 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2007-0116169 (43) 공개일자 2007년12월06일
(51) Int. Cl. C07K 5/10 (2006.01) C07K 5/08 (2006.01) C07K 5/02 (2006.01) A61K 38/07 (2006.01) (21) 출원번호 10-2007-7025008 (22) 출원일자 2007년10월29일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2007년10월29일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/002617 국제출원일자 2006년03월22일 (87) 국제공개번호 WO 2006/103015 국제공개일자 2006년10월05일 (30) 우선권주장 10 2005 014 245.1 2005년03월30일 독일(DE)	(71) 출원인 아이쿠리스 게엠베하 운트 코. 카게 독일 42117 부퍼탈 프리드리히-에베르트-스트라세 475 (72) 발명자 엔데르만, 라이너 독일 42113 부퍼탈 인 덴 비르켄 152아 엘러트, 케르스틴 독일 42553 벨베르트 아우프 덴 쾨텐 51 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 양영환

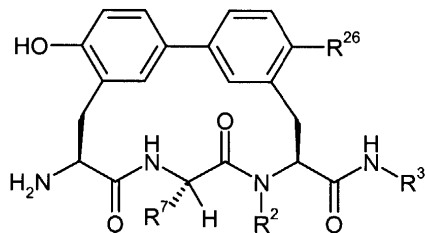
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 항박테리아성 아미드-마크로사이클 V

(57) 요약

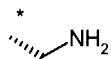
본 발명은 하기 화학식 I의 항박테리아성 아미드-마크로사이클에 관한 것이다.

<화학식 I>

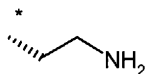


(식 중, R²⁶은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고, R⁷은 하기 화학식 II, III, IV 또는 V의 기를 나타내고, 여기서, R¹은 수소 또는 히드록시를 나타내고, *은 탄소 원자에 대한 결합 지점을 나타내고, R²는 수소 또는 메틸을 나타낸다.

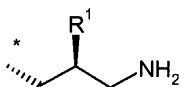
<화학식 II>



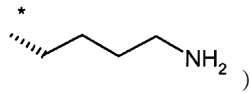
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



본 발명은 또한, 상기 마크로사이클의 제조 방법, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 그의 용도 및 질환, 특히 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

라다츠, 지크프리트

독일 51065 쾰른 야콥-뵘-슈트라세 21

미첼스, 마르틴

독일 51109 쾰른 호프닝슈탈러 슈트라세 9

칸초-그란데, 올란다

독일 51373 레버쿠젠 크리스티안-헤스-슈트라세 79

바이간트, 슈테판

독일 82377 펜츠베르크 아호른슈트라세 21

피셔, 카린

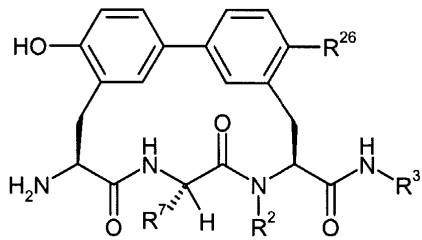
독일 42699 솔링겐 슈네바허 베크 20

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

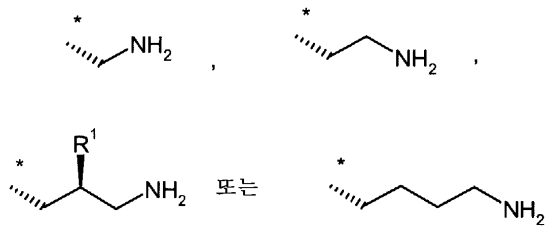
<화학식 I>



상기 식 중,

R^{26} 은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고,

R^7 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



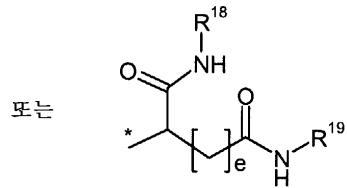
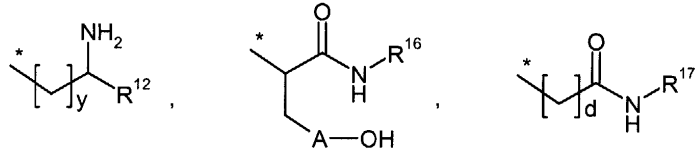
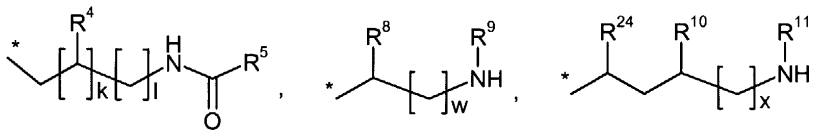
여기서,

R^1 은 수소 또는 히드록시를 나타내고,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



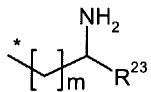
여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

A는 결합 또는 페닐을 나타내고,

R^4 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^5 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{23} 은 수소 또는 화학식 $-(CH_2)_n-OH$ 또는 $-(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

n 및 o는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

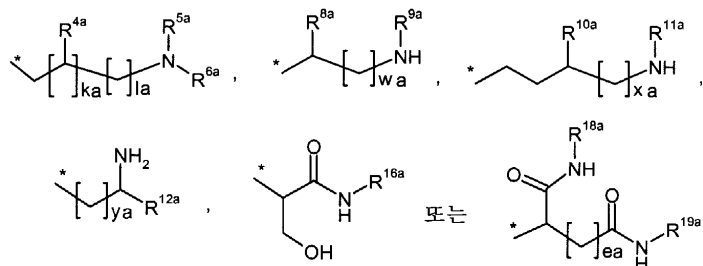
m은 0 또는 1의 숫자이고,

R^8 및 R^{12} 는 서로 독립적으로 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5a} 및 R^{6a} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8a} 및 R^{12a} 는 서로 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $-CONHR^{14a}$ 또는 $-CH_2CONHR^{15a}$ 를 나타내고,

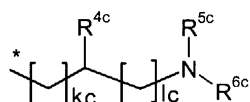
여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

$Z1a$ 및 $Z2a$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{14a} 및 R^{15a} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

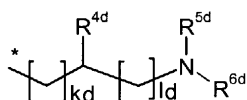
kc 는 0 또는 1의 숫자이고,

lc 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{9a} 및 R^{11a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

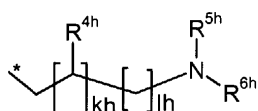
R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

kd 는 0 또는 1의 숫자이고,

ld 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{18a} 및 R^{19a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4h} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5h} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6h} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5h} 및 R^{6h} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

kh 는 0 또는 1의 숫자이고,

lh 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

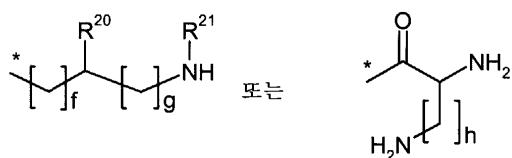
여기서, R^{18a} 및 R^{19a} 는 동시에 수소가 아니고,

ka 는 0 또는 1의 숫자이고,

ea 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

la , wa , xa 및 ya 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^9 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, $^*-C(NH)=NH$ 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{20} 은 수소 또는 $-(CH_2)_i-NHR^{22}$ 를 나타내고,

여기서,

R^{22} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

i는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{21} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

f는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,

g는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,

또는

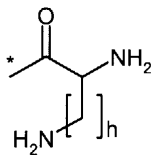
R^8 은 $-(CH_2)_{Z1}-OH$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

Z1은 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^9 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



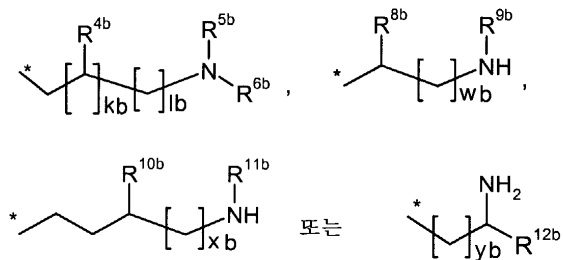
여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{10} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{16} 및 R^{17} 은 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4b} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5b} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6b} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5b} 및 R^{6b} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8b} 및 R^{12b} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1b}-OH$, $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15b}$ 를 나타내고,

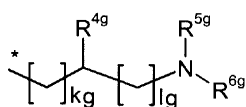
여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13b} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

$Z1b$ 및 $Z2b$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{14b} 및 R^{15b} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4g} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5g} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6g} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

kg 는 0 또는 1의 숫자이고,

lg 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

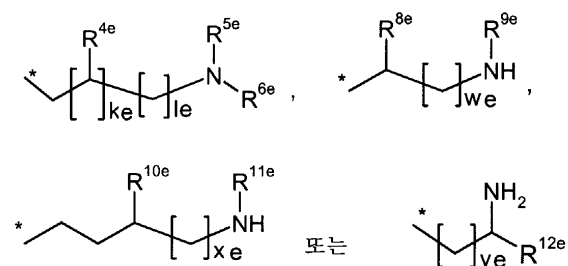
R^{9b} 및 R^{11b} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10b} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

kb 는 0 또는 1의 숫자이고,

lb , wb , xb 및 yb 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{18} 및 R^{19} 는 서로 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4e} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5e} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6e} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5e} 및 R^{6e} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8e} 및 R^{12e} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1e}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13e} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

$Z1e$ 및 $Z2e$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{9e} 및 R^{11e} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10e} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

ke 는 0 또는 1의 숫자이고,

le , we , xe 및 ye 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

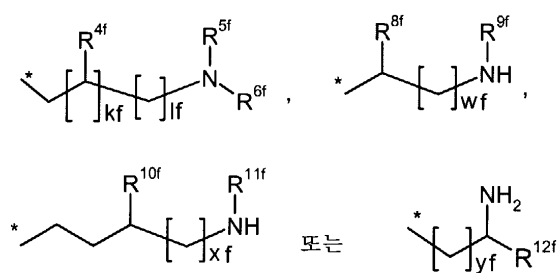
여기서, R^{18} 및 R^{19} 는 동시에 수소가 아니고,

R^{24} 는 화학식 $*-CONHR^{25}$ 기를 나타내고

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{25} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4f} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5f} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6f} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5f} 및 R^{6f} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8f} 및 R^{12f} 는 서로 독립적으로 $-(CH_2)_{21f}-OH$ 또는 $-(CH_2)_{22f}-NHR^{13f}$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13f} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

Z1f 및 Z2f는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{9f} 및 R^{11f} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10f} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,


kf는 0 또는 1의 숫자이고,

lf, wf, xf 및 yf는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

d 및 e는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

k 는 0 또는 1의 숫자이고,

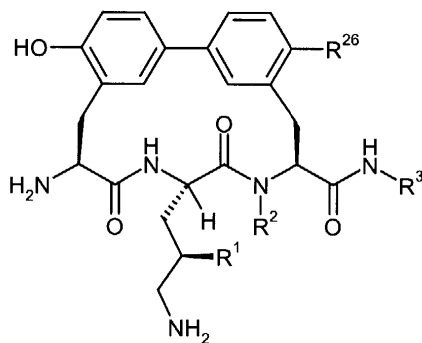
1, w, x 및 y는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

 w, x 또는 y 는 서로 독립적으로, w, x 또는 y 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia에 해당하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

<화학식 Ia>



상기 식 중,

R²⁶은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고,

R¹은 수소 또는 히드록시를 나타내고,

R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^3 은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 3

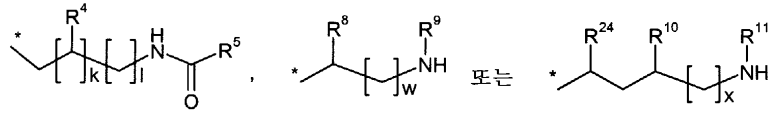
제1항 또는 제2항에 있어서,

R^{26} 이 수소, 염소 또는 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 하기 화학식의 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

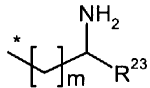


여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^4 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^5 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{23} 은 수소 또는 화학식 $-(CH_2)_n-OH$ 또는 $-(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

n 및 o는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

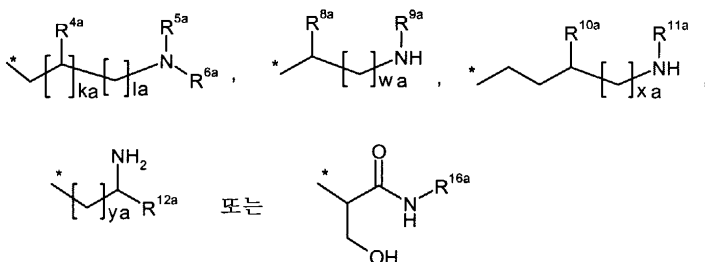
m은 0 또는 1의 숫자이고,

R^8 은 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5a} 및 R^{6a} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8a} 및 R^{12a} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15a}$ 를 나타내고,

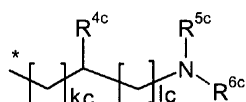
여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

$Z1a$ 및 $Z2a$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{14a} 및 R^{15a} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

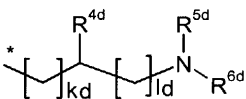
kc 는 0 또는 1의 숫자이고,

lc 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{9a} 및 R^{11a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

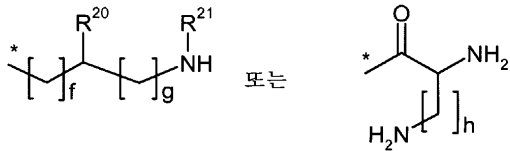
kd는 0 또는 1의 숫자이고,

ld는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

ka는 0 또는 1의 숫자이고,

la, wa, xa 및 ya는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R⁹ 및 R¹¹은 서로 독립적으로 수소, 메틸, *-C(NH)=NH 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R²⁰은 수소 또는 *-(CH₂)_i-NHR²²를 나타내고,

여기서,

R²²은 수소 또는 메틸을 나타내고,

i는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R²¹은 수소 또는 메틸을 나타내고,

f는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,

g는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,

또는

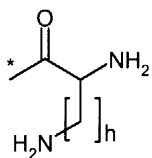
R⁸은 *-(CH₂)_{Z1}-OH를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

Z1은 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R⁹는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

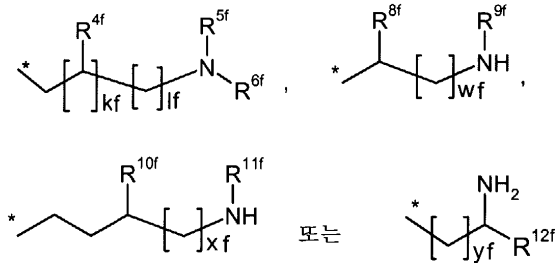
R¹⁰은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{24} 는 화학식 $^{*}-CONHR^{25}$ 의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{25} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4f} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5f} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6f} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5f} 및 R^{6f} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8f} 및 R^{12f} 는 서로 독립적으로 $^{*}-(CH_2)_{21f}-OH$ 또는 $^{*}-(CH_2)_{22f}-NHR^{13f}$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13f} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

