하고, H_2 대기에서 5시간 동안 교반하고, 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **31**을 진한 오일(900mg, 98%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (br, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), 1.59 (s, 9H).

[0736] **6) 단계 f: (R)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄산 (32)의 합성**

[0737] 화합물 **31**(1.7g, 4.8mmol)을 디옥산(20 mL)에 용해시키고, 디옥산(24mL) 중 4N HCl 용액을 적가하고, 생성된 용액을 18시간 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공에서 건조시켜 순수한 표적물을 회백색 고체로서 HCl 염(**32**, 800 mg, 61%)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6.71 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 1.84 (m, 4H). MS (M+1): 199.0.

[0738] **7) 단계 g: (R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산 (1b)의 합성**

[0739] 15 mL의 THF 중 Boc_2O(3.018 g, 13.83 mmol)의 용액을 20 mL의 물 및 3 mL의 THF 중 **32**(1.5 g, 5.532 mmol) 및 소듐 카르보네이트(2.345 g, 22.128 mmol)의 용액에 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 수성층을 5% 시트르산으로 산성화하고, 증발시켰다. 역상 플래쉬 크로마토그래피 상에서 미정제 물질을 정제시켜 0.95 g의 요망되는 생성물 아세테이트 염을 백색 고체 **1b**로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.88 (h, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84-1.66 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[0740] **8) 단계 h: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-3-((3차-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (34)의 합성**

[0741] 건조 DMF(15 mL) 중 Fmoc-DMT-OH(**33**, 1.29 g, 3 mmol, 1 eq), **5h**(1.0 g, 3 mmol, 1 eq), HOBt(689 mg, 4.5 mmol, 1.5 eq)에 EDC·HCl(1.43 g, 7.5 mmol, 2.5 eg)을 첨가한 다음, NMM(0.82 mL, 7.5 mmol, 2.5 eq)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이후 DMF를 증발시키고, 미정제 생성물을 Et_2O(3x5 mL)로 세척하였다. 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(용리액: H_2O(0.2% AcOH)/MeOH 5% 내지 85%의 메탄올)에 의해 정제시켜 **34**를 백색 포움(1.24g, 56%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.25 dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

[0742] **9) 단계 i: 3차-부틸 ((S)-3-((S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미도)-3-(3-벤질-**

1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)카르바메이트 (35)의 합성

[0743] 화합물 **34**(1.04 g, 1.2 mmol)를 DMF 및 피페리딘(부피 기준으로 8:2)의 혼합물(10 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 실온에서 제거하였다. 이후 $KHSO_4$ 수용액(5%)을 pH 4까지 첨가하고, EtOAc(4x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(용리액: H_2O(0.2% AcOH)/MeOH 5% 내지 85%의 메탄올)에 의해 정제시켜 **35**를 백색 포움(339 mg, 54%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.31-7.22 (m, 5H), 6.38 (s,2H), 5.26 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.19-2.91 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

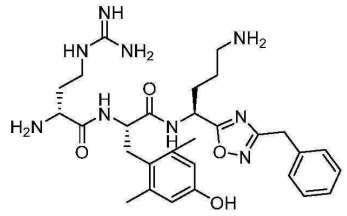
[0744] **10) 단계 j: 3차-부틸 ((8S,11S,14R)-17-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-8-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-11-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,10,13-트리옥소-3-옥사-5,9,12-트리아자헵타데칸-14-일)카르바메이트 (6h)의 합성**

[0745] 6 mL의 DMF 중 **35**(343 mg, 0.553 mmol), 화합물 **5h**(165 mg, 0.553 mmol), HOBT(120 mg, 0.754 mmol), EDC.HCl(290 mg, 1.51 mmol)에 NMM(166 μL, 1.51 mmol)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(용리액: H_2O(0.2% AcOH)/MeOH 5% 내지 85%의 메탄올)에 의해 정제시켜 **6h**를 오일(297 mg, 67%)로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.30-7.28 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.77 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.24 (dt, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 8H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 18H).

[0746] **11) 단계 k: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-3-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7j)의 합성**

[0747] 화합물 **6h**(290 mg, 0.361 mmol)를 DCM(4 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하고, TFA(2.6 mL)를 적가하고, 용액을 0℃에서 10분에 이어 실온에서 2시간 동안 교반하였다(LC/MS는 출발 물질이 없음을 보여준다). 이후 반응 혼합물을 증발시키고(0-5℃에서), 추가로 DCM(20 mL, 0-5℃에서)으로부터 재증발시켰다. 분취용 HPLC에 의한 정제로 표적 **7j**를 3 TFA 염(220 mg, 74%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 18.8, 2.5 Hz, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.34 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 3H), 2.92-2.87 (m, 8H), 1.84-1.64 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 604.5 [M+1].

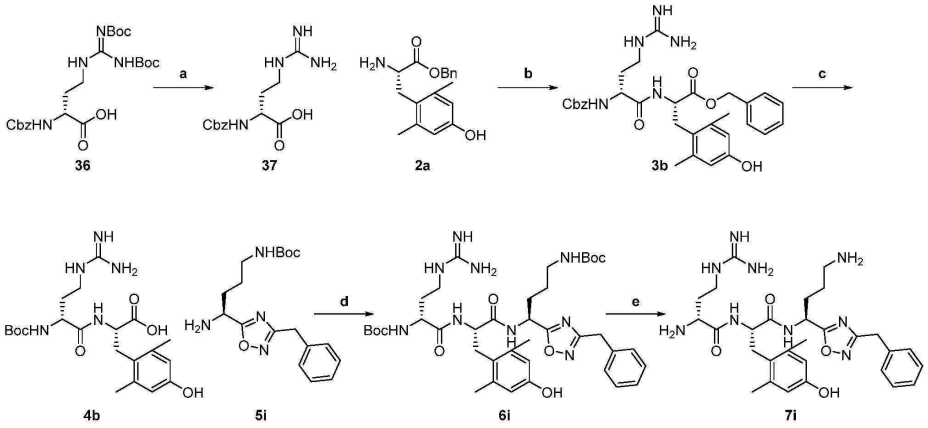
[0748] *실시예 41: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (D-Agb-DMT-NH(-((S)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-1-일), 7k)의 합성*



[0749]

[0750] 화합물 **7k**

[0751] *반응식 44*



[0752]

[0753] **1) 단계 a: (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-구아니디노부탄산 (37)의 합성**

[0754] 찬(0℃) DCM(25 mL) 중 N^{α}-((벤질옥시)카르보닐)-N^{ω},$N^{\omega'}$-비스(3차-부톡시카르보닐)-노르-D-아르기닌(**36**, 4.00 g; 8.1 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(12 mL)을 적가하였다. 용액을 8시간 동안 주위 온도로 천천히 가온시켰다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 벤젠에 현탁시키고, 다시 증발시켰다. 3.26 g(99%)의 유리 같은 고체 **37**을 수득하였다. 미정제 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45-7.31 (다중 피크, 4H), 7.21 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.33 (CD_3OH와 중첩되는 다중 피크, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

[0755] **2) 단계 b: 벤질 (S)-2-((R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-구아니디노부탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3b)의 합성**

[0756] 화합물 **37**(2.86 g; 7.0 mmol), DMT-OBn(**2a**, 1.80 g; 6.0 mmol) 및 HOBT 하이드레이트(766 mg; 5.0 mmol)를 건조 DMF(35 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각하고, EDCI(3.07 g; 16.0 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, N-메틸모르폴린(1.65 mL; 15.0 mmol)을 적가하였다. 반응물을 8시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이 시점에, LC-MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비 및 요망되는 생성물의 형성을 나타내었다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(120 g C18 Biotage 컬럼; 이동상 0.1% 수성 TFA/5% MeOH→80% MeOH v/v의 구배를 갖는 MeOH)에 의해 정제시켰다. 3.18 g(77%)의 백색 포움 **3b**를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.44-7.14 (m, 10H), 6.45 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 3.23-3.05 (다중 피크, 3H), 2.99 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

[0757] **3) 단계 c: (S)-2-((R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-4-구아니디노부탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4b)의 합성**

[0758] 화합물 **3b**(3.16 g; 4.6 mmol), Boc_2O(3.27 g; 15.0 mmol) 및 Pd/C(10%; 300 mg)를 EtOH(120 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 수소의 흐름 아래에서 약 4시간 동안 교반시켰다. 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완전히 전환되면, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOH(약 20 mL)에 재현탁시켰다. 생성물을 용액으로부터 결정화하였다. 모액을 바늘을 통해 제거하였다. 침전물을 감압 하에서 건조시켰다. 1.79 g(86%)의 백색 고체 **4b**를 수득하였다. NMR은 생성물이 일부 잔류 EtOH을 함유함을 나타내었다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.48 (s, 2H), 4.72 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 14.4, 10.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

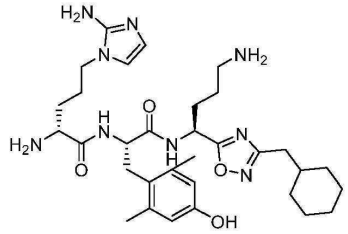
[0759] **4) 단계 d: 3차-부틸 ((5R,8S,11R)-1-아미노-11-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-18,18-디메틸-6,9,16-트리옥소-17-옥사-2,7,15-트리아자노나데칸-5-일)카르바메이트 (6i)의 합성**

[0760] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4b**(677 mg; 1.5 mmol) 및 **5i**(500 mg; 1.44 mmol)를 사용하여 642 mg(53%)의 백색 포움 **6i**를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.24 (다중 피크, 5H), 6.35 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02 (다중 피크, 3H), 3.21-2.88 (다중 피크, 5H), 2.83 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.97-1.62 (다중 피크, 7H), 1.58-1.31 (다중 피크, 20H).

[0761] **5) 단계 e: (R)-2-아미노-N-((2S,5R)-8-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-3-옥소옥탄-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (7k)의 합성**

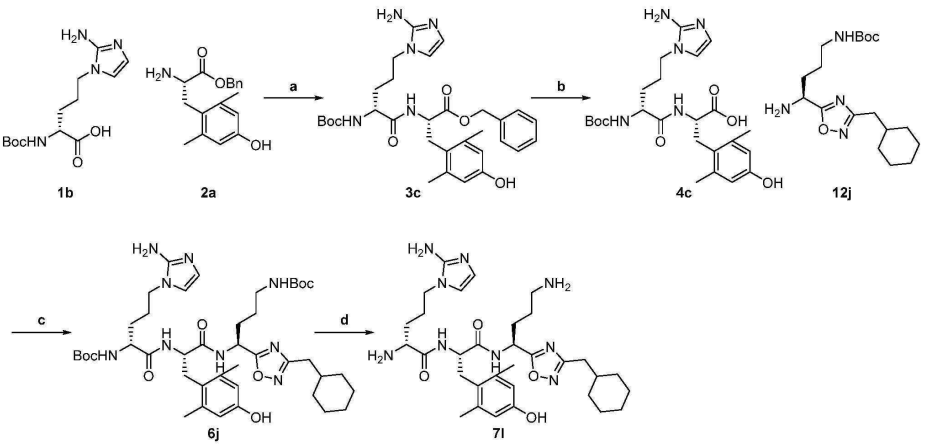
[0762] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6i**(400 mg; 0.41 mmol)를 사용하여 108 mg(36%)의 **7k**를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.27 (다중 피크, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.21 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.23-3.06 (ms, 3H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.84-1.61 (m, 2H).). 분자식: $C_{29}H_{41}N_9O_4 \cdot 3HCl$; 분자량: 689.08; 유리 염기 분자량: 579.71. EI-MS: m/z 580.5 [M+1].

[0763] *실시예 42: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-4-아미노-1-(3-사이클로헥실메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-1-일), 71)의 합성*

[0764] 

[0765] 화합물 71

[0766] *반응식 45*

[0767] 

[0768] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-((R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3c)의 합성**

[0769] (R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산(**1b**, 3.00 g, 10.1 mmol, **반응식 43**에 따라 제조됨), 벤질 (S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트(**2a**, 3.63 g, 12.1 mmol), EDC(N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드) 하이드로클로라이드(5.82 g, 30.3 mmol), 및 HOBt(1-하이드록시벤조트리아졸)(2.32 g, 15.2 mmol)의 혼합물에 건조 DMF(60 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이후, N-메틸 모르폴린(3.3 mL, 30.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류 혼합물을 EtOAc(800 mL) 및 포화된 수

성 $NaHCO_3$(100 mL)로 희석하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, 유기상을 물(3×100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOH(200 mL)에 용해시키고, 생성된 용액에 EtOH(50 mL) 중 1% AcOH 용액을 첨가하고, 휘발성 물질의 제거 후 미정제 생성물을 MeOH 및 물 중 AcOH의 0.1% 용액의 혼합물을 용리액으로서 사용하여 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물은 30-65%의 MeOH에서 컬럼으로부터 나와서 **3c**(3.8 g)를 59% 수율로 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.37-7.14 (m, 5H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.72-1.32 ppm (m, 13H).

[0770] **2) 단계 b: (S)-2-((R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4c)의 합성**

[0771] MeOH(150 mL) 중 **3c**(3.8 g, 5.94 mmol)의 용액에 활성탄 상의 팔라듐(10% wt, 190 mg)을 첨가하였다. 수소를 교반된 현탁액을 통해 실온에서 1시간 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 여과하여 팔라듐 및 활성탄을 제거하고, 생성된 투명한 용액을 증발시켰다. 미정제 생성물을 MeOH 및 물 중 AcOH의 0.1% 용액의 혼합물을 용리액으로서 사용하여 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물은 34%의 MeOH에서 컬럼으로부터 나와서 **4c**(2.60 g)를 80% 수율로 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 6.83-6.75 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.72-1.36 ppm (m, 13H).

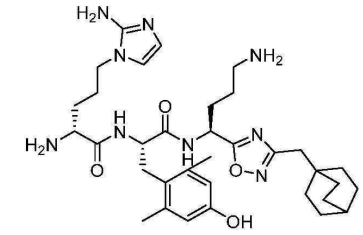
[0772] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((9S,12S,15R)-18-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-9-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-12-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,11,14-트리옥소-3-옥사-5,10,13-트리아자옥타데칸-15-일)카르바메이트 (6j)의 합성**

[0773] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4c**(422 mg, 0.77 mmol) 및 **12j**(380 mg, 0.92 mmol)를 사용하여 **6j**(0.342g, 53%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.83-6.76 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.18 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.58 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.05-1.85(m, 2H), 1.95 (s, 4H), 1.79-1.61 (m, 9H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 19H), 1.32-1.15 (m, 4H), 1.08-0.95 (m, 2H).

[0774] **4) 단계 d: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7l)의 합성**

[0775] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6j**(400 mg, 0.49 mmol)를 사용하여 **7l**(220 mg, 72%)을 담황색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.21 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 12H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.10-0.96 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 624.6 [M+1].

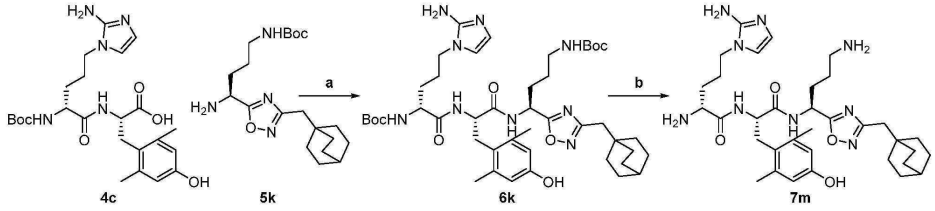
[0776] *실시예 43: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-4-아미노-1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-1-일), 7m)의 합성*



[0777]

[0778] 화합물 **7m**

[0779] *반응식 46*



[0780]

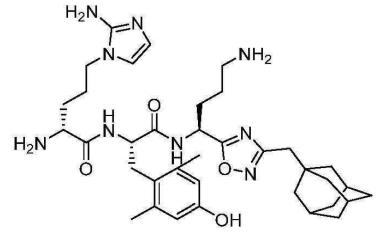
[0781] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((9S,12S,15R)-18-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-9-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-12-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,11,14-트리옥소-3-옥사-5,10,13-트리아자옥타데칸-15-일)카르바메이트 (6k)의 합성**

[0782] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4c**(783 mg; 1.60 mmol) 및 **5k**(490 mg; 1.3 mmol)를 사용하여 **6k**를 106 mg(10%)의 백색 포움으로서 수득하였다. LC-MS 분석은 $[M+H]^+$ = 850.5 Da인 단일 피크를 보여주었다. 생성물을 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0783] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7m)의 합성**

[0784] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6k**(100 mg; 0.12 mmol)를 사용하여 **7m**(28 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.19 (dd, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 3.02-2.84 (m, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.11-1.88 m, 2H), 1.88-1.47 (m, 13H), 1.47-1.37 (m, 6H). 분자식: $C_{43}H_{55}N_9O_4 \cdot 2HCl$; 분자량: 834.89; 유리 염기 분자량: 761.97. EI-MS: m/z 762.7 [M+1].

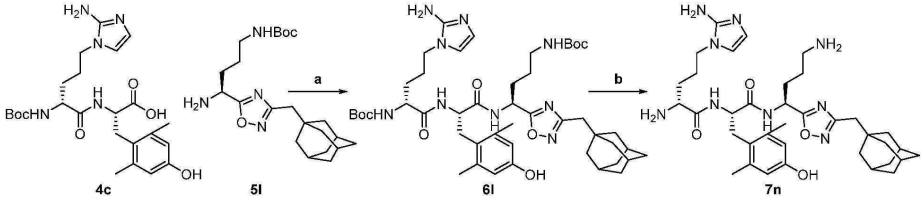
[0785] *실시예 44: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부트-1-일), 7n)의 합성*



[0786]

[0787] 화합물 **7n**

[0788] *반응식 47*



[0789]

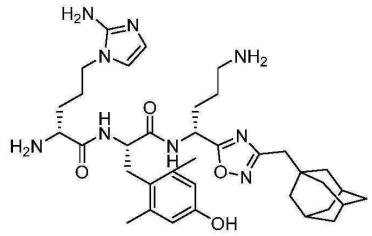
[0790] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((9S,12S,15R)-9-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-18-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-12-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,11,14-트리옥소-3-옥사-5,10,13-트리아자옥타데칸-15-일)카르바메이트 (6l)의 합성**

[0791] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4c**(5.0 g, 9.097 mmol) 및 **5l**(4.05 g, 10.0 mmol)을 사용하여 **6l**(4.0 G)을 아세테이트로서 수득하고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0792] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7n)의 합성**

[0793] **반응식 37**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6l**(4.0 g, 4.273 mmol)을 사용하여 **7n**(2.3 g)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.22 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 5H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 7H).). MS: EI-MS: m/z 676.7 [M+1].

[0794] *실시예 45: (R)-N-((S)-1-(((R)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((R)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부트-1-일), 7o)의 합성*

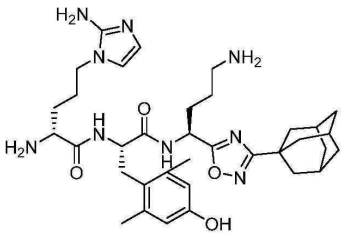


[0795]

[0796] 화합물 **7o**

[0797] 화합물 **7o**를 **반응식 47**에 따라 분리하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.89 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.10-1.90 (m, 23H). MS: EI-MS: m/z 676.6 [M+1].

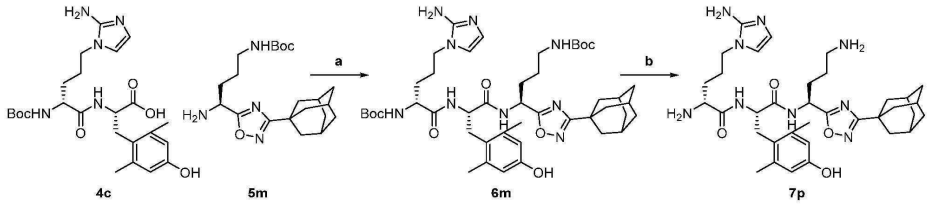
[0798] *실시예 46: (2R)-N-((2S)-1-(((1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부트-1-일), 7p)의 합성*



[0799]

[0800] 화합물 **7p**

[0801] ***반응식 48***



[0802]

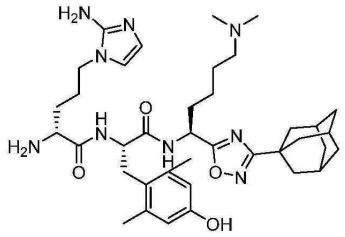
[0803] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((9S,12S,15R)-9-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-18-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-12-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,11,14-트리옥소-3-옥사-5,10,13-트리아자옥타데칸-15-일)카르바메이트 (6m)의 합성**

[0804] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4c**(1.24 g, 2.304 mmol) 및 **5m**(1.0 g, 2.56 mmol)을 사용하여 **6m**을 백색 포움(910 mg, 44%)으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.80-6.78 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.22- 5.16 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.07-2.03 (m, 14 H), 1.86-1.79 (m, 6H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 18H).

[0805] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-아미노부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7p)의 합성**

[0806] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6m**(910 mg, 1.02 mmol)을 사용하여 **7p**(370 mg, 98%)를 백색 분말로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.88 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.24 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 1H), 3.00- 2.87 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 11H), 1.88-1.59 (m, 12 H). MS: 661.85. EI-MS: m/z 662.6 [M+1].

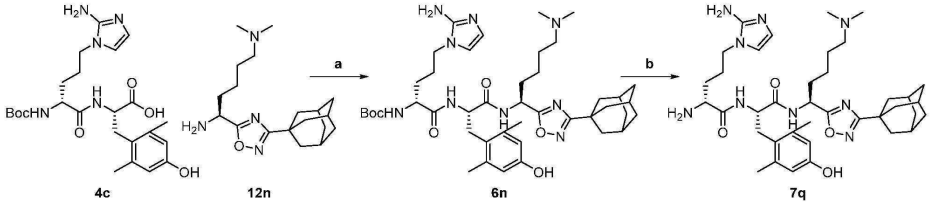
[0807] *실시예 47: (2R)-N-((2S)-1-(((1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-(디메틸아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-디메틸아미노펜트-1-일), 7q)의 합성*



[0808]

[0809] 화합물 **7q**

[0810] *반응식 49*



[0811]

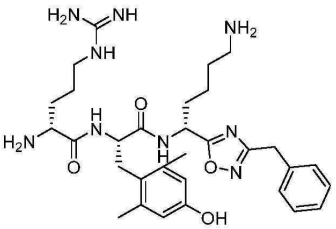
[0812] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((2R)-1-(((2S)-1-(((1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-(디메틸아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6n)의 합성**

[0813] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4c**(100 g, 0.182 mmol) 및 **5n**(102 mg, 0.182 mmol)을 사용하여 **6n**(121 mg, 72%, 11%의 에피머를 함유함)을 투명한 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.18 (dd, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.91-3.68 (m, 2H), 3.20-2.96 (m, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.07 (br s, 3H), 2.03-1.90 (m, 11H), 1.89-1.46 (m, 14H), 1.42 (s, 9H).

[0814] **2) 단계 b: (2R)-N-((2S)-1-(((1S)-1-(3-(아다만탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-(디메틸아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7q)의 합성**

[0815] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6n**(160 mg, 0.173 mmol)을 사용하여 **7q**(105 mg, 58%, HPLC 순도-99.2% (210 nm))를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.10-1.26 (m, 25H). MS: EI-MS: m/z 704.7 [M+1].

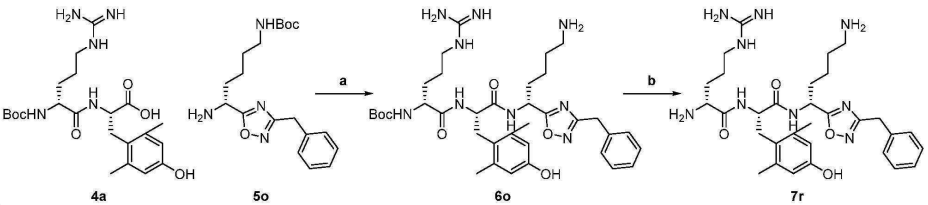
[0816] *실시예 48: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7r)의 합성*



[0817]

[0818] 화합물 **7r**

[0819] *반응식 50*



[0820]

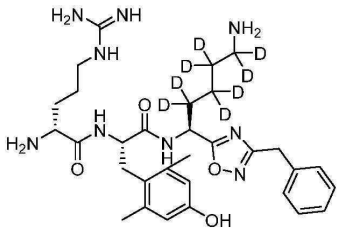
[0821] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6o)의 합성**

[0822] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(3.63 g; 7.80 mmol) 및 **5o**(2.30g; 6.38mmol)를 사용하여 **6o**(4.18g, 78%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0823] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7r)의 합성**

[0824] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6o**(4.10 g; 4.86 mmol)를 사용하여 **7r**(1.56 g, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.34-7.12 (m, 5H), 6.47 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.01 (명백한 싱글렛, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 4H), 1.08 (p, J = 8.0 Hz, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.3 [M+1].

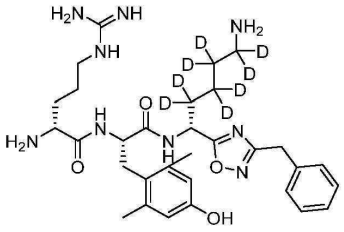
[0825] *실시예 49: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)- 2,2,3,3,4,4,5,5-d8-펜트-1-일), 7s)의 합성*



[0826]

[0827] 화합물 **7s**

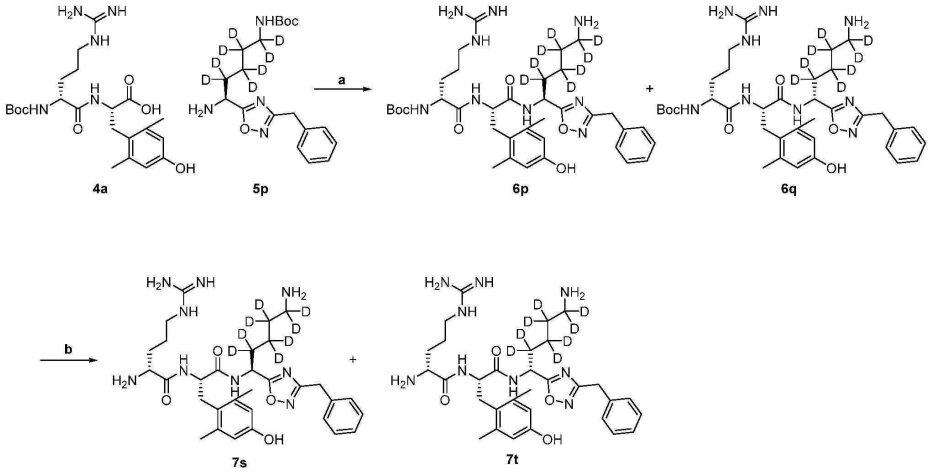
[0828] *실시예 50: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)- 2,2,3,3,4,4,5,5-d8-펜트-1-일), 7t)의 합성*



[0829]

[0830] 화합물 **7t**

[0831] *반응식 51*



[0832]

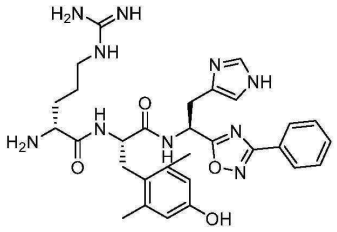
[0833] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6p) 및 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6q)의 합성**

[0834] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(1213 mg, 2.61 mmol) 및 **5p**(835 mg, 2.27 mmol)를 사용하여 **6p** 및 **6q**를 백색 포움(1.68 g, 87%, ^{1}H NMR에 의해 32% 에피머, HPLC 순도 92%)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 7.37-7.17 (m, 5H), 6.38 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 3H), 2.95-2.77 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.76-1.24 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0835] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7s) 및 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7t)의 합성**

[0836] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6p** 및 **6q**의 혼합물(1.68 g, 1.97 mmol)을 사용하여 **7s**(500 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.36-7.13 (m, 5H), 6.39 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.56-1.36 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 616.4 [M+1]; 및 **7t**(150 mg): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7.35-7.19 (m, 5H), 6.49 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 3H), 2.93 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 616.4 [M+1]를 수득하였다.

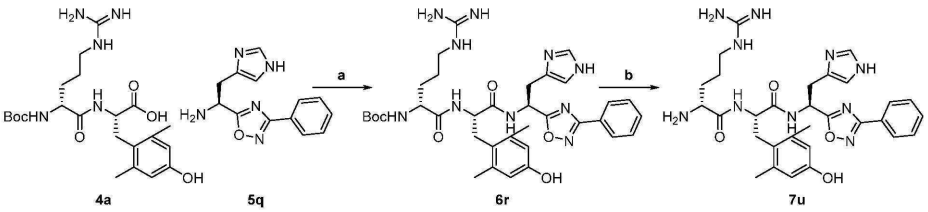
[0837] *실시예 51: (R)-N-((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에트-1-일), 7u)의 합성*



[0838]

[0839] 화합물 **7u**

[0840] ***반응식 52***



[0841]

[0842] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6r)의 합성**

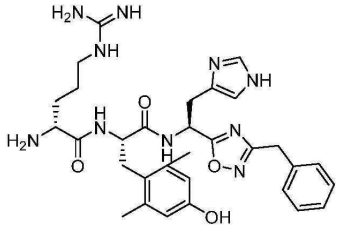
[0843] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(112 mg, 0.241 mmol) 및 **5q**(174 mg, 0.362 mmol)를 사용하여 **6r**(80 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.81 (s, 1H), 8.05 (d, J=12 Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.65-5.61 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.72-1.37 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0844] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7u)의 합성**

[0845] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6q**의 혼합물(80 mg, 0.086 mmol)을 사용하여 **7u**(57 mg)를 백색 고체로서 수득하였다(HPLC 순도 > 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.81 (s, 1H), 8.05 (d, J=11.6 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.64-5.61 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H).). MS: EI-MS: m/z 603.6 [M+1].

[0846] *실시예 52:*

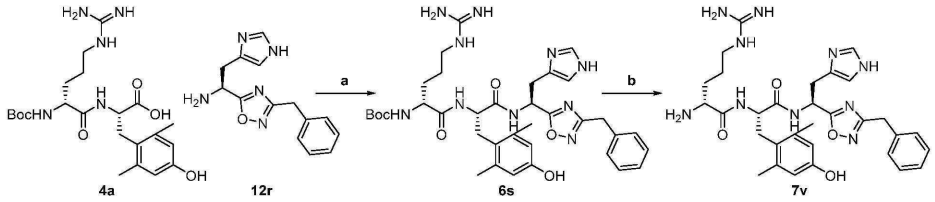
(R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7v)의 합성



[0847]

[0848] 화합물 **7v**

[0849] *반응식 53*



[0850]

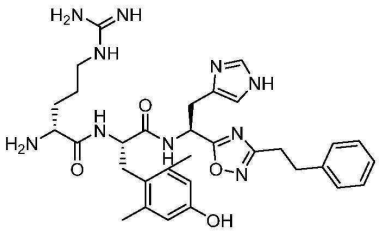
[0851] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6s)의 합성**

[0852] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(50 mg, 0.107 mmol) 및 **12r**(80 mg, 0.160 mmol)을 사용하여 **6s**(30 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.74 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 6H), 6.38 (s, 2H), 5.54-5.48 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 3H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.73-1.30 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0853] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7v)의 합성**

[0854] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6r**의 혼합물(30 mg, 0.032 mmol)을 사용하여 **7v**(17 mg)를 백색 고체로서 수득하였다(HPLC 순도 > 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.74 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 6.38 (s, 2H), 5.54-5.49 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.87-1.70 (m, 2H) 1.56-1.36 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 617.8 [M+1].

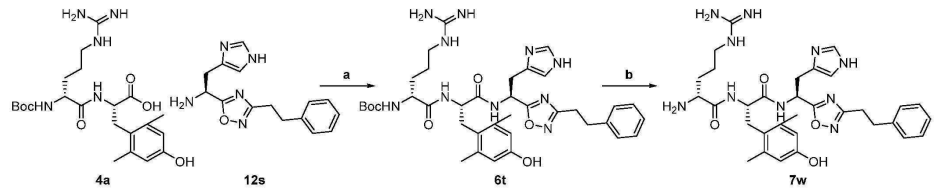
[0855] *실시예 53: (R)-N-((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에트-1-일), 7w)의 합성*



[0856]

[0857] 화합물 **7w**

[0858] *반응식 54*



[0859]

[0860] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6t)의 합성**

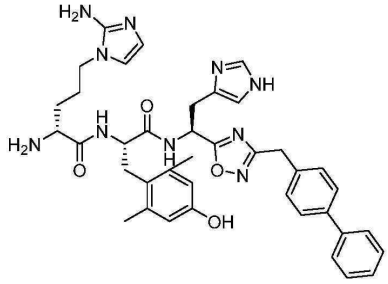
[0861] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4a**(122 mg, 0.262 mmol) 및 **12s**(200 mg, 0.393 mmol)를 사용하여

6t(120 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.79 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 6H), 6.37 (s, 2H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 8H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.80-1.41 (m, 4H), 1.53 (s, 9H).

[0862] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-2-(1H-이미다졸-4-일)-1-(3-페네틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7w)의 합성**

[0863] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6s**의 혼합물(110 mg, 0.115 mmol)을 사용하여 **7w**(70 mg)를 백색 고체로서 수득하였다(HPLC 순도 > 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.75 (s, 1H), 7.30-7.16 (m, 6H), 6.36 (s, 2H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.26-3.2.99 (m, 4H), 3.04 (s, 2H) 3.21-3.04 (m, 8H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.59-1.38 (m, 2H).). MS: EI-MS: m/z 631.7 [M+1].

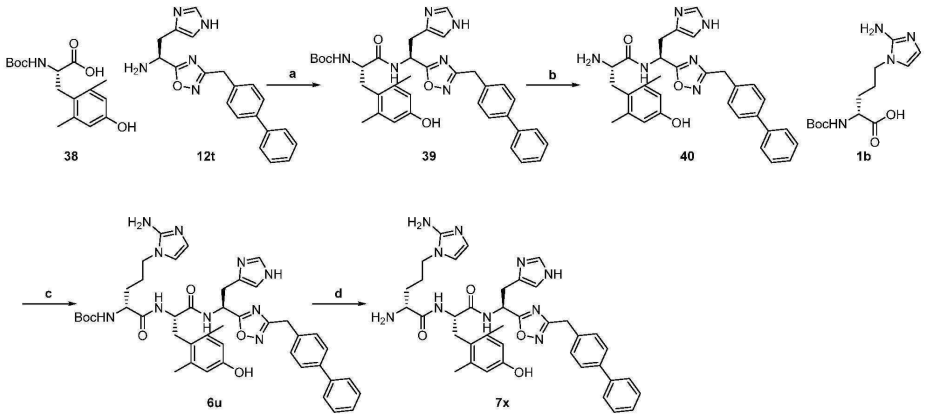
[0864] *실시예 54: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7x)의 합성*



[0865]

[0866] 화합물 **7x**

[0867] *반응식 55*



[0868]

[0869] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (39)의 합성**

[0870] 10 mL의 DMF 중 **12t**(0.15 g, 0.393 mmol) 및 Boc-DMT-OH(**38**, 0.134 g, 0.432 mmol)의 혼합물에 EDCI·HCl(0.188 G, 0.982 mmol)을 첨가한 다음, HOBt·H_2O(0.108 g, 0.707 mmol)를 첨가하였다. 10-15분 후 NMM(0.119 g, 1.179 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이후 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 5%의 시트르산 수용액으로 증발시켰다. 수득된 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**39**, 0.165 g)을 수득하였다.

[0871] **2) 단계 b: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (40)의 합성**

[0872] DCM(20 mL) 중 **39**(0.165 g, 0.26 mmol)의 냉각된 용액에 TFA(8 mL)를 첨가하였다. 이후 빙/수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다(2x). 수득된 잔류물(**40**)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.59 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 3.29-3.13 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H).

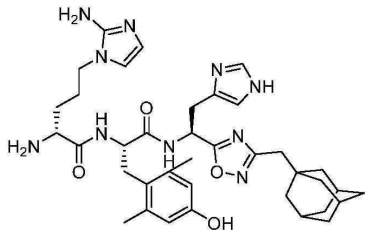
[0873] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6u)의 합성**

[0874] 15 mL의 DMF 중 **1b**(0.091 g, 0.254 mmol) 및 **40**(0.165 g, 0.254 mmol)의 혼합물에 EDCI·HCl(0.122 g, 0.635 mmol)을 첨가한 다음, HOBt·H2O(0.078 g, 0.508 mmol)를 첨가하였다. 10-15분 후 NMM(0.098 g, 0.965 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이어서, 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 5%의 시트르산 수용액으로 증발시켰다. 수득된 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼으로 철저하게 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0875] **4) 단계 d: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7x)의 합성**

[0876] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6t**의 혼합물(0.11 g, 0.125 mmol)을 사용하여 **7x**(52 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 97.2%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 4H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.50 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.79 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.79-1.56 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 717.5 [M+1].

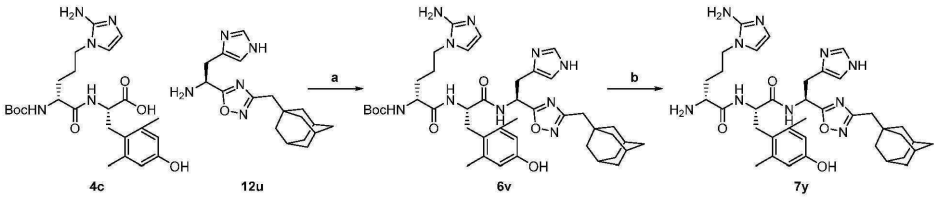
[0877] *실시예 55: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7y)의 합성*



[0878]

[0879] 화합물 **7y**

[0880] *반응식 56*



[0881]

[0882] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-**

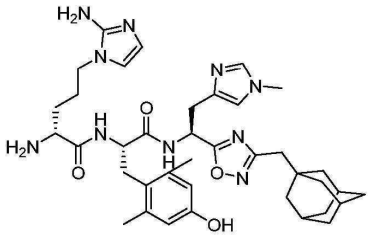
1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6v)의 합성

[0883] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12u**(795 mg, 2.18 mmol) 및 **4c**(1.0 g, 1.82 mmol)를 사용하여 **6v**(1.1 g, 71%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 7.88 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.79-1.48 (m, 15H), 1.43 (s, 9H).

[0884] 2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7y)의 합성

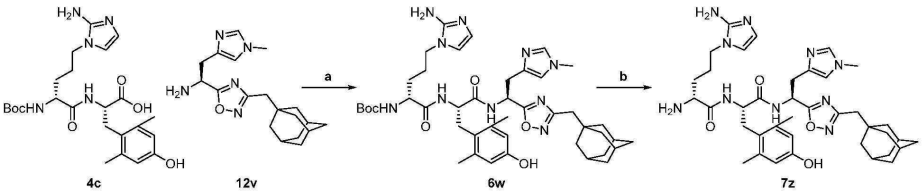
[0885] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6u**(1.1 g, 1.28 mmol)를 사용하여 **7y**(305 mg, 31%, HPLC 98.4% (210 nm))를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.55 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.43 (qd, J = 15.4, 7.2 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.87-1.53 (m, 16H). MS: EI-MS: m/z 699.6 [M+1].

[0886] *실시예 56: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7z)의 합성*

[0887] 

[0888] 화합물 **7z**

[0889] *반응식 57*

[0890] 

[0891] 1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6w)의 합성

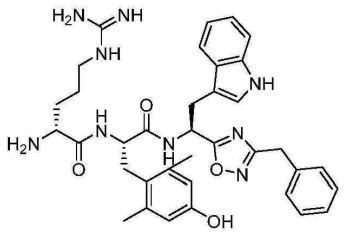
[0892] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12v**(446 mg, 1.18 mmol) 및 **4c**(649 mg, 1.18 mmol)를 사용하여 **6w**(0.4 g)를 39% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.49 (s, 1H), 6.86-6.75 (m, 3H), 6.36 (s, 2H), 5.45-5.36 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.79-1.28 ppm (m, 25H).

[0893] 2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-

1-일)펜탄아미드 (7z)의 합성

[0894] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6v**(400 mg, 0.458 mmol)를 사용하여 **7z**(75 mg)를 22% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.82-8.81 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 5H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.98-1.91 (m, 3H), 1.86-1.54 ppm (m, 16H). MS: EI-MS: m/z 713.5 [M+1].

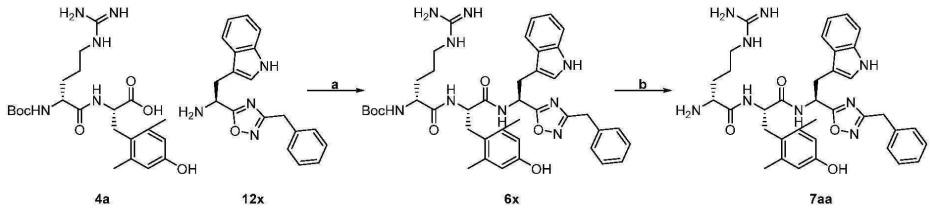
[0895] *실시예 57: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7aa)의 합성*



[0896]

[0897] 화합물 **7aa**

[0898] *반응식 58*



[0899]

[0900] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6x)의 합성**

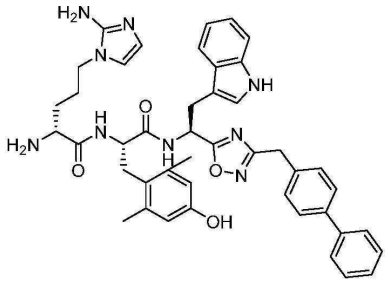
[0901] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12x**(64 mg, 0.20 mmol) 및 **4c**(100 mg, 0.20 mmol)를 사용하여 **6x**(144 mg, 87%)를 황색을 띤 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 7H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.13-2.93 (m, 3H), 2.80 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.71-1.31 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0902] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7aa)의 합성**

[0903] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6x**(144 mg, 0.174 mmol)를 사용하여 **7aa**(82 mg, 53%)를 HPLC 순도-99.3%로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33-7.13 (m, 6H), 7.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.45 (dd, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 8.7, 7.6 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 21.5, 14.1, 8.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.58-1.31 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 666.50 [M+1].

[0904] *실시예 58: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디*

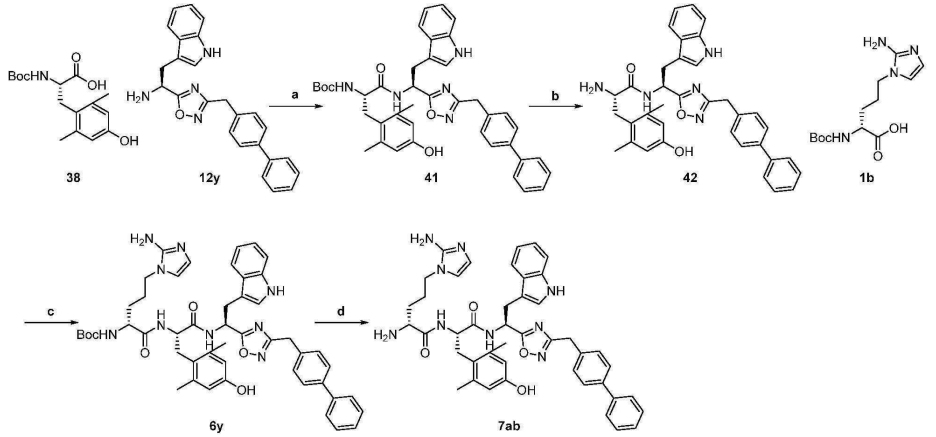
아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ab)의 합성



[0905]

[0906] 화합물 **7ab**

[0907] *반응식 59*



[0908]

[0909] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (41)의 합성**

[0910] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12y**(0.5 g, 1.16 mmol) 및 **38**(0.395 g, 1.276 mmol)을 사용하여 **41**(0.584 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.40 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).

[0911] **2) 단계 b: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (42)의 합성**

[0912] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **41**(0.2 g, 0.292 mmol)을 사용하여 **42**를 수득하고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.59-7.51 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.05 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 13.9, 11.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H).

[0913] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6y)의 합성**

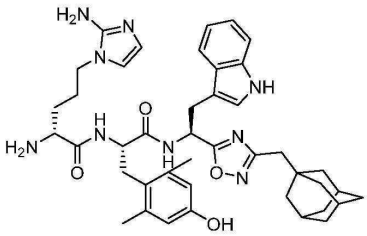
[0914] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **42**(0.32 g, 0.368 mmol) 및 **1b**(0.145 g, 0.405 mmol)를 사용하여 **6y**를 수득하고, 이를 역상 플래쉬 컬럼으로 철저하게 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다

[0915] **4) 단계 d: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2-아**

미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (7ab)의 합성

[0916] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6y**(0.1 g, 0.108 mmol)를 사용하여 **7ab**(35 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 99.0%이다) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.54-7.49 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92-3.77 (m, 3H), 3.37 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.78-1.54 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 766.5 [M+1].

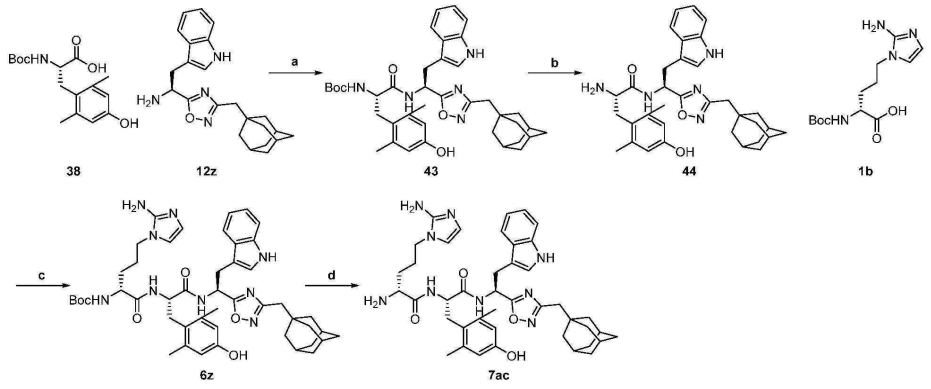
[0917] *실시예 59: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ac)의 합성*



[0918]

[0919] 화합물 **7ac**

[0920] *반응식 60*



[0921]

[0922] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (43)의 합성**

[0923] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12z**(0.376 g, 1.0 mmol) 및 **38**(0.39 g, 1 mmol)을 사용하여 **43**(0.51 g)을 수득하고 다음 단계에 사용하였다.

[0924] **2) 단계 b: (S)-N-((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (44)의 합성**

[0925] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **43**(0.51 g, 0.76 mmol)을 이용하여 **44**(0.75 g)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

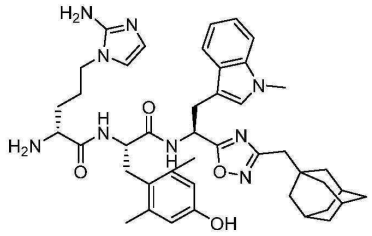
[0926] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6z)의 합성**

[0927] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **44**(0.27 g, 0.4 mmol) 및 **1b**(0.18 g, 0.5 mmol)를 사용하여 **6z**(128 mg)를 수득하고, 이를 역상 플래쉬 컬럼으로 철저히 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다

[0928] **4) 단계 d: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7ac)의 합성**

[0929] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6z**(0.120 g, 0.14 mmol)를 사용하여 **7ac**(24 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 97.0%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H),6.33 (s, 2H), 5.51 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.4 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.88-1.28 (다중 피크, 22H). MS: EI-MS: m/z 748.6 [M+1].

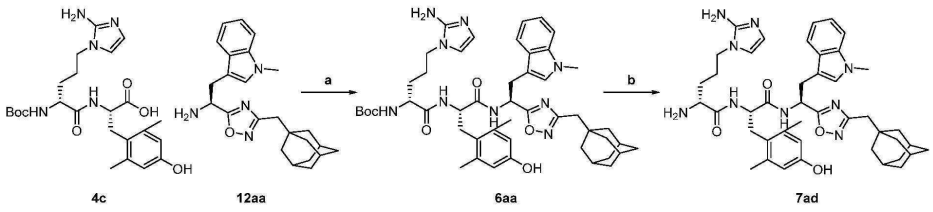
[0930] *실시예 60: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ad)의 합성*



[0931]

[0932] 화합물 **7ad**

[0933] *반응식 61*



[0934]

[0935] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6aa)의 합성**

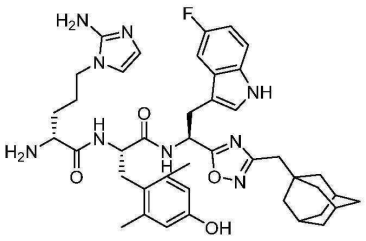
[0936] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12aa**(188 mg; 0.44mmol) 및 **4c**(181 mg; 0.37mmol)를 사용하여 **6aa**(115 mg, 36%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.68-3.51 (m, 5H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 13.5, 8.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.78 (bs, 3H), 1.67-1.39 (m, 10H), 1.40-1.24 (m, 15H).

[0937] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7ad)의 합성**

[0938] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6aa**(115 mg; 0.13 mmol)를 사용하여 **7ad**(35 mg, 31%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 3H),

3.37 (dd, J = 14.4, 8.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, 1H), 3.03 (dd, J = 14.0, 8.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.86 (bs, 3H), 1.81-1.49 (m, 10H), 1.42 (bs, 6H). MS: EI-MS: m/z 762.7 [M+1].

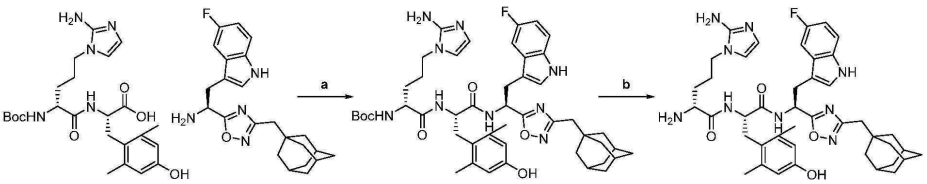
[0939] *실시예 61: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ae)의 합성*



[0940]

[0941] 화합물 7ae

[0942] *반응식 62*



[0943]

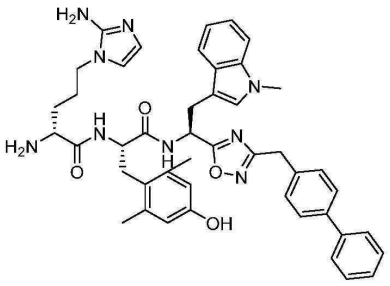
[0944] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6ab)의 합성**

[0945] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12ab**(203 mg; 0.40mmol) 및 **4c**(188 mg; 0.32mmol)를 사용하여 **6ab**(164 mg, 53%)의 황색을 띤 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.26 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.76 (m, 3H), 6.69 (s, 2H), 5.49 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.94-3.70 (m, 2H), 3.44-3.26 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.91 (bs, 3H), 1.78-1.36 (m, 34H).

[0946] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7ae)의 합성**

[0947] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ab**(164 mg; 0.17 mmol)를 사용하여 **7ae**(37 mg, 26%)를 황색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.23 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.81 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.45 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 14.4, 9.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.1, 7.6 Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.85 (bs, 3H), 1.81-1.57 (m, 7H), 1.53 (bd, J = 11.7 Hz, 3H), 1.40 (bs, 6H). MS: EI-MS: m/z 766.7 [M+1].

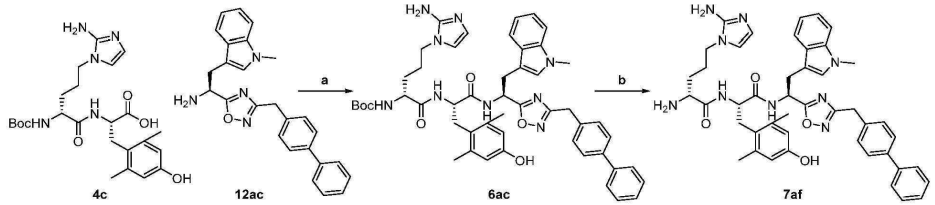
[0948] *실시예 62: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7af)의 합성*



[0949]

[0950] 화합물 **7af**

[0951] ***반응식 63***



[0952]

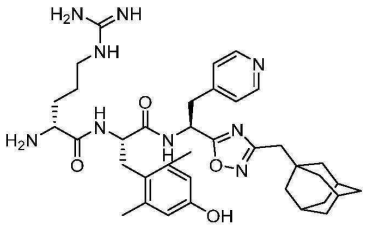
[0953] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6ac)의 합성**

[0954] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12ac**(311 mg; 0.60 mmol) 및 **4c**(250 mg; 0.51 mmol)를 사용하여 **6ac**(130 mg, 39%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.50-7.38 (다중 피크, 4H), 7.36-7.08 (다중 피크, 7H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (bs, 1H), 6.43 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.59 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.33-3.13 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.65-1.37 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).

[0955] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7af)의 합성**

[0956] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ac**(130 mg; 0.15 mmol)를 사용하여 **7af**(47 mg, 37%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.53-7.45 (m, 4H), 7.39 (m, 3H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.40 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.98 (dd, J = 14.2, 8.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.83-1.53 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 780.6 [M+1].

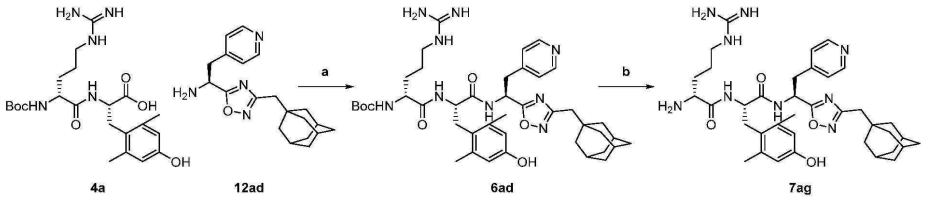
[0957] *실시예 63: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(피리딘-4-일)에트-1-일), 7ag)의 합성*



[0958]

[0959] 화합물 **7ag**

[0960] ***반응식 64***



[0961]

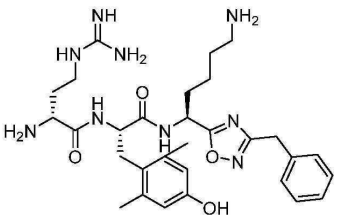
[0962] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6ad)의 합성**

[0963] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12ad**(0.482g, 0.85 mmol) 및 **4a**(0.356 g, 0.71 mmol)를 사용하여 **6ad**(250 mg, 37%)를 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.40 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 5.53 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.20 (s, 4H), 1.95 (s, 8H), 1.78-1.57 (m, 7H), 1.55-1.49 (m, 7H), 1.45 (s, 9H).

[0964] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(피리딘-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-구아니디노펜탄아미드 (7ag)의 합성**

[0965] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ad**(120 mg)를 사용하여 **7ag**(55 mg)를 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.64 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.63 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.88 (t, J=6.2 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.16 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.84-1.67 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.51-1.38 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 686.6 [M+1].

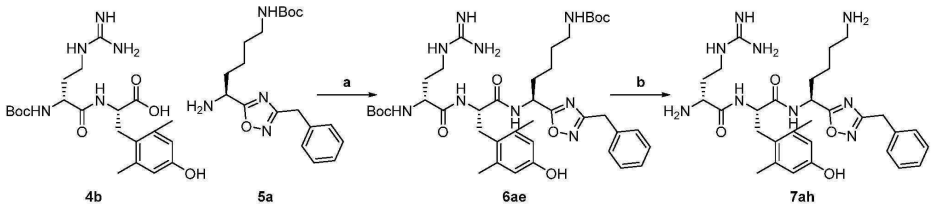
[0966] *실시예 64: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (D-Agb-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7ah)의 합성*



[0967]

[0968] **화합물 7ah**

[0969] *반응식 65*



[0970]

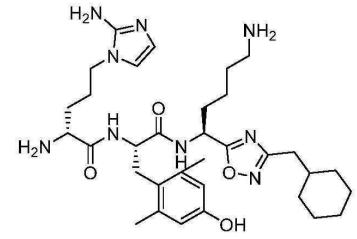
[0971] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((5R,8S,11S)-1-아미노-11-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-8-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-19,19-디메틸-6,9,17-트리옥소-18-옥사-2,7,10,16-테트라아자아이코산-5-일)카르바메이트 (6ae)의 합성**

[0972] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12ae**(360 mg; 1.0 mmol) 및 **4b**(420 mg; 0.93 mmol)를 사용하여 **6ae**(360 mg, 45%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.39-7.18 (m, 5H), 6.42 (s, 2H), 5.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (다중 피크, 3H), 3.31-2.97 (다중 피크, 5H), 2.88 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.03-1.85 (다중 피크, 6H), 1.75 (m, 1H), 3.31-2.97 (다중 피크, 22H).

[0973] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (7ah)의 합성**

[0974] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ae**(350 mg; 0.41 mmol)를 사용하여 **7ah**(165 mg, 57%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.27 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 3H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.54-1.26 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 594.5 [M+1].

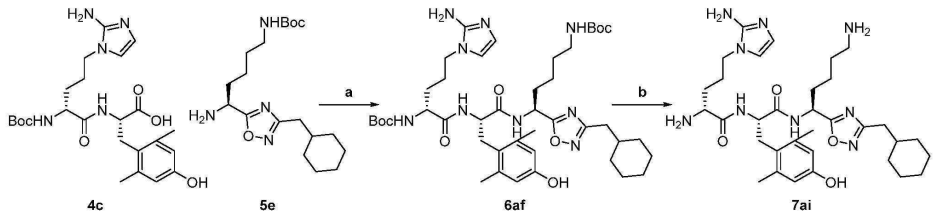
[0975] *실시예 65: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7ai)의 합성*



[0976]

[0977] 화합물 **7ai**

[0978] *반응식 66*



[0979]

[0980] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((10S,13S,16R)-19-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-10-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-13-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,12,15-트리옥소-3-옥사-5,11,14-트리아자노나데칸-16-일)카르바메이트 (6af)의 합성**

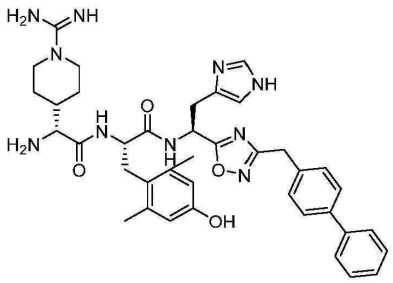
[0981] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **5e**(799 mg, 2.18 mmol) 및 **4c**(1.00 g, 1.82 mmol)를 사용하여

6af(0.63 g)를 39% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 6.84-6.71 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.83-0.88 ppm (m, 38H).

[0982] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-(사이클로헥실메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7ai)의 합성**

[0983] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6af**(0.63 g, 0.702 mmol)를 사용하여 **7ai**(258 mg)를 49% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ = 6.90-6.84 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.19-5.11 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84-0.95 ppm (m, 20H). MS: EI-MS: m/z 638.7 [M+1].

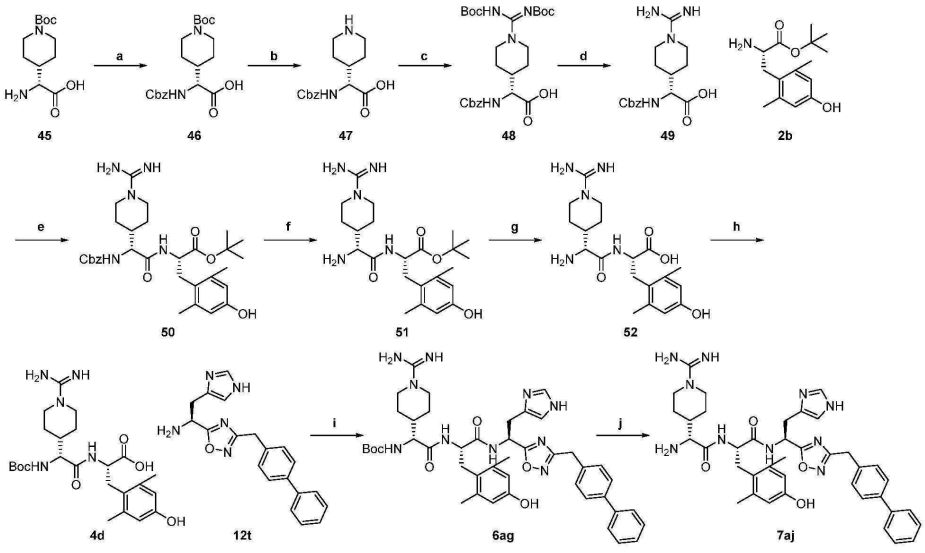
[0984] *실시예 66: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (D-(α-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일))-Gly-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7aj)의 합성*



[0985]

[0986] 화합물 **7aj**

[0987] *반응식 67*



[0988]

[0989] **1) 단계 a: (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (46)의 합성**

[0990] 소듐 바이카르보네이트(3.252 g, 38.71 mmol)를 물(31 mL)에 현탁시킨 다음, **45**(1 g, 3.871 mmol), THF(31 mL) 및 N-(벤질옥시카르보닐옥시)석신이미드(1.350, 5.419 mmol)를 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온에서 밤새 강렬하게 교반하였다. 이후 추가 물(31 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 Et_2O(3 x 57 mL)로 세척하였다. 수성층에 시트

르산의 5% 용액(85 mL)을 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 85 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**46**, 0.866 g)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (pd, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H).

[0991] **2) 단계 b: (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(피페리딘-4-일)아세트산 (47)의 합성**

[0992] DCM(50 mL) 중 **46**(0.866 g, 2.21 mmol)의 냉각된 용액에 TFA(15 mL)를 첨가하였다. 이후 빙/수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다(2x). 수득된 미정제 물질(**47**)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.98 (qd, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 32.9, 14.5 Hz, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H).