$21f$ 및 $22f$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{9f} 및 R^{11f} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,


R^{10f} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

kf 는 0 또는 1의 숫자이고,

lf , wf , xf 및 yf 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

k 는 0 또는 1의 숫자이고,

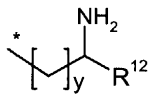
l , w 및 x 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

 또는 x 는 서로 독립적으로, w 또는 x 가 3인 경우, 히드록시 기를 가질수 있다.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R³은 하기 화학식을 나타내고,



여기서,

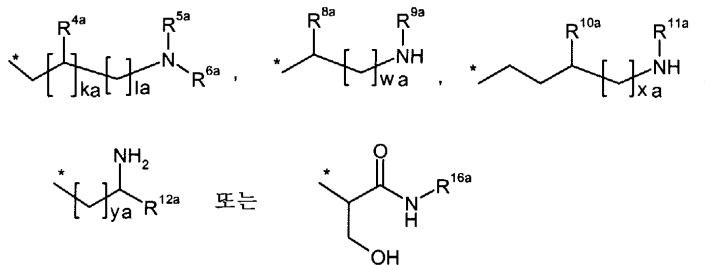
*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R¹²는 화학식 *-CONHR¹⁴ 또는 *-CH₂CONHR¹⁵의 기를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R¹⁴ 및 R¹⁵는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4a}는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5a}는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6a}는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5a} 및 R^{6a}는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8a} 및 R^{12a}는 서로 독립적으로 *-(CH₂)_{Z1a}-OH, *-(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a}, *-CONHR^{14a} 또는 *-CH₂CONHR^{15a}를 나타내고,

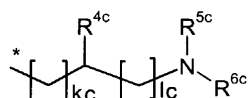
여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

Z1a 및 Z2a는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{13a}는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{14a} 및 R^{15a}는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

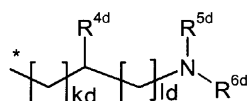
k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,

l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

R^{9a} 및 R^{11a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

k_d 는 0 또는 1의 숫자이고,

l_d 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

k_a 는 0 또는 1의 숫자이고,

l_a , w_a , x_a 및 y_a 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

y 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

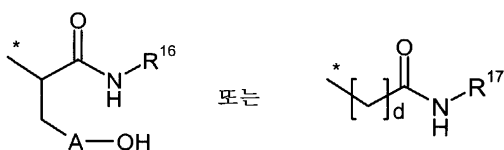


는 y 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,

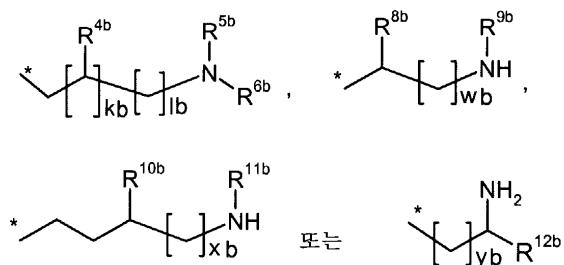


여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

A는 결합 또는 페닐을 나타내고,

R^{16} 및 R^{17} 은 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4b} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5b} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6b} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5b} 및 R^{6b} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8b} 및 R^{12b} 는 서로 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1b}-OH$ 또는 $-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13b} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

$Z1b$ 및 $Z2b$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{9b} 및 R^{11b} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10b} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

kb 는 0 또는 1의 숫자이고,

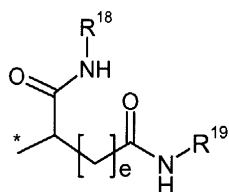
lb , wb , xb 및 yb 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

d 는 1, 2 또는 3의 숫자인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

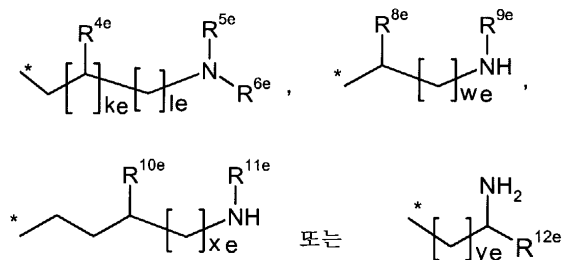
R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{18} 및 R^{19} 는 서로 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



여기서,

*은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{4e} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

R^{5e} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

R^{6e} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

R^{5e} 및 R^{6e} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

R^{8e} 및 R^{12e} 는 서로 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1e}-OH$ 또는 $-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ 를 나타내고,

여기서,

*은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

R^{13e} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

$Z1e$ 및 $Z2e$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

R^{9e} 및 R^{11e} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{10e} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

ke 는 0 또는 1의 숫자이고,

le , we , xe 및 ye 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

여기서, R^{18} 및 R^{19} 는 동시에 수소가 아니고,

e 는 1, 2 또는 3의 숫자인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물..

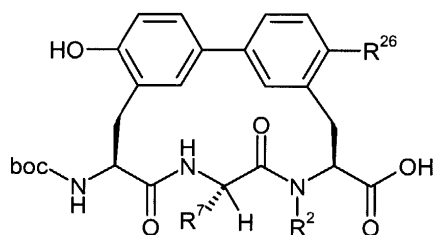
청구항 8

[A] 하기 화학식 II의 화합물을 2단계 반응으로, 먼저 하나 이상의 탈수제의 존재 하에서 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고, 이어서 산과 반응시키고/시키거나 가수소분해하거나, 또는

[B] 하기 화학식 IV의 화합물을 2단계 반응으로, 먼저 하나 이상의 탈수제의 존재 하에서 하기 화학식 III과 반응시키고, 이어서 산과 반응시키고/시키거나 가수소분해하는 것을 특징으로 하는,

제1항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 그의 염의 용매화물을 제조하는 방법.

<화학식 II>



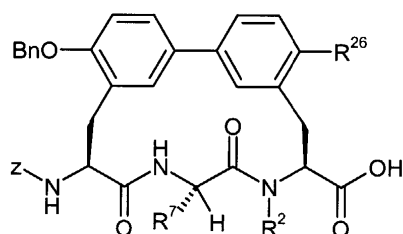
(식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 제1항에 표시된 의미를 갖고, boc은 tert-부톡시카르보닐임)

<화학식 III>



(식 중, R^3 은 제1항에 표시된 의미를 가짐)

<화학식 IV>



(식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 제1항에 표시된 의미를 갖고, Z는 벤질옥시카르보닐임)

청구항 9

화학식 I의 화합물의 염 또는 화합물의 염의 용매화물을 크로마토그래피에 의해 염기를 부가한 화합물로 변환시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 용매화물을 제조하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물.

청구항 11

질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 12

박테리아성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 제약학적으로 적합한 비활성의 비독성 부형제를 포함하는 약제.

청구항 14

제13항에 있어서, 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제.

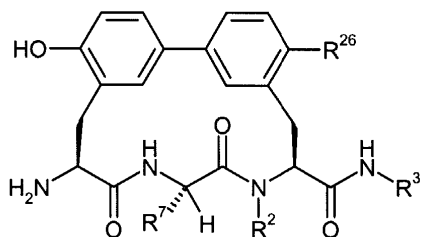
청구항 15

항박테리아적 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 제13항 또는 제14항에 기재된 약제를 투여함으로써 인간 및 동물의 박테리아 감염을 제어하는 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 항박테리아성 아미드 마크로사이클 및 그의 제조 방법, 질환 치료 및/예방을 위한 그의 용도 뿐 아니라, 질환, 특히 박테리아 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.
- <2> WO 03/106480 및 WO 04/012816은 항박테리아 활성을 갖고, 아미드 및 에스테르 치환기를 각각 갖는 비페노마이신 B 유형의 마크로사이클을 설명한다.
- <3> US 3,452,136, 알.유.마이어(R.U.Meyer)의 논문(슈투트가르트 대학, 독일, 1991), 브이.라이텐베르거(V.Leitenberger)의 논문(슈투트가르트 대학, 독일 1991), 문헌 [Synthesis (1992), (10), 1025-30], [J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30], [J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744], [Synthesis (1991), (5), 409-13], [J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7], [J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8], [J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61]은 천연 생성물인 비페노마이신 B를 항박테리아 활성을 갖는 것으로 설명하고 있다. 비페노마이신 B의 합성에서의 일부 단계들은 문헌 [Synlett (2003), 4, 522-526]에 설명되어 있다.
- <4> 문헌 [Chirality (1995), 7(4), 181-92], [J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7], [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7], [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33], [J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7], [Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13], [J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2], [J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2], [J. Antibiot. (1993), 46(1), 13540], [Synthesis (1992), (12), 1248-54], [Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8], [J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3]은 구조적으로 관련된 천연 생성물인 비페노마이신 A를 설명하고 있으며, 상기 물질의 마크로사이클 상에는 히드록시기가 추가로 치환되어 있다.
- <5> 특성에 있어서의 상기 천연 생성물들은 항박테리아 약제에 대한 요건을 만족시키지 못한다. 항박테리아 활성을 갖는 구조적으로 상이한 약제들이 시판되고 있지만, 내성이 발생하는 것은 항상 가능하다. 그러므로, 우수하고 보다 효과적인 치료를 위한 신규한 약제가 요망된다.
- <6> 그러므로, 본 발명의 한 가지 목적은 인간 및 동물의 박테리아성 질환의 치료를 위한 동일하거나 개선된 항박테리아 활성을 갖는 신규한 대안 화합물을 제공하는 것이다.
- <7> 놀랍게도, 천연 생성물의 카르복시기에 염기성 기를 포함하는 아미드기로 치환된 천연 생성물의 특정 유도체들이 비페노마이신-저항성 *에스.아우레우스*(*S.aureus*) 균주(RN4220Bi^R 및 T17)에 대해 항박테리아 활성을 갖는다는 것이 발견되었다.
- <8> 뿐만 아니라, 상기 유도체들은 *에스.아우레우스* 야생형 균주 및 비페노마이신-저항성 *에스.아우레우스* 균주에 대한 개선된 자발적 저항율을 보인다.
- <9> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물에 관한 것이다.
- <10> <화학식 I>

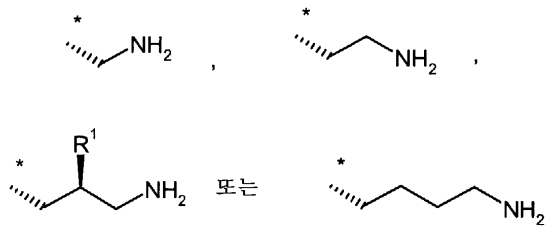


<11>

<12> 상기 식 중,

<13> R^{26} 은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고,

<14> R^7 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<15>

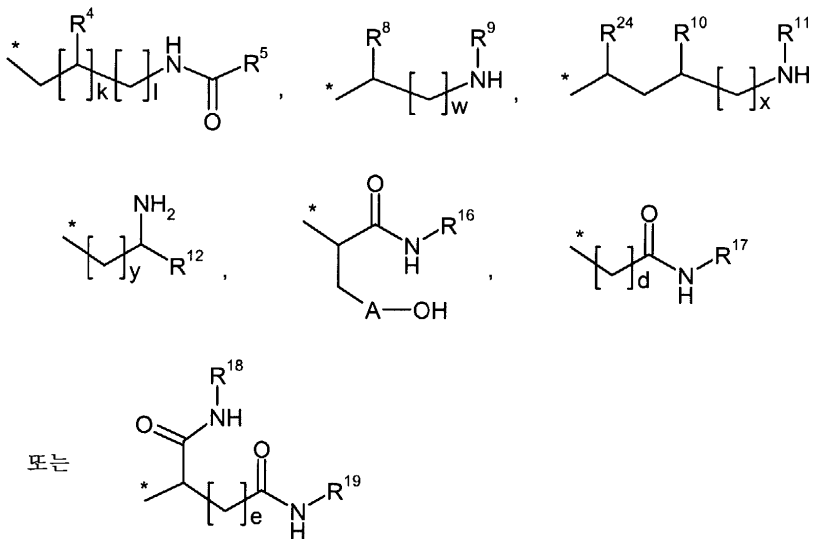
<16> 여기서,

<17> R^1 은 수소 또는 히드록시를 나타내고,

<18> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

<19> R^2 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

<20> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<21>

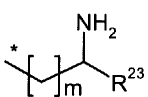
<22> 여기서,

<23> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

<24> A는 결합 또는 페닐을 나타내고,

<25> R^4 은 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

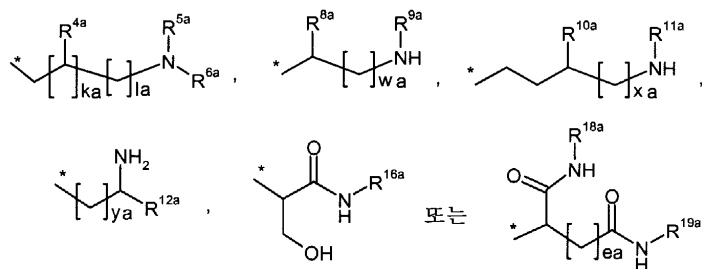
<26> R^5 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



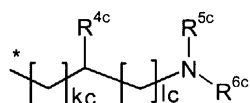
<27>

<28> 여기서,

- <29> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,
- <30> R^{23} 은 수소 또는 화학식 $*(CH_2)_n-OH$ 또는 $*(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,
- <31> 여기서,
- <32> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,
- <33> n 및 o는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
- <34> m은 0 또는 1의 숫자이고,
- <35> R^8 및 R^{12} 는 서로 독립적으로 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,
- <36> 여기서,
- <37> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,
- <38> R^{14} 및 R^{15} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,

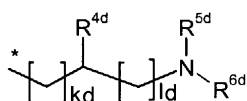


- <39>
- <40> 여기서,
- <41> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
- <42> R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
- <43> R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
- <44> R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
- <45> R^{5a} 및 R^{6a} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
- <46> R^{8a} 및 R^{12a} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15a}$ 를 나타내고,
- <47> 여기서,
- <48> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,
- <49> Z1a 및 Z2a는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,
- <50> R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- <51> R^{14a} 및 R^{15a} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,

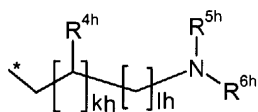


- <52>
- <53> 여기서,

- <54> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <55> R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <56> R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <57> R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <58> k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <59> l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <60> R^{9a} 및 R^{11a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <61> R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <62> R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,

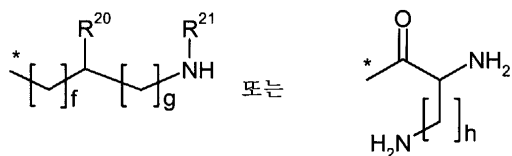


- <63>
 <64> 여기서,
 <65> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <66> R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <67> R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <68> R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <69> k_d 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <70> l_d 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <71> R^{18a} 및 R^{19a} 는 서로 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,