[0993] **3) 단계 c: (R,E)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(1-(N,N'-비스(3차-부톡시카르보닐)카르바미미도일)피페리딘-4-일)아세트산 (48)의 합성**

[0994] DMF(25 mL) 중 **47**(1.0 g, 2.46 mmol)의 용액에 N,N'-디-Boc-1H-피라졸-1-카르복스아미딘(0.840 g, 2.71 mmol) 및 DIPEA(3.817 g, 29.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 이후 MeOH을 침전물이 완전히 용해될 때까지 첨가하고, 2시간 동안 교반되게 두었다. 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻고 이를 EtOAc로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 1.0 g의 요망되는 생성물 **48**을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 25.7, 14.0 Hz, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.48 (s, 18H).

[0995] **4) 단계 d: (R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트산 (49)의 합성**

[0996] DCM(50 mL) 중 **48**(1.0 g, 1.87 mmol)의 냉각된 용액에 TFA(15 mL)를 첨가하였다. 이후 빙/수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 농축시키고, 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**49**, 0.5 g)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 5.10 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 25.0, 13.6 Hz, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H).

[0997] **5) 단계 e: 3차-부틸 (S)-2-((R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (50)의 합성**

[0998] 20 mL의 DMF 중 **49**(0.2 g, 0.539 mmol) 및 H-DMT-OtBu(**2b**, 0.157 g, 0.593 mmol)의 혼합물에 EDCI·HCl(0.258 g, 1.347 mmol)을 첨가한 다음, HOBt·H_2O(0.165 g, 1.078 mmol)를 첨가하였다. 10-15분 후 NMM(0.153 g, 1.509 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이후 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 5%의 시트르산 수용액으로 증발시켰다. 수득된 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**50**, 0.17 g)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 6.45 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27-1.17 (m, 2H).

[0999] **6) 단계 f: 3차-부틸 (S)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (51)의 합성**

[1000] MeOH(20 mL) 중 **50**(0.170 G, 0.275 mmol)의 용액에 Pd/C 10% w/w(0.044 G, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 H_2로 플러싱하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 여과하고, 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다. 수득된 잔류물의 요망되는 생성물 **51**을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR

(400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.46 (s, 2H), 4.77 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.19 (m, 2H).

[1001] **7) 단계 g: (S)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (52)의 합성**

[1002] DCM(15 mL) 중 **51**(0.12 g, 0.268 mmol)의 냉각된 용액에 TFA(6 mL)를 첨가하였다. 이후 빙/수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다(2x). 수득된 잔류물의 요망되는 생성물 **52**를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.23-7.09 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.50 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.30-1.11 (m, 4H).

[1003] **8) 단계 h: (S)-2-((R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4d)의 합성**

[1004] 10 mL의 완충 용액(pH=8.5) 중 **52**(0.174 G, 0.344 mmol)의 빙/수조에 의해 냉각된 용액에 15 mL의 THF에 용해된 Boc_2O(0.113 G, 0.516 mmol)를 적가하였다. 이후 반응 혼합물을 빙/수조에서 1시간 동안, 그리고 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 어느 정도의 SM을 나타내며, 또 다른 10 mL의 완충 용액(pH=8.5)을 첨가하고, 완전히 전환될 때까지 계속 교반하였다. 그 후 pH를 5% 아세트산 용액으로 pH=4로 조정하고, 증발시켰다. 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.120 G의 요망되는 생성물(**4d**)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.41 (s, 2H), 4.71 (dd, J = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34-1.12 (m, 3H).

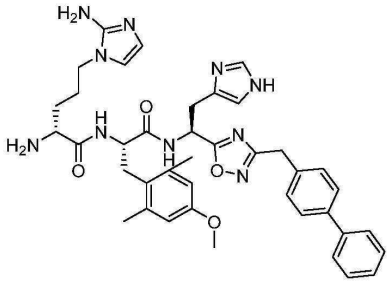
[1005] **9) 단계 i: 3차-부틸 ((R)-2-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (6ag)의 합성**

[1006] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12t**(0.047 g, 0.122 mmol) 및 **4d**(0.061 g, 0.111 mmol)를 사용하여 **6ag**를 수득하고, 이를 역상 플래쉬 컬럼으로 철저히 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1007] **10) 단계 j: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (7aj)의 합성**

[1008] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ag**(0.065 g, 0.074 mmol)를 사용하여 **7aj**(41 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 97.5%이다) ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 6H), 6.40 (s, 2H), 5.55 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.79 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 14.2, 8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 41.4, 13.1 Hz, 2H), 1.37-1.22 (m, 3H). MS: EI-MS: m/z 719.5 [M+1].

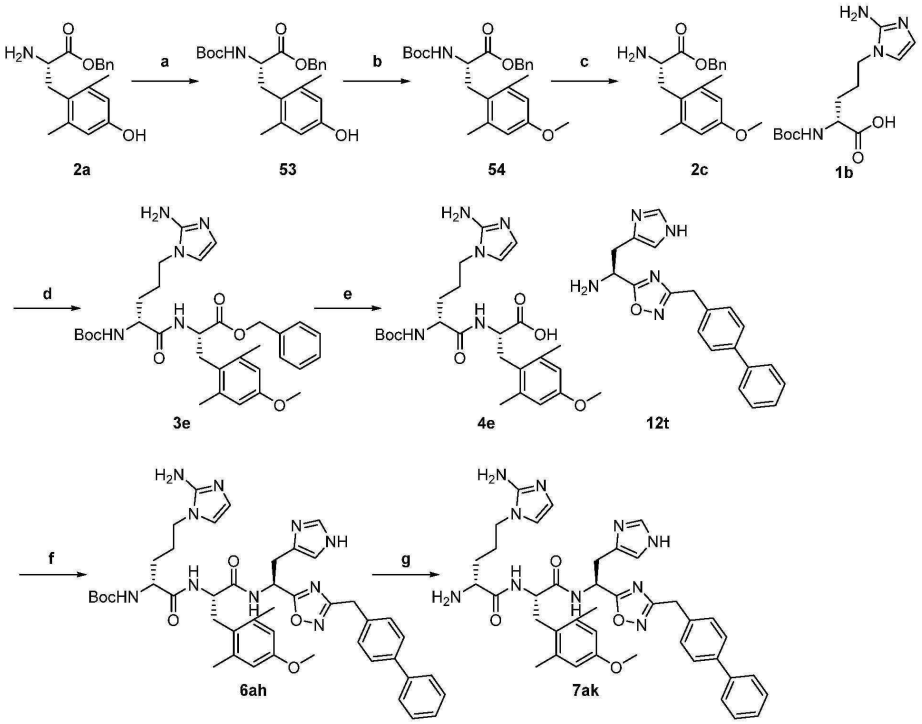
[1009] *실시예 67: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-메틸)-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7ak)의 합성*



[1010]

[1011] 화합물 **7ak**

[1012] *반응식 68*



[1013]

[1014] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (53)의 합성**

[1015] $NaHCO_3$(5.61 g, 66.8 mmol)을 물(53 mL)에 현탁시키고, 벤질 (S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트(**2a**)(2.00 g, 6.68 mmol)에 첨가하였다. 생성된 현탁액에 THF(50 mL) 중 Boc_2O(2.18 g, 10.0 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 추가 물(50 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3×150 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 PE 및 EtOAc의 혼합물(1:0 → 2:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 **53**(2.18 g)을 82% 수율로 무색 유리-같은 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = δ 7.38-7.28 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.38 ppm (s, 9H).

[1016] **2) 단계 b: 벤질 (S)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (54)의 합성**

[1017] 건조 DMF 중 **53**(2.18 g, 5.46 mmol) 및 K_2CO_3(3.47 g, 32.8 mmol)의 혼합물에 메틸 요오다이드(6.1 mL, 98.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(600 mL) 및 물(100 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이후, 수성상을 분리하고, 유기상을 물(3×80 mL) 및 염수(80 mL)로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc 1:0 → 20:3)에 의해 정제시켜 **54**(1.8 g)를 80% 수율

로 백색 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34-7.27 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.09-4.99 (m, 2H), 4.59-4.47 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.43-1.20 ppm (m, 9H).

[1018] **3) 단계 c: 벤질 (S)-2-아미노-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (2c)의 합성**

[1019] 건조 DCM(18 mL) 중 **54**(1.65 g, 0.318 mmol)의 냉각된(빙조) 용액에 TFA(6.0 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 서서히 실온에 도달시키면서 4시간 동안 교반하였다. 이후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 미정제 생성물을 EtOH/MeCN(4:1) 및 0.01% 수성 HCl의 혼합물을 용리액으로 사용하여 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물은 28-36%의 EtOH/MeCN(4:1)에서 컬럼으로부터 나와서 **2c**(1.28 g)를 92% 수율로 백색 무정형 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.34-7.23 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.11-4.98 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.25 ppm (s, 2H).

[1020] **4) 단계 d: 벤질 (S)-2-((R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3e)의 합성**

[1021] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **2c**(647 mg, 1.85 mmol) 및 **1b**(0.500 g, 1.68 mmol)를 사용하여 **3e**(0.57 g)를 52% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.36-7.13 (m, 5H), 6.82-6.74 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 5H), 3.23-2.94 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.75-1.06 (m, 13H).

[1022] **5) 단계 e: (S)-2-((R)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4e)의 합성**

[1023] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **3e**(0.57 g, 0.872 mmol)를 사용하여 **4e**(0.42 g)를 74% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 6.83-6.77 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 5H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.76-1.12 ppm (m, 13H).

[1024] **6) 단계 f: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6ah)의 합성**

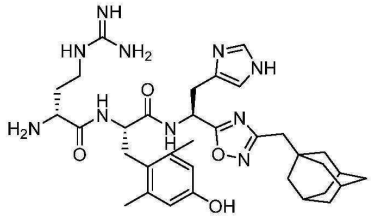
[1025] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4d**(100 mg, 0.199 mmol) 및 **12t**(109 mg, 0.238 mmol)를 사용하여 **6ah**(87 mg)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 3H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

[1026] **7) 단계 g: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7ak)의 합성**

[1027] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ah**(87 mg, 0.105 mmol)를 사용하여 **7ak**(40 mg)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.75 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.45-7.28 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 22.3, 2.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.54 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (dd, J = 15.6, 5.3 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.89-1.59 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 731.6 [M+1].

[1028] *실시예 68: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-4-구아니디노부탄아미드 (D-Agb-*

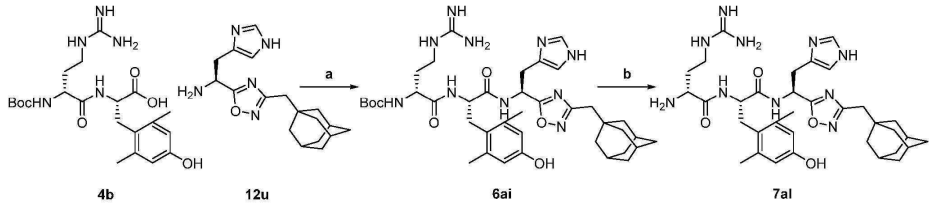
DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7al)의 합성



[1029]

[1030] 화합물 **7al**

[1031] *반응식 69*



[1032]

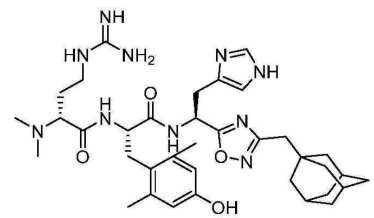
[1033] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-구아니디노-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (6ai)의 합성**

[1034] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4b**(300 mg; 0.66 mmol) 및 **12u**(666 mg; 1.2 mmol)를 사용하여 **6ai**(340 mg, 57%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 3.36-3.02 (다중 피크, 5H), 2.89 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.03-1.87 (다중 피크, 7H), 1.81-1.69 (다중 피크, 4H), 1.69-1.59 (다중 피크, 3H), 1.56 (bs, 6H), 1.47 (s, 9H).

[1035] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-4-구아니디노부탄아미드 (7al)의 합성**

[1036] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ai**(340 mg; 0.38 mmol)를 사용하여 **7al**(126 mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.54 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 15.5, 5.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 15.3, 8.6 Hz, 1H), 3.25-3.05 (다중 피크, 3H), 2.88 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.47 (다중 피크, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.08-1.87 (다중 피크, 5H), 1.72 (bd, J = 12.2 Hz, 3H), 1.61 (bd, J = 11.4 Hz, 3H), 1.54 (bs, 6H). MS: EI-MS: m/z 661.6 [M+1].

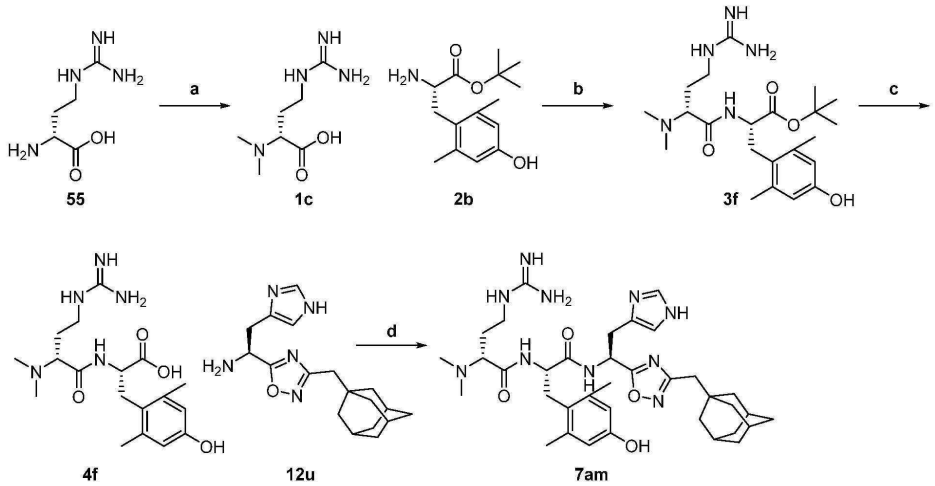
[1037] *실시예 69: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-(디메틸아미노)-4-구아니디노부탄아미드 (D-(N2,N2-디메틸)-Agb-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7am)의 합성*



[1038]

[1039] 화합물 **7am**

[1040] *반응식 70*



[1041]

[1042] **1) 단계 a: (R)-2-(디메틸아미노)-4-구아니디노부탄산 (1c)의 합성**

[1043] 노르-(D-)아르기닌 트리플레이트(**55**, 2.32g, 6.00 mmol)를 2 L의 물 중 8.2 g 소듐 아세테이트의 교반된 용액에 실온에서 첨가한 다음, 4.46 mL(59.8 mmol)의 포름알데하이드의 37% 수용액(37%) 및 3.78 g(60.2 mmol)의 소듐 시아노보로하이드라이드를 신속하게 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반한 다음, 40℃에서 가압 하에 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에서 밤새 건조시켜 잔류 포름알데하이드를 제거한 다음, 40 mL의 물에 용해시키고, 이온-교환 수지를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. Amberlite IR-120(28-35 메쉬, H^+ 형태)를 적용하고, 생성물을 H_2O(700 mL)를 사용하여 용리시키고, NH_3(0.5 N, 400 mL) 및 3 N 수성 NH_3(400 mL)로 희석하였다. 분획을 수집하고, CH_3OH 및 농축된 NH_3의 1:3 혼합물을 사용하여 실리카겔 플레이트 상에서 TLC에 의해 모니터링하였다. 생성물을 함유하는 수용액을 합치고, 물을 40℃에서 제거하였다. 잔류물을 실온에서 진공 하에 건조시켜 0.77 g(68%)의 생성물 **1c**를 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.27 (dd, J= 10.2, 3.4 Hz, 2H), 3.01 (dd, J= 8.1, 6.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H), 1.99-1.80 (m, 2H).

[1044] **2) 단계 b: 3차-부틸 (S)-2-((R)-2-(디메틸아미노)-4-구아니디노부탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3f)의 합성**

[1045] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **1c**(0.68 g, 3.6 mmol) 및 **2b**(0.79 g, 3 mmol)를 사용하여 **3f**(980 mg, 62%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.46 (s, 2H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.22-2.95 (m, 10H, 중첩 신호), 2.29 (s, 6H), 1.35-1.26 (m, 11 H, 중첩 신호).

[1046] **3) 단계 c: (S)-2-((R)-2-(디메틸아미노)-4-구아니디노부탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4e)의 합성**

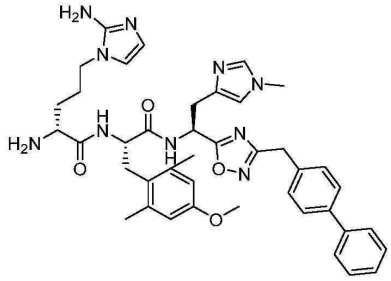
[1047] **3f**(900 mg, 2.07 mmol)를 DCM(8 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. TFA(8 mL)를 적가하고, 용액을 0℃에서 10분 동안, 그리고 실온에서 2시간 동안 교반하였다(LC/MS는 출발 물질이 없음을 보여준다). 이후 반응 혼합물을 증발시키고(0-5℃에서) 추가로 DCM(20 mL, 0-5℃에서)으로부터 재증발시켜 **4f**(1.0 g, 90%)를 무정형 분말로서 수득하였다.

[1048] **4) 단계 d: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-(디메틸아미노)-4-구아니디노부탄아미드 (7am)의 합성**

[1049] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4f**(170 mg; 0.37 mmol) 및 **12u**(388 mg; 0.70 mmol)를 사용하여 **7am**(24 mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.87 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.51 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.43-3.30 (다중 피크, 2H), 3.18-2.95 (다중 피크, 3H), 2.91 (다중 피크, 7H), 2.48 (다중 피크, 2H), 2.29-

2.05 (다중 피크, 8H), 1.93 (bs, 3H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.55 (bs, 6H).). MS: EI-MS: m/z 689.7 [M+1].

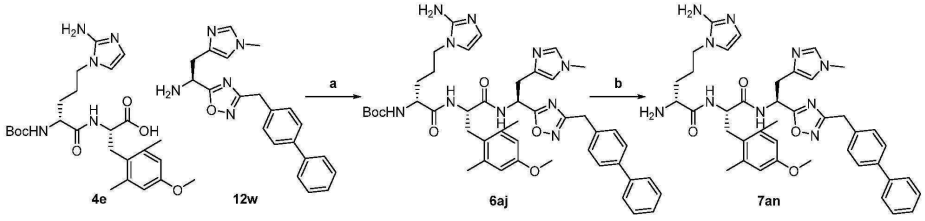
[1050] *실시예 70: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (D-(δ-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-Nva-(O-메틸)-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7an)의 합성*



[1051]

[1052] 화합물 **7an**

[1053] *반응식 71*



[1054]

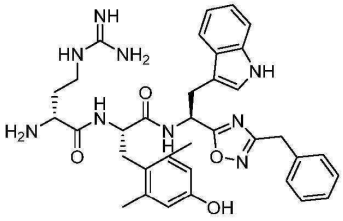
[1055] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6aj)의 합성**

[1056] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4e**(210 mg, 0.321 mmol) 및 **12w**(160 mg, 0.404 mmol)를 사용하여 **6aj**(250 mg)를 86% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.79 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.45-7.27 (m, 5H), 6.86-6.72 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.84-3.52 (m, 8H), 3.28-2.97 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.75-1.28 ppm (m, 13H).

[1057] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-메톡시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-5-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)펜탄아미드 (7an)의 합성**

[1058] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6aj**(250 mg, 0.276 mmol)를 사용하여 **7an**을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ = 8.72 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.54-5.47 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.73-3.68 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.92-1.54 ppm (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 745.6 [M+1].

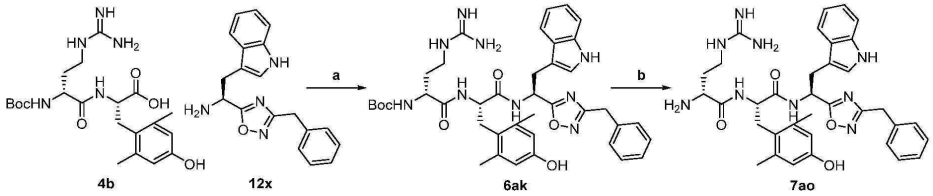
[1059] *실시예 71: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (D-Agb-DMT-NH((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ao)의 합성*



[1060]

[1061] 화합물 7ao

[1062] *반응식 72*



[1063]

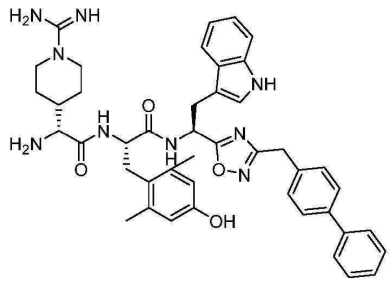
[1064] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-구아니디노-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (6ak)의 합성**

[1065] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4b**(320 mg; 0.71 mmol) 및 **12x**(287 mg; 0.9 mmol)를 사용하여 **6ak**(427 mg, 74%)의 황색을 띤 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.15 (다중 피크, 6H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.47 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (다중 피크, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.41-3.22 (CHD_2OD와 중첩된 다중 피크, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10-1.89 (다중 피크, 5H).

[1066] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-구아니디노부탄아미드 (7ao)의 합성**

[1067] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ak**(400 mg; 0.49 mmol)를 사용하여 **7ao**(111 mg, 31%)를 황색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (다중 피크, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.43 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.07-3.91 (다중 피크, 3H), 3.36-3.22 (다중 피크, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.08-1.82 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 652.5 [M+1].

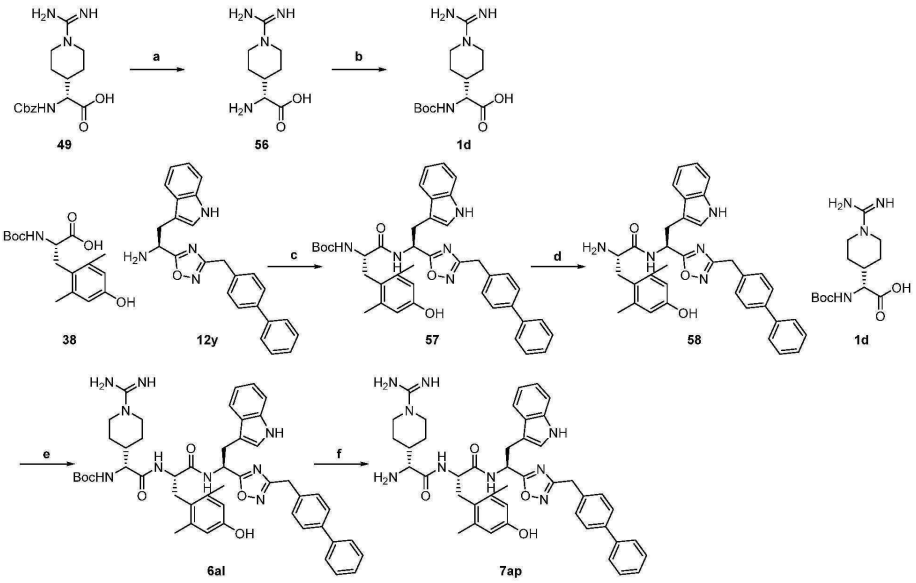
[1068] *실시예 72: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (D-(α-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일))-Gly-DMT-NH((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7ap)의 합성*



[1069]

[1070] 화합물 **7ap**

[1071] *반응식 73*



[1072]

[1073] **1) 단계 a: (R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트산 (56)의 합성**

[1074] MeOH(20 mL) 중 **49**(0.21 g, 0.566 mmol)의 용액에 Pd/C 10% w/w(0.090 G, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 H_2로 플러싱하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물 **56**을 여과하고, 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다.

[1075] **2) 단계 b: (R)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트산 (1d)의 합성**

[1076] 10 mL의 완충 용액(pH=8.5) 중 수득된 잔류물의 요망되는 생성물(**56**, 0.125 g, 0.528 mmol)의 빙/수조에서 냉각된 용액에 15 mL의 THF에 용해된 Boc_2O(0.173 g, 0.792 mmol)를 적가하였다. 그 후 반응 혼합물을 빙/수조에서 1시간 동안, 그리고 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 어느 정도의 SM을 보여주며, 또 다른 10 mL의 완충 용액(pH=8.5)을 첨가하고, 완전한 전환까지 계속 교반하였다. 이어서, pH를 5% 아세트산 용액에 의해 4로 조정하고, 증발시켰다. 역상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.1 g의 요망되는 생성물 **1d**를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.29 (m, 2H).

[1077] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (57)의 합성**

[1078] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **12y**(0.5 g, 1.16 mmol) 및 **38**(0.395 g, 1.276 mmol)을 사용하여 **57**(0.584 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.40 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).

[1079] **4) 단계 d: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (58)의 합성**

[1080] **반응식 55**에 기술된 것과 동일한 절차로 **57**(0.2 g, 0.292 mmol)을 사용하여 **58**(0.148 g)을 수득하였다. 수득된 잔류물의 요망되는 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.59-7.51 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.05 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.88

(dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 13.9, 11.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H).

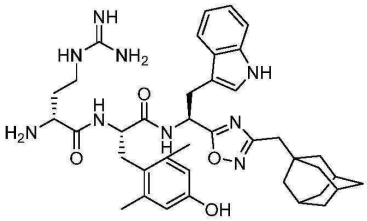
[1081] **5) 단계 e: 3차-부틸 ((R)-2-(((S)-1-(((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (6al)의 합성**

[1082] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **58**(0.148 g, 0.201 mmol) 및 **1d**(0.066 g, 0.183 mmol)를 사용하여 **6al**(0.115 g)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.51 (m, 4H), 7.39 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.77 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 3.39 (dd, J = 18.1, 7.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 2.95-2.66 (m, 5H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.80-1.70 (s, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.22-1.10 (m, 2H).

[1083] **6) 단계 f: (S)-N-((S)-1-(3-([1,1'-바이페닐]-4-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)-2-((R)-2-아미노-2-(1-카르바미미도일피페리딘-4-일)아세트아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미드 (7ap)의 합성**

[1084] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6al**(0.105 g, 0.113 mmol)을 사용하여 **7ap**(29 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 97.7%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.51-7.46 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.81 (dd, J = 14.4, 8.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.30-1.18 (m, 3H). MS: EI-MS: m/z 768.6 [M+1].

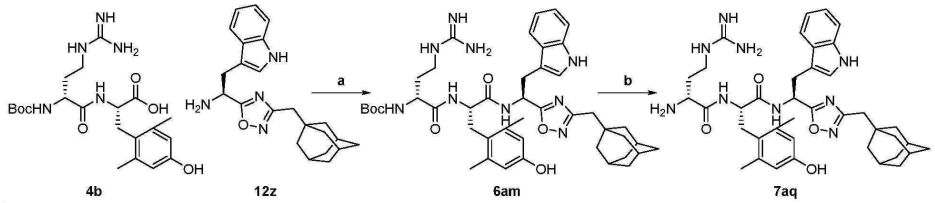
[1085] *실시예 73: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-4-구아니디노부탄아미드 (D-Agb-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에트-1-일), 7aq)의 합성*



[1086]

[1087] 화합물 **7aq**

[1088] *반응식 74*



[1089]

[1090] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-4-구아니디노-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (6am)의 합성**

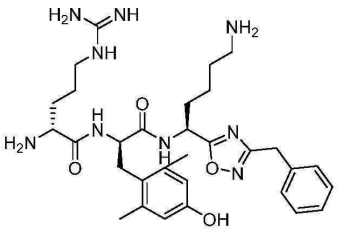
[1091] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4b**(320 mg; 0.71 mmol) 및 **12z**(339 mg; 0.9 mmol)를 사용하여 **6am**(148 mg, 26%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J

= 7.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (다중 피크, 2H), 6.36 (s, 2H), 5.53 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.49-3.28 (CD_2HOD와 중첩되는 다중 피크, 2H), 3.26-2.98 (다중 피크, 3H), 2.88 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (다중 피크, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.07-1.89 (다중 피크, 4H), 1.84-1.65 (다중 피크, 4H), 1.65-1.53 (다중 피크, 3H), 1.53-1.33 (다중 피크, 15H).

[1092] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-아미노-4-구아니디노부탄아미드 (7aq)의 합성**

[1093] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6am**(142 mg; 0.16 mmol)을 사용하여 **7aq**(30 mg, 23%)를 황색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01-6.91 (다중 피크, 2H), 6.31 (s, 2H), 5.49 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 2.38 (다중 피크, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.07-1.89 (다중 피크, 2H), 1.86 (bs, 3H), 1.66 (bd, J = 11.7 Hz, 3H), 1.54 (bd, J = 12.3 Hz, 3H), 1.41 (bs, 6H). MS: EI-MS: m/z 710.7 [M+1].

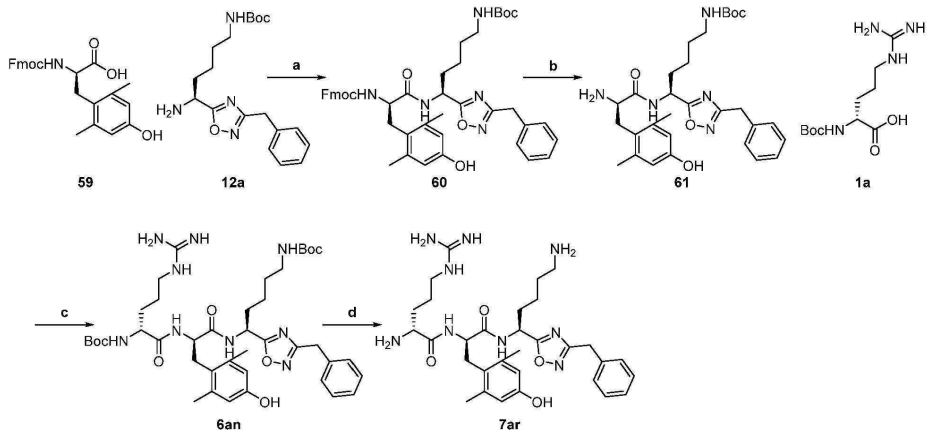
[1094] *실시예 74: (R)-2-아미노-N-((R)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-D-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7ar)의 합성*



[1095]

[1096] 화합물 **7ar**

[1097] *반응식 75*



[1098]

[1099] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((R)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (60)의 합성**

[1100] (R)-Fmoc-DMT(**59**, 2.35g; 5.6mmol), **12a**(2.40 g; 4.5mmol) 및 HOBT 하이드레이트(0.92 g; 6.0mmol)를 건조 DMF(25 mL)에 용해시킨 다음, N-메틸모르폴린(300 μL; 2.3mmol)을 적가하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, EDCI(2.68g; 14.0 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이 시점에 LC-MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비 및 요망되는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응물을 EtOAc(250 mL)와 물(100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$(2 x 50 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하

였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 3.56 g(**60**, 약 100%)의 백색 포움이 수득되었다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1101] **2) 단계 b: 3차-부틸 ((S)-5-((R)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미도)-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (61)의 합성**

[1102] **60**(3.56 g; 약 4.5mmol)을 건조 DCM(35 mL)에 용해시켰다. 피페리딘(20 mL)을 적가하였다. 30분 후 LC-MS는 완전한 전환을 나타내었다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(이동상 1/1/0→0/1/0→0/10/1의 구배로 헥산/EtOAc/MeOH)에 의해 정제시켰다. 1.70g(66%)의 백색 포움(**61**)이 수득되었다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

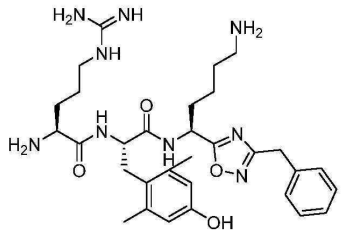
[1103] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((6R,9R,12S)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6an)의 합성**

[1104] **61**(1.00g; 1.81mmol), Boc-D-아르기닌(**1a**, 777mg; 2.5mmol) 및 HOBT 하이드레이트(276mg; 1.8mmol)를 건조 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각하고, EDCI(959mg; 5.0 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이 시점에 LC-MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비 및 요망되는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 EtOAc(250 mL)와 물(100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$(4 x 50 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 1.40g(**6an**, 91%)의 백색 포움이 수득되었다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1105] **4) 단계 d: (R)-2-아미노-N-((R)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7ar)의 합성**

[1106] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6an**(1.40 g; 1.66 mmol)을 사용하여 **7ar**(675 mg, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.34-7.19 (다중 피크, 5H), 6.50 (s, 2H), 4.93 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (명백한 s, 2H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.26-3.09 (다중 피크, 3H), 2.90 (dd, J= 13.9, 4.8 Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.98-1.82 (다중 피크, 2H), 1.81-1.45 (다중 피크, 6H), 1.05-0.82 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.5 [M+1].