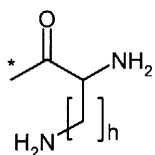


- <72>
 <73> 여기서,
 <74> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <75> R^{4h} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <76> R^{5h} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <77> R^{6h} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
 <78> R^{5h} 및 R^{6h} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
 <79> k_h 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <80> l_h 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

- <81> 여기서, R^{18a} 및 R^{19a} 는 동시에 수소가 아니고,
 <82> ka 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <83> ea 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <84> la , wa , xa 및 ya 는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <85> R^9 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, $*-C(NH)=NH$ 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,

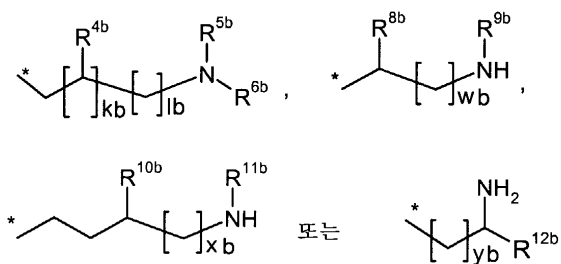


- <86>
 <87> 여기서,
 <88> $*$ 은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <89> R^{20} 은 수소 또는 $*(CH_2)_i-NHR^{22}$ 를 나타내고,
 <90> 여기서,
 <91> R^{22} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <92> i 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <93> R^{21} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <94> f 는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <95> g 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <96> h 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,
 <97> 또는
 <98> R^8 은 $*(CH_2)_{Z1}-OH$ 를 나타내고,
 <99> 여기서,
 <100> $*$ 은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <101> $Z1$ 은 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <102> R^9 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <103>
 <104> 여기서,
 <105> $*$ 은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,
 <106> h 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <107> R^{10} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<108> R^{16} 및 R^{17} 은 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<109>

<110> 여기서,

<111> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

<112> R^{4b} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<113> R^{5b} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<114> R^{6b} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<115> R^{5b} 및 R^{6b} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<116> R^{8b} 및 R^{12b} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1b}-OH$, $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15b}$ 를 나타내고,

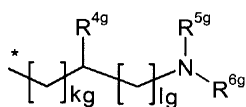
<117> 여기서,

<118> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

<119> R^{13b} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<120> $Z1b$ 및 $Z2b$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<121> R^{14b} 및 R^{15b} 는 서로 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<122>

<123> 여기서,

<124> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

<125> R^{4g} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<126> R^{5g} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<127> R^{6g} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

<128> kg 는 0 또는 1의 숫자이고,

<129> lg 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

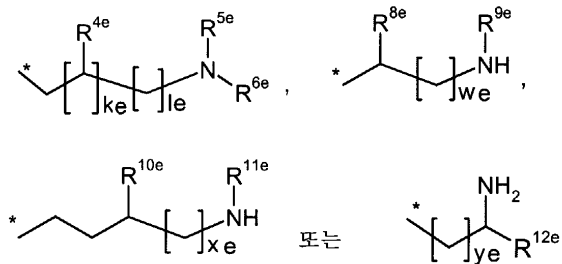
<130> R^{9b} 및 R^{11b} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<131> R^{10b} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<132> kb 는 0 또는 1의 숫자이고,

<133> lb, wb, xb 및 yb는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<134> R^{18} 및 R^{19} 는 서로 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<135>

<136> 여기서,

<137> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

<138> R^{4e} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<139> R^{5e} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<140> R^{6e} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<141> R^{5e} 및 R^{6e} 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<142> R^{8e} 및 R^{12e} 는 서로 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1e}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ 를 나타내고,

<143> 여기서,

<144> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

<145> R^{13e} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<146> $Z1e$ 및 $Z2e$ 는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<147> R^{9e} 및 R^{11e} 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<148> R^{10e} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<149> ke는 0 또는 1의 숫자이고,

<150> le, we, xe 및 ye는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

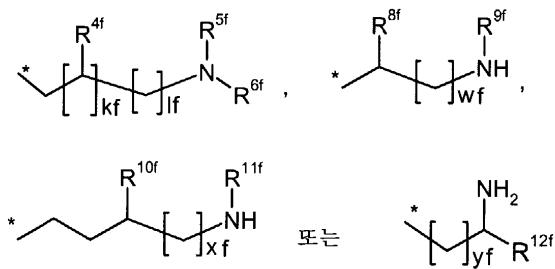
<151> 여기서, R^{18} 및 R^{19} 는 동시에 수소가 아니고,

<152> R^{24} 는 화학식 $*-CONHR^{25}$ 기를 나타내고

<153> 여기서,

<154> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

<155> R²⁵는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<156>

<157> 여기서,

<158> *은 질소 원자에 대한 결합 부위이고,

<159> R^{4f}는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<160> R^{5f}는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<161> R^{6f}는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<162> R^{5f} 및 R^{6f}는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<163> R^{8f} 및 R^{12f}는 서로 독립적으로 $-(CH_2)_{21f}-OH$ 또는 $-(CH_2)_{22f}-NHR^{13f}$ 를 나타내고,

<164> 여기서,

<165> *은 탄소 원자에 대한 결합 부위이고,

<166> R^{13f}는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<167> 21f 및 22f는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<168> R^{9f} 및 R^{11f}는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<169> R^{10f}는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

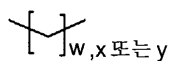
<170> kf는 0 또는 1의 숫자이고,

<171> lf, wf, xf 및 yf는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<172> d 및 e는 서로 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<173> k는 0 또는 1의 숫자이고,

<174> l, w, x 및 y는 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

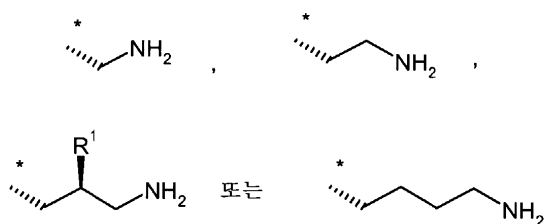


<175> 는 서로 독립적으로, w, x 또는 y가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

<176> 화학식 I에 의해 포함되고, 본원에서 언급된 화합물들이 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 한, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 그의 염의 용매화물 뿐 아니라, 화학식 I에 의해 포함되고, 본원에서 예시적인 실시태양(들)로 언급되는 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

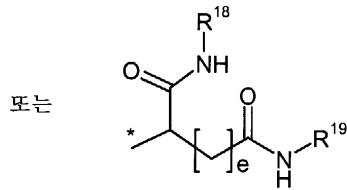
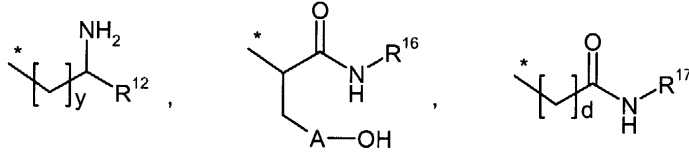
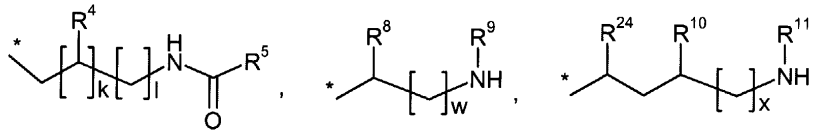
<177> 본 발명의 화합물은 그의 구조에 따라, 입체이성질체 형태(거울상이성질체, 부분입체이성질체)로 존재할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 및 그의 각각의 혼합물에 관한 것이다. 입체이성질체적으로 순수한 구성성분은 공지된 방법, 예를 들어 키랄상 크로마토그래피 또는 키랄 아민 또는 키랄 산을 이용한 결정화에 의해 공지된 방식으로 그러한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로부터 분리될 수 있다.

- <178> 본 발명은 또한, 화합물의 구조에 따라, 화합물의 호변이성질체에 관한 것이다.
- <179> 본 발명의 목적에 있어서 바람직한 것은 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용되는 염이다.
- <180> 화합물 I의 생리적으로 허용되는 염에는 광산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가 염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌술폰산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 트리플루오로아세트산 및 벤조산의 염이 포함된다.
- <181> 화합물 (I)의 생리적으로 허용되는 염에는 또한, 통상적인 염기의 염, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 알칼리 금속 염(예를 들어, 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘 염) 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 1,3-비스(2-에탄올아미노)프로판, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 디히드로아비에틸아민, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 메틸피페리딘으로부터 유도된 암모늄 염이 포함된다.
- <182> 본 발명의 목적을 위한 용매화물은 용매 분자와의 배위결합을 통해 고체 또는 액체 상태에서 착체를 형성하는 화합물 형태를 의미한다. 수화물은 배위결합이 물과 함께 일어난 용매화물의 특수한 형태이다.
- <183> 할로젠은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- <184> 탄소 원자 상의 부호 #은 화합물이 그 탄소 원자에서의 배위(configuration)에 관해서 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 존재한다는 것을 의미하며, 이는 본 발명의 맥락에서 에난티오머 잉여도가 90% 초과(> 90%ee)라는 것을 의미한다.
- <185> R^3 이 나타낼 수 있는 기의 화학식에서, 각각의 경우 그 옆에 *이 있는 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH_2 기를 나타내는 것이 아니고, R^3 이 결합된 질소 원자에 대한 결합의 일부를 형성하는 것이다.
- <186> R^7 이 나타낼 수 있는 기의 화학식에서, 각각의 경우 그 옆에 *이 있는 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH_2 기를 나타내는 것이 아니고, R^7 이 결합된 탄소 원자에 대한 결합의 일부를 형성하는 것이다.
- <187> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 바람직하다.
- <188> R^{26} 은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고,
- <189> R^7 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <190>
- <191> 식 중,
- <192> R^1 은 수소 또는 히드록시를 나타내고,
- <193> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
- <194> R^2 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

<195> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<196>

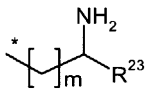
<197> 식 중,

<198> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<199> A는 결합 또는 페닐을 나타내고,

<200> R^4 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<201> R^5 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<202>

<203> 식 중,

<204> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<205> R^{23} 은 수소 또는 화학식 $-(CH_2)_n-OH$ 또는 $-(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,

<206> 식 중,

<207> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<208> n 및 o는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

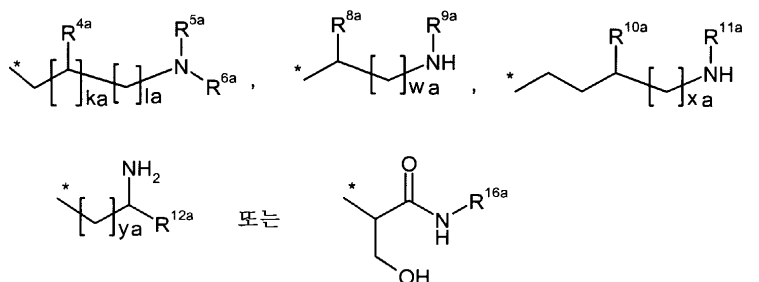
<209> m은 0 또는 1의 숫자이고,

<210> R^8 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,

<211> 식 중,

<212> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<213> R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<214>

<215> 식 중,

<216> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<217> R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<218> R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<219> R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<220> R^{5a} 및 R^{6a} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<221> R^{8a} 및 R^{12a} 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $-\text{CONHR}^{14a}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15a}$ 를 나타내고,

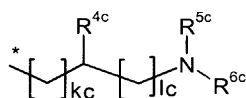
<222> 식 중,

<223> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<224> $Z1a$ 및 $Z2a$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<225> R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<226> R^{14a} 및 R^{15a} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 군을 나타내고,



<227>

<228> 식 중,

<229> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<230> R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<231> R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<232> R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

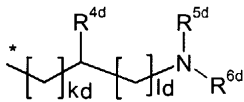
<233> k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,

<234> l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<235> R^{9a} 및 R^{11a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<236> R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<237> R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<238>

<239> 식 중,

<240> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<241> R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<242> R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<243> R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

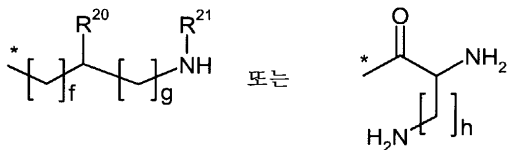
<244> kd는 0 또는 1의 숫자이고,

<245> ld는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<246> ka는 0 또는 1의 숫자이고,

<247> la, wa, xa 및 ya는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<248> R^9 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, $-\text{C}(\text{NH})=\text{NH}$ 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<249>

<250> 식 중,

<251> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<252> R^{20} 은 수소 또는 $-(\text{CH}_2)_i-\text{NHR}^{22}$ 을 나타내고,

<253> 식 중,

<254> R^{22} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<255> i는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<256> R^{21} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

<257> f는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<258> g는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<259> h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,

<260> 또는

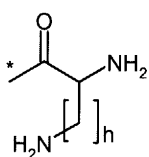
<261> R^8 은 $-(\text{CH}_2)_{Z1}-\text{OH}$ 를 나타내고,

<262> 식 중,

<263> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<264> Z1은 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<265> R^9 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<266>

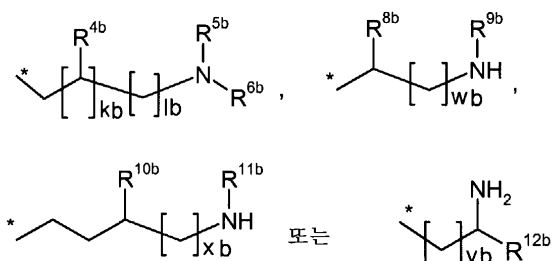
<267> 식 중,

<268> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<269> h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<270> R^{10} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<271> R^{16} 및 R^{17} 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<272>

<273> 식 중,

<274> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<275> R^{4b} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<276> R^{5b} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<277> R^{6b} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<278> R^{5b} 및 R^{6b} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<279> R^{8b} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1b}-OH$, $-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15b}$ 을 나타내고,

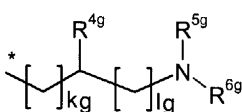
<280> 식 중,

<281> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<282> R^{13b} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<283> Z1b 및 Z2b는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

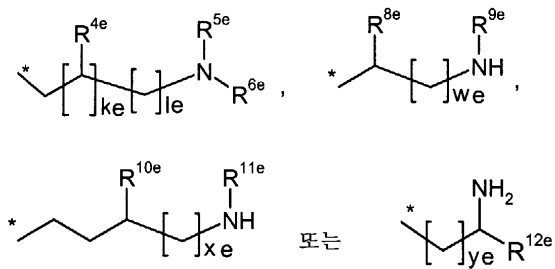
<284> R^{14b} 및 R^{15b} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<285>

<286> 식 중,

- <287> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <288> R^{4g} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <289> R^{5g} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <290> R^{6g} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <291> kg는 0 또는 1의 숫자이고
 <292> lg는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <293> R^{9b} 및 R^{11b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <294> R^{10b} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <295> kb는 0 또는 1의 숫자이고,
 <296> lb, wb, xb 및 yb는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <297> R^{18} 및 R^{19} 는 각각 독립적으로 수소 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <298>
 <299> 식 중,
 <300> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <301> R^{4e} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <302> R^{5e} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <303> R^{6e} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
 <304> R^{5e} 및 R^{6e} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
 <305> R^{8e} 및 R^{12e} 는 각각 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1e}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ 를 나타내고,
 <306> 식 중,
 <307> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
 <308> R^{13e} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <309> $Z1e$ 및 $Z2e$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <310> R^{9e} 및 R^{11e} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <311> R^{10e} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <312> ke는 0 또는 1의 숫자이고,
 <313> le, we, xe 및 ye는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

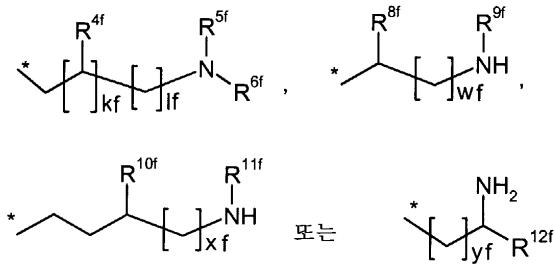
<314> 여기서 R^{18} 및 R^{19} 는 동시에 수소는 아니고,

<315> R^{24} 는 화학식 $^*-\text{CONHR}^{25}$ 의 기를 나타내고,

<316> 식 중,

<317> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<318> R^{25} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<319>

<320> 식 중,

<321> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<322> R^{4f} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<323> R^{5f} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<324> R^{6f} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<325> R^{5f} 및 R^{6f} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<326> R^{8f} 및 R^{12f} 는 각각 독립적으로 $^*-(\text{CH}_2)_{Z1f}-\text{OH}$ 또는 $^*-(\text{CH}_2)_{Z2f}-\text{NHR}^{13f}$ 를 나타내고,

<327> 식 중,

<328> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<329> R^{13f} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<330> $Z1f$ 및 $Z2f$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<331> R^{9f} 및 R^{11f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<332> R^{10f} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<333> kf 는 0 또는 1의 숫자이고,

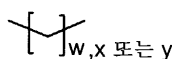
<334> 및

<335> lf , wf , xf 및 yf 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<336> d 및 e 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<337> k 는 0 또는 1의 숫자이고,

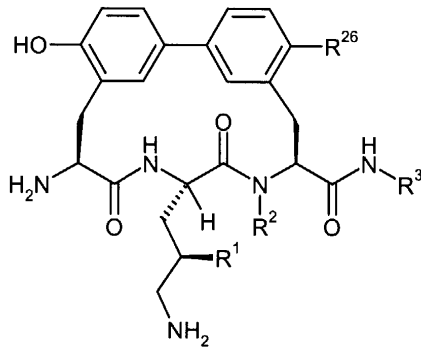
<338> l , w , x 및 y 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,



<339> 는 각각 독립적으로, w , x 또는 y 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

<340> 본 발명의 맥락에서 하기 화학식 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 바람직하다.

화학식 Ia



<341>

<342> 식 중,

<343> R^{26} 은 수소, 할로젠, 아미노 또는 메틸을 나타내고,

<344> R^1 은 수소 또는 히드록시를 나타내고,

<345> R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<346> R^3 은 상기 정의된 바와 같다.

<347> 본 발명의 맥락에서, R^{26} 이 수소, 염소 또는 메틸을 나타내는 것인 화학식 I 또는 Ia의 화합물이 바람직하다.

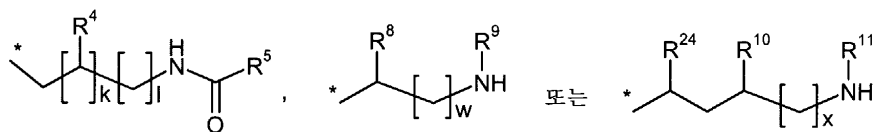
<348> 본 발명의 맥락에서

<349> R^{26} 이 수소를 나타내는 것인

<350> 화학식 I 또는 Ia의 화합물이 바람직하다.

<351> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 바람직하다.

<352> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



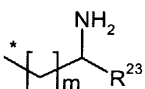
<353>

<354> 식 중,

<355> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<356> R^4 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<357> R^5 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<358>

<359> 식 중,

<360> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<361> R^{23} 은 수소 또는 화학식 $*(CH_2)_n-OH$ 또는 $*(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,

<362> 식 중,

<363> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<364> n 및 o는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

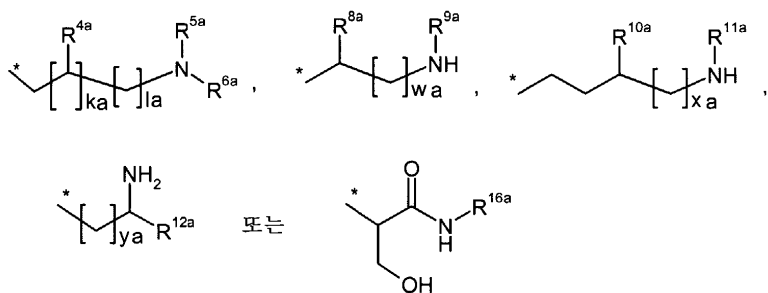
<365> m은 0 또는 1의 숫자이고,

<366> R^8 은 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,

<367> 식 중,

<368> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<369> R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<370>

<371> 식 중,

<372> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<373> R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<374> R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<375> R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<376> R^{5a} 및 R^{6a} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<377> R^{8a} 및 R^{12a} 는 각각 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15a}$ 를 나타내고,

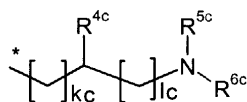
<378> 식 중,

<379> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<380> Z1a 및 Z2a는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<381> R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

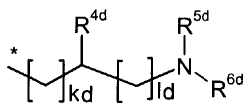
<382> R^{14a} 및 R^{15a} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



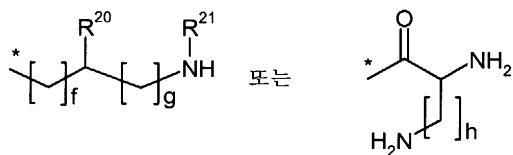
<383>

<384> 식 중,

- <385> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <386> R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <387> R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <388> R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <389> k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <390> l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <391> R^{9a} 및 R^{11a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <392> R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <393> R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,

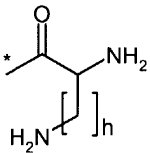


- <394>
 <395> 식 중,
 <396> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <397> R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <398> R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <399> R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <400> k_d 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <401> l_d 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <402> k_a 는 0 또는 1의 숫자이고,
 <403> l_a , w_a , x_a 및 y_a 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <404> R^9 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, $^*C(NH)=NH$ 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,

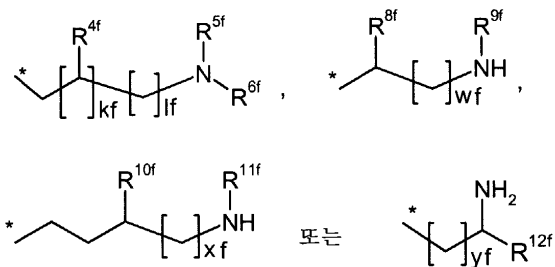


- <405>
 <406> 식 중,
 <407> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <408> R^{20} 은 수소 또는 $^*-(CH_2)_i-NHR^{22}$ 를 나타내고,
 <409> 식 중,
 <410> R^{22} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <411> i 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

- <412> R^{21} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <413> f는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <414> g는 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <415> h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,
 <416> 또는
 <417> R^8 은 $-(CH_2)_{Z1}-OH$ 를 나타내고
 <418> 식 중,
 <419> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
 <420> Z1은 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <421> R^9 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <422>
 <423> 식 중,
 <424> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <425> h는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <426> R^{10} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <427> R^{24} 는 화학식 $^*CONHR^{25}$ 의 기를 나타내고,
 <428> 식 중,
 <429> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
 <430> R^{25} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <431>
 <432> 식 중,
 <433> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <434> R^{4f} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <435> R^{5f} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <436> R^{6f} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<437> R^{5f} 및 R^{6f} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<438> R^{8f} 및 R^{12f} 는 각각 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1f}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$ 를 나타내고,

<439> 식 중,

<440> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<441> R^{13f} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<442> $Z1f$ 및 $Z2f$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<443> R^{9f} 및 R^{11f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,


<444> R^{10f} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<445> kf 는 0 또는 1의 숫자이고,

<446> lf , wf , xf 및 yf 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

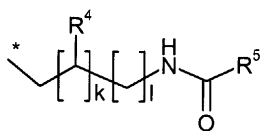
<447> k 는 0 또는 1의 숫자이고,

<448> l , w 및 x 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<449>  또는 x 는 각각 독립적으로, w 또는 x 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

<450> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

<451> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



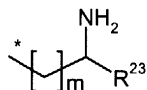
<452>

<453> 식 중,

<454> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<455> R^4 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<456> R^5 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<457>

<458> 식 중,

<459> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<460> R^{23} 은 수소 또는 화학식 $*(CH_2)_n-OH$ 또는 $*(CH_2)_o-NH_2$ 의 기를 나타내고,

<461> 식 중,

<462> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<463> n 및 o 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

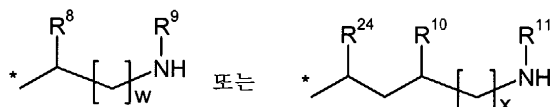
<464> m은 0 또는 1의 숫자이고,

<465> k는 0 또는 1의 숫자이고,

<466> l는 1, 2, 3 또는 4의 수이다.

<467> 본 발명의 맥락에서 하기 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 특히 바람직하다.

<468> R³은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<469>

<470> 식 중,

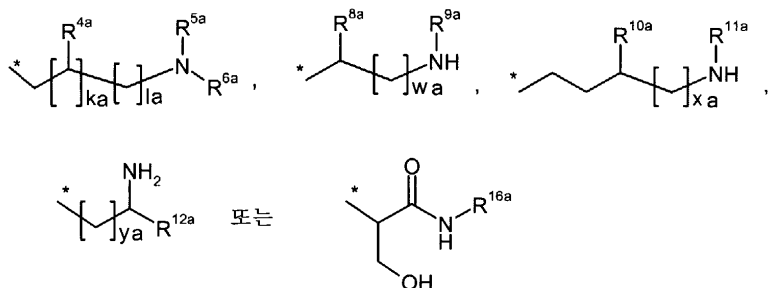
<471> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<472> R⁸은 화학식 *-CONHR¹⁴ 또는 *-CH₂CONHR¹⁵의 기를 나타내고,

<473> 식 중,

<474> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<475> R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<476>

<477> 식 중,

<478> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<479> R^{4a}는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<480> R^{5a}는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<481> R^{6a}는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<482> R^{5a} 및 R^{6a}는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<483> R^{8a} 및 R^{12a}는 각각 독립적으로 *-(CH₂)_{Z1a}-OH, *-(CH₂)_{Z2a}-NHR^{13a}, *-CONHR^{14a} 또는 *-CH₂CONHR^{15a}를 나타내고,

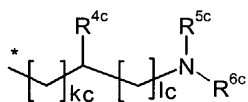
<484> 식 중,

<485> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<486> Z1a 및 Z2a는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<487> R^{13a}는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<488> R^{14a} 및 R^{15a} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<489>

<490> 식 중,

<491> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<492> R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<493> R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<494> R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

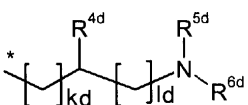
<495> k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,

<496> l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<497> R^{9a} 및 R^{11a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<498> R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<499> R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<500>

<501> 식 중,

<502> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<503> R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<504> R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<505> R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

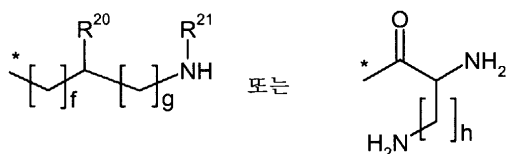
<506> k_d 는 0 또는 1의 숫자이고,

<507> l_d 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<508> k_a 는 0 또는 1의 숫자이고,

<509> l_a , w_a , x_a 및 y_a 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<510> R^9 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, $^*C(NH_2)=NH$ 또는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<511>

<512> 식 중,

<513> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<514> R^{20} 은 수소 또는 $-(CH_2)_i-NHR^{22}$ 를 나타내고,

<515> 식 중,

<516> R^{22} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

<517> i 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<518> R^{21} 은 수소 또는 메틸을 나타내고,

<519> f 는 0, 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<520> g 는 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<521> h 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이거나,

<522> 또는

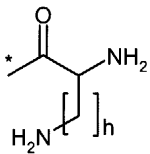
<523> R^8 은 $-(CH_2)_{Z1}-OH$ 를 나타내고,

<524> 식 중,

<525> $*$ 은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<526> $Z1$ 은 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<527> R^9 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<528>

<529> 식 중,

<530> $*$ 은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<531> h 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

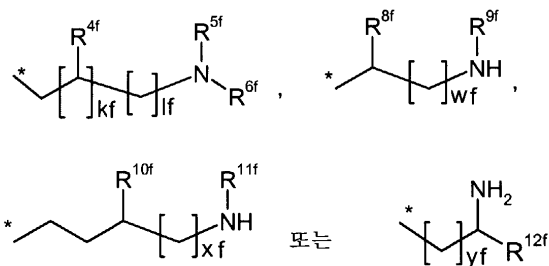
<532> R^{10} 은 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<533> R^{24} 는 화학식 $-\text{CONHR}^{25}$ 의 기를 나타내고,

<534> 식 중,

<535> $*$ 은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

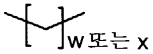
<536> R^{25} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<537>

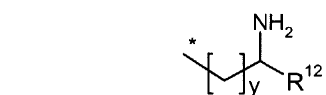
<538> 식 중,

- <539> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
- <540> R^{4f} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
- <541> R^{5f} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
- <542> R^{6f} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
- <543> R^{5f} 및 R^{6f} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
- <544> R^{8f} 및 R^{12f} 는 각각 독립적으로 $*(CH_2)_{21f}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{22f}-NHR^{13f}$ 를 나타내고,
- <545> 식 중,
- <546> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
- <547> R^{13f} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- <548> $21f$ 및 $22f$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,
- <549> R^{9f} 및 R^{11f} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
- <550> R^{10f} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
- <551> kf 는 0 또는 1의 숫자이고,
- <552> $1f$, wf , xf 및 yf 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
- <553> w 및 x 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<554> 는 각각 독립적으로, w 또는 x 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