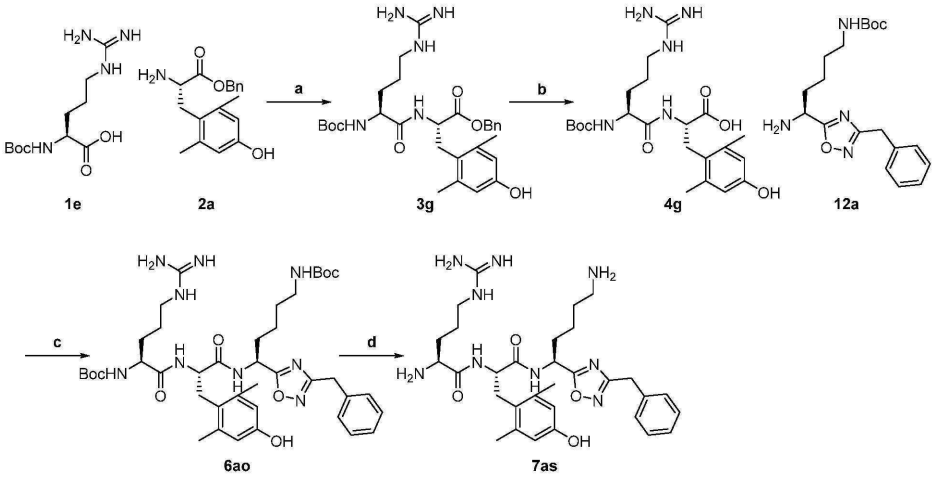
[1107] *실시예 75: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7as)의 합성*



[1108]

[1109] 화합물 **7as**

[1110] *반응식 76*



[1111]

[1112] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-((S)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (3g)의 합성**

[1113] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **1e**(4.00 g; 12.2 mmol) 및 **2a**(3.0 g; 10.0 mmol)를 사용하여 **3g**(5.6 g, 95%)의 백색 포움을 수득하였다. LC-MS, HPLC 및 NMR은 충분히 순수한 생성물을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.31 (다중 피크, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.07-4.97 (다중 피크, 2H), 4.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.23-3.11 (다중 피크, 3H), 3.01 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.85-1.53 (다중 피크, 4H), 1.47 (s, 9H).

[1114] **2) 단계 b: (S)-2-((S)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (4g)의 합성**

[1115] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **3g**(5.6 g; 9.5 mmol)를 사용하여 **4g**(4.6 g, 95%)의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS, NMR 및 HPLC는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.41 (s, 2H), 4.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.19-3.06 (다중 피크, 3H), 2.93 (dd, J = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.71-1.46 (다중 피크, 4H), 1.42 (s, 9H).

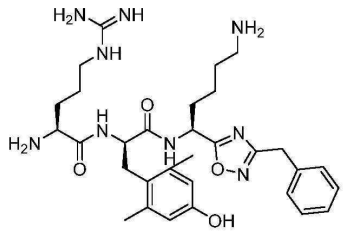
[1116] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((6S,9S,12S)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6ao)의 합성**

[1117] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4g**(700mg; 1.39mmol) 및 **12a**(586 mg; 1.10 mmol)를 사용하여 **6ao**(750mg, 81%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 순수한 물질을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 6.33 (s, 2H), 5.07 (dd,J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.14 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.79-1.49 (m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

[1118] **4) 단계 d: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7as)의 합성**

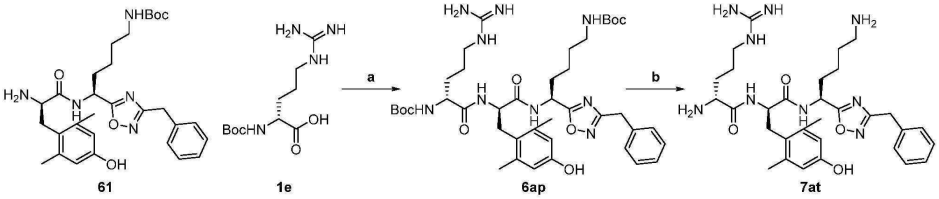
[1119] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ao**(740 mg; 0.87 mmol)를 사용하여 **7as**(300 mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.35-7.12 (m, 5H), 6.34 (s, 2H), 5.04 (dd,J =8.6, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 13.8, 11.3 Hz, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.88-1.53 (m, 6H), 1.41-1.19 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.3 [M+1].

[1120] *실시예 76: (S)-2-아미노-N-((R)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (Arg-D-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7at)의 합성*

[1121] 

[1122] 화합물 **7at**

[1123] *반응식 77*

[1124] 

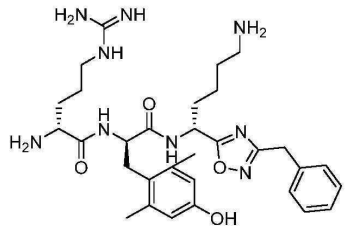
[1125] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((R)-1-(((S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (6ap)의 합성**

[1126] **반응식 76** 및 **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **61**(300 mg, 0.544 mmol) 및 **1e**(197 mg, 0.599 mmol)를 사용하여 **6ap**(400 mg)를 85% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.32-7.20 (m, 5H), 6.46 (s, 2H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.88-1.29 (m, 26H), 1.18-1.05 ppm (m, 2H).

[1127] **2) 단계 b: (R)-2-아미노-N-((R)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7at)의 합성**

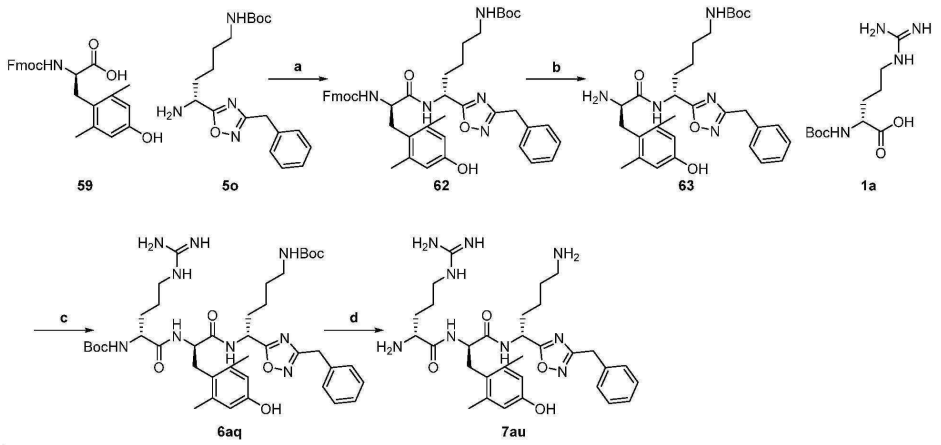
[1128] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ap**(400 mg, 0.461 mmol)를 사용하여 **7at**(80 mg)를 23% 수율로 수득하였다. 생성물의 HPLC 순도는 97.4%였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.33-7.20 (m, 5H), 6.49 (s, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.90-1.44 (m, 8H), 1.16-1.05 ppm (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.5 [M+1].

[1129] *실시예 77: (R)-2-아미노-N-((R)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-D-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7au)의 합성*

[1130] 

[1131] 화합물 **7au**

[1132] *반응식 78*



[1133]

[1134] **1) 단계 a: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((R)-1-(((R)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 (62)의 합성**

[1135] **반응식 76**에 기술된 것과 동일한 절차로 **59**(1.84g; 4.4mmol) 및 **5o**(1.58 g; 4.4mmol)를 사용하여 **62**(3.20g, 약 96%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1136] **2) 단계 b: 3차-부틸 ((R)-5-((R)-2-아미노-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판아미도)-5-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)카르바메이트 (63)의 합성**

[1137] **반응식 77**에 기술된 것과 동일한 절차로 **62**(3.20 g; 4.2mmol)를 사용하여 **63**(1.20 g, 52%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

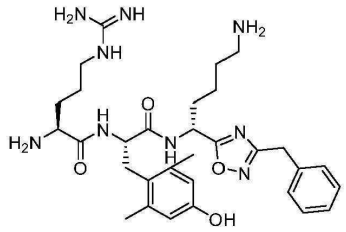
[1138] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((6R,9R,12R)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6aq)의 합성**

[1139] **반응식 77**에 기술된 것과 동일한 절차로 **63**(1.20g; 2.18mmol) 및 **1a**(777 mg; 2.5mmol)를 사용하여 **6aq**(1.67 g, 91%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1140] **4) 단계 d: (R)-2-아미노-N-((R)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7au)의 합성**

[1141] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6aq**(1.67 g; 1.98mmol)를 사용하여 **7au**(793 mg, 56%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.37-7.15 (다중 피크, 5H), 6.36 (s, 2H), 5.04 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 13.8, 11.3 Hz, 1H), 2.93-2.80 (다중 피크, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.00-1.53 (다중 피크, 8H), 1.43-1.17 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.4 [M+1].

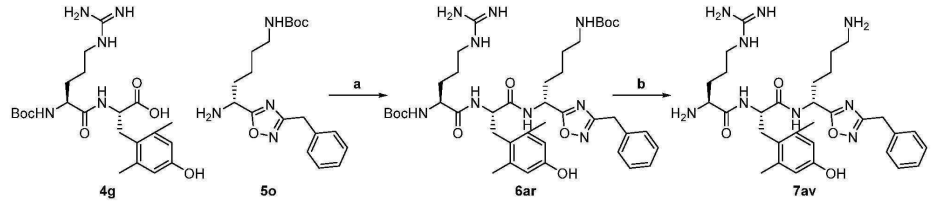
[1142] *실시예 78: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (Arg-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7av)의 합성*



[1143]

[1144] 화합물 **7av**

[1145] *반응식 79*



[1146]

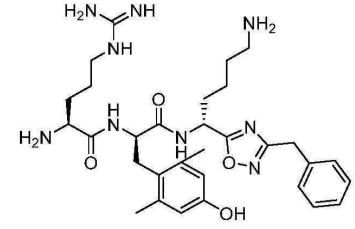
[1147] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6S,9S,12R)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6ar)의 합성**

[1148] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4g**(803mg; 1.60mmol) 및 **5o**(477mg; 1.32mmol)를 사용하여 **6ar**(934 mg, 84%)의 백색 포움을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.34-7.16 (m, 4H), 6.45 (s, 2H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.81-1.42 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.16-0.92 (m, 2H).

[1149] **2) 단계 b: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7av)의 합성**

[1150] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ar**(930 mg; 1.10 mmol)을 사용하여 **7av**(310 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.34-7.14 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 4.92 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.7, 11.7 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.80-1.43 (m, 6H), 1.02-0.82 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 608.3 [M+1].

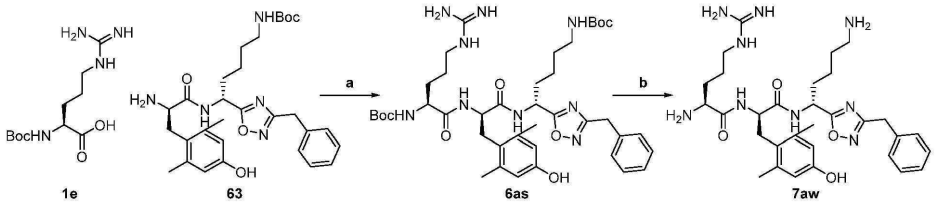
[1151] *실시예 79: (S)-2-아미노-N-((R)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (Arg-D-DMT-NH((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7aw)의 합성*



[1152]

[1153] 화합물 **7aw**

[1154] *반응식 80*



[1155]

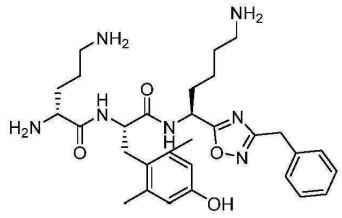
[1156] **1) 단계 a: 3차-부틸 ((6S,9R,12R)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6as)의 합성**

[1157] **반응식 77**에 기술된 것과 동일한 절차로 **63**(200 mg, 0.363 mmol) 및 **1e**(131 mg, 0.399 mmol)를 사용하여 **6as**(210 mg)를 67% 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.33-7.19 (m, 5H), 6.38 (s, 2H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 3H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.71-1.22 ppm (m, 26H).

[1158] **2) 단계 b: (S)-2-아미노-N-((R)-1-(((R)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7aw)의 합성**

[1159] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6as**(210 mg, 0.242 mmol)를 사용하여 **7aw**(154 mg)를 85% 수율로 수득하였다. 생성물의 HPLC 순도는 96.3%였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4): δ = 7.35-7.19 (m, 5H), 6.39 (s, 2H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 3H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.99-1.28 ppm (m, 10H). MS: EI-MS: m/z 608.6 [M+1].

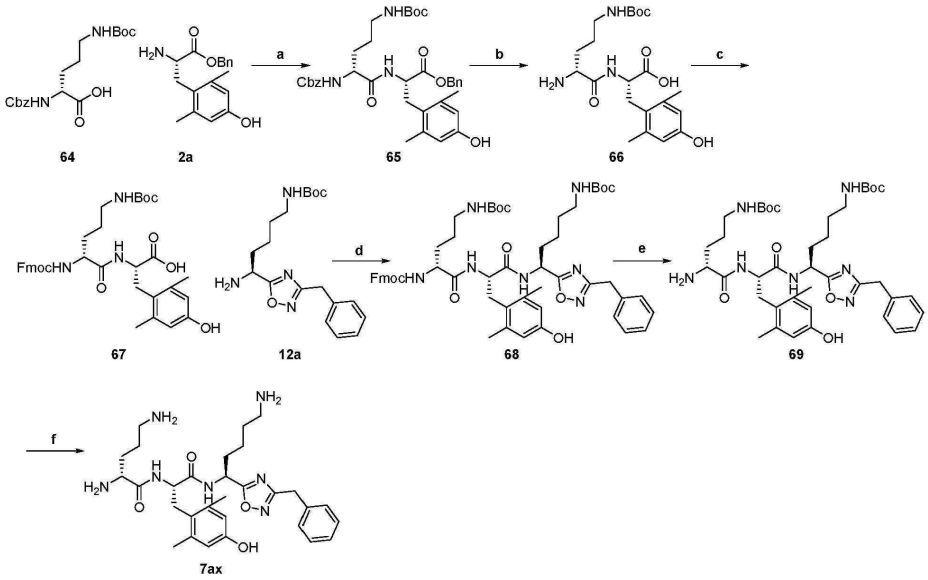
[1160] *실시예 80: (R)-2,5-디아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)펜탄아미드 (D-Org-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7ax)의 합성*



[1161]

[1162] 화합물 **7ax**

[1163] *반응식 81*



[1164]

[1165] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-((R)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (65)의 합성**

[1166] (L)-DMT-OBn(HCl)(**2a**, 2.69g; 8.0mmol), N^{α}-Z-N^{δ}-Boc-D-오르니틴(**64**, 602mg; 1.2mmol) 및 HOBT 하이드레이트(1.23 g; 8.0mmol)를 건조 DMF(25 mL)에 용해시켰다. N-메틸모르폴린(880 μL; 8.0mmol)을 적가하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, EDCI(3.64g; 19.0 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이 시점에 LC-MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비 및 요망되는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 EtOAc(350 mL)와 수성 HCl(1M; 100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 수성 HCl(1M; 100 mL)에 이어 포화된 수성 $NaHCO_3$(2 x 150 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 5.3 g(약 100%)의 **65**를 백색 포움으로서 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1167] **2) 단계 b: (S)-2-((R)-2-아미노-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (66)의 합성**

[1168] **65**(5.3 g; 8.1mmol) 및 Pd/C(10%; 800 mg)를 EtOH(120 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 7 바아의 수소 하에서 약 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS로 모니터링하였다. 완전히 전환되면, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하였다. 3.44 g(95%)의 백색 고체를 수득하였다. LC-MS, NMR 및 HPLC는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물 **66**을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.45 (s, 2H), 4.78 (dd, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.81-1.51 (다중 피크, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.14-0.91 (다중 피크, 2H).

[1169] **3) 단계 c: (S)-2-((R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-((3차-부톡시카르보닐)아미노)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)프로판산 (67)의 합성**

[1170] **66**(3.40 g; 8.0 mmol)을 THF(80 mL) 및 물(60 mL)에 현탁시켰다. $NaHCO_3$(2.52 g; 30 mmol) 및 Fmoc-OSu(3.44 g; 10.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 시점에 LC-MS는 완전한 전환을 나타내었다. 반응물을 EtOAc(350 mL)와 수성 HCl(1M; 100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 수성 HCl(1M; 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 4.1g(79%)의 백색 고체(**67**)를 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1171] **4) 단계 d: (9H-플루오렌-9-일)메틸 3차-부틸 ((10S,13S,16R)-10-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-13-(4-하이**

드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,12,15-트리옥소-3-옥사-5,11,14-트리아자노나데칸-16,19-디일)디카르바메이트 (68)의 합성

[1172] **67**(4.10g; 6.35mmol), **12a**(3.25g; 6.1mmol) 및 HOBT 하이드레이트(1.23 g; 8.0mmol)를 건조 DMF(25 mL)에 용해시켰다. N-메틸모르폴린(880 μL; 8.0 mmol)을 적가하였다. 용액을 0℃로 냉각하고, EDCI(3.64g; 19.0 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 이 시점에 LC-MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비 및 요망되는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응물을 EtOAc(350 mL)와 수성 HCl(1M; 100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 수성 HCl(1M; 100 mL)에 이어 포화된 수성 $NaHCO_3$(4 x 150 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 5.90g(94%)의 백색 포움 **68**을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

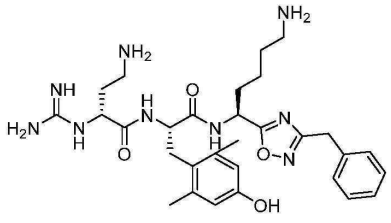
[1173] **5) 단계 e: 3차-부틸 ((10S,13S,16R)-16-아미노-10-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-13-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,12,15-트리옥소-3-옥사-5,11,14-트리아자노나데칸-19-일)카르바메이트 (69)의 합성**

[1174] **68**(5.90 g; 5.97mmol)을 건조 DCM(35 mL)에 용해시켰다. 피페리딘(20 mL)을 적가하였다. 30분 후 LC-MS는 완전한 전환을 나타내었다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(이동상 1/1/0→0/1/0→0/5/1의 구배로 헥산/EtOAc/MeOH)에 의해 정제시켰다. 2.90 g(63%)의 무정형 고체 **69**를 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 충분히 순수한 물질을 나타내었다. 반응 생성물을 추가 정제 및 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1175] **6) 단계 f: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7ax)의 합성**

[1176] TFA(15 mL)를 건조 DCM(20 mL) 중 **69**(1.00 g; 1.31 mmol)의 현탁액에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 휘발성물질을 감압 하에서 0℃에서 제거하였다. 정제를 역상 플래쉬 크로마토그래피(120 g C18 Biotage 컬럼; 이동상 0.1% 수성 TFA/5% MeOH→80% MeOH v/v의 구배로 MeOH)에 의해 수행하였다. 순수한 **7ax**를 함유하는 분획을 농축시키고, 남아 있는 유리 같은 고체를 최소량의 MeOH에 용해시키고, HCl/디에틸에테르(2M; 5 mL)로 처리하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, HCl/디에틸에테르 처리를 2회 더 반복하였다. 잔류물을 MeCN(약 7 mL)로부터 결정화하였다. 모액을 원심분리에 의해 조심스럽게 제거하였다. 진공에서 건조 후 534 mg(61%)의 **7ax**를 백색 고체로서 분리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.31-7.27 (다중 피크, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.05 (d,J = 15.3 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 5H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.51 (m, 8H), 1.52-1.28 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 566.5 [M+1].

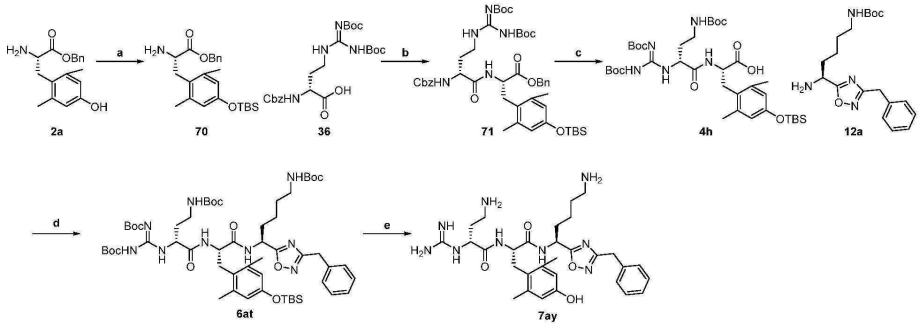
[1177] *실시예 81: (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (D-(N-(2-포름이미다미도)-Dab-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-1-일), 7ay)의 합성*



[1178]

[1179] 화합물 **7ay**

[1180] *반응식 82*



[1181]

[1182] **1) 단계 a: 벤질 (S)-2-아미노-3-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸페닐)프로파노에이트 (70)의 합성**

[1183] 건조 DCM(150 mL) 중 DMT-OBn(**2a**, 4.00 g; 13.4 mmol) 및 이미다졸(1.91 g; 28.0 mmol)의 찬(0℃) 용액에 TBS-Cl(5.96 g; 39.5 mmol)을 부분씩 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 주위 온도로 천천히 가온시켰다. 이후, 반응 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 물(3 x 200 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 약 30 mL의 DCM/헥산(1/1)에 용해시키고, 실리카의 패드를 통해 여과하였다(먼저 헥산에 이어 EtOAc로 용리됨). 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에서 농축시켰다. 5.50g(99%)의 점성 오일 **70**을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.23-7.11 (다중 피크, 3H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.28 (bs, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1184] **2) 단계 b: 벤질 (10R,13S,E)-10-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-13-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,11-디옥소-3-옥사-5,7,12-트리아자테트라데크-5-엔-14-오에이트 (71)의 합성**

[1185] **70**(5.50 g; 13.3 mmol), N^{α}-(벤질옥시카르보닐)-N^{ω},$N^{\omega'}$-비스(3차-부톡시카르보닐)-노르-D-아르기닌(**36**, 10.88 g; 22.0 mmol) 및 HOBT 하이드레이트(1.53 g; 10.0 mmol)를 건조 DMF(150 mL)에 0℃에서 용해시켰다. EDCI(6.71 g; 35 mmol)를 한 부분으로 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, N-메틸모르폴린(3.85 mL, 35 mmol)을 부분씩 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 주위 온도로 천천히 가온시켰다. 이후 반응 혼합물을 EtOAc(350 mL)와 수성 $KHSO_4$(5%, 350 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 물(3 x 150 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5/1→2/1의 구배로 hex/EtOAc)에 의해 정제시켰다. 요망되는 생성물이 첫 번째 주요 분획으로 용리된 후 부생성물이 용리되었다(Mas-spec 및 NMR에 기반하여 할당된 구조). 순수한 **71**을 함유하는 분획을 감압 하에서 농축시켰다. 7.4 g(62%)의 백색 포움을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.40-7.12 (다중 피크, 10H), 6.42 (s, 2H), 5.05 (다중 피크, 4H), 4.73 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.36-3.18 (다중 피크, 2H), 3.11 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (다중 피크, 18H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

[1186] **3) 단계 c: (8R,11S,Z)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-8-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-11-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3-옥사-5,7,10-트리아자도데크-5-엔-12-오산 (4h)의 합성**

[1187] **71**(4.50 g; 5.1 mmol), $NaHCO_3$(924 mg; 11 mmol), 탄소 상 Pd(10%; 500 mg) 및 Boc_2O(2.20 g; 10 mmol)를 EtOH(250 mL)에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 수소로 플러싱하고, 반응 혼합물을 수소의 흐름 아래에서 약 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완전히 전환시킨 후 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 수성 $KHSO_4$(5%, 200 mL)와 EtOAc(300 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(3/1→1/1의 구배로 헥산/EtOAc)에 의해 정제시켰다. **4h**가 먼저 용리되었다(주로 헥

산/EtOAc = 2/1으로). 순수한 **4h**를 함유하는 분획을 합치고, 감압 하에서 증발시켰다. 1.53 g(39%)의 **4h**를 백색 포움의 형태로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.31 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.4, 5.9 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 14.3, 10.0 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.73-1.53 (m, 1H), 1.43-1.20 (다중 피크, 28H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

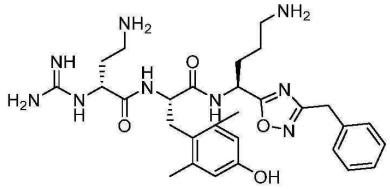
[1188] **4) 단계 d: N-(((S)-1-3차-부톡실카르보닐아미노)-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜트-5-일) (8R,11S,Z)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-8-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-11-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3-옥사-5,7,10-트리아자도데크-5-엔-12-오산 아미드 (6at)의 합성**

[1189] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4h**(680 mg; 0.85 mmol) 및 **12a**(460 mg; 1.28 mmol)를 사용하여 **6at**(520 mg, 55%)를 회백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.18-6.96 (다중 피크, 5H), 6.25 (s, 2H), 4.97 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (다중 피크, 2H), 3.07-2.63 (다중 피크, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.78-1.57 (다중 피크, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.40-1.09 (다중 피크, 40H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[1190] **5) 단계 e: (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (7ay)의 합성**

[1191] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6at**(400 mg; 0.36 mmol)를 사용하여 **7ay**(129 mg, 51%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.27 (다중 피크, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.99-2.81 (다중 피크, 5H), 2.17 (다중 피크, 7H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (다중 피크, 2H), 1.72-1.54 (다중 피크, 2H), 1.51-1.25 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 594.5 [M+1].

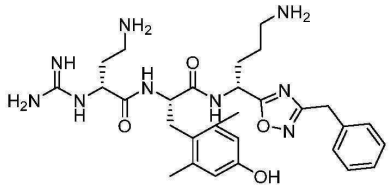
[1192] *실시예 82: (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (D-(N-(2-포름이미다미도)-Dab-DMT-NH((S)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-1-일), 7az)의 합성*



[1193]

[1194] 화합물 **7az**

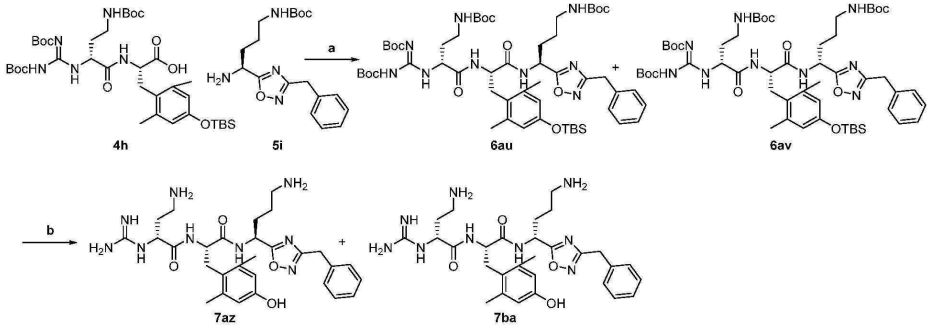
[1195] *실시예 83: (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((R)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (D-(N-(2-포름이미다미도)-Dab-DMT-NH((R)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-1-일), 7ba)의 합성*



[1196]

[1197] 화합물 **7ba**

[1198] *반응식 83*



[1199]

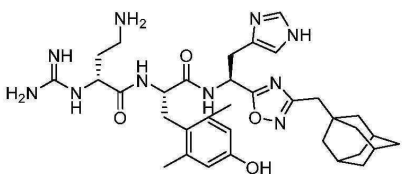
[1200] **1) 단계 a: N-(((S)-1-3차-부톡실카르보닐아미노)-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-4-일) (8R,11S,Z)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-8-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-11-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3-옥사-5,7,10-트리아자도데크-5-엔-12-오산 아미드 (6az) 및 N-(((R)-1-3차-부톡실카르보닐아미노)-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부트-4-일) (8R,11S,Z)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-8-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-11-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3-옥사-5,7,10-트리아자도데크-5-엔-12-오산 아미드 (6ba)의 합성**

[1201] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4h**(1.25 g; 1.63 mmol) 및 **5i**(623 mg; 1.8 mmol)를 사용하여 **6au** 및 **6av**(1.32 g, 74%)를 회백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.18-6.97 (다중 피크, 5H), 6.25 (s, 2H), 5.00 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.05-2.62 (다중 피크, 6H), 2.03 (s, 6H), 1.79-1.56 (다중 피크, 3H), 1.40-1.12 (다중 피크, 39H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[1202] **2) 단계 b : (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (7az) 및 (R)-4-아미노-N-((S)-1-(((R)-4-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사디아졸-5-일)부틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-2-구아니디노부탄아미드 (7ba)의 합성**

[1203] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6au** 및 **6av**의 혼합물(2.960 g; 2.70 mmol)을 사용하여 **7az**(990 mg, 53%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (다중 피크, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.22 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.34 (다중 피크, 2H), 4.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H), 2.91 (다중 피크, 5H), 2.17 (s, 6H), 2.13-1.99 (다중 피크, 2H), 1.98-1.81 (다중 피크, 2H), 1.71 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 580.6 [M+1]. 그리고 백색 고체로서 **7ba**(13 mg). ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (다중 피크, 5H), 6.49 (s, 2H), 5.07 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.69-4.65 (다중 피크, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.03 (2H, s), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.98-2.80 (다중 피크, 5H), 2.24 (s, 6H), 2.20-1.90 (다중 피크, 2H), 1.93-1.64 (다중 피크, 2H), 1.40-1.32 (다중 피크, 2H). MS: EI-MS: m/z 580.5 [M+1].