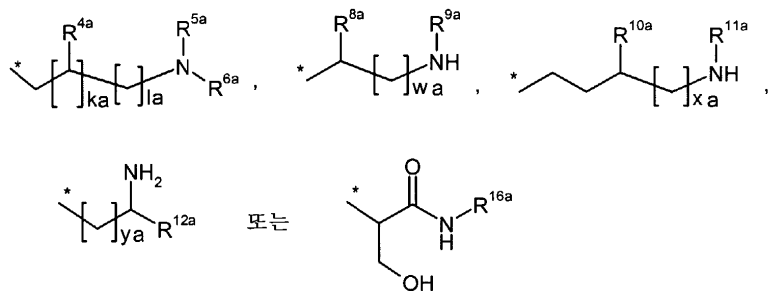
<555> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

<556> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



- <558> 식 중,
- <559> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
- <560> R^{12} 는 화학식 $*-CONHR^{14}$ 또는 $*-CH_2CONHR^{15}$ 의 기를 나타내고,
- <561> 식 중,
- <562> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<563> R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<564>

<565> 식 중,

<566> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<567> R^{4a} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<568> R^{5a} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<569> R^{6a} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,

<570> R^{5a} 및 R^{6a} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,

<571> R^{8a} 및 R^{12a} 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $-CONHR^{14a}$ 또는 $-CH_2CONHR^{15a}$ 를 나타내고,

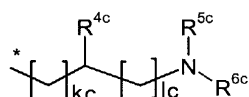
<572> 식 중,

<573> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,

<574> $Z1a$ 및 $Z2a$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,

<575> R^{13a} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

<576> R^{14a} 및 R^{15a} 는 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



<577>

<578> 식 중,

<579> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<580> R^{4c} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<581> R^{5c} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<582> R^{6c} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

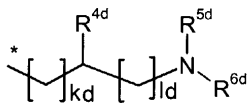
<583> k_c 는 0 또는 1의 숫자이고,

<584> l_c 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<585> R^{9a} 및 R^{11a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

<586> R^{10a} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<587> R^{16a} 는 하기 화학식의 기를 나타내고,



<588>

<589> 식 중,

<590> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<591> R^{4d} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,

<592> R^{5d} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,

<593> R^{6d} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내고,

<594> k_d 는 0 또는 1의 숫자이고,

<595> l_d 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

<596> k_a 는 0 또는 1의 숫자이고,

<597> l_a , w_a , x_a 및 y_a 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,

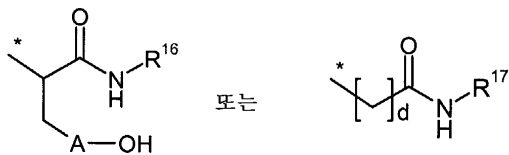
<598> y 는 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,



<599> 는, y 가 3인 경우, 히드록시기를 가질 수 있다.

<600> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

<601> R^3 은 하기 화학식의 기를 나타내고,



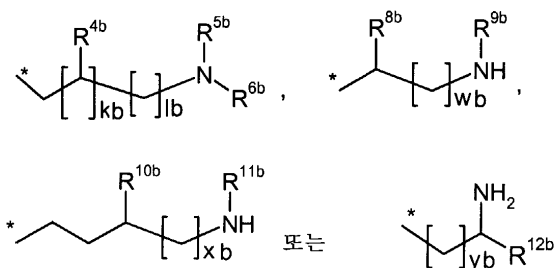
<602>

<603> 식 중,

<604> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,

<605> A는 결합 또는 페닐을 나타내고,

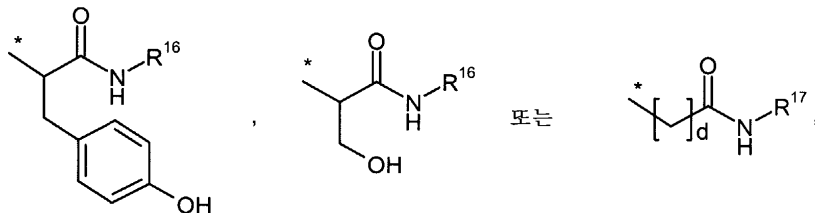
<606> R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 하기 화학식의 기를 나타내고,



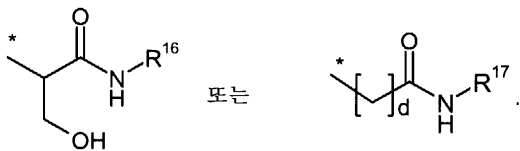
<607>

<608> 식 중,

- <609> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
- <610> R^{4b} 는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
- <611> R^{5b} 는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
- <612> R^{6b} 는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
- <613> R^{5b} 및 R^{6b} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
- <614> R^{8b} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 $*(CH_2)_{Z1b}-OH$ 또는 $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$ 를 나타내고,
- <615> 식 중,
- <616> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
- <617> R^{13b} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- <618> $Z1b$ 및 $Z2b$ 는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,
- <619> R^{9b} 및 R^{11b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,
- <620> R^{10b} 는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
- <621> k_b 는 0 또는 1의 숫자이고,
- <622> l_b , w_b , x_b 및 y_b 는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
- <623> d 는 1, 2 또는 3의 수이다.
- <624> 이들 중에서, R^3 이 하기 화학식의 기

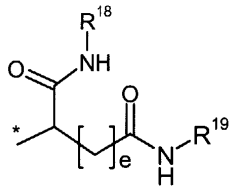


- <625>
- <626> 특히 하기의 화학식의 기

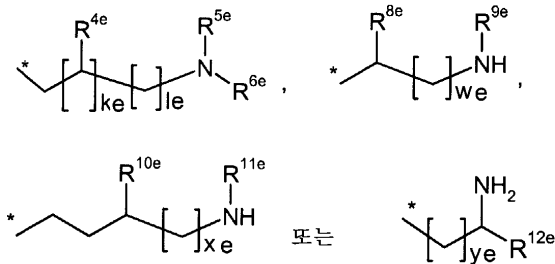


- <627>
- <628> 를 나타내는 화합물이 특히 바람직하다.
- <629> 본 발명의 맥락에서 하기의 치환기를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

<630> R³은 하기 화학식의 기를 나타내고,



<631>
 <632> 식 중,
 <633> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <634> R¹⁸ 및 R¹⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 하기의 화학식의 기를 나타내고,



<635>
 <636> 식 중,
 <637> *은 질소 원자로의 결합 부위이고,
 <638> R^{4e}는 수소, 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <639> R^{5e}는 수소, 메틸 또는 아미노에틸을 나타내고,
 <640> R^{6e}는 수소 또는 아미노에틸을 나타내거나,
 <641> R^{5e} 및 R^{6e}는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페라진 고리를 형성하고,
 <642> R^{8e} 및 R^{12e}는 각각 독립적으로 *-(CH₂)_{Z1e}-OH 또는 *-(CH₂)_{Z2e}-NHR^{13e}를 나타내고,

<643> 식 중,
 <644> *은 탄소 원자로의 결합 부위이고,
 <645> R^{13e}는 수소 또는 메틸을 나타내고,
 <646> Z1e 및 Z2e는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 숫자이고,
 <647> R^{9e} 및 R^{11e}는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

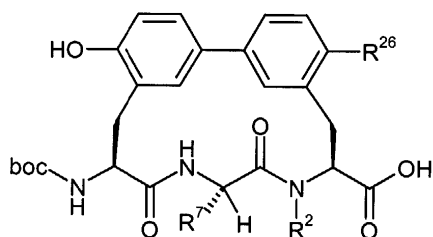
<648> R^{10e}는 아미노 또는 히드록시를 나타내고,
 <649> ke는 0 또는 1의 숫자이고,
 <650> le, we, xe 및 ye는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 숫자이고,
 <651> 여기서 R¹⁸ 및 R¹⁹는 동시에 수소는 아니고,
 <652> e는 1, 2 또는 3의 수이다.

<653> 본 발명은 추가적으로 하기의 방법에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용

매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

<654> [A] 하기 화학식 II의 화합물을 하기와 같은 2 단계 공정으로 반응시키는 것,

화학식 II



<655>

<656> (식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 상기와 같은 의미를 갖고, boc는 *tert*-부톡시카르보닐임),

<657> 우선, 하나 이상의 탈수제의 존재 하에서 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고,

화학식 III

<658>



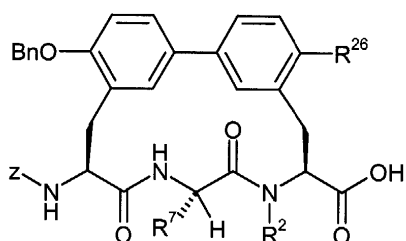
<659> (식 중, R^3 은 상기와 같은 의미를 가짐),

<660> 그 후 산 및/또는 가수소 분해에 의하여 반응시킴,

<661> 또는

<662> [B] 하기 화학식 IV의 화합물을 하기와 같은 2 단계 공정으로 반응시키는 것,

화학식 IV



<663>

<664> (식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 상기와 같은 의미를 갖고, Z는 벤질옥시카르보닐임),

<665> 우선 하나 이상의 탈수제의 존재 하에서 하기의 화학식 III의 화합물과 반응시키고,

<666> <화학식 III>

<667>



<668> (식 중, R^3 은 상기와 같은 의미를 가짐)

<669> 그 후 산 또는 가수소 분해에 의하여 반응시킴.

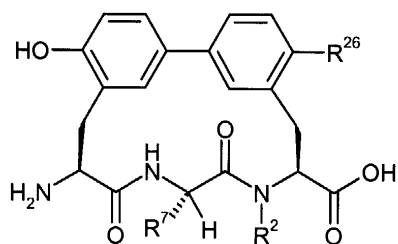
<670> 염의 유리 염기는, 예를 들어 염기를 첨가하면서 아세토니트릴-물 구배에 의한 역상 컬럼 상의 크로마토그래피에 의하여, 특히 RP18 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18(2) 컬럼 및 염기로서 디에틸아민을 사용하여 얻을 수 있다.

<671> 본 발명은 추가적으로 화합물의 염 또는 화합물의 염의 용매화물이 염기의 첨가로 크로마토그래피에 의하여 화

합물로 전환되는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

- <672> R^1 상의 히드록시기는 경우에 따라 화학식 III의 화합물과의 반응 도중 *tert*-부틸디메틸실릴기로 보호되고, 이기는 두번째 반응 단계에서 제거된다.
- <673> 화학식 III의 화합물의 라디칼 R^3 내의 반응성 관능기는 바람직하게는 산-불안정성 보호기 (예를 들어, *boc*)로 이미 보호되어 합성으로 도입된다. 화학식 I의 화합물을 얻는 반응이 일어난 후, 보호기는 탈보호 반응에 의하여 제거될 수 있다. 이는 보호기 화학의 표준 방법에 의하여 수행된다. 산성 조건 하에서 또는 가수소 분해에 의한 탈보호 반응이 바람직하다.
- <674> 방법 [A] 및 [B]의 첫번째 단계에서의 반응은 일반적으로 비활성 용매 내에서, 경우에 따라 염기의 존재 하에서, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 일어난다.
- <675> 이에 관하여 적합한 탈수제는 예를 들어, 카르보다이미드, 예컨대 *N,N'*-디에틸-, *N,N'*-디프로필-, *N,N'*-디이소프로필-, *N,N'*-디시클로헥실카르보다이미드, *N*-(3-디메틸아미노이소프로필)-*N'*-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (EDC), *N*-시클로헥실카르보다이미드-*N'*-프로필옥시메틸-폴리스티렌 (PS-카르보다이미드) 또는 카르보닐 화합물, 예컨대 카르보닐디이미다졸, 또는 1,2-옥사졸륨 화합물, 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨 3-술페이트 또는 2-*tert*-부틸-5-메틸이속사졸륨 퍼클로레이트, 또는 아실아미노 화합물, 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, 또는 프로판포스포산 무수물, 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 또는 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)-포스포릴 클로라이드 또는 벤조트리아졸릴옥시트리(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2H)-피리딘)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU) 또는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 또는 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 또는 그의 혼합물, 또는 염기와 그의 혼합물을 예로 들 수 있다.
- <676> 염기로서는, 예를 들어 알칼리 금속 카르보네이트, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 카르보네이트, 또는 나트륨 또는 칼륨 비카르보네이트, 또는 유기 염기, 예컨대 트리알킬아민, 예를 들어, 트리에틸아민, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피페리딘, 4-디메틸아미노피리딘 또는 디이소프로필에틸아민을 예로 들 수 있다.
- <677> 축합은 바람직하게는 염기, 특히 디이소프로필에틸아민의 존재 하에서 HATU에 의하여, 또는 염기, 특히 트리에틸아민의 존재 하에서 EDC 및 HOBt에 의하여 수행된다.
- <678> 비활성 용매의 예로는 할로탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 또는 니트로메탄, 디옥산, 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴이 있다. 마찬가지로 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 디메틸포름아미드가 특히 바람직하다.
- <679> 방법 [A] 및 [B]의 두번째 단계에서 산과의 반응은 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.
- <680> 이에 관하여 적합한 산은 디옥산 중 염화 수소, 아세트산 중 브롬화 수소 또는 메틸렌 클로라이드 중 트리플루오로아세트산이다.
- <681> 방법 [B]의 두번째 단계에서 가수소 분해는 일반적으로 활성 탄소 상에서 수소 및 팔라듐의 존재 하에 용매 내에서, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.
- <682> 용매의 예로는 물 및 빙초산의 혼합물 중 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올 또는 이소프로판올이 있으며, 에탄올, 물 및 빙초산의 혼합물이 바람직하다.
- <683> 화학식 III의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- <684> 화학식 II의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 V의 화합물을 염기의 존재 하에서 디(*tert*-부틸) 디카르보네이트와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 V



<685>

<686> 식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 상기와 같은 의미를 가짐.

<687> 반응은 일반적으로 용매 내에서, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.

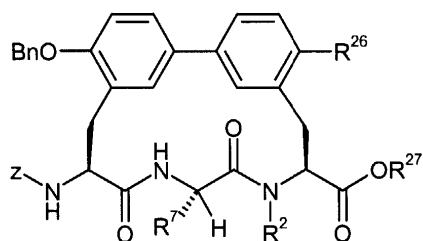
<688> 염기의 예로는 알칼리 금속 히드록시드, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 히드록시드, 또는 알칼리 금속 카르보네이트, 예컨대 세슘 카르보네이트, 나트륨 또는 칼륨 카르보네이트, 또는 기타 염기, 예컨대 DBU, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이 있으며, 나트륨 히드록시드 또는 나트륨 카르보네이트가 바람직하다.

<689> 용매의 예로는 할로탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 1,2-디클로로에탄, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 물이 있다.

<690> 반응은 바람직하게는 물 중 나트륨 히드록시드 또는 메탄올 중 나트륨 카르보네이트로 수행된다.