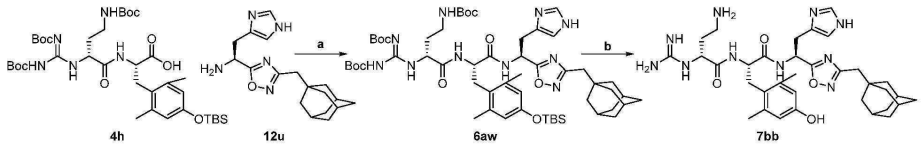
[1204] *실시예 84: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-아미노-2-구아니디노부탄아미드 (D-(N-(2-포름이미다미도)-Dab-DMT-NH((S)-1-(3-(아다만탄-1-일)메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7bb)의 합성*



[1205]

[1206] 화합물 **7bb**

[1207] *반응식 84*



[1208]

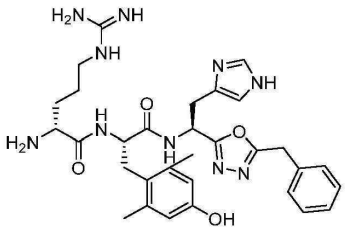
[1209] **1) 단계 a: N-((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아민)(8R,11S,Z)-6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-8-(2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-11-(4-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2,6-디메틸벤질)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3-옥사-5,7,10-트리아자도데크-5-엔-12-오산 아미드 (6aw)의 합성**

[1210] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **4h**(467 mg; 0.61 mmol) 및 **12u**(427 mg; 0.77 mmol)를 사용하여 **6aw**(172 mg, 26%)를 백색 포움으로서 수득하였다. LC-MS 분석은 $[M+H]^+$ = 1075.6 Da인 단일 피크를 나타내었다. **6aw**를 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1211] **2) 단계 b: (R)-N-((S)-1-(((S)-1-(3-(아다만탄-1-일메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-4-아미노-2-구아니디노부탄아미드 (7bb)의 합성**

[1212] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6aw**(2.960 g; 2.70 mmol)를 사용하여 **7bb**(36 mg, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.55 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.10 (dd, J = 14.1, 9.5 Hz, 1H), 3.01-2.81 (다중 피크, 3H), 2.48 (다중 피크, 2H), 2.19 (다중 피크, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.93 (bs, 3H), 1.72 (bd, J = 12.2 Hz, 3H), 1.61 (bd, J = 11.5 Hz, 3H), 1.54 (bs, 6H). MS: EI-MS: m/z 661.6 [M+1].

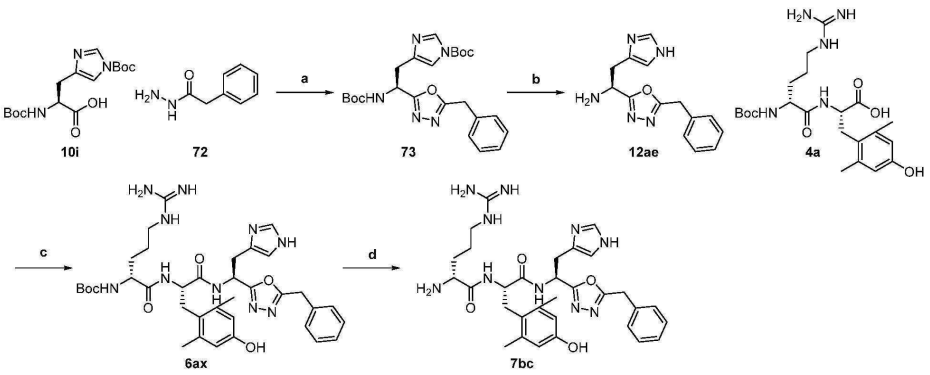
[1213] *실시예 85: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-1-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에트-1-일), 7bc)의 합성*



[1214]

[1215] 화합물 **7bc**

[1216] *반응식 85*



[1217]

[1218] **1) 단계 a: 3차-부틸 (S)-4-(2-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-((3차-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (73)의 합성**

[1219] 건조 THF(10 mL) 중 **10i**(0.3 g, 0.957 mmol), 2-펜틀아세틸하이드라지드(phentlacethylhydrazyde)(**72**, 0.143 g, 0.957 mmol), 및 HATU(0.364 g, 0.957 mmol)의 용액에 0.21 mL의 NMM(1.91 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 초기 화합물 소비 후(LC-MS로 확인) 0.228 g의 Burgess 시약(2.39 mmol)을 한 부분으로 첨가하였다. 이후 2 mL의 물을 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(용리액: 물/MeCN)에 의해 정제시켜 **73**(0.4 g, 89%)을 무정형 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.09-5.89 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

[1220] **2) 단계 b: (S)-1-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-아민 (12ae)의 합성**

[1221] DCM(5 mL) 중 **73**(0.4 g, 0.85 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후 미정제 **12ae**를 0.42 g의 TFA 염으로서 분리하였다.

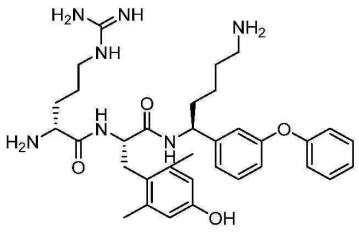
[1222] **3) 단계 c: 3차-부틸 ((R)-1-(((S)-1-(((S)-1-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-5-구아니디노-1-옥소펜탄-2-일)카르바메이트 (6ax)의 합성**

[1223] 10 mL의 DMF(0.183 g, 1.2 mmol) 중 **12ae**(0.35 g, 0.7 mmol) 및 Boc-(D-)-Arg-DMT-OH(**4a**, 0.406 g, 0.7 mmol)의 혼합물에 HOBt*H_2O(0.183 g, 1.2 mmol), EDC*HCl(0.384 g, 2.0 mmol) 및 NMM(0.55 mL, 5 mmol)을 5분의 기간에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후 이를 200 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(7회, 50 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.43 g(수율: 78%)의 **6ax**를 수득하였다. 이를 다음 단계에서 바로 활용하였다.

[1224] **4) 단계 d: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-1-(5-벤질-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7bc)의 합성**

[1225] DCM(10 mL) 중 **6ax**(0.43 g)의 냉각된 용액에 TFA(4 mL)를 첨가하였다. 그 후 빙/수조를 제거하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다(2x). 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 45 mg의 요망되는 생성물 **7bc**를 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 95.1%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.74 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 6H), 6.39 (s, 2H), 5.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H). EI-MS: m/z 617.5 [M+1].

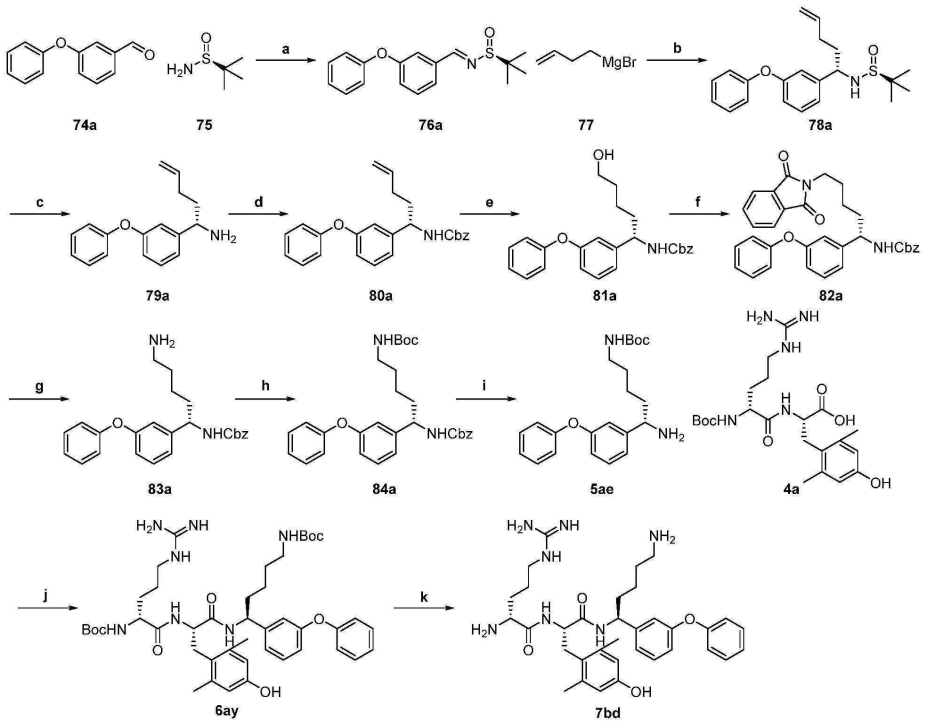
[1226] *실시예 86: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페녹시페닐)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-페녹시페닐)펜트-1-일), 7bd)의 합성*



[1227]

[1228] 화합물 **7bd**

[1229] *반응식 86*



[1230]

[1231] **5) 단계 a: (S,E)-2-메틸-N-(3-페녹시벤질리덴)프로판-2-설핀아미드 (76a)의 합성**

[1232] THF(200 mL) 중 화합물 **74a**(19.8 g, 0.1 mol, 1.0 eq)의 용액에 (S) 3차-부탄설핀아미드(**75**, 12.1 g, 0.1mol, 1.0 eq)를 첨가하고, 이소프로필 티타네이트(68.4 g, 0.3 mol, 3.0 eq)를 20분 동안 혼합물에 적가하였다. 이후 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 소듐 클로라이드 수용액으로 켄칭시키고, 혼합물을 여과하고, EA로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 백색 고체(**76a**, 25 g, 83.3%)로서 수득하였다.

[1233] **6) 단계 b: (S)-2-메틸-N-((S)-1-(3-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-일)프로판-2-설핀아미드 (78a)의 합성**

[1234] 화합물 **76a**(15 g, 0.05 mol, 1.0 eq)을 THF(150 mL)에 용해시키고, -75℃로 냉각시켰다. 0.5 M 3-부테닐마그네슘 브로마이드(**77**, 300 mL, 0.15 mol, 3.0 eq)를 20분 동안 N_2 대기 하에 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응물을 실온으로 가온시키고, N_2 대기 하에 밤새 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭하고, 혼합물을 여과하고, EA로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**78a**, 컬럼에 의해 분리될 수 없는 56:44 비의 부분입체이성질체의 혼합물, 14 g, 79%)을 수득하였다.

[1235] **7) 단계 c: (S)-1-(3-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-아민 (79a)의 합성**

[1236] 화합물 **78a**(10.7 g, 0.03 mol)을 4 M 염산 이소프로필 알콜 용액(100 mL)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 DCM을 첨가하고, 포화된 소듐 바이카르보네이트 수용액으로 pH = 7-8로 조정하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 요망되는 미정제 생성물(**79a**, 7.8 g)을 수득하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1237] **8) 단계 d: 벤질 (S)-(1-(3-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-일)카르바메이트 (80a)의 합성**

[1238] THF(80 mL) 중 화합물 **79a**(7.6 g, 0.03 mol, 1.0 eq)의 용액에 $NaHCO_3$(7.56 g, 0.09 mol, 3.0 eq)을 첨가하고, 0℃로 냉각하였다. 벤질 카르본클로리데이트(6.1 g, 0.036 mol, 1.2 eq)를 15분 동안 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물 온도를 유지하고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**80a**, 9.7 g, 82.8%)을 수득하였다.

[1239] **9) 단계 e: 벤질 (S)-(5-하이드록시-1-(3-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (81a)의 합성**

[1240] THF(100 mL) 중 화합물 **80a**(9.7 g, 0.025 mol, 1.0 eq)의 용액에 0.5 M 9-BBN(100 mL, 0.05 mol, 2.0 eq)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS가 완료를 나타내었고, 반응 혼합물을 H_2O_2로 켄칭시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**81a**, 7.6 g, 74.2%)을 수득하였다.

[1241] **10) 단계 f: 벤질 (S)-(5-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1-(3-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (82a)의 합성**

[1242] THF(80 mL) 중 화합물 **81a**(7.3 g, 0.018 mol, 1.0 eq)의 용액에 트리페닐포스핀(7.08 g, 0.027 mol, 1.5 eq) 및 이소인돌린-1,3-디온(3.17 g, 0.0216 mol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 -0℃로 냉각하고, DIAD(5.45 g, 0.027 mol, 1.5 eq)를 15분 동안 혼합물에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**82a**, 6.8 g, 65%)을 수득하였다.

[1243] **11) 단계 g: 벤질 (S)-(5-아미노-1-(3-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (83a)의 합성**

[1244] MeOH(80 mL) 중 화합물 **82a**(6.4 g, 0.012 mol, 1.0 eq)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(0.9 g, 0.018 mol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열시켰다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켜 요망되는 미정제 생성물(**83a**, 5.8 g)을 수득하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1245] **12) 단계 h: 벤질 3차-부틸 (1-(3-페녹시페닐)펜탄-1,5-디일)(S)-디카르바메이트 (84a)의 합성**

[1246] DCM(60 mL) 중 화합물 **83a**(5.6 g, 0.014 mol, 1.0 eq)의 용액에 트리에틸 아민(2.8 g, 0.028 mol, 2.0 eq)을 첨가하고, 0℃로 냉각하였다. $(Boc)_2O$(4.6 g, 0.021 mol, 1.5 eq)를 15분 동안 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 컬럼에 의해 정제시켜 요망되는 생성물(**84a**, 4.8 g, 61.5%)을 수득하였다.

[1247] **13) 단계 i: 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(3-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (5ae)의 합성**

[1248] MeOH(40 mL) 중 화합물 **84a**(4.0 g, 8 mmol)의 용액에 Pd/C(2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 대기 하에 밤새 교반하였다. LCMS가 완료를 나타낸 후, 혼합물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과액을 농축하고, 실리카 컬럼(2.8 g, 94.6%) 및 Daicel에 의한 키랄 분리에 의해 정제시켜 요망되는 생성물 **5ae**(HPLC 98%, 98%ee)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (br, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (m, 4H). MS (M+1) = 371.1.

[1249] **14) 단계 j: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-12-(3-페녹시페닐)-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6ay)의 합성**

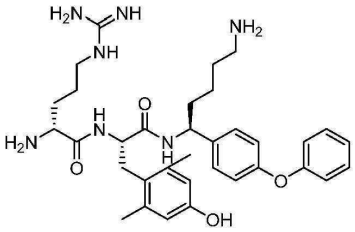
[1250] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **5ae**(0.200 g, 0.540 mmol) 및 **4a**(0.271 g, 0.540 mmol)를 사용하여 **6ay**(0.200 g)를 수득하였다. 수득된 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼으로 철저히 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1251] **15) 단계 k: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페녹시페닐)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7bd)의 합성**

[1252] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6ay**(0.200 G, 0.228 mmol)를 사용하여 **7bd**(83 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 98.8%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.37-7.321 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.79 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.69 (dd, J = 10.2, 5.9 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 6H), 1.07-

0.97 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 618.6 [M+1].

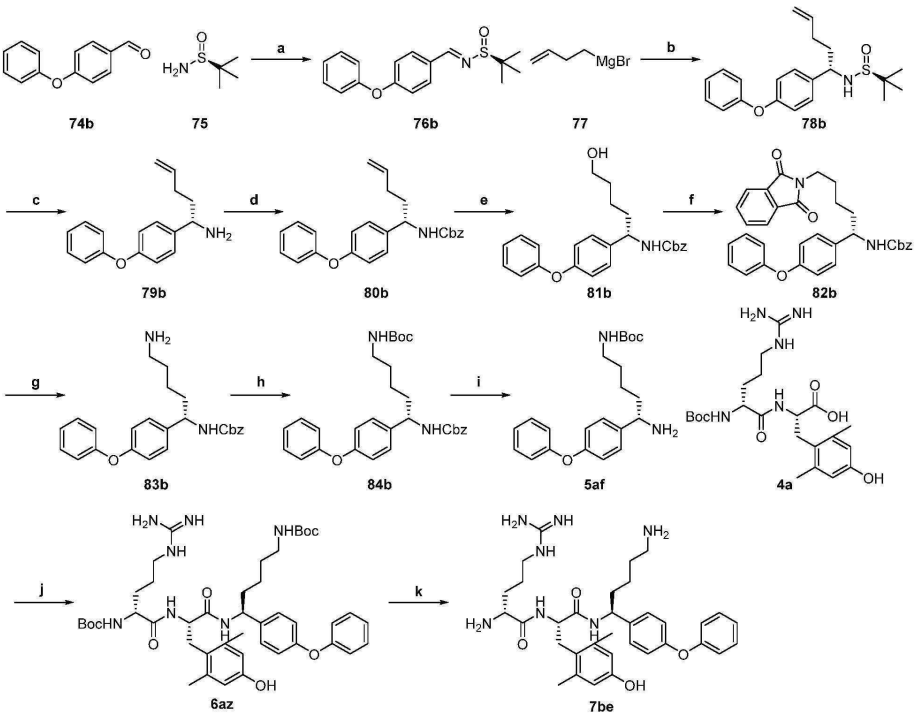
[1253] *실시예 87: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(4-페녹시페닐)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(4-페녹시페닐)펜트-1-일), 7be)의 합성*



[1254]

[1255] 화합물 **7be**

[1256] *반응식 87*



[1257]

[1258] **1) 단계 a: (S,E)-2-메틸-N-(4-페녹시벤질리덴)프로판-2-설핀아미드 (76b)의 합성**

[1259] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **74b**(19.8 g, 0.1 mol, 1.0 eq) 및 (S) 3차-부탄설핀아미드(**75**, 12.1 g, 0.1mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물을 백색 고체(**76b**, 25 g, 83.3%)로서 수득하였다.

[1260] **2) 단계 b: (S)-2-메틸-N-((S)-1-(4-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-일)프로판-2-설핀아미드 (78b)의 합성**

[1261] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **76b**(15 g, 0.05 mol, 1.0 eq) 및 0.5 M 3-부테닐마그네슘 브로마이드(**77**, 300 mL, 0.15 mol, 3.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물(**78b**, 5 g, 28%, 96% de, 부분입체이성질체는 컬럼에 의해 분리될 수 있었다)을 수득하였다.

[1262] **3) 단계 c: (S)-1-(4-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-아민 (79b)의 합성**

[1263] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **78b**(10.7 g, 0.03 mol)를 사용하여 요망되는 미정제 생성물(**79b**, 7.8 g)을 얻고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1264] **4) 단계 d: 벤질 (S)-(1-(4-페녹시페닐)펜트-4-엔-1-일)카르바메이트 (80b)의 합성**

[1265] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **79b**(7.6 g, 0.03 mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물(**80b**, 9.7

g, 82.8%)을 수득하였다.

[1266] **5) 단계 e: 벤질 (S)-(5-하이드록시-1-(4-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (81b)의 합성**

[1267] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **80b**(9.7 g, 0.025 mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물(**81b**, 7.6 g, 74.2%)을 수득하였다.

[1268] **6) 단계 f: 벤질 (S)-(5-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-1-(4-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (82b)의 합성**

[1269] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **81b**(7.3 g, 0.018 mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물(**82b**, 6.8 g, 65%)을 수득하였다.

[1270] **7) 단계 g: 벤질 (S)-(5-아미노-1-(4-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (83b)의 합성**

[1271] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **82b**(6.4 g, 0.012 mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 미정제 생성물(**83b**, 5.8 g)을 얻고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1272] **8) 단계 h: 벤질 3차-부틸 (1-(4-페녹시페닐)펜탄-1,5-디일)(S)-디카르바메이트 (84b)의 합성**

[1273] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **83b**(5.6 g, 0.014 mol, 1.0 eq)를 사용하여 요망되는 생성물(**84b**, 4.8 g, 61.5%)을 수득하였다.

[1274] **9) 단계 i: 3차-부틸 (S)-(5-아미노-5-(4-페녹시페닐)펜틸)카르바메이트 (5af)의 합성**

[1275] **반응식 86**에 기술된 것과 동일한 절차로 **84b**(4.0 g, 8 mmol)를 사용하여 요망되는 생성물 **5af**(HPLC 99.5%, 98%ee)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.72 (br, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (m, 4H). MS (M+1) = 371.1.

[1276] **10) 단계 j: 3차-부틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-9-(4-하이드록시-2,6-디메틸벤질)-1-이미노-20,20-디메틸-7,10,18-트리옥소-12-(3-페녹시페닐)-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카르바메이트 (6az)의 합성**

[1277] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **5ae**(0.200 G, 0.540 mmol) 및 **4a**(0.271 G, 0.540 mmol)를 사용하여 **6az**(0.200 g)를 수득하였다. 수득된 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼으로 철저히 플러싱하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1278] **11) 단계 k: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-페녹시페닐)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-디메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아미드 (7be)의 합성**

[1279] **반응식 36**에 기술된 것과 동일한 절차로 **6az**(0.200 G, 0.228 mmol)를 사용하여 **7be**(90 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. (HPLC 순도는 210 nm에서 99.5%이다). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.66 (td, J = 9.3, 8.3, 6.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.10-0.98 (m, 2H). MS: EI-MS: m/z 618.6 [M+1].

[1280] ***실시예 88: 방사성리간드 변위 방법 및 절차***

[1281] **1) 방사성리간드 변위 방법 및 절차**

[1282] **1.1 래트 심장 균질화액 제조**

[1283] Aptuit은 최고 수준의 동물 복지를 위해 노력하고 있으며 이탈리아 입법 법령 번호 26/2014 하에 법률의 적용을 받는다. 모든 연구는 국가 법률에 따라 이탈리아 보건부의 승인을 받아 수행되었다.

[1284] 래트 심장 균질화액 분취량은 다음 절차에 따라 제조되었다. 20마리의 Sprague Dawley 수컷 래트의 심장을 절개하여 -80℃에서 빠르게 동결시켰다. 균질화액 제조 당일에, 심장을 4℃에서 해동하였다. 2 부피의 빙냉 20mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7.4 완충제 중 2개의 심장 그룹을 D02 프로토콜을 사용하여 GentleMACS 해리기(Miltenyi Biotec)에서 균질화하였다. 20개 심장의 최종 현탁액을 각 튜브에 대해 최대 200mL의 추가 빙냉 완충제와 함께 4개의 분취량으로 나누고, Polytron으로 균질화하고, 4℃에서 24,000g에서 40분 동안 원심분리하였다(T21 Sorvall, Rotor SL0250T, 13,500rpm). 각 튜브에 대해, 상청액을 버리고, 펠렛을 100mL의 빙냉 완충제로 재현탁하고, 균질화하고, 원심분리하였다. 이 단계를 2회 반복하였다. 최종 펠렛을 70mL의 완충제를 지닌 하나의 튜브에 함께 수집하였다. 균질화 후 현탁액을 1.5mL 바이알에 분취하고 -80℃에서 저장하였다. BSA를 표준으로 사

용하는 Bradford(Bio-Rad) 방법으로 측정된 단백질 함량은 6.15mg/mL였다. 모든 결합 실험은 동일한 래트 심장 균질화액 제조물을 사용하여 수행되었다.

[1285] **1.2 화합물 플레이트 제조**

[1286] · 최종 농도의 300배였던 농도에서, 3배 연속 희석을 DMSO에서 수동으로 수행하여 11 포인트 CRC를 생성하였다(달리 명시되지 않는 한, 화합물에 대한 최종 농도 범위는 30μM 내지 0.51nM이었다).

[1287] · 이 화합물 플레이트로부터, 각 웰의 1μL를 96-딥 웰 플레이트(검정 플레이트)로 스탬핑하였다

[1288] · 비특이적 결합(NSB)은 1μL의 9mM SBT-031(최종 30μM)을 첨가하여 정의되며, 총 결합(TB)은 1μL의 DMSO를 첨가하여 정의되었다.

[1289]

검정 플레이트 레이아웃	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	SBT-031		30μM -> 0.51nM									TB
B												
C	CPD1		30μM -> 0.51nM									
D												
E	CPD2		30μM -> 0.51nM									NSB
F												
G	CPD3		30μM -> 0.51nM									
H												

[1290] **1.3 시약 및 완충 용액**

[1291] ^{3}H D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2를 Moravek, cat.no MT-1002819, lots 745-110-0241-A-20160502-DJI 및 750-006-0237-A-20160909-DJI로부터 수득하였다. 검정 완충제의 조성은 20mM HEPES, pH7.1, 10mM KCl, 0.01% Pluronic F127 및 프로테아제 억제제 칵테일(Abcam, ab65621) 1:500이었다. 빙냉 세척 완충제의 조성은 20mM HEPES, 10mM KCl, pH 7.1이었다.

[1292] **1.4 ^{3}H D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2 여과 결합 검정**

[1293] 변위 결합 실험은 다음 프로토콜에 따라 300μL/웰의 최종 검정 부피를 사용하여 실온에서 96-딥 웰 플레이트에서 수행되었다:

[1294] · 검정 완충제 중 150 μL의 ^{3}H D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2를 DMSO에 용해된 1μL의 화합물을 함유하는 딥 웰 플레이트에 첨가하여 검정에서 6-8nM의 최종 방사성리간드 농도를 얻었다. 정확한 농도는 액체 섬광 계수(LSC)에 의해 결정되었다.

[1295] · 변위 결합은 5μg/웰에 해당하는 16μg/mL의 최종 검정 농도를 갖도록 검정 완충제에 150μL의 래트 심장 균질화액을 첨가함으로써 시작되었다

[1296] · 플레이트를 진탕기에서 23℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다

[1297] · 반응은 폴리에틸렌이민(PEI) 1%(w/v) 용액에 1시간 동안 미리-담근 Unifilter-96 GF/C 필터 플레이트를 통한 신속한 여과에 의해 종료되었고, Cell Harvester 기계(PerkinElmer)를 사용하여 약 0.5mL의 빙냉 검정 완충제로 간단히 세척하였다.

[1298] · 필터 플레이트를 약 0.5mL 빙냉 완충제로 3회 세척한 다음 50℃에서 약 1시간 동안 건조되도록 두었다

[1299] · 50μL의 Microscint-20을 각 웰에 첨가하고 플레이트를 탑-실(top-seal) A(PerkinElmer)로 밀봉하였다

[1300] · 결합 방사능을 마이크로플레이트 리더 TopCount 또는 Microbeta2를 사용하여 측정하였다

[1301] · 방사성리간드 농도는 다음과 같이 결정되었다: 50μL의 ^{3}H SBT-031 용액과 3mL FilterCount(PerkinElmer)를 총 첨가된 바이알에서 함께 혼합하고 β-Counter TriCarb 2900에서 판독하였다.

[1302] **2) 데이터 처리 및 분석**

[1303] 방사성리간드 결합 미처리 데이터는 TopCount 리더로부터의 cpm 값으로 구성되었다. 화합물 곡선 데이터 분석은

다음 공식에 따라 계산된 TB의 퍼센트를 사용하여 수행되었다:

[1304] TB의 퍼센트 = (샘플/TB)*100

[1305] 샘플 시험 화합물 웰로부터의 cpm

[1306] TB TB 대조군 웰로부터의 평균 cpm

[1307] GraphPad Prism을 사용하여 곡선 핏팅 및 pIC_{50}(IC_{50}의 음의 로그) 추정을 수행하였다. 한 부위 및 두 부위 모델 간의 통계적 적합성 비교를 사용하여 선호하는 모델을 선택하였다($P<0.05$). 둘 모두의 모델에서 곡선의 바닥은 0보다 커야 했다. 두 부위 모델의 경우 고친화도 부위의 비율도 보고되었다(높은 비율). GraphPad의 자동 이상값 제거 옵션이 적용되어 명백한 샘플 이상값의 경우 수동 데이터 배제와 통합되었다. 각 화합물에 대해 모든 실험 중복을 포함하는 평균 적합도가 또한 수행되었다.

[1308] Z' 계수에 기반한 플레이트 허용 기준이 적용되었다(Zhang et al., 1999); Z'>0.5인 플레이트만이 데이터 분석에 고려되었다. 약리학적 표준 품질 관리는 비표지된 SBT-031 곡선에 기반하였다; 이의 높은 친화도 값은 pIC_{50} 7.6±0.5(7.1÷8.1의 pIC_{50}, 80nM÷8nM의 IC_{50}에 상응함)의 범위에 있어야 한다. ^{3}H D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2 변위 곡선 중 어느 것도 이 요건을 충족하지 않으면, 전체 실험이 거부되었다.

[1309] **3) 아카이빙**

[1310] 서명된 원본 보고서, 임의의 보정서 또는 일탈, 미처리 데이터 및 관련 문서는 연구 완료 후 2년의 기간 동안 Central Archive Aptuit Verona의 책임 하에 보관된다. 이 기간이 지나면 스폰서에게 연락하여 추가 지침을 받는다.

[1311] 전자 데이터는 유지된다; 최종 보고서의 중복 PDF 전자 사본은 2개의 개별적이고 적절하게 라벨링된 CD/DVD에 보관된다(각 CD/DVD에 사본에 1개 사본). 이 PDF 파일은 FDA 21 CFR Part 11의 범위를 벗어난 것으로 간주된다.

[1312] **4) 결과**

[1313] 화합물은 ^{3}H D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2 변위 결합에서 시험되었다. 참조 D-Arg-DMT-Lys-Phe-NH_2 변위 곡선이 각 실험에 존재하였다. 표준화된 억제 퍼센트의 평균으로부터 얻은 화합물 결합 친화도 결과는 **도 1**에 보고되어 있다.

[1314] **5) 참고문헌**

[1315] Zhang JH, Chung TD, Oldenburg KR: A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays. *J Biomol Screen.* **(1999)**, 4: 67-73

[1316] ***실시예 89: 랑겐도르프 연구***

[1317] 허혈-재관류 손상-랑겐도르프 심장 제조물 프로토콜(Latvian Institute of Organic Synthesis)

[1318] 경색 연구는 앞서 설명한 일부 수정된 랑겐도르프 기술에 따라 수행된다(Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17:215-222). 래트를 소듐 펜토바르비탈(60 mg/kg) 로 마취하고 헤파린을 복강내 투여한다. 경색 연구의 경우, 심장을 10 mM 글루코스가 보충된 산소화된(95% O2-5% CO2) Krebs-Henseleit(KH) 완충 용액(118 mmol/L NaCl, 4.7 mmol/L KCl, 1.24 mmol/L CaCl2, 1.64 mmol/L MgCl2, 24.88 mmol/L NaHCO3, 1.18 mmol/L KH2PO4, 및 0.05 mmol/L EDTA; pH 7.3-7.5; 36.8-37.0℃)으로 60 mmHg의 일정한 관류 압력으로 관류시킨다. 생리학적 압력 변환기(ADInstruments)에 연결된 물-에탄올 혼합물(1:1)-충전된 풍선을 좌심실에 삽입하고, 기준선 확장-말기 압력을 5-10 mmHg로 설정하였다. 심박수(HR), 흐름, 좌심실 발생 압력(LVDP), 수축성(+dp/dt)은 ADInstruments의 PowerLab 8/35 시스템을 사용하여 연속하여 기록된다. 분리된 래트 심장을 20분 동안 적응시키고 좌전방 하행 관상 동맥(LAD)을 이후 30분 동안 폐색시킨 다음 120분의 재관류가 이어진다. 관심 화합물(비히클 또는 1 μM 농도)을 첨가하거나 첨가하지 않은 KH 관류 용액을 분리된 심장 관류의 전체 시간 동안 사용한다. 폐색은 관상 동맥 흐름의 약 40% 강하로 확인된다. 경색 크기는 앞서 설명한 대로 결정된다(Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, Dambrova M, Liepinsh E. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-

treatment with L-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012 Jun;17(2):215-22. doi: 10.1177/1074248411419502.; Liepinsh E, Kuka J, Dambrova M. Troubleshooting digital macro photography for image acquisition and the analysis of biological samples. J Pharmacol Toxicol Methods. 2013 Mar-Apr;67(2):98-106. doi: 10.1016/j.vascn.2012.11.001.). 간단히 말해서, 재관류가 끝나면, LAD를 재폐색하고, KH 완충 용액에 용해된 0.1% 메틸렌 블루로 심장을 관류시킨다. 그 후, 심장을 2 mm 두께의 6개 슬라이스(더 작은 심장인 경우 5개)에서 정점에서 기부까지 가로로 절편화하고, 포스페이트 완충제(pH 7.4, 37℃)에서 1% 트리페닐-테트라졸륨 클로라이드에서 10분 동안 인큐베이션하여 생육성 조직을 적색으로 그리고 괴사 조직을 백색으로 염색한다. 단면 이미지의 면적측정 분석을 Image-Pro Plus v6.3 소프트웨어를 사용하여 수행함으로써 위험 면적(AR) 및 괴사 면적(AN)을 결정하며, 각각은 단면 슬라이스 면적의 백분율로 표시된다. 이후 얻은 값을 다음 공식에 따라 위험 면적의 백분율로 경색 크기(IS)를 계산하는데 사용한다:

[1319] IS (%) = AN/AR×100%

[1320] 괴사 면적은 백색 괴사 및 분홍색 조직의 면적을 합하여 결정된다.

[1321] 연구 개요

[1322] · 20분 적응 + 30분 허혈(LAD 라이게이션) + 120분 재관류. 비히클 또는 화합물 1 μM

[1323] · 시험 물품 농도(들)는 조정될 수 있다. 모든 변경 사항은 연구 파일 및 최종 보고서에 기록된다.

[1324] · 종말점: HR, 흐름, LVDP, ±dP/dt, 경색 크기-괴사 면적

[1325] CTRL(비히클) + 최대 4개의 화합물(치료 당 n=8)이 세트 당 시험됨

[1326] 실험 결과 및 스폰서와의 논의에 따라 프로토콜 및 시험되는 화합물의 수를 수정할 수 있다. 프로토콜에 대한 모든 변경 사항은 연구 파일 및 프로토콜 보정서에 문서화된다.

[1327] **표 1**: 경색 크기, 위험 면적의 %

[1328]

처리	Ctrl.	**Ex. 31**	Ctrl.	**Ex. 38**	Ctrl.	**Ex. 82**	Ctrl.	**Ex. 64**	Ctrl.	**Ex. 65**	Ctrl.	**Ex. 53**	Ctrl.	**Ex. 68**
경색 크기, 위험 면적의 %	44	35	46	31	49	42	52	38	39	24	38	30	52	35

[1329] **표 2**: 백색 괴사 조직 면적, 위험 면적의 %

[1330]

처리	Ctrl.	**Ex. 31**	Ctrl.	**Ex. 38**	Ctrl.	**Ex. 82**	Ctrl.	**Ex. 64**	Ctrl.	**Ex. 65**	Ctrl.	**Ex. 53**	Ctrl.	**Ex. 68**
백색 괴사 면적, 위험 면적의 %	31	22	25	15	29	24	31	20	25	17	25	21	31	18

[1331] ***실시예 90: 래트 심근경색증 모델***

[1332] 래트 심근경색증 모델은 IPST Therapeutique Inc, Sherbrooke, Quebec, Canada에서 수행되었다. 동물은 각 수술 당일(가능한 경우) 각 치료 그룹에서 연구 책임자가 동물을 예약할 목적으로 체중을 기준으로 치료 그룹 간 균등 분포 측면에서 무작위화되었다.

[1333] 1) 가짜 그룹: 그룹의 크기: n=2. 투여 경로: n/a;

[1334] 2) 비히클 그룹: 그룹의 크기: n=8. 투여 경로: s.c.;

[1335] 3) 시험 물품 그룹: 그룹의 크기: n=8. 투여 경로: s.c.; 치료 용량: 2 X 2 mg/kg, 허혈 30분 전 및 재관류 5분 전.

[1336] 실험 절차

[1337] 연구 설계

[1338] 1) 수술 당일, 래트를 산소 중 2 내지 2.5%의 이소플루란 USP(Abbot Laboratories, Montreal Canada)의 혼합물로 마취하고, 체온을 유지하기 위해 가열 패드에 놓는다.

[1339] 2) 동물을 삽관하고 즉시 ≈10mL/체중 kg으로 설정된 양압 설치류 호흡기를 사용하여 65-70 스트로크/분의 빈도로 인공호흡한다.

[1340] 3) 기준선 바이오마커 정량을 위해 경정맥에서 기준선 혈액 샘플(1 mL)을 채취한다. 혈액을 리튬 헤파린 마이크로테이너에 수집하고 3000 rpm으로 4±2℃에서 10분 동안 원심분리한다. 혈장은 동일한 부피(약 250 μL)의 2개 샘플로 분취된다. 바이오마커 분석까지 하나의 분취량을 4±2℃에서 그리고 하나를 -20±2℃에서 저장한다.

[1341] 4) 심장을 노출시키기 위해 왼쪽 늑간 공간을 통해 개흉술을 시행한다.

[1342] 5) 5-0 sofsilk 봉합사를 좌심방 2-3 mm 아래의 좌전 하행(LAD) 동맥 주위에 놓는다.

[1343] 6) 봉합사로 간단히 올가미를 만들어 색 변화에 따라 심근 허혈의 크기 및 위치를 확인한 다음 묶어서 큰 앞가쪽 심근경색증(약 50%)을 일으킨다.

[1344] 7) LAD 폐색 30분 후, 봉합사를 제거하여 근육의 재관류를 허용한다.

[1345] 8) 개흉술을 4-0 봉합사로 닫고 수술 후 통증 관리를 위해 멜록시캄(1 mg/kg) 피하 주사를 놓는다.

[1346] 9) 동물을 다시 우리에 넣기 전에, 두 번째 채혈은 허혈 이전에 수행된 것처럼 재관류 30분 후 바이오마커 분석을 위해 수행된다.

[1347] 10) 재관류 24시간 후, 동물을 재마취시킨다(이소플루란 2%). 24시간 바이오마커 정량을 위해, 경정맥에서 1 mL 혈액 샘플을 채취한다.

[1348] 11) 심장을 절제하여 랑겐도르프 장치에 장착한다. 35±2℃에서 가열된 산소화된 Tyrode 용액을 약 70 mmHg의 압력 및 약 10 mL/분의 유량으로 역행 방식으로 심장에 관류시킨다.

[1349] 12) 압력 변환기에 연결된 유체-충전된 풍선을 지닌 캐뉼라를 폐정맥 및 승모판막을 통해 좌심실로 삽입하여 좌심실 압력(LVP)을 측정한다. 좌심실 수축성 파라미터를 평가하기 위해 PV-루프를 수행한다.

[1350] 13) 심근경색증의 크기를 평가하기 위해 심장에 Evans 블루 염료를 관류시킨다. Evans 블루 염색 후, 심장을 랑겐도르프 장치로부터 제거하고 찬 에탄올(-50℃)에 담근다. 심장을 약 2 mm의 횡단 슬라이스 절편으로 절단한다. 슬라이스를 스캔하여 위험 면적(AAR)을 평가한 후 1% TTC를 함유하는 포스페이트 완충제에서 35±2℃에서 30분 동안 인큐베이션한 다음 포르말린 4%에서 4±2℃에서 24시간 동안 옮긴다. 슬라이스는 경색 면적을 측정하기 위해 다시 스캔된다.

[1351] 계산

[1352] 경색 크기 (%) = (경색 면적 / 위험 면적) * 100

[1353] 컴퓨터 시스템

[1354] 데이터 수집을 위해 Microsoft Windows8, XP Professional 또는 Microsoft Windows Vista Business를 실행하는 네트워크로 연결된 개인용 컴퓨터가 사용된다. 분석 소프트웨어는 Microsoft Windows8, XP Professional 또는 vista를 실행하는 네트워크로 연결된 개인용 컴퓨터에 설치된 Microsoft Office Excel 2007이다.

[1355] **표 3**: 경색 크기 (%)

경색 크기 (%)/ 화합물	가짜	비히클	실시예 **37**	실시예 **38**	실시예 **31**
평균	1.20	47.3	29.2	30.6	16.4
SEM	1.2	2.6	4.8	5.6	2.1
$T_{시험}$ **vs.** 비히클	n/a	n/a	0.005	0.016	0.000

[1356]

[1357] ***실시예 91: 래트 급성 신장 손상(AKI) 모델***

[1358] 래트 급성 신장 손상(AKI) 모델은 IPST Therapeutique Inc, Sherbrooke, Quebec, Canada에 의해 수행되었다. 동물은 각 수술 당일 각 그룹에서 연구 책임자가 동물을 예약할 목적으로 체중을 기준으로 치료 그룹 간 균등 분포 측면에서 무작위화되었다. 래트는 사료 및 물을 자유롭게 이용한다.

[1359] 실험 절차

[1360] 허혈-재관류의 유도

[1361] 1. 래트를 산소 중 2% 이소플루란 USP(Abbot Laboratories, Montreal Canada)로 마취하고, 체온을 유지하기 위해 가열 패드에 놓는다. 전체 수술 과정에서 ECG 및 산소 포화도를 모니터링한다. 체온은 신장에 매우 가까운 복부에 도입된 탐침 온도계로 모니터링된다.

[1362] 2. 경정맥에서 1 mL 혈액을 채혈한다. 혈액을 리튬 헤파린 튜브에 수집하고 3000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 혈장을 얻는다. 혈장을 200 μL 분취량으로 분리하고, 바이오마커 투여까지 -20℃에서 저장한다.

[1363] 3. 프로비돈 요오드로 복부를 소독하고, 개복술을 시행한다.

[1364] 4. 신장이 노출되고 두 신장의 신장 동맥 주위에 임시 봉합사가 배치된다. 신장 허혈은 허혈이 시작된 후 몇 분 이내에 신장의 색이 빨간색에서 진한 보라색으로 점진적으로 변화함으로써 시각적으로 확인된다. 허혈 동안, 신장은 열 램프 및 따뜻한(37℃) 염수에 적신 멸균 거즈를 사용하여 촉촉하고 따뜻하게 유지된다. 온도는 신장에 매우 가까운 복부에 도입된 탐침 온도계로 모니터링된다.

[1365] 5. 폐색 30분 후, 봉합사를 제거한다.

[1366] 6. 복부 상처를 4-0 실크 봉합사로 닫고, 동물을 우리로 돌려보낸다.

[1367] 7. 재관류 24시간 후 래트를 다시 마취한다. 두 번째 채혈은 허혈 이전에 수행된 것처럼 수행된다.

[1368] 8. 가짜는 비히클과 동일한 조건에서 처리될 것이나, 단, 신장은 허혈성 상태에 노출되지 않는다.

[1369] 바이오마커의 검출

[1370] 혈장 샘플의 200 μL 분취량을 허혈 전 및 허혈 24시간 후에 취한다; 둘 모두는 크레아티닌의 혈장 수준(p.Cr) 및 혈중 요소 질소(BUN)의 검출을 위해 혈장 수준 검출을 위해 CHUS(Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Quebec, Canada)의 임상 실험실로 보내진다.

[1371] 컴퓨터 시스템

[1372] 다음은 이 연구를 수행하는 동안 사용될 검증된 컴퓨터 시스템이다.

[1373] 분석 소프트웨어는 Microsoft Windows8, XP Professional 또는 Vista를 실행하는 네트워크로 연결된 개인용 컴퓨터에 설치된 Microsoft Office Excel 2007이다.

[1374] 데이터 분석

[1375] 값은 평균±SEM(평균의 표준 오차)으로 표시되고 그래프에서 + 기호로 표시된다. 모든 실험 데이터에 대해 Microsoft Excel 2007에서 반복 언페어드 스튜던트 t-테스트를 수행하였다. 차이는 $p \leq 0.05$일 때 유의한 것으로 간주되었다.

[1376] 비히클 그룹을 가짜 그룹과 비교하였고 시험 물품을 비히클 그룹과 비교하였다.

[1377] I/R 후 혈장 크레아티닌(비히클의 평균 %)은 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

$$\frac{((\text{허혈 24h 후 p.Cr}) - (\text{허혈 전 p.Cr})) - \text{가짜 그룹의 평균 } \Delta\text{p.Cr}}{\text{비히클 그룹의 평균 } \Delta\text{p.Cr}} \times 100$$

[1378]

[1379] 상기 식에서,

[1380] p.Cr = 혈장 크레아티닌

[1381] 가짜 그룹의 평균 Δ 혈장 크레아티닌 = 가짜 그룹의 평균(허혈 24h 후 혈장 크레아티닌 - 허혈 전 혈장 크레아티닌)

[1382] 비히클 그룹의 평균 Δ 혈장 크레아티닌 = 비히클 그룹의 평균((허혈 24h 후 혈장 크레아티닌 - 허혈 전 혈장 크레아티닌) - 가짜 그룹의 평균 Δ 혈장 크레아티닌)

[1383] I/R 후 BUN(비히클의 평균 %)은 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

$$\frac{((\text{허혈 24h 후 BUN}) - (\text{허혈 전 BUN})) - \text{가짜 그룹의 평균 } \Delta\text{BUN}}{\text{비히클 그룹의 평균 } \Delta\text{BUN}} \times 100$$

[1384]

[1385] 상기 식에서,

[1386] BUN = 혈중 요소 질소

[1387] 가짜 그룹의 평균 Δ BUN = 가짜 그룹의 평균(허혈 24h 후 BUN - 허혈 전 BUN)

[1388] 비히클 그룹의 평균 Δ BUN = 비히클 그룹의 평균((허혈 24h 후 BUN - 허혈 전 BUN) - 가짜 그룹의 평균 Δ BUN)

[1389] 보호 %는 다음 공식을 사용하여 계산되었다:

[1390] 보호 %(혈장 크레아티닌) = 100% - I/R 후 Δ 혈장 크레아티닌(비히클의 평균 %)

[1391] 보호 %(BUN) = 100% - I/R 후 Δ BUN(비히클의 평균 %)

[1392] **표 4. 혈장 크레아티닌, 보호 %**

혈장 크레아티닌, 보호 %	비히클	**Ex. 31**	비히클	**Ex. 37**	비히클	**Ex. 42**	비히클	**Ex. 33**	비히클	**Ex. 82**
평균	0	86.2	0	30.7	0.0	53.4	0	38.9	0	32.0
SEM	31.8	3.6	24.1	24.2	24.1	20.7	21.7	32.5	23.9	13.6

[1393]

[1394] **표 5. BUN, 보호 %**

BUN, 보호 %	비히클	**Ex. 31**	비히클	**Ex. 37**	비히클	**Ex. 42**	비히클	**Ex. 33**	비히클	**Ex. 82**
평균	0	81.4	0	44.3	0.0	50.4	0	35.9	0	25.5
SEM	21.4	4.2	23.7	14.0	23.7	27.2	27.3	15.9	18.6	12.7

[1395]

[1396] ***실시예 92: 래트 투과성 심장 섬유 A/R 연구***

[1397] **시험관내 무산소증-재산소화(A/R) 모델에서 미토콘드리아 기능성**

[1398] **1) 투과성 심장 섬유의 제조**

[1399] 투과성 심장 섬유는 일부 수정된 앞서 설명한 정상산소성 심장으로부터 제조된다(Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, Dambrova M, Liepinsh E. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012 Jun;17(2):215-22. doi: 10.1177/1074248411419502). 섬유 다발을 1 mL의 완충제 A(20 mM 이미다졸, 0.5 mM 디티오트레이톨, 20 mM 타우린, 7.1 mM $MgCl_2$, 50 mM MES, 5 mM ATP, 15 mM 포스포크레아틴, 2.6 mM CaK_2EGTA, 7.4 mM K_2EGTA, pH 7.0, 0℃에서)에서 4℃에서 50 μg/mL 사포닌 및 0.5 mg/mL 콜라게나제를 사용하여 투과시킨다. 15분 인큐베이션 후, 섬유를 화합물(예를 들어, 100 nM) 또는 비히클이 보충된 2 mL의 완충제 B(20 mM 이미다졸, 0.5 mM 디티오트레이톨, 20 mM 타우린, 1.6 mM $MgCl_2$, 100 mM MES, 3 mM KH_2PO_4, 2.9 mM CaK_2EGTA, 7 mM K_2EGTA, pH 7.1, 37℃에서)에서 15분 동안 세척한다.

[1400] ***2) 동시 H_2O_2 플럭스 검출을 통한 호흡 측정***

[1401] *호흡 측정용 배지:* MiR05 -110 mM 수크로스, 60 mM K-락토바이오네이트, 0.5 mM EGTA, 3 mM $MgCl_2$, 20 mM 타우린, 10 mM KH_2PO_4, 20 mM HEPES, pH 7.1, 30℃에서, 및 0.1% BSA 기본적으로 지방산 없음.

[1402] **프로토콜**

[1403] 무산소증을 유도하기 위해, 기질, 로테논(0.5 μM)과 함께 석시네이트(10 mM) 및 ADP(5 mM)를 첨가하여 샘플의 최대 호흡 속도를 자극하고, 제조물은 호흡 챔버에서 모든 O_2를 소비하도록 남겨 둠으로써(10-20분 이내), 무산소 상태로 들어간다(Makrecka M, Svalbe B, Volska K, Sevostjanovs E, Liepins J, Grinberga S, Pugovics O, Liepinsh E, Dambrova M. Mildronate, the inhibitor of L-carnitine transport, induces brain mitochondrial uncoupling and protects against anoxia-reoxygenation. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 15;723:55-61. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.12.006.). 무산소증 30분 후, 재산소화를 달성하기 위해 챔버를 열어 O_2를 챔버로 재도입한다. 챔버의 O_2 농도가 초기 농도에 도달하면, 챔버를 닫고 O_2 플럭스를 10분 동안 모니터링한다. *H_2O_2 플럭스*(*ROS 플럭스*)를 H_2O_2-민감성 프로브 Ampliflu™ Red(AmR)를 사용하여 O2k-플루오로미터에서 호흡측정과 동시에 측정한다(Makrecka-Kuka M, Krumschnabel G, Gnaiger E. High-Resolution Respirometry for Simultaneous Measurement of Oxygen and Hydrogen Peroxide Fluxes in Permeabilized Cells, Tissue Homogenate and Isolated Mitochondria. Biomolecules. 2015 Jun 29;5(3):1319-38. doi: 10.3390/biom5031319). 10 μM AmR, 1 U/mL 호스래디쉬 퍼옥시다제(HRP) 및 5 U/mL 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD)를 챔버에 첨가한다. HRP에 의해 촉매화되는 AmR과 H_2O_2 사이의 반응 생성물은 형광성이며 레소루핀과 유사하다. 0.1 μM 단계에서 반복적으로 첨가되는 H_2O_2로 보정이 수행된다. 추가 AmR을 첨가하여 재산소화 후 H_2O_2 플럭스 측정을 보장할 수 있다.

[1404] 시험된 화합물 또는 비히클은 기준선으로 첨가된다(투과성 섬유의 첨가 전).

[1405] **연구 개요:**

[1406] · 투과성 심장 섬유 CII OXPHOS 상태 + 30분 무산소증 + 10분 H_2O_2-민감성 프로브 Ampliflu™ Red의 존재 하에서, 재산소화

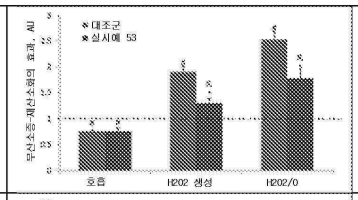
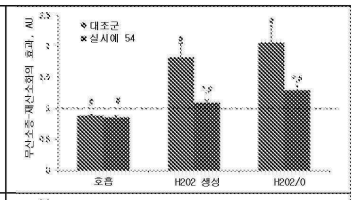
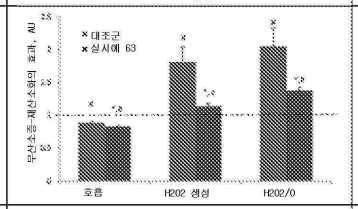
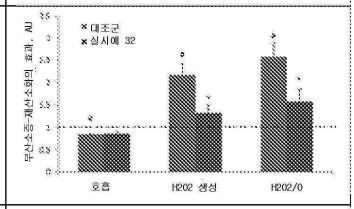
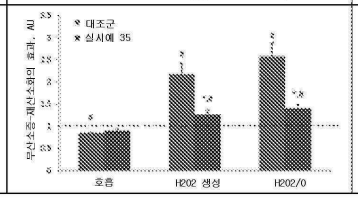
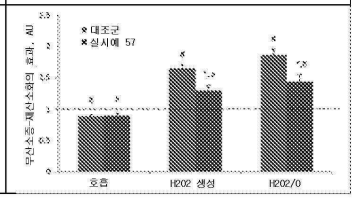
[1407] · 파라미터: CII OXPHOS(정상산소, 재산소화 후), H_2O_2(ROS) 플럭스(정상산소, 재산소화 후), H_2O_2/O_2 비(정상산소, 재산소화 후)

[1408] · CTRL(비히클) + 100 nM 농도(n = 5-6)의 3-4 SBT 화합물은 세트 당 병렬로 시험된다. 병렬로 시험되는 화합물의 수 및 화합물 농도(들)는 조정될 수 있으며 연구 파일과 최종 보고서에 기록된다.

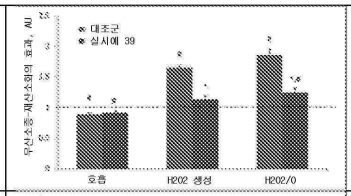
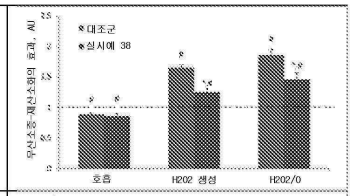
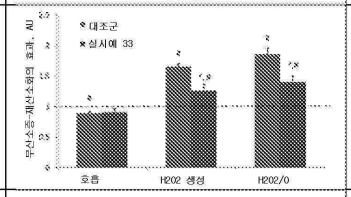
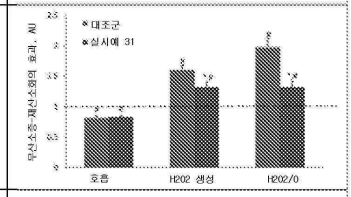
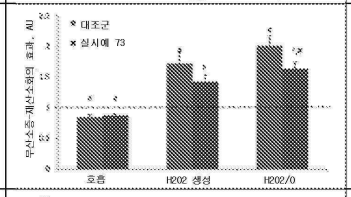
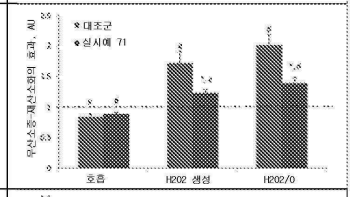
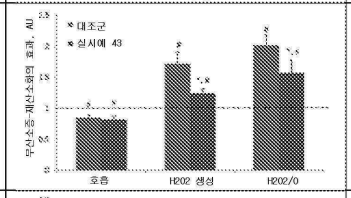
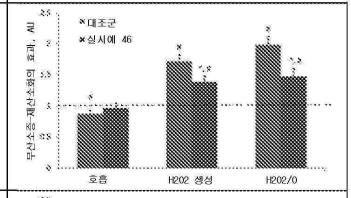
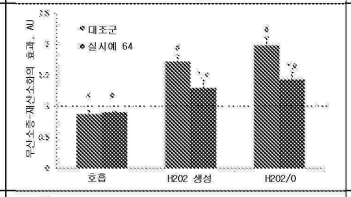
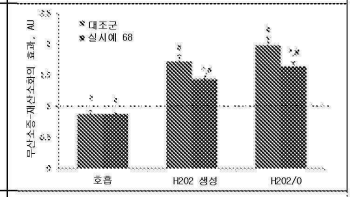
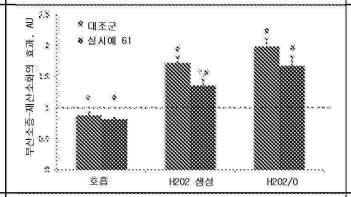
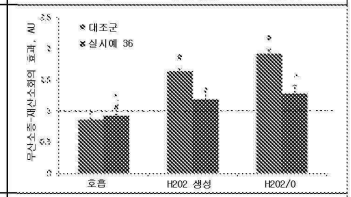
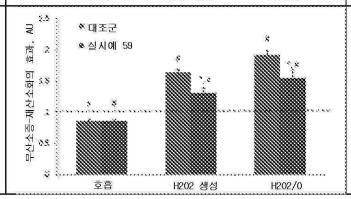
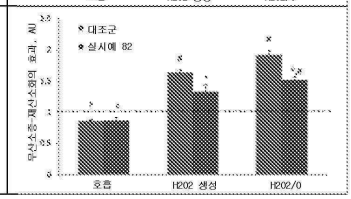
[1409] 프로토콜은 실험 결과 및 스폰서와의 논의에 따라 수정될 수 있다. 프로토콜에 대한 모든 변경 사항은 연구 파일 및 프로토콜 보정서에 문서화된다.

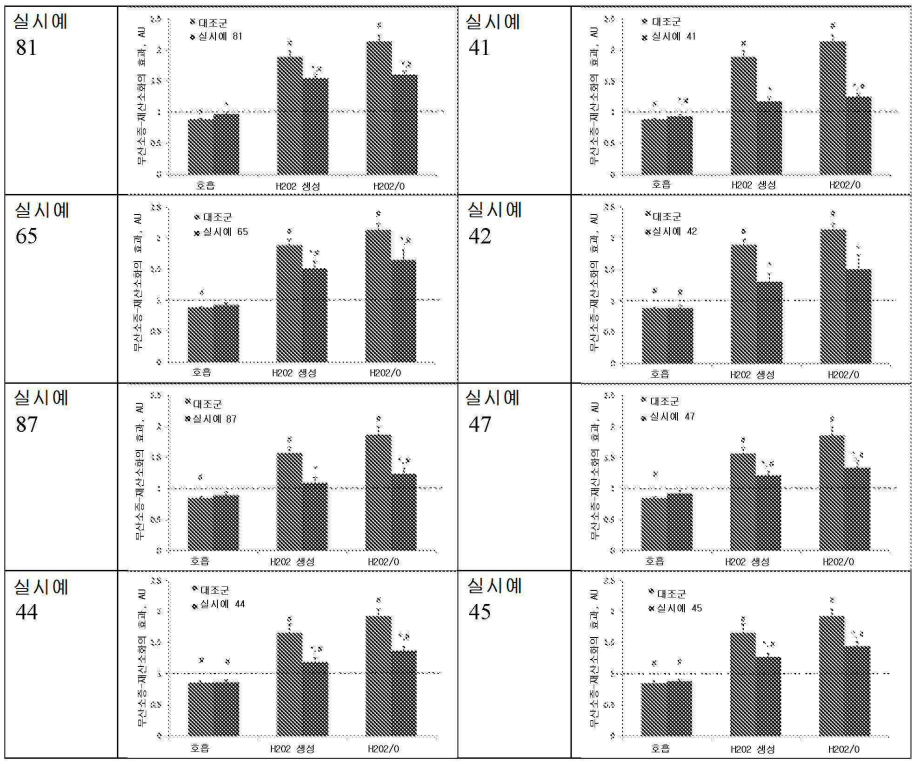
[1410] **표 6**: 시험관내 무산소증-재산소화 후 미토콘드리아 기능에 대한 화합물의 효과; 미토콘드리아 호흡 속도, H_2O_2(ROS) 생성율, 및 H_2O_2/O 플럭스 비. 결과는 평균 값±SEM을 나타낸다. *대조군과 비교하여 $p<0.05$(스튜던트 t-테스트). #정상산소에서 개개 그룹 측정과 비교하여 $p<0.05$(페어드 스튜던트 t-테스트).