<691> 화학식 V의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 VI의 화합물을 방법 [B]의 두번째 단계에서 설명한 바와 같이 산 또는 가수소 분해에 의하여 반응시키고, 경우에 따라, 그 후 메틸 또는 에틸 에스테르를 가수 분해하기 위하여 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 VI



<692>

<693> 식 중, R^2 , R^7 및 R^{26} 은 상기와 같은 의미를 갖고,

<694> R^{27} 은 벤질, 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

<695> 가수 분해는 예를 들어 화학식 IV의 화합물을 얻기 위한 화학식 VI의 화합물의 반응에서 설명한 것과 같이 수행된다.

<696> 화학식 IV의 화합물은 공지되어 있거나 또는 화학식 VI의 화합물 중 벤질, 메틸 또는 에틸 에스테르를 가수 분해하여 제조할 수 있다.

<697> 반응은 일반적으로 용매 내에서 염기의 존재 하에서, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.

<698> 염기의 예로는 알칼리 금속 히드록시드, 예컨대 리튬, 나트륨 또는 칼륨 히드록시드가 있고, 리튬 히드록시드가 바람직하다.

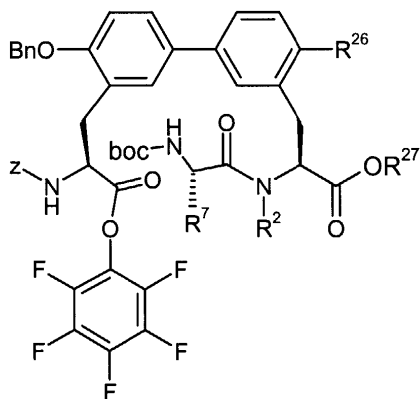
<699> 용매의 예로는 할로탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 또는 트리클로로메탄, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 또는 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 디메틸포름아미드이 있다. 마찬가지로 용매의 혼합물 또는 물과 용매의 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 테트라히드로푸란 또는 메탄올 및 물의 혼

합물이 특히 바람직하다.

<700>

화학식 VI의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 VII의 화합물을 방법 [A] 및 [B]의 두번째 단계에서 설명한 바와 같이, 첫번째 단계에서 산과 반응시키고, 두번째 단계에서 염기와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 VII



<701>

<702>

식 중, R^2 , R^7 , R^{26} 및 R^{27} 은 상기와 같은 의미를 갖는다.

<703>

두번째 단계에서 염기와 반응은 일반적으로 용매 내에서, 바람직하게는 0 °C 내지 40 °C 범위의 온도에서 대기압 하에서 수행된다.

<704>

염기의 예로는 알칼리 금속 히드록사이드, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 히드록사이드, 또는 알칼리 금속 카르보네이트, 예컨대 세슘 카르보네이트, 나트륨 또는 칼륨 카르보네이트, 또는 다른 염기, 예컨대 DBU, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이 있고, 트리에틸아민이 바람직하다.

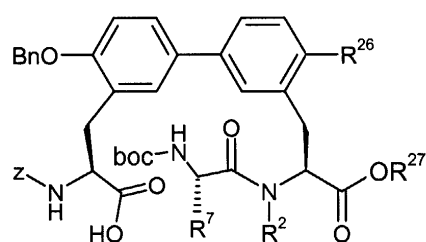
<705>

용매의 예로는, 할로탄화수소, 예컨대 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 또는 1,2-디클로로에탄, 또는 테트라히드로푸란, 또는 용매의 혼합물이 있고, 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란이 바람직하다.

<706>

화학식 VII의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 VIII의 화합물을 방법 [A] 및 [B]의 첫번째 단계에서 설명한 바와 같이 탈수제의 존재 하에서 펜타플루오로페놀과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 VIII



<707>

<708>

식 중, R^2 , R^7 , R^{26} 및 R^{27} 은 상기와 같은 의미를 갖는다.

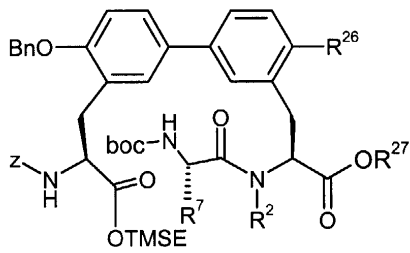
<709>

반응은 바람직하게는 디클로로메탄 중 EDC 및 DMAP로 -40 °C 내지 40 °C 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.

<710>

화학식 VIII의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 IX의 화합물을 플루오라이드, 특히 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 IX



<711>

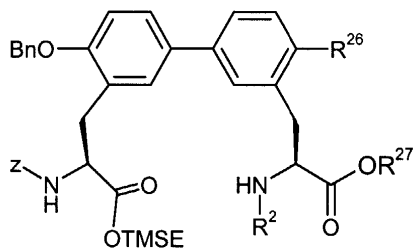
<712> 식 중, R^2 , R^7 , R^{26} 및 R^{27} 은 상기와 같은 의미를 갖는다.

<713> 반응은 일반적으로 용매 내에서, 바람직하게는 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 범위의 온도의 대기압 하에서 수행된다.

<714> 비활성 용매의 예로는 할로탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 또는 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 또는 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 또는 디메틸포름아미드가 있다. 마찬가지로 용매의 혼합물을 사용하는 것이 가능하다. 테트라히드로푸란 및 디메틸포름아미드가 바람직한 용매이다.

<715> 화학식 IX의 화합물은 공지되어 있거나 또는 하기 화학식 X의 화합물을 방법 [A] 및 [B]의 첫번째 단계에서 설명한 바와 같이 탈수제의 존재 하에서 하기 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

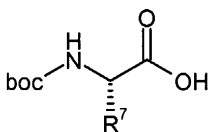
화학식 X



<716>

<717> 식 중, R^2 , R^{26} 및 R^{27} 은 상기와 같은 의미를 가지며,

화학식 XI



<718>

<719> 식 중, R^7 은 상기와 같은 의미를 가진다.

<720> 화학식 X의 화합물은 공지되어 있거나 또는 실시예 부분에서 설명한 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<721> 화학식 XI의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<722> 본 발명의 화합물은 예측할 수 없었던 중요한 범위의 약리학적 및 약력학적 효과를 나타낸다.

<723> 따라서 이들은 인간 및 동물의 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제로 사용하기에 적합하다.

<724> 본 발명의 화합물은 그의 약리학적 성질로 인하여, 감염성 질환, 특히 박테리아성 감염의 치료 및/또는 예방을 위하여 단독으로 또는 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 수 있다.

<725> 예를 들어, 하기의 병원 또는 하기의 병원의 혼합물에 의하여 야기된 국소성 및/또는 전신성 질환을 치료 및/또는 예방하는 것이 가능하다.

- <726> 그람양성 구균(cocci), 예를 들어, 포도상구균(staphylococci) (황색포도상구균(*Staph. aureus*), 표피포도상구균(*Staph. epidermidis*)) 및 연쇄구균(streptococci) (스트렙토코키 아갈락티아(*Strept. agalactiae*), 스트렙토코키 패칼리스(*Strept. faecalis*), 스트렙토코키 뉴모니아(*Strept. pneumoniae*), 스트렙토코키 피오게네스(*Strept. pyogenes*)); 그람음성 구균 (나이세리아 고노로에(*neisseria gonorrhoeae*)) 및 그람음성 간균(rod), 예컨대 엔테로박테리아세아(*enterobacteriaceae*), 예를 들어, 대장균(*Escherichia coli*), 해모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 시트로박터(*Citrobacter*) (시트로박터 프라운디(*Citrob. freundii*), 시트로박터 디베르니스(*Citrob. diversus*)), 살모넬라(*Salmonella*) 및 시겔라(*Shigella*); 또한 클렙시엘라스(*klebsiellas*) (클렙시엘라스 뉴모니아(*Klebs. pneumoniae*), 클렙시엘라스 옥시토시(*Klebs. oxytocy*)), 엔테로박터(*Enterobacter*) (엔테로박터 아에로게네스(*Ent. aerogenes*), 엔테로박터 아글로메란스(*Ent. agglomerans*)), 하프니아(*Hafnia*), 세라티아(*Serratia*) (세라티아 마르센스(*Serr. marcescens*)), 프로테우스(*Proteus*) (프로테우스 미라빌리스(*Pr. mirabilis*), 프로테우스 레트게리(*Pr. rettgeri*), 프로테우스 불가리스(*Pr. vulgaris*)), 프로비덴시아(*Providencia*), 예르시니아(*Yersinia*), 및 아시네토박터(*Acinetobacter*) 속. 항박테리아성 범위는 추가로 수도모나스(*Pseudomonas*) 속(수도모나스 아에루기노사(*Ps. aeruginosa*), 수도모나스 말토틸리아(*Ps. maltophilia*)) 및 제한적으로 혐기성 박테리아(*bacteria*), 예컨대 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 펩토코커스(*Peptococcus*) 속의 대표예, 펩토스트렙토코커스(*Peptostreptococcus*) 및 클로스트리듐(*Clostridium*) 속; 추가적으로 미코플라스마(*mycoplasmas*) (미코플라스마 뉴모니아(*M. pneumoniae*), 미코플라스마 호미니스(*M. hominis*), 미코플라스마 우레알리티쿰(*M. urealyticum*)) 및 미코박테리아(*mycobacteria*), 예를 들어, 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)를 포함한다.
- <727> 상기의 병원 목록은 단순히 예시를 위한 것이며, 어떠한 것에 의해서도 제한적으로 해석되는 것이 아니다. 언급한 병원 또는 혼합된 감염에 의해 야기되고, 본 발명의 국소적으로 도포가능한 제제에 의하여 예방, 호전 또는 치유될 수 있는 질환의 예로는 다음을 들 수 있다.
- <728> 인간에서의 감염성 질환, 예를 들어, 폐혈성 감염, 골 및 관절 감염, 피부 감염, 수술 후 창상 감염, 농양, 연조직염, 창상 감염, 감염된 화상, 화상 창상, 구강 영역 내의 감염, 치과 수술 후 감염, 폐혈성 관절염, 유선염, 편도염, 생식기 감염 및 안구 감염.
- <729> 인간 이외에도, 다른 종에서의 박테리아성 감염 또한 치료될 수 있다. 예로는 다음을 들 수 있다.
- <730> 돼지: 대장균성 설사, 장독소혈증, 폐혈증, 이질, 살모넬라증, 자궁근염-유선염-무유증 증후군, 유선염;
- <731> 반추동물 (소, 양, 염소): 설사, 폐혈증, 기관지폐렴, 살모넬라증, 파스튜렐라증, 미코플라스마증, 생식기 감염;
- <732> 말: 기관지폐렴, 관절염, 산후(*puerperal*) 및 산욕(*postpuerperal*) 감염, 살모넬라증;
- <733> 개 및 고양이: 기관지폐렴, 설사, 피부염, 이염, 요도 감염, 전립샘염;
- <734> 가금 (닭, 칠면조, 메추라기, 비둘기, 관상용 조류 등): 미코플라스마증, 대장균 감염, 만성 기도 질환, 살모넬라증, 파스튜렐라증, 앵무새병.
- <735> 마찬가지로 증식성 및 관상용 어류의 사육 및 관리에서 박테리아성 질환을 치료하는 것이 가능하며, 이 경우 항박테리아성 스펙트럼은 상기 언급한 병원 이외에도, 예를 들어, 파스튜렐라(*Pasteurella*), 브루셀라(*Brucella*), 캄필로박터(*Campylobacter*), 리스테리아(*Listeria*), 에리시펠로트리스(*Erysipelothris*), 코리네박테리아(*corynebacteria*), 보렐리아(*Borellia*), 트레포네마(*Treponema*), 노카르디아(*Nocardia*), 리케티시(*Rickettsie*), 예르시니아(*Yersinia*)와 같은 병원에 이른다.
- <736> 본 발명은 또한 질환, 바람직하게는 박테리아성 질환, 특히 박테리아성 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <737> 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급한 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <738> 본 발명은 또한 질환, 특히 상기 언급한 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <739> 본 발명은 또한 항박테리아성 유효량의 본 발명의 화합물을 사용하여 질환, 특히 상기 언급한 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

- <740> 본 발명의 화합물은 전신적 및/또는 국소적으로 작용할 수 있다. 이를 위하여, 이는 적합한 방식으로, 예를 들어, 경구, 비경구, 폐, 비강, 혀밑, 혀, 협측, 직장, 진피, 경피, 결막 또는 안구를 통하여, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- <741> 이러한 투여 경로에 대하여 본 발명의 화합물은 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- <742> 경구 투여에 적합한 것은, 공지 기술에 따라서 작용을 하고 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하며, 예를 들어, 정제 (비코팅, 또는 예를 들어, 위액에 저항성이거나 또는 지연 용해되거나 또는 불용성이고 본 발명의 화합물의 방출을 제어하는 코팅을 갖는 코팅된 정제), 구강 내에서 신속하게 분해되는 필름/웨이퍼 또는 정제, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액과 같은 결정질 및/또는 비결정질 및/또는 용해된 형태로 본 발명의 화합물을 함유하는 투여 형태이다.
- <743> 비경구 투여는 흡수 단계를 수반하지 않거나 (예를 들어, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수를 수반하여 (예를 들어, 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내) 수행될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는, 특히, 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 무균 분말의 형태로 주사 및 주입을 위한 제제이다.
- <744> 다른 투여 경로에 적합한 것은, 예를 들어, 흡입을 위한 제약 형태 (특히 분말 흡입기, 분무기), 점비제, 용액, 분무제; 정제, 혀, 혀밑 또는 협측 투여를 위한 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌제, 귀 또는 안구용 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치유 시스템 (예를 들어, 패취), 유액, 페이스트, 발포제, 살포제, 이식물 또는 스텐트이다.
- <745> 본 발명의 화합물은 언급한 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 비활성, 무독성, 제약상 적합한 부형제와 혼합하여 공지된 방식 자체로써 수행될 수 있다. 이러한 부형제는, 특히, 담체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 나트륨 도데실 황페이트, 폴리옥시소르비탄 올레에이트), 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어 알부민), 안정화제 (예를 들어, 아스코르브산과 같은 항산화제), 착색제 (예를 들어, 산화철과 같은 무기 안료) 및 감미제 및/또는 향교정제를 포함한다.
- <746> 본 발명은 추가로, 일반적으로 하나 이상의 비활성, 무독성, 제약상 적합한 부형제와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 및 상기 언급한 목적을 위한 그의 용도에 관한 것이다.
- <747> 유효한 결과를 얻기 위하여 일반적으로 24 시간 당 약 5 내지 250 mg/kg체중의 양을 투여하는 것이 비경구 투여에 유리하다는 것이 입증되었다. 경구 투여 상의 양은 24 시간 당 약 5 내지 100 mg/kg체중이다.
- <748> 그럼에도 불구하고, 경우에 따라서, 특히 체중, 투여 경로, 활성 성분에 대한 개체의 거동, 제제의 성질 및 투여가 수행되는 시간 또는 간격에 따라서 언급한 양에서 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 상기 언급한 최소량보다 더 적은 양이 충분할 수도 있고, 다른 경우에는 상기 언급한 최대량보다 더 많은 양을 투여해야 할 수도 있다. 더 많은 양이 투여되는 경우에는, 하루에 걸쳐서 이를 다수의 단일 투여량으로 나누는 것이 바람직할 수 있다.
- <749> 달리 언급되지 않는 한 하기의 시험 및 실시예의 데이터에서 퍼센트는 중량 퍼센트이고, 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비율, 희석 비율 및 농도 데이터는 각 경우에 부피를 기준으로 한다.