[1411]

실시예 53		실시예 54	
실시예 63		실시예 32	
실시예 35		실시예 57	

[1412]

실시예 39		실시예 38	
실시예 33		실시예 31	
실시예 73		실시예 71	
실시예 43		실시예 46	
실시예 64		실시예 68	
실시예 61		실시예 36	
실시예 59		실시예 82	



[1413]

[1414] 등가물

[1415] 이해의 명료성을 위해 예시 및 실례를 들어 본 발명을 어느 정도 상세하게 충분히 기술하였지만, 본 발명의 범위 또는 이의 임의의 특정 구체예에 영향을 주지 않으며 조건, 제형 및 다른 파라미터의 넓고 균등한 범위 내에서 본 발명을 수정하거나 변경함으로써 동일하게 수행될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이고, 이러한 수정 또는 변경은 첨부된 청구 범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

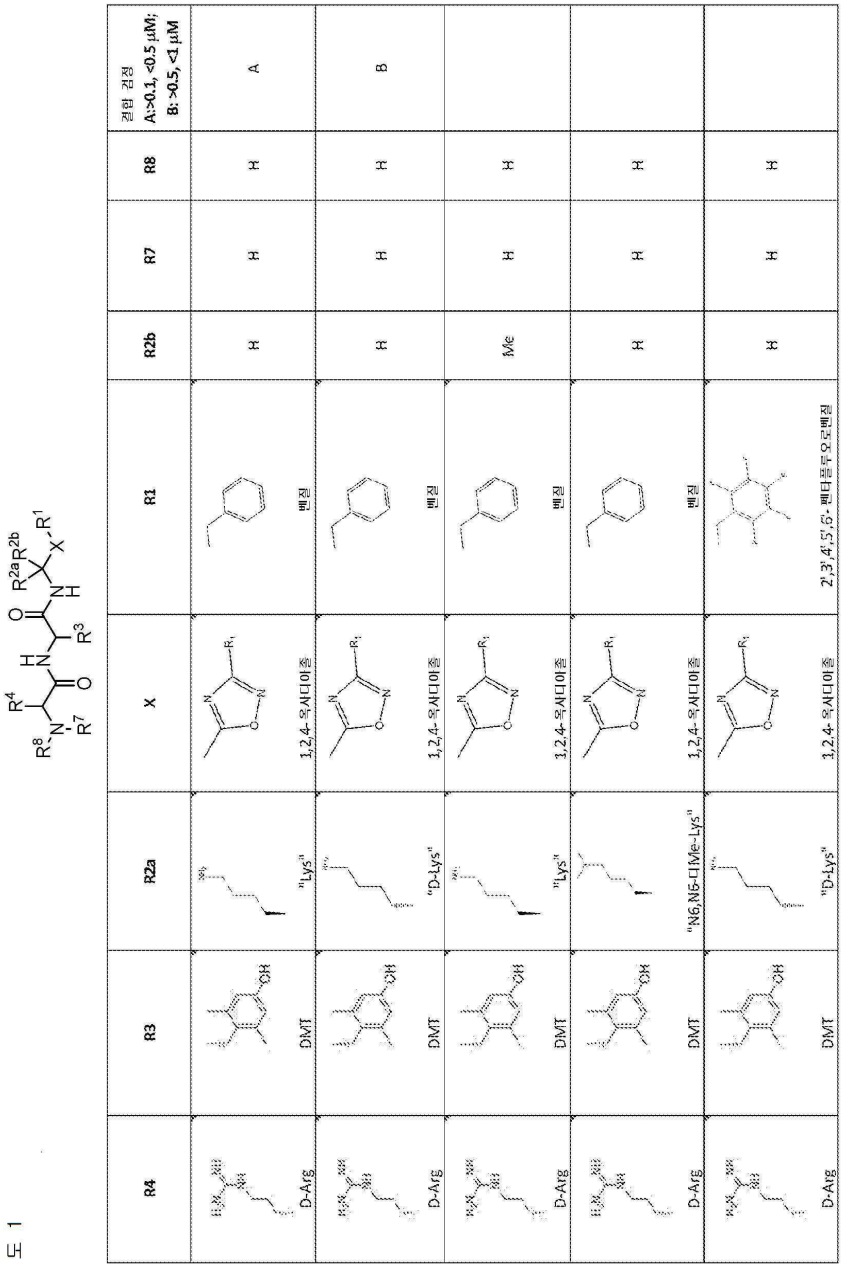
[1416] 참조에 의한 포함

[1417] 상기 설명에서 언급된 모든 미국 특허 및 미국 및 PCT 공개된 특허 출원은 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

도면

도면1a

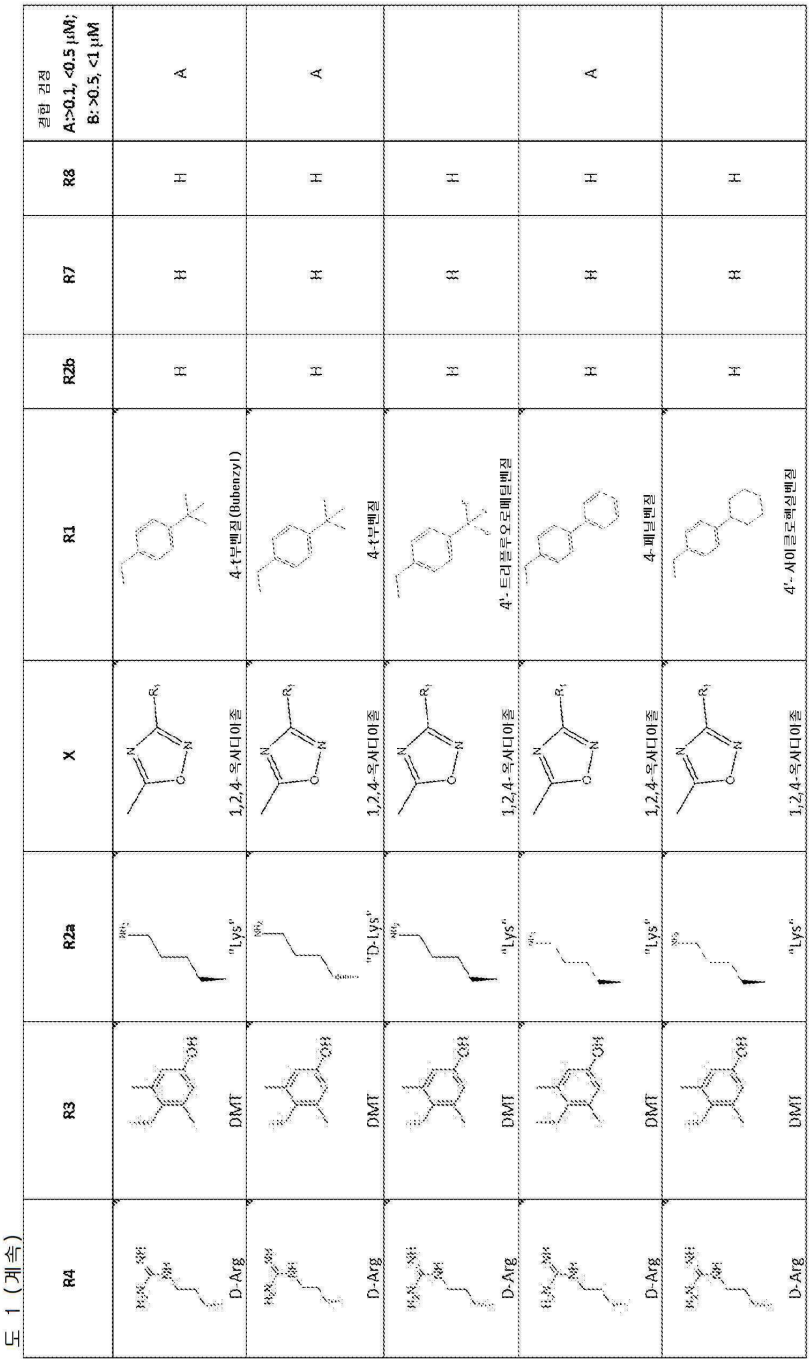
도 1



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"D-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	B
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	Me	H	H	
D-Arg	DMT	"N6,N6-디Me-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"D-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	2',3',4',5',6'-펜타플루오로벤질	H	H	H	

도면1b

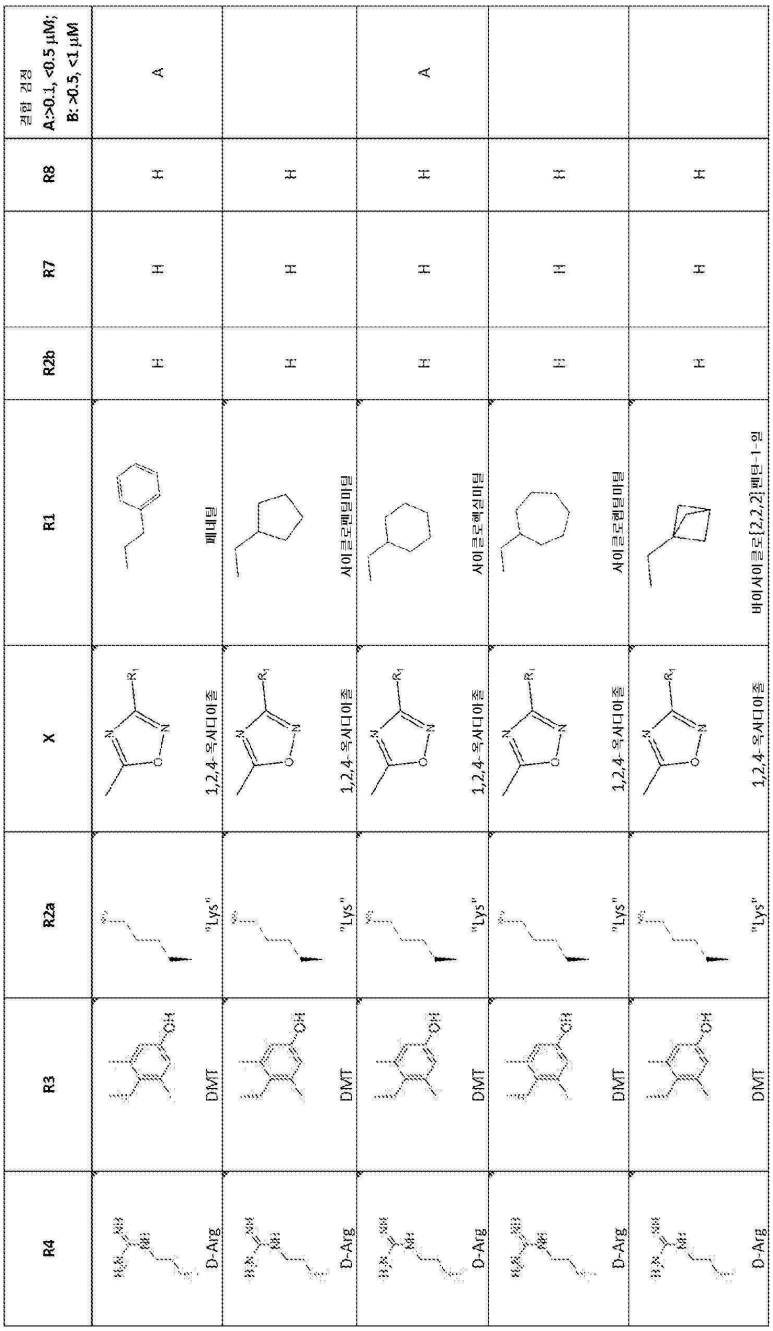
도 1 (계속)



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	4-t-부벤질(Bubenzyl)	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"D-Lys"	1,2,4-옥사디아졸	4-t-부벤질	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	4'-트리플루오로메틸벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	4-페닐벤질	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	4'-사이클로헥실벤질	H	H	H	

도면1c

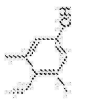
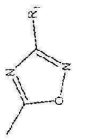
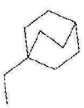
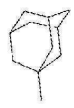
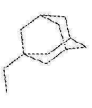
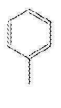
도 1 (계속)



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	페네틸	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로펜틸메틸	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로헥실메틸	H	H	H	A
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로헵틸메틸	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일	H	H	H	

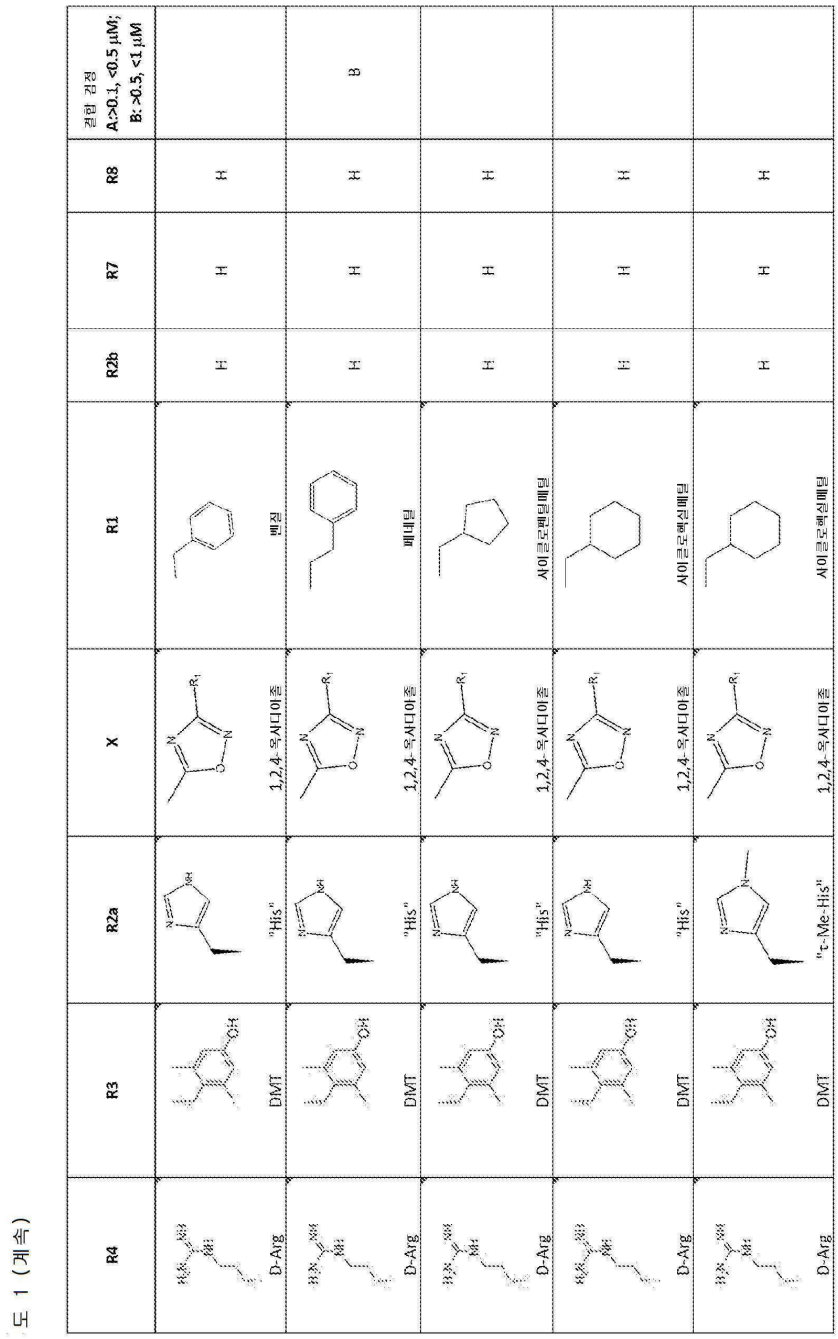
도면1d

도 1 (계속)

R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
 D-Arg	 DMT	 "Lys"	 1,2,4-옥사디아졸	 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일	H	H	H	
 D-Arg	 DMT	 "Lys"	 1,2,4-옥사디아졸	 아다만틸	H	H	H	A
 D-Arg	 DMT	 "Lys"	 1,2,4-옥사디아졸	 아다만틸	H	H	H	B
 D-Arg	 DMT	 "D-Lys"	 1,2,4-옥사디아졸	 아다만틸메틸	H	H	H	A
 D-Arg	 DMT	 "Lys"	 1,2,4-옥사디아졸	 페닐	H	H	H	B
 D-Arg	 DMT	 "His"	 1,2,4-옥사디아졸					

도면1e

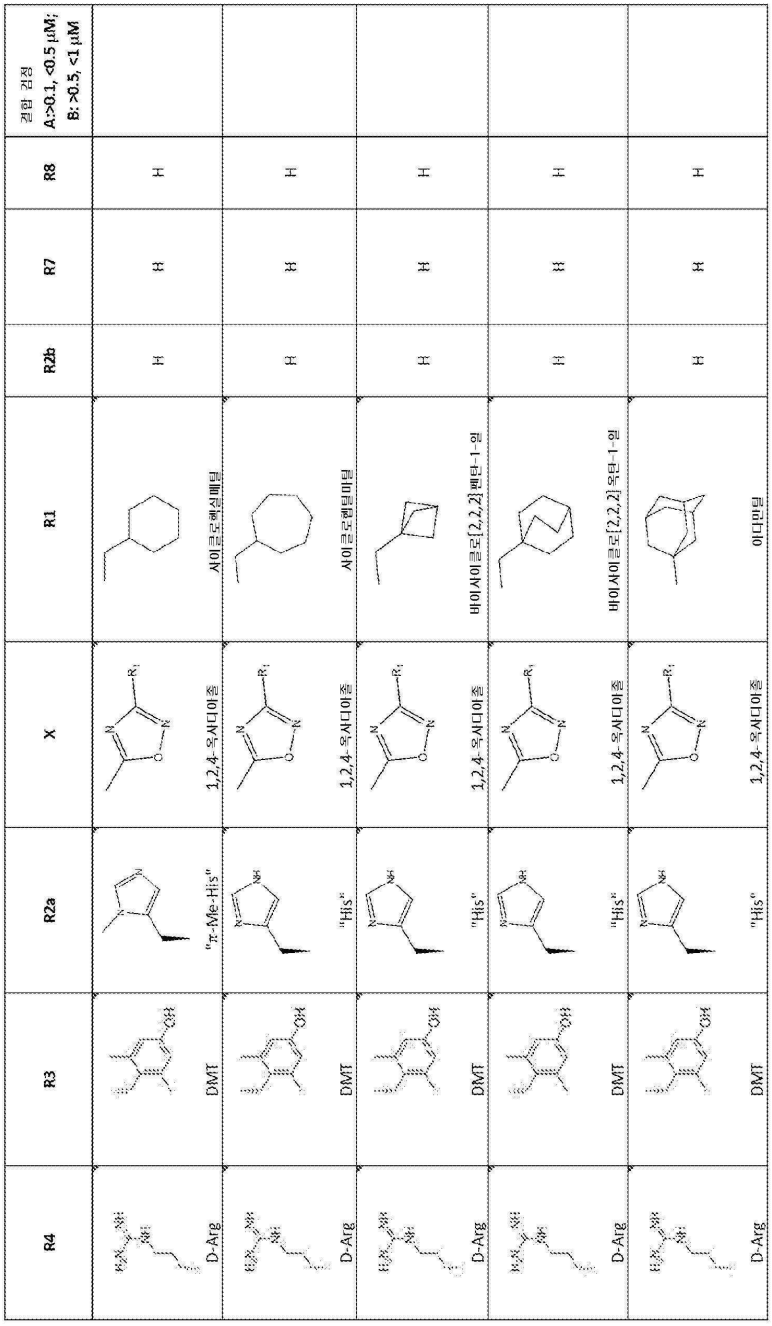
도 1 (계속)



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	페네틸	H	H	H	B
D-Arg	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로펜틸메틸	H	H	H	
D-Arg	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로헥실메틸	H	H	H	
D-Arg	DMT	"τ-Me-His"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로헥실메틸	H	H	H	

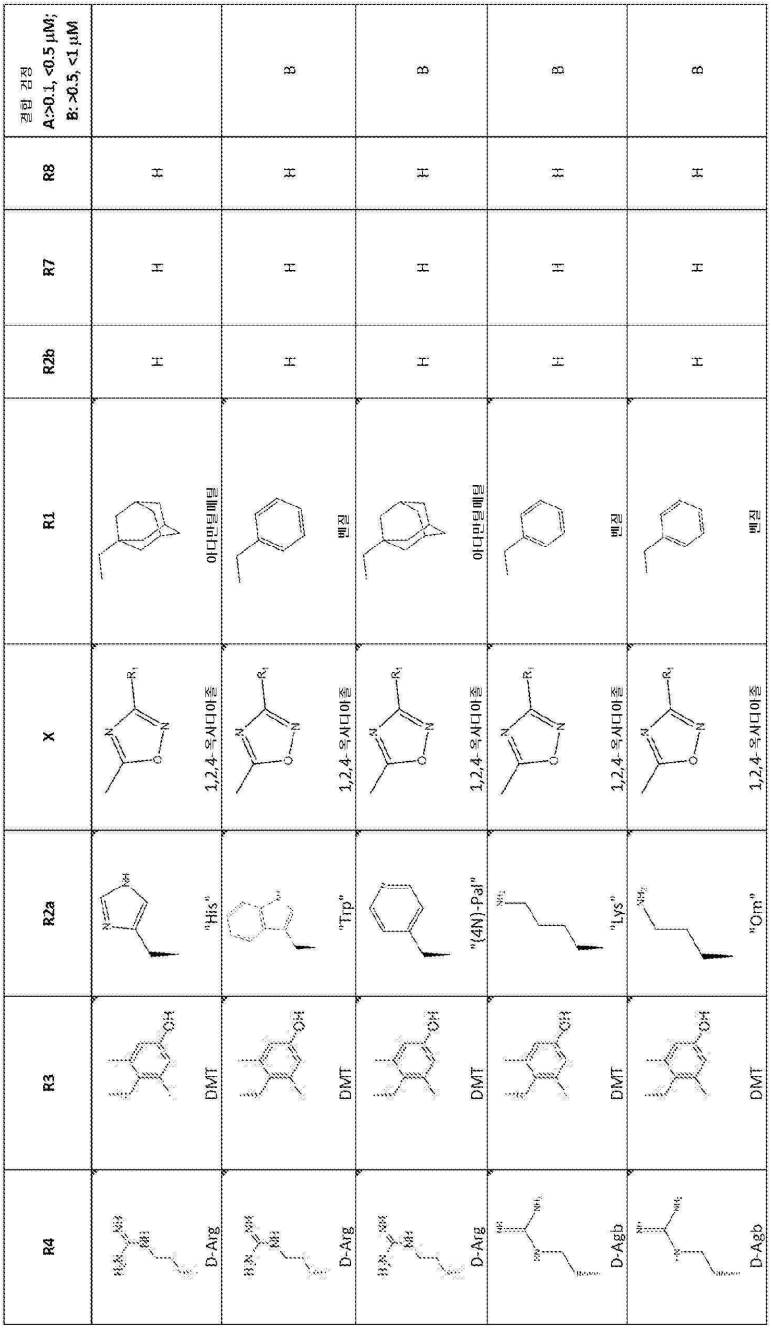
도면1f

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정
A:>0.1, <0.5 μM;
B: >0.5, <1 μM
D-Arg
DMT
"π-Me-His"
1,2,4-옥사디아졸
사이클로헥실메틸
H
"His"
사이클로펜틸메틸
바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일
바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일
아다만틸

도면1g

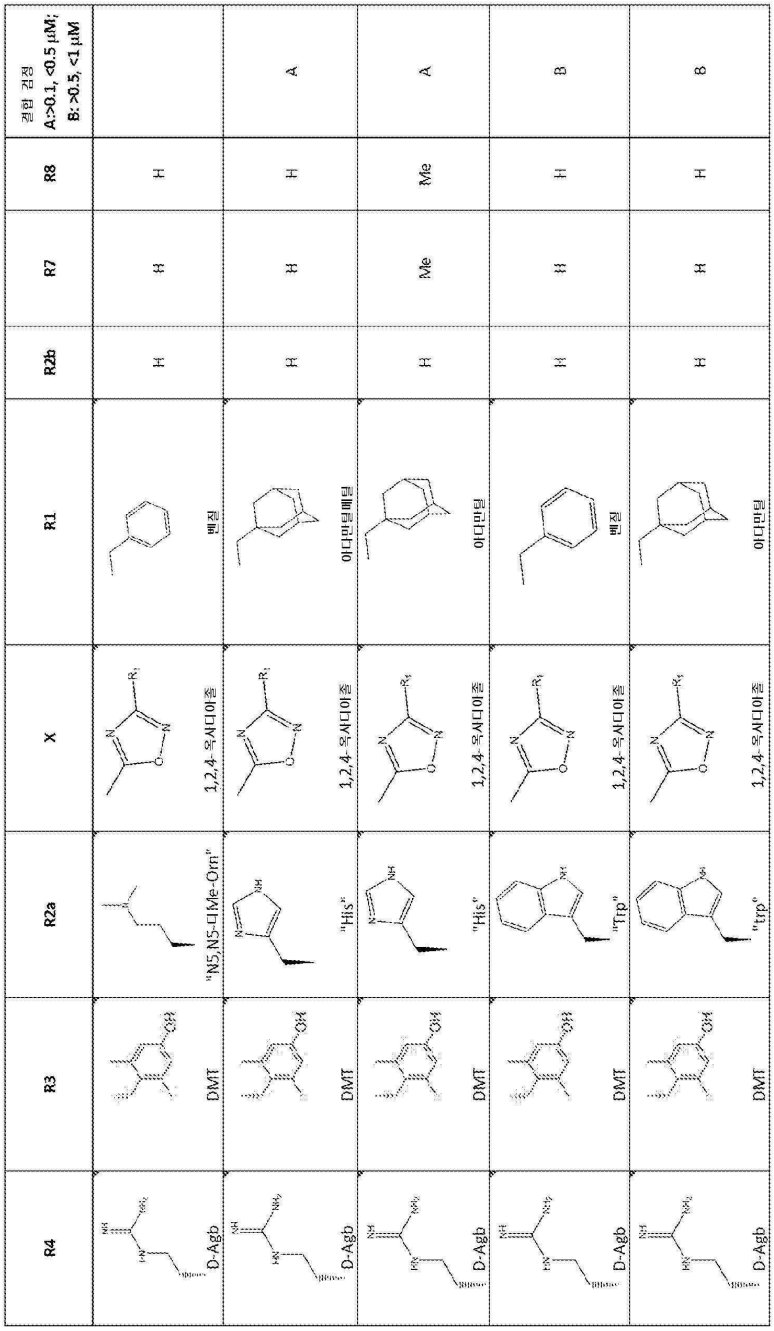
도 1 (계속)



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	아다만틸메틸	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Trp"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	B
D-Arg	DMT	"(4N)-Pal"	1,2,4-옥사디아졸	아다만틸메틸	H	H	H	B
D-Agb	DMT	"Lys"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	B
D-Agb	DMT	"Orn"	1,2,4-옥사디아졸	벤질	H	H	H	B

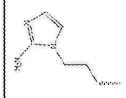
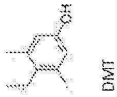
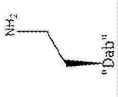
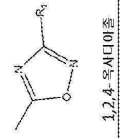
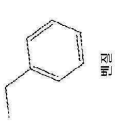
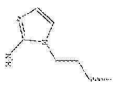
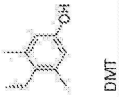
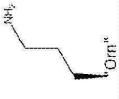
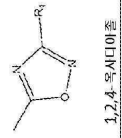
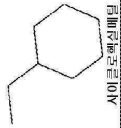
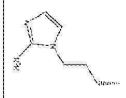
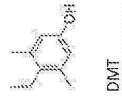
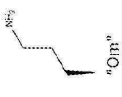
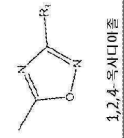
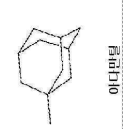
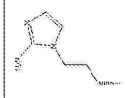
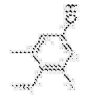
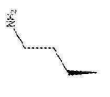
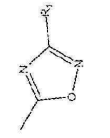
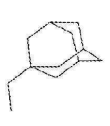
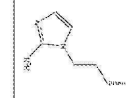
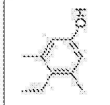
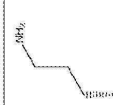
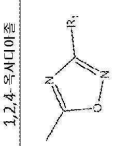
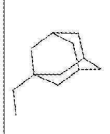
도면1h

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 길정
A:>0.1, <0.5 μM;
B:>0.5, <1 μM
D-Agb
DMT
"N5,N5-디Me-Orn"
1,2,4-옥사디아졸
벤질
H
H
H
H
D-Agb
DMT
"His"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸메틸아미노
H
H
H
A
D-Agb
DMT
"His"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸
H
Me
Me
A
D-Agb
DMT
"Trp"
1,2,4-옥사디아졸
벤질
H
H
H
B
D-Agb
DMT
"trp"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸
H
H
H
B

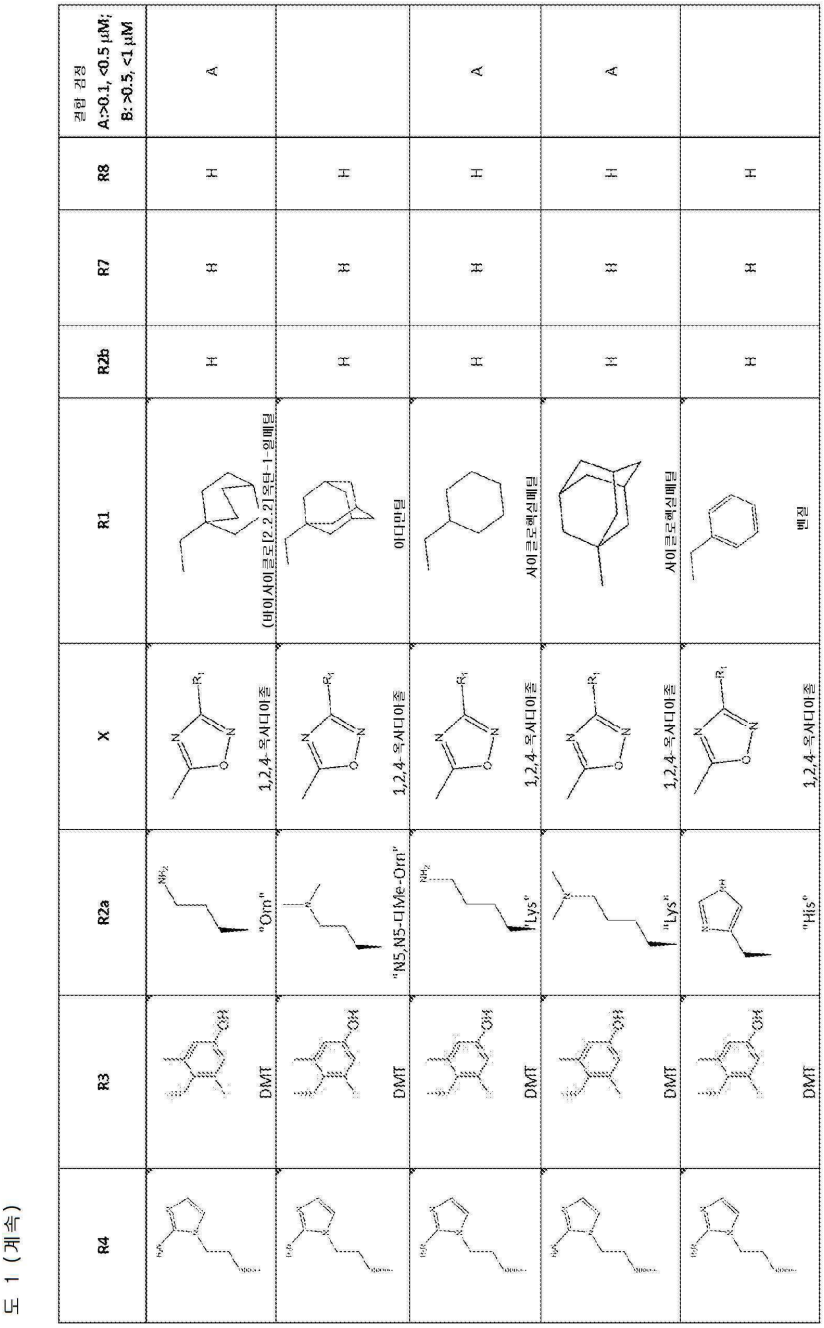
도면1i

도 1 (계속)

R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
	 DMT	 "Dab"	 1,2,4-옥사디아졸	 벤질	H	H	H	A
	 DMT	 "Orn"	 1,2,4-옥사디아졸	 사이클로헥실메틸	H	H	H	A
	 DMT	 "Orn"	 1,2,4-옥사디아졸	 아다만틸	H	H	H	A
	 DMT	 "Orn"	 1,2,4-옥사디아졸	 2-메틸아다만틸	H	H	H	A
	 DMT	 "D-Orn"	 1,2,4-옥사디아졸	 아다만틸	H	H	H	A