실시예

<750> A. 실시예

<751> 사용되는 약어:

- <752> abs. 무수
- <753> aq. 수성
- <754> Bn 벤질
- <755> boc tert-부톡시카르보닐
- <756> CDCl₃ 클로로포름

<757>	CH	시클로헥산
<758>	d	이중선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<759>	dd	이중 이중선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<760>	DCC	디시클로헥실카르보디이미드
<761>	DIC	디이소프로필카르보디이미드
<762>	DIEA	디이소프로필에틸아민 (휘니히(Huenig) 염기)
<763>	DMSO	디메틸 술폭시드
<764>	DMAP	4-N,N-디메틸아미노피리딘
<765>	DMF	디메틸포름아미드
<766>	EA	에틸 아세테이트 (아세트산 에틸 에스테르)
<767>	EDC	N'-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 x HCl
<768>	ESI	전자분무 이온화 (MS에서)
<769>	Ex.	실시예
<770>	Fmoc	9-플루오레닐메톡시카르보닐
<771>	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
<772>	HBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
<773>	HOBt	1-히드록시-3H-벤조트리아졸 x H ₂ O
<774>	h	시간
<775>	HPLC	고압, 고성능 액체 크로마토그래피
<776>	LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분석 결합법
<777>	m	다중선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<778>	min	분
<779>	MS	질량 분석법
<780>	NMR	핵자기 공명 분석법
<781>	MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
<782>	Pd/C	팔라듐/탄소
<783>	PFP	펜타플루오로페놀
<784>	q	사중선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<785>	R _f	전개율 (TLC에서)
<786>	RP	역상 (HPLC에서)
<787>	RT	실온
<788>	R _t	체류 시간 (HPLC에서)
<789>	s	단일선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<790>	sat	포화

<791>	t	삼중선 ($^1\text{H-NMR}$ 에서)
<792>	TBS	tert-부틸디메틸실릴
<793>	TFA	트리플루오로아세트산
<794>	THF	테트라히드로푸란
<795>	TLC	박층 크로마토그래피
<796>	TMSE	2-(트리메틸실릴)에틸
<797>	TPTU	2-(2-옥소-1(2H)-피리딜)-1,1,3,3,-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
<798>	Z	벤질옥시카르보닐

<799> **LC-MS 및 HPLC 방법:**

<800> **방법 1 (LC-MS):** 기기: HPLC 애질런트(Agilent) 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 콰트로(Micromass Quattro) LCZ; 컬럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) 2 μ 히드로-RP 머큐리 20 mm \times 4 mm; 용출제 A: 물 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0 분 90% A \rightarrow 2.5 분 30% A \rightarrow 3.0 분 5% A \rightarrow 4.5 분 5% A; 유속: 0.0 분 1 ml/분, 2.5 분, 3.0 분, 4.5 분 2 ml/분; 오븐: 50 $^{\circ}\text{C}$; UV 검출: 208 내지 400 nm.

<801> **방법 2 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: 워터스 얼라이언스(Waters Alliance) 2795; 컬럼: 페노메넥스 시너지 2 μ 히드로-RP 머큐리 20 x 4 mm; 용출제 A: 물 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0 분 90% A \rightarrow 2.5 분 30% A \rightarrow 3.0 분 5% A \rightarrow 4.5 분 5% A; 유속: 0.0 분 1 ml/분, 2.5 분, 3.0 분, 4.5 분 2 ml/분; 오븐: 50 $^{\circ}\text{C}$; UV 검출: 210 nm.

<802> **방법 3 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: HP 1100 시리즈; UV DAD; 컬럼: 페노메넥스 시너지 2 μ 히드로-RP 머큐리 20 mm \times 4 mm; 용출제 A: 물 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0 분 90% A \rightarrow 2.5 분 30% A \rightarrow 3.0 분 5% A \rightarrow 4.5 분 5% A; 유속: 0.0 분 1 ml/분, 2.5 분, 3.0 분, 4.5 분 2 ml/분; 오븐: 50 $^{\circ}\text{C}$; UV 검출: 210 nm.

<803> **방법 4 (LC-MS):** 기기: HPLC 애질런트 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 플랫폼(Platform) LCZ; 컬럼: 그롬-실(Grom-Sil) 120 ODS-4 HE, 50 mm \times 2.0 mm, 3 μm ; 용출제 A: 물 1 ℓ + 50% 포름산 1 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1 ℓ + 50% 포름산 1 ml; 구배: 0.0 분 100% A \rightarrow 0.2 분 100% A \rightarrow 2.9 분 30% A \rightarrow 3.1 분 10% A \rightarrow 4.5 분 10% A; 오븐: 55 $^{\circ}\text{C}$; 유속: 0.8 ml/분; UV 검출: 208 내지 400 nm.

<804> **방법 5 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: 워터스 얼라이언스 2795; 컬럼: 머크 크로몰리쓰 스피드(Merck Chromolith Speed)ROD RP-18e 50 \times 4.6 mm; 용출제 A: 물 + 50% 포름산/ ℓ 500 μl ; 용출제 B: 아세트니트릴 + 50% 포름산/ ℓ 500 μl ; 구배: 0.0 분 10% B \rightarrow 3.0 분 95% B \rightarrow 4.0 분 95% B; 오븐: 35 $^{\circ}\text{C}$; 유속: 0.0 분 1.0 ml/분 \rightarrow 3.0 분 3.0 ml/분 \rightarrow 4.0 분 3.0 ml/분; UV 검출: 210 nm.

<805> **방법 6 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: HP 1100 시리즈; UV DAD; 컬럼: 그롬-실 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μm ; 용출제 A: 물 + 50% 포름산/ ℓ 500 μl , 용출제 B: 아세트니트릴 + 50% 포름산/ ℓ 500 μl ; 구배: 0.0 분 0% B \rightarrow 2.9 분 70% B \rightarrow 3.1 분 90% B \rightarrow 4.5 분 90% B; 오븐: 50 $^{\circ}\text{C}$, 유속: 0.8 ml/분, UV 검출: 210 nm.

<806> **방법 7 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: 워터스 얼라이언스 2790; 컬럼: 그롬-실 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μm ; 용출제 A: 물 + 50% 포름산 500 μl ; 용출제 B: 아세트니트릴 + 50% 포름산/ ℓ 500 μl ; 구배: 0.0 분 5% B \rightarrow 2.0 분 40% B \rightarrow 4.5 분 90% B \rightarrow 5.5 분 90% B; 오븐: 45 $^{\circ}\text{C}$; 유속: 0.0 분 0.75 ml/분 \rightarrow 4.5 분 0.75 ml/분 5.5 분 \rightarrow 5.5 분 1.25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

<807> **방법 8 (LC-MS):** 기기: HPLC 애질런트 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 플랫폼 LCZ; 컬럼: 써모 하이퓨리티 아쿠아스타(Thermo HyPURITY Aquastar), 3 μ 50 mm \times 2.1 mm; 용출제 A: 물 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1 ℓ + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0 분 100% A \rightarrow 0.2 분 100% A \rightarrow 2.9 분 30% A \rightarrow 3.1 분 10% A \rightarrow 5.5 분 10% A; 오븐: 50 $^{\circ}\text{C}$; 유속: 0.8 ml/분; UV 검출: 210 nm.

<808> **방법 9 (LC-MS):** MS 기기 종류: 마이크로매스 ZQ; HPLC 기기 종류: 워터스 얼라이언스 2790; 컬럼: 그롬-실

120 ODS-4 HE 50 × 2 mm, 3.0 μm; 용출제 B: 아세트니트릴 + 0.05% 포름산, 용출제 A: 물 + 0.05% 포름산; 구배: 0.0 분 70% B → 4.5 분 90% B → 5.5 분 90% B; 오븐: 45 °C; 유속: 0.0 분 0.75 ml/분 → 4.5 분 0.75 ml/분 → 5.5 분 1.25 ml/분; UV 검출: 210 nm.

<809> **방법 10 (LC-MS):** 기기: HPLC 애질런트 시리즈 1100이 장착된 마이크로매스 플랫폼 LCZ; 컬럼: 써모 하이퍼실 골드(Hypersil GOLD)-3μ 20 x 4 mm; 용출제 A: 물 1ℓ + 50% 포름산 0.5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴 1ℓ + 50% 포름산 0.5 ml; 구배: 0.0 분 100% A → 0.2 분 100% A → 2.9 분 30% A → 3.1 분 10% A → 5.5 분 10% A; 오븐: 50 °C; 유속: 0.8 ml/분; UV 검출: 210 nm.

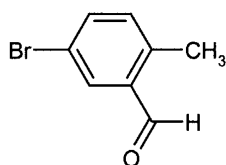
<810> **방법 11 (HPLC):** 기기: DAD 검출기가 장착된 HP 1100; 컬럼: 크로마실(Kromasil) RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μm; 용출제 A: 물 중 HClO₄/ℓ 5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴; 구배: 0 분 2% B, 0.5 분 2% B, 4.5 분 90% B, 6.5 분 90% B; 유속: 0.75 ml/분; 오븐: 30 °C; UV 검출: 210 nm.

<811> **방법 12 (HPLC):** 기기: DAD 검출기가 장착된 HP 1100; 컬럼: 크로마실 RP-18, 60 mm × 2 mm, 3.5 μm; 용출제 A: 물 중 HClO₄/ℓ 5 ml, 용출제 B: 아세트니트릴; 구배: 0 분 2% B, 0.5 분 2% B, 4.5 분 90% B, 15 분 90% B; 유속: 0.75 ml/분; 오븐: 30 °C; UV 검출: 210 nm.

<812> **출발 화합물**

<813> **실시예 1A**

<814> 5-브로모-2-메틸벤즈알데히드



<815>

<816> 알루미늄 트리클로라이드 77.7 g (583 mmol)를 디클로로메탄 200 ml 중에 현탁시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 2-메틸벤즈알데히드 40.0 g (333 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 그 다음, 브롬 53.2 g (333 mmol)을 0 °C에서 6시간에 걸쳐 가하고, 혼합물을 실온에 이르도록 한 다음, 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙냉수 500 ml에 가하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 수회 추출하였다. 합한 유기상을 2N 염산, 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염화나트륨 포화수용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 다음, 시클로헥산으로부터 결정화시켰다. 침전된 생성물을 여과하여 수합하였다.

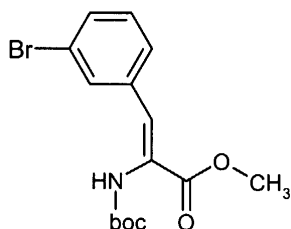
<817> 수율: 3.2 g (이론치의 5%)

<818> LC-MS (방법 7): R_t = 3.26 분

<819> MS (EI): m/z = 199 (M+H)⁺

<820> **실시예 2A**

<821> 메틸 (2Z)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아크릴레이트



<822>

<823> N,N,N,N-테트라메틸구아니딘 7.48 ml (59.5 mmol)을 -70 °C로 냉각시킨, 무수 테트라히드로푸란 200 ml 중 3-브로모벤즈알데히드 10 g (54.1 mmol) 및 메틸 [(tert-부톡시카르보닐)아미노](디메톡시포스포릴)아세테이트

17.7 g (59.5 mmol)의 용액에 가하였다. -70 °C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 물 500 ml 및 에틸 아세테이트 500 ml를 혼합물에 가하였다. 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (이동상: 시클로헥산:에틸 아세테이트 4:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<824> 수율: 정량

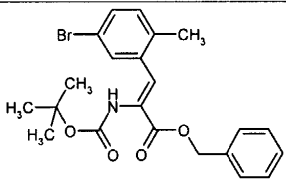
<825> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.61$ 분

<826> MS (EI): $m/z = 356$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 7.15 (br.s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.82 (br.s, 1H).

<827>

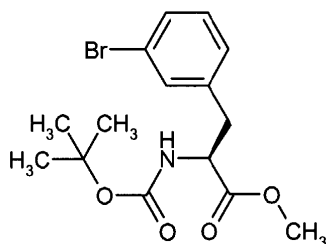
<828> 실시예 3A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
3A		2A Ex. 1A 및 벤질 [(tert-부톡시카르보닐)-아미노](디메톡시-포스포릴)아세테이트로부터	LC-MS (방법 4): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 446$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.21 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21-7.46 (m, 7H), 7.10 (d, 1H).

<829>

<830> 실시예 4A

<831> 메틸 3-브로모-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트



<832>

<833> 메틸-(2Z)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]아크릴레이트 (실시예 2A) 10 g (28.1 mmol)을 에탄올 150 ml 및 디옥산 100 ml의 혼합물에 용해시켰다. 아르곤 분위기 하에, 수소첨가반응 촉매 [(+)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디에틸포스포라노)벤젠(시클로옥타디엔)로듐(I) 트리플루오로메탄술포네이트] 100 mg (0.14 mmol)을 가하고, 아르곤을 30 분 동안 통과시켰다. 그 다음, 5일 동안 3 bar의 수소 압력 하에 수소 첨가 반응을 수행하였다. 혼합물을 실리카 겔을 통해 여과시키고, 에탄올로 조심스럽게 후세척을 수행하였다. 여액을 진공 상태에서 농축시키고, 조 생성물을 고진공하에 농축시켰다.

<834> 수율: 9.2 g (이론치의 89%)

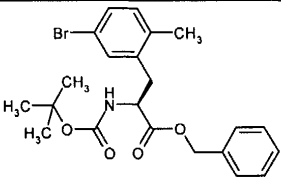
<835> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.63$ 분

<836> MS (EI): $m/z = 358$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.74 (m_c, 1H), 3.03 (m_c, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.70 (m_c, 1H), 7.20-7.5 (m, 5H).

<837>

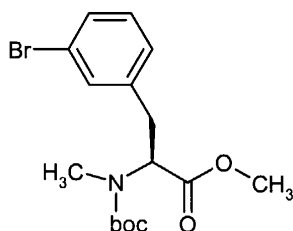
<838> 실시예 5A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
5A		4A Ex. 3A로부터	LC-MS (방법 6): $R_t = 3.81$ min. MS (EI): $m/z = 448$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.83-3.15 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.00 (br. s, 1H), 5.09 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14-7.48 (m, 7H).