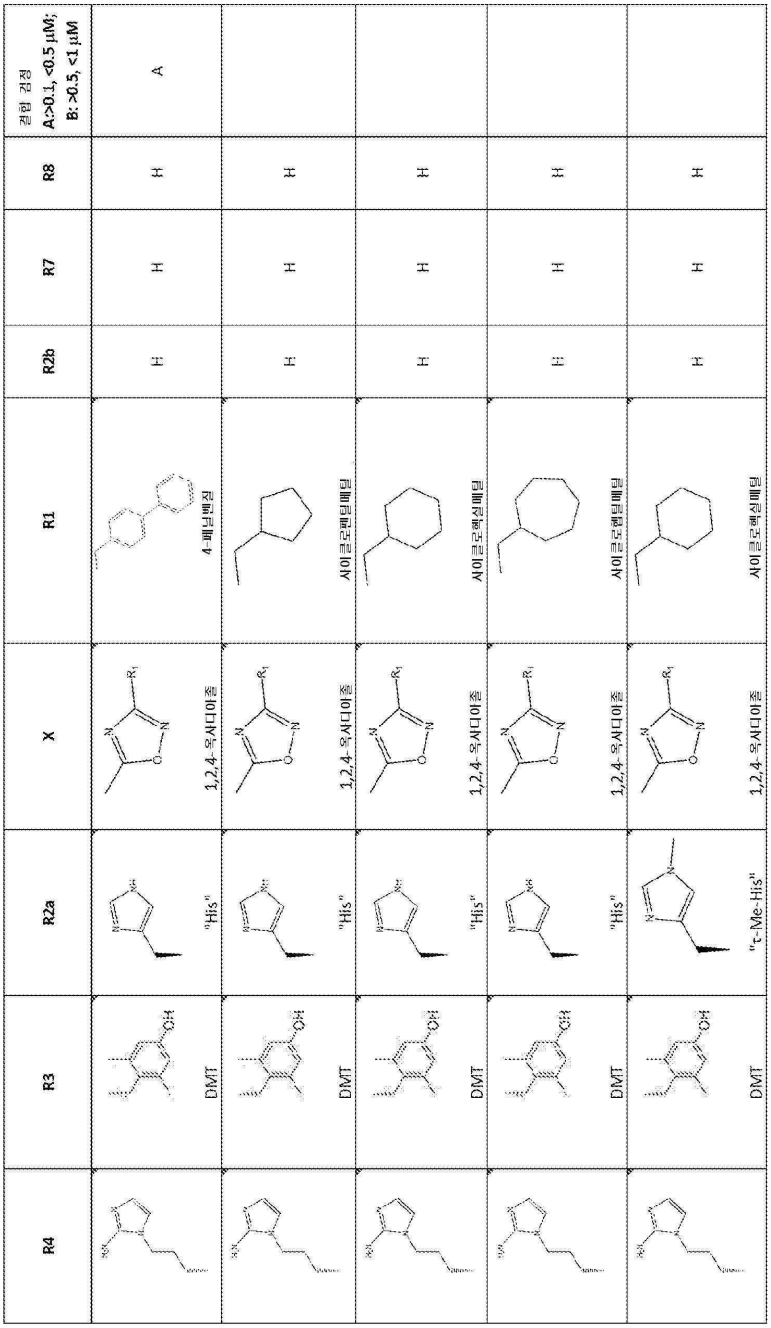
도면1j

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정
A:>0.1, <0.5 μM;
B: >0.5, <1 μM
DMT
"Orn"
1,2,4-옥사디아졸
(바이)사이클로[2.2.2]옥탄-1-일메틸
H
H
A
"N5,N5-diMe-Orn"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸
"Lys"
사이클로헥실메틸
"His"
벤질

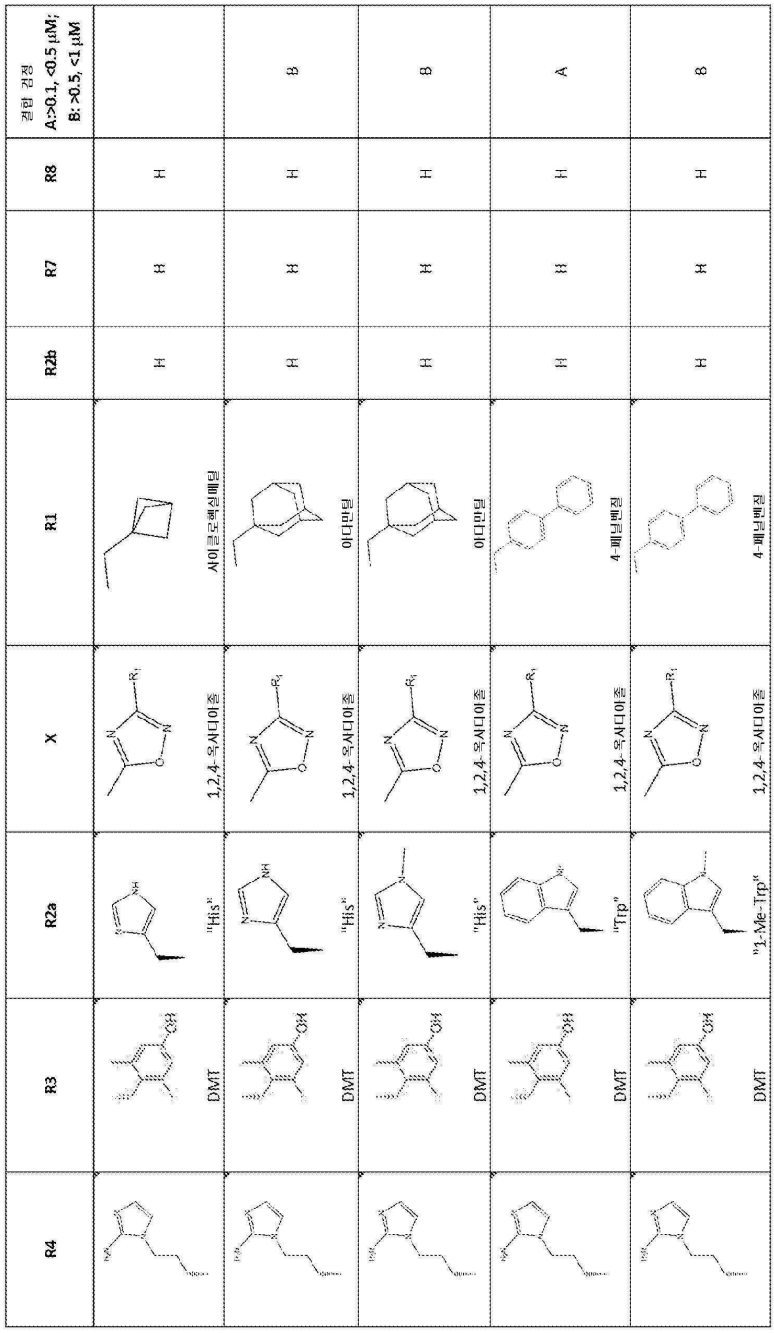
도면1k

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
DMT
"His"
1,2,4-옥사디아졸
4-페닐 링
사이클로펜틸메틸
사이클로헥실메틸
H
A

도면11

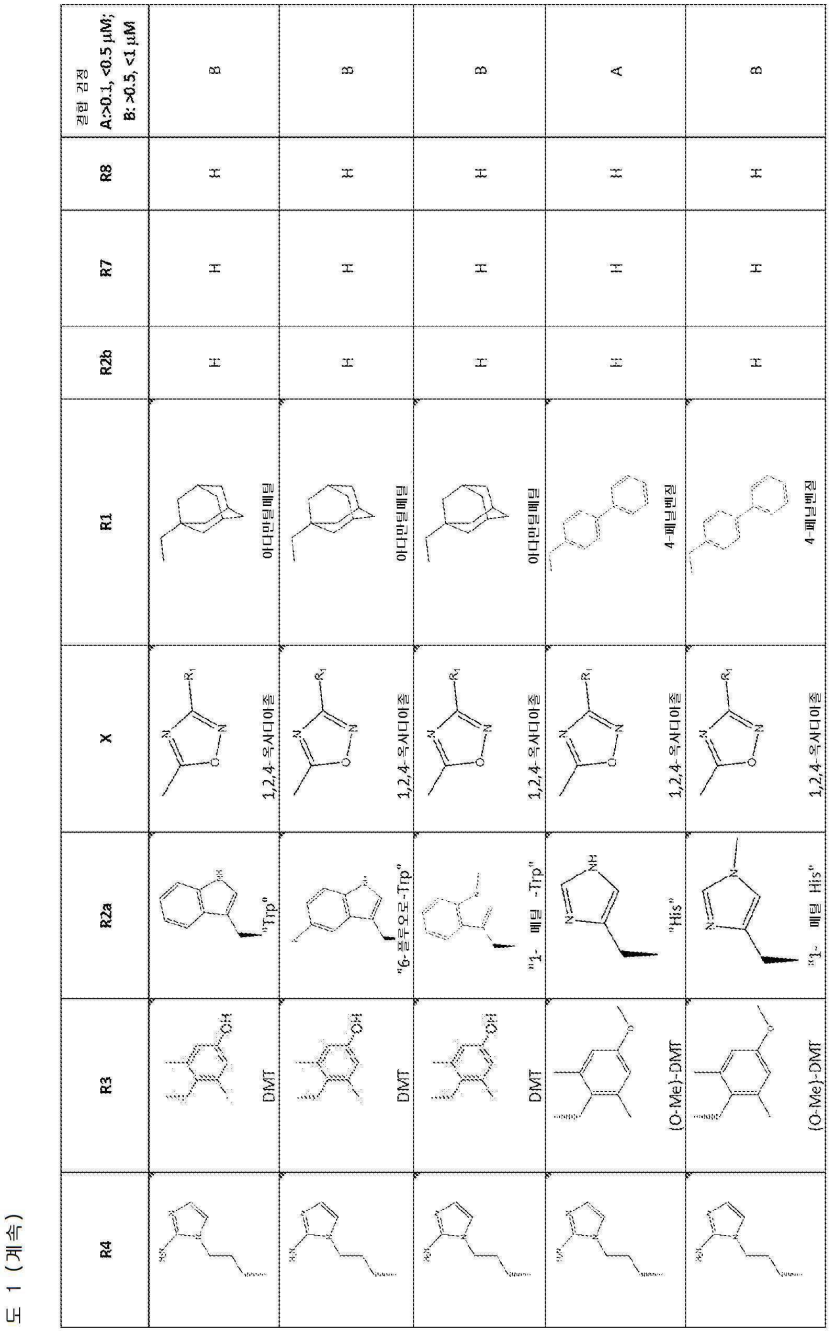
도 1 (계속)



R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	사이클로헥실메틸	H	H	H	
	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	아다만틸	H	H	H	B
	DMT	"His"	1,2,4-옥사디아졸	아다만틸	H	H	H	B
	DMT	"Trp"	1,2,4-옥사디아졸	4-페닐벤질	H	H	H	A
	DMT	"1-Me-Trp"	1,2,4-옥사디아졸	4-페닐벤질	H	H	H	B

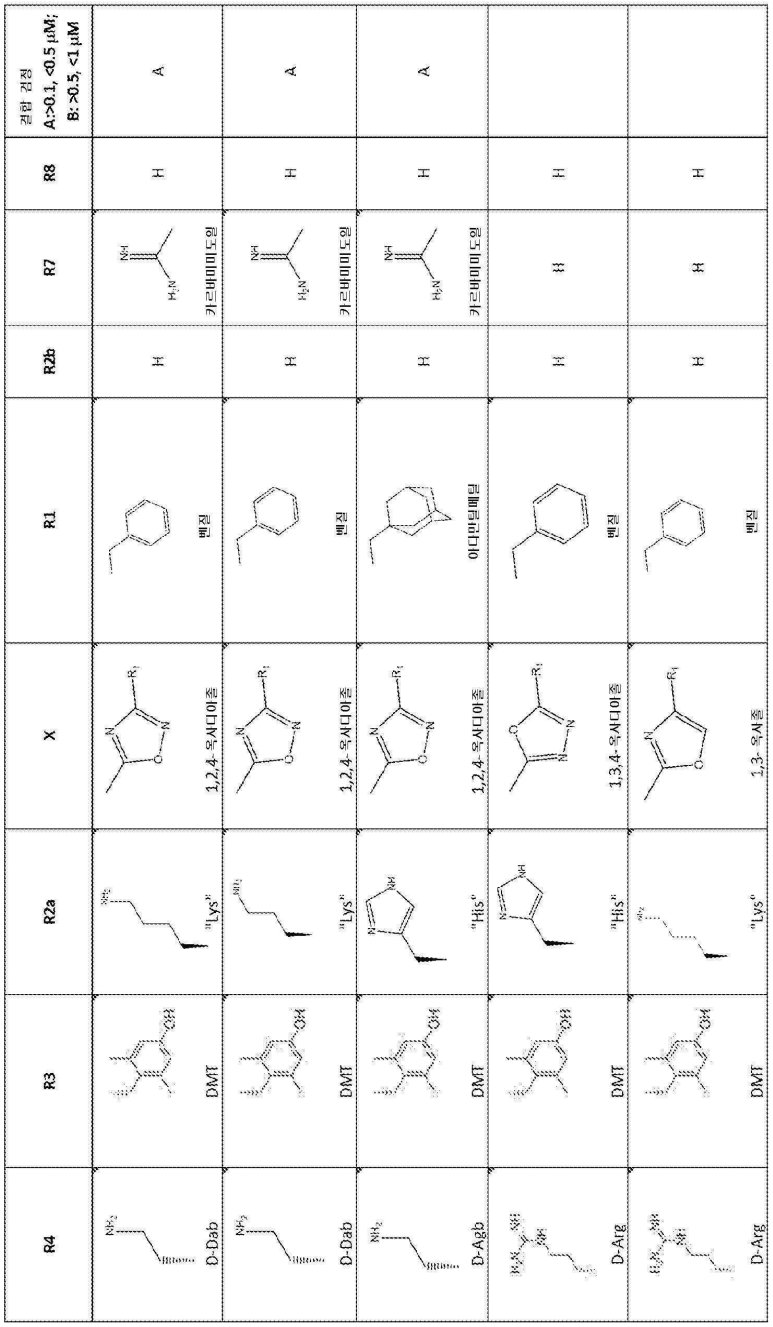
도면1m

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정
A:>0.1, <0.5 μM;
B: >0.5, <1 μM
DMT
"Trp"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸메틸
H
B
DMT
"6-플루오로-Trp"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸메틸
H
B
DMT
"1- 메틸 -Trp"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸메틸
H
B
(O-Me)-DMT
"His"
1,2,4-옥사디아졸
4-메틸벤질
H
A
(O-Me)-DMT
"1- 메틸 His"
1,2,4-옥사디아졸
4-메틸벤질
H
B

도면1n

도 1 (계속)


R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정
A:>0.1, <0.5 μM;
B: >0.5, <1 μM
D-Dab
DMT
"Lys"
1,2,4-옥사디아졸
벤질
카르바미미도일
H
A
D-Dab
DMT
"Lys"
1,2,4-옥사디아졸
벤질
카르바미미도일
H
A
D-Agb
DMT
"His"
1,2,4-옥사디아졸
아다만틸메틸
카르바미미도일
H
A
D-Arg
DMT
"His"
1,3,4-옥사디아졸
벤질
H
D-Arg
DMT
"Lys"
1,3-옥사졸
벤질
H

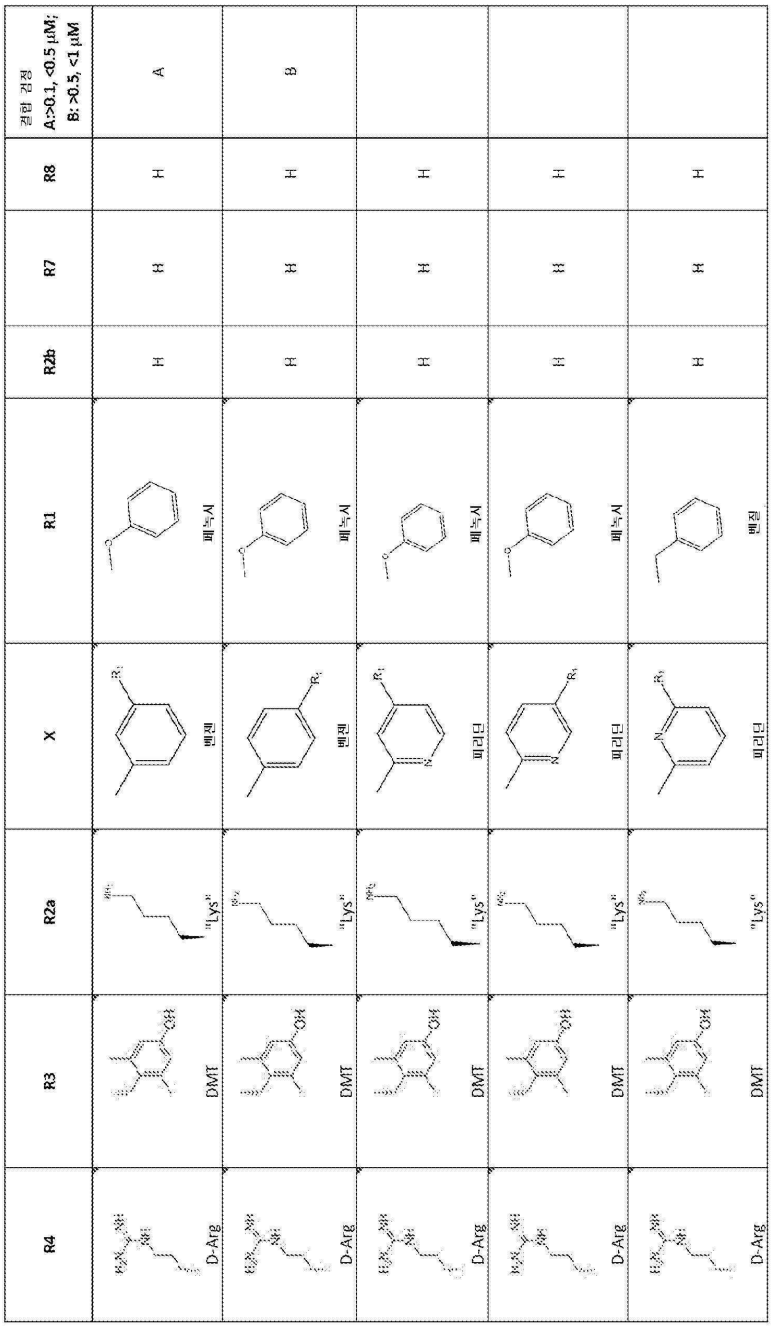
도면1o

도 1 (계속)

R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
D-Arg	DMT	"Lys"	1,3- 옥사졸	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	1,3- 티아졸	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	1,3- 티아졸	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	퓨란	벤질	H	H	H	
D-Arg	DMT	"Lys"	퓨란	벤질	H	H	H	

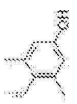
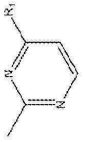
도면1p

도 1 (계속)

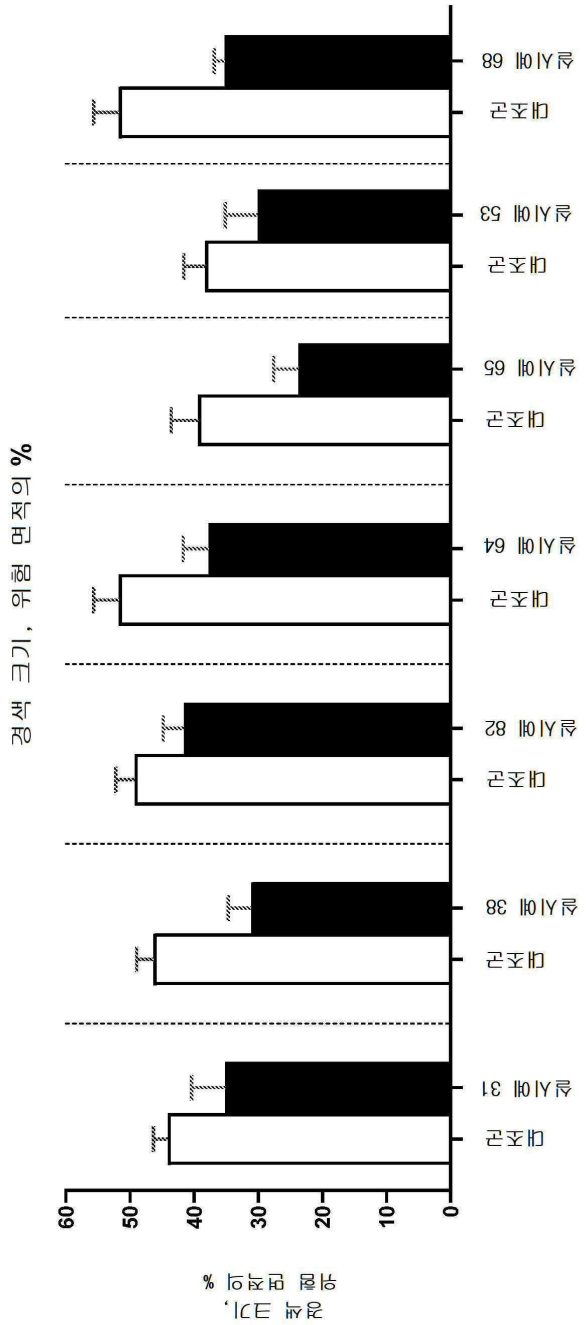

R4
R3
R2a
X
R1
R2b
R7
R8
결합 검정
A:>0.1, <0.5 μM;
B: >0.5, <1 μM
D-Arg
DMT
"Lys"
페닐
피리딘
페녹시
H
A
B

도면1q

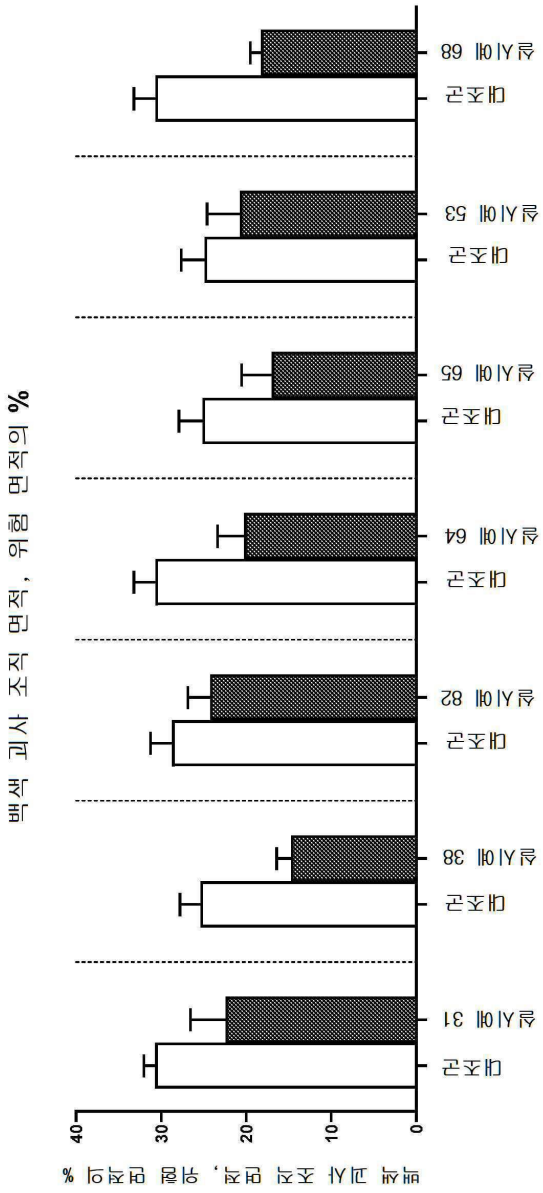
도 1 (계속)

R4	R3	R2a	X	R1	R2b	R7	R8	결합 검정 A:>0.1, <0.5 μM; B: >0.5, <1 μM
 D-Arg	 DMT	 "Lys"	 피리미딘	 벤질	H	H	H	

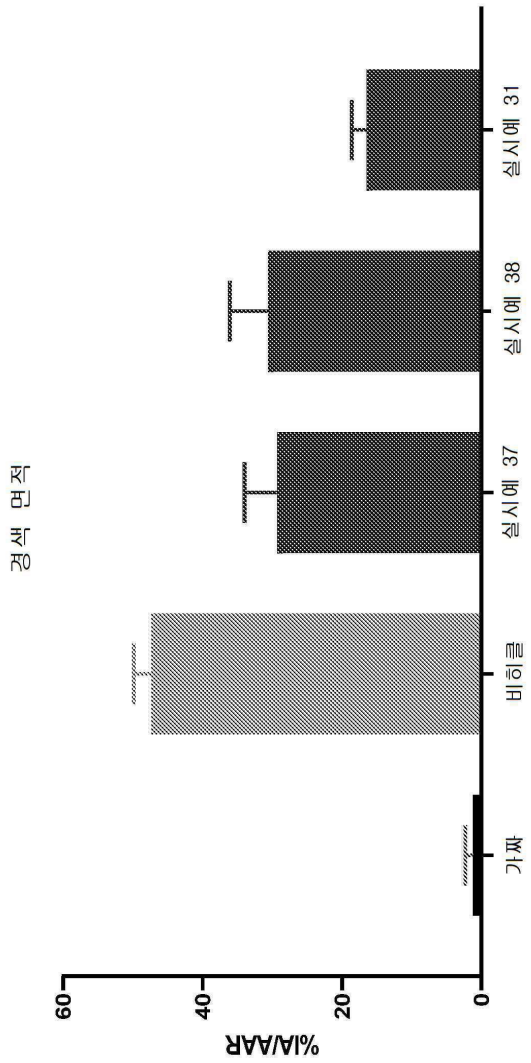
도면2


경색 크기, 위험 면적의 %
60
50
40
30
20
10
0
대조군
실시예 31
대조군
실시예 38
대조군
실시예 82
대조군
실시예 64
대조군
실시예 65
대조군
실시예 53
대조군
실시예 68

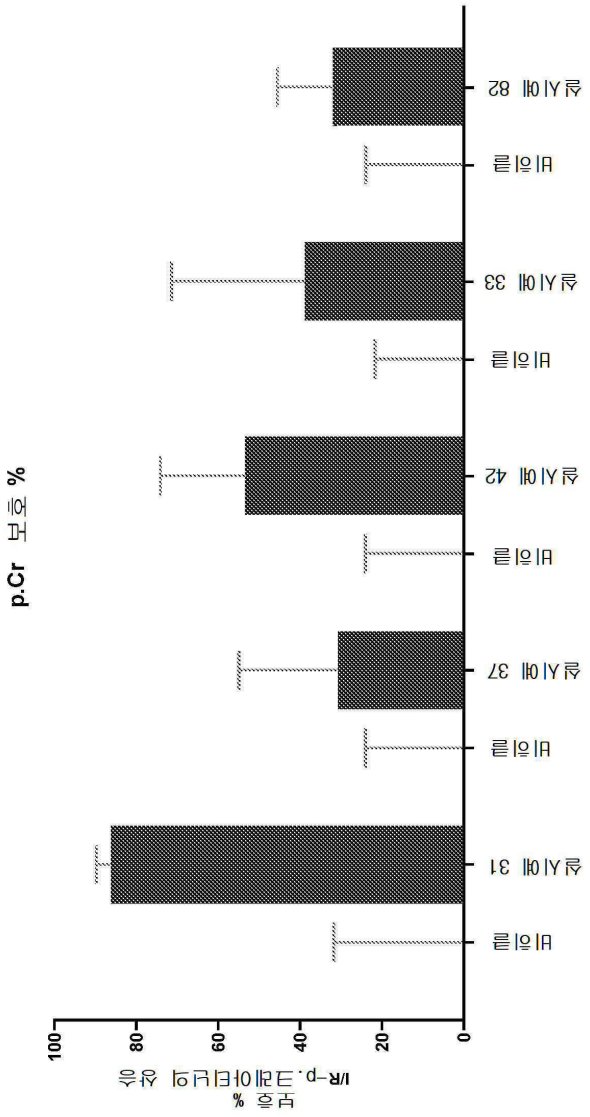
도면3


백색 괴사 조직 면적, 위험 면적의 %
0
10
20
30
40
대조군
실시예 31
대조군
실시예 38
대조군
실시예 82
대조군
실시예 64
대조군
실시예 65
대조군
실시예 53
대조군
실시예 68

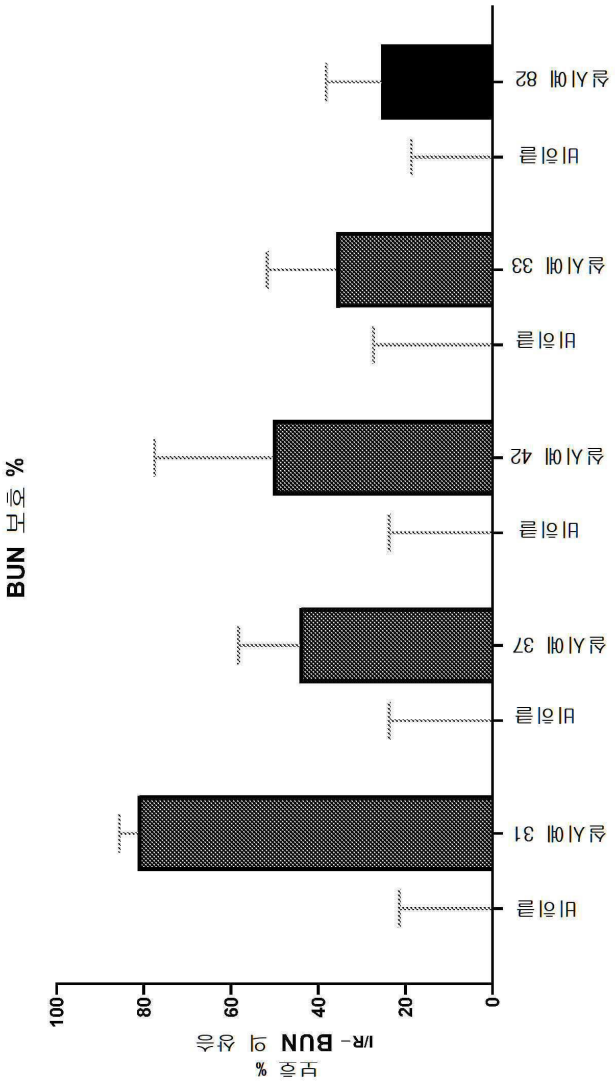
도면4



도면5


보호 %
I/R-p.크레아티닌의 상승
0
20
40
60
80
100
비히클
실시예 31
비히클
실시예 37
비히클
실시예 42
비히클
실시예 33
비히클
실시예 82
p.Cr 보호 %

도면6


BUN 보호 %
보호 % BUN 의 상승
0
20
40
60
80
100
비히클
실시예 31
비히클
실시예 37
비히클
실시예 42
비히클
실시예 33
비히클
실시예 82