<839>

<840> **실시예 6A**

<841> 메틸 3-브로모-N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸-L-페닐알라니네이트



<842>

<843> 요오드메탄 49.8 g (350.86 mmol) 및 수소화나트륨 2.28 g (57.01 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 220 ml 중 메틸 3-브로모-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-페닐-알라니네이트(실시예 4A) 16.5 g (43.86 mmol) 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 1000 ml 및 에틸 아세테이트 1000 ml를 혼합물에 가하였다. 유기상을 연속적으로 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (이동상: 시클로헥산:에틸 아세테이트 3:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<844> 수율: 정량

<845> HPLC (방법 11): $R_t = 5.1$ 분

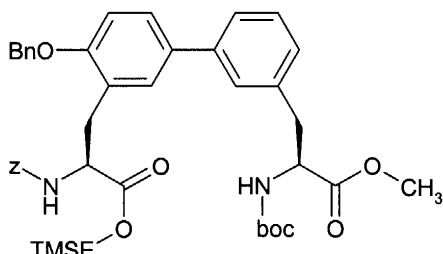
<846> MS (DCI(NH₃)): $m/z = 390$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (d, 9H), 2.23 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.70 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H).

<847>

<848> **실시예 7A**

<849> 메틸 (2S)-3-(4'-(벤질옥시)-3'-((2S)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-옥소-3-[2-(트리메틸실릴)에톡시]프로필}비페닐-3-일)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로판오에이트



<850>

<851> 1-메틸-2-피롤리돈 80 ml 및 물 4 ml 중 메틸 3-브로모-N-(tert-부톡시카르보닐)-N-메틸-L-페닐-알라니네이트(실시예 4A) 6.0 g (16.8 mmol) 및 2-(트리메틸실릴)에틸-2-(벤질옥시)-N-[(벤질옥시)카르보닐]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-L-페닐알라니네이트(WO 03/106480호의 실시예 84A) 11.7 g (18.4 mmol)의 용액을 비활성화하고, 아르곤으로 포화시켰다. 그 다음, 비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 클로라이드

(PdCl₂(dppf)) 1.37 g (1.67 mmol) 및 탄산세슘 11 g (34 mmol)을 가하였다. 아르곤을 반응 혼합물 상으로 서서히 통과시키고, 이를 50 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄 중에서 취하고 물로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산:에틸 아세테이트 15:1 → 7:1)로 정제하였다.

수율: 6.82 g (이론치의 52%).

LC-MS (방법 1): R_t = 3.41 분

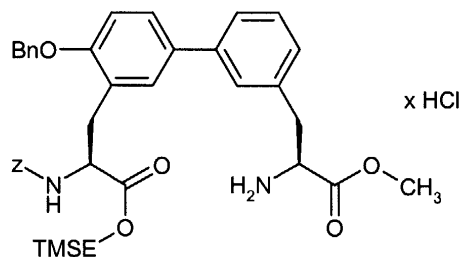
MS (EI): m/z = 783 (M+H)⁺.

하기 표에 열거한 실시예 8A 및 9A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
8A		7A WO03/106480로부터의 Ex. 4A 및 Ex. 84A로부터	HPLC (방법 12): R _t = 6.62 min. MS (ES): m/z = 819 (M+Na) ⁺
9A		7A WO03/106480로부터의 Ex. 5A 및 Ex. 84A로부터	LC-MS (방법 9): R _t = 4.01 min. MS (ES): m/z = 873 (M+H) ⁺

실시예 10A

메틸 (2S)-2-아미노-3-(4'-(벤질옥시)-3'-{(2S)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-옥소-3-[2-(트리메틸실릴)에톡시]프로필}비페닐-3-일)프로파노에이트 히드로클로라이드



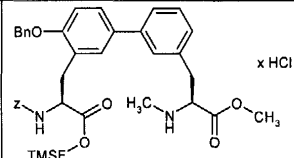
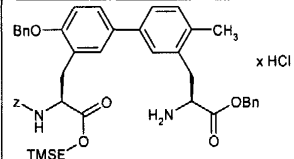
4M 염화수소-디옥산 용액 54 ml를 0 °C로 냉각시킨, 무수디옥산 10 ml 중 실시예 7A의 화합물 4.0 g (3.6 mmol) 용액에 가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 상태에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 수회 공증발(coevaporate)시키고, 고진공하에 일정한 중량으로 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

수율: 정량

LC-MS (방법 2): R_t = 2.24 분

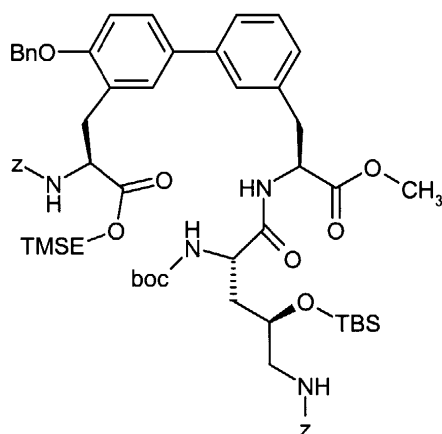
MS (EI): m/z = 683 (M-HCl+H)⁺.

하기 표에 열거한 실시예 11A 및 12A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
11A		10A Ex. 8A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
12A		10A Ex. 9A로부터	LC-MS (방법 6): $R_t = 3.10$ min. MS (ES): $m/z = 773$ ($M-HCl+H$) ⁺

실시예 13A

2-(트리메틸실릴)에틸 (2S)-3-(4-(벤질옥시)-3'-((2S)-2-(((2S,4R)-5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]펜타노일)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)비페닐-3-일)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노}프로파노에이트



0 °C (욕 온도)에서, HATU 1.26 g (3.32 mmol) 및 휘니히 염기 1.1 ml (6.2 mmol)를 무수 DMF 20 ml 중 실시예 10A의 화합물 1.91 g (2.66 mmol) 및 (2S,4R)-5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]펜탄산 (W003/106480호의 실시예 14A) 1.45 g (2.92 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반한 다음 추가로 휘니히 염기 0.55 ml (1.1 mmol)를 가하고 온도를 실온에 이르도록 하였다. 밤새 반응시킨 후, 전체를 진공 상태에서 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기상을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 5:1 → 3:1)로 정제하였다.

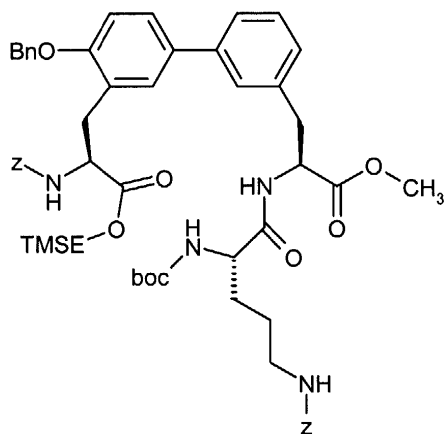
수율: 1.89 g (이론치의 61%)

LC-MS (방법 3): $R_t = 3.66$ 분

MS (EI): $m/z = 1161$ ($M+H$)⁺

실시예 14A

2-(트리메틸실릴)에틸-(2S)-3-{4-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-((2S)-5-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜타노일)아미노]-3-메톡시-3-옥소프로필}비페닐-3-일)-2-((벤질옥시)카르보닐)아미노}프로파노에이트



<875>

<876>

0 °C (육 온도)에서, HATU 1.03 g (2.7 mmol) 및 휘니히 염기 1.1 ml (6.1 mmol)를 무수 DMF 28 ml 중 실시예 10A의 화합물 1.55 g (2.16 mmol) 및 N⁵-[(벤질옥시)카르보닐]-N²-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 0.95 g (2.59 mmol)을 가하였다. 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반한 다음 추가로 휘니히 염기 0.3 ml (1.5 mmol)를 가하고, 온도를 실온에 이르도록 하였다. 밤새 반응시킨 후, 전체를 진공 상태에서 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기상을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 30:1 → 5:1)로 정제하였다.

<877>

수율: 1.67 g (이론치의 75%)

<878>

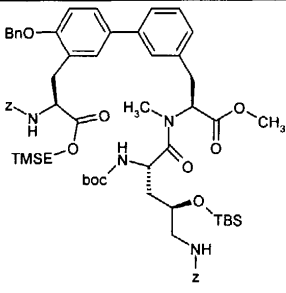
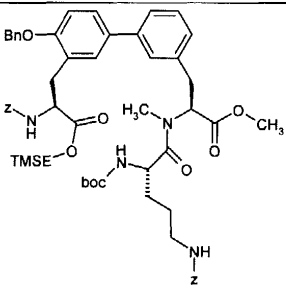
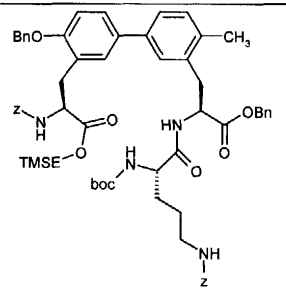
LC-MS (방법 1): R_t = 3.40 분

<879>

MS (EI): m/z = 1031 (M+H)⁺

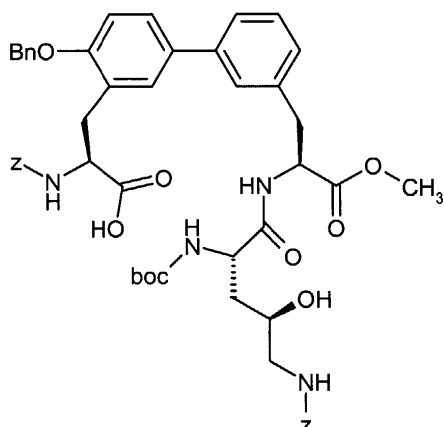
<880>

하기 표에 열거한 실시예 15A 내지 17A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
15A		13A WO03/106480 로부터의 Ex. 11A 및 Ex. 14A 로부터	LC-MS (방법 5): $R_t = 3.47$ min. MS (ES): $m/z = 1175$ (M+H) ⁺
16A		14A Ex. 11A 및 N^6 -[(벤질-옥시) 카르보 닐]- N^2 -(tert-부 톡시-카르보 닐)-L-오르니틴 로부터	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.52$ min. MS (ES): $m/z = 1045$ (M+H) ⁺
17A		14A Ex. 12A 및 N^6 -[(벤질-옥시) 카르보 닐]- N^2 -(tert-부 톡시-카르보 닐)-L-오르니틴 으로부터	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.54$ min. MS (ES): $m/z = 1121$ (M+H) ⁺

실시예 18A

(2S)-3-{4-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-({(2S,4R)-5-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-히드록시펜타노일)아미노}-3-메톡시-3-옥소프로필]-비페닐-3-일}-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로판산



THF 중 1N 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 용액 4.88 ml (4.88 mmol)를 무수 DMF 10 ml 중 실시예 13A의 화합물 1.89 g (1.63 mmol) 용액에 교반하면서 가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 냉수 및 약간의 5.0 N 염산을 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 즉시 추출하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시키고 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

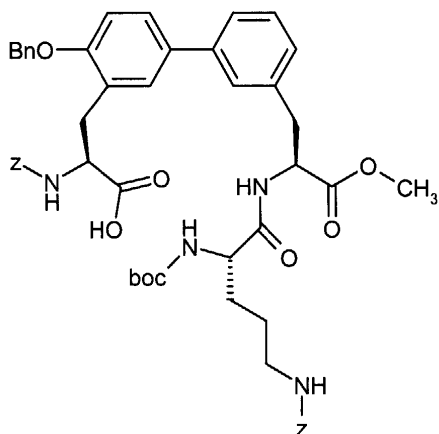
<886> 수율: 정량

<887> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.90$ 분

<888> MS (EI): $m/z = 947$ (M+H)⁺

<889> **실시예 19A**

<890> (2S)-3-{4-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-({(2S)-5-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(tert-부톡시-카르보닐)아미노]펜타노일)아미노]-3-메톡시-3-옥소프로필]비페닐-3-일}-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로판산



<891>

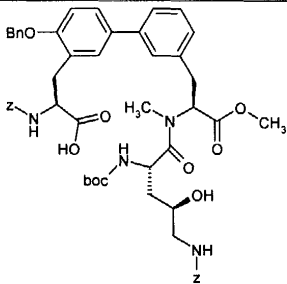
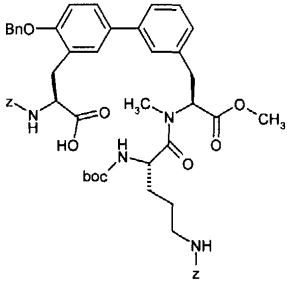
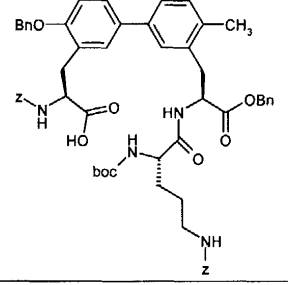
<892> THF 중 1N 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 용액 3.58 ml를 무수 DMF 35 ml 중 실시예 14A의 화합물 2.38 g (1.79 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 냉수 및 약간의 0.5 N 염산을 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 즉시 추출하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시키고 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<893> 수율: 정량

<894> LC-MS (방법 2): $R_t = 2.88$ 분

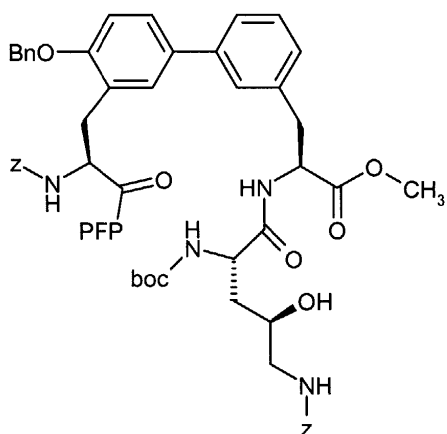
<895> MS (EI): $m/z = 931$ (M+H)⁺.

<896> 하기 표에 열거한 실시예 20A 내지 22A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
20A		18A Ex. 15A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
21A		19A Ex. 16A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
22A		19A Ex. 17A로부터	LC-MS (방법 6): $R_t = 3.90 \text{ min}$ MS (ES): $m/z = 1021 (M+H)^+$

실시예 23A

펜타플루오로페닐 (2S)-3-{4-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-({(2S,4R)-5-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-[(tert-부톡시카르보닐]아미노)-4-히드록시펜타노일}아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필]비페닐-3-일}-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로파노에이트



무수 디클로로메탄 50 ml 중 실시예 18A의 화합물 1.54 g (1.63 mmol)의 용액을 교반하며 -20 °C로 냉각시키고, 펜타플루오로페닐 1.2 g (6.52 mmol), DMAP 0.02 g (0.16 mmol) 및 EDC 0.48 g (2.12 mmol)을 가하였다. 온도를 서서히 실온에 이르도록 하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 상태에서 농축시키고, 조 생성물을 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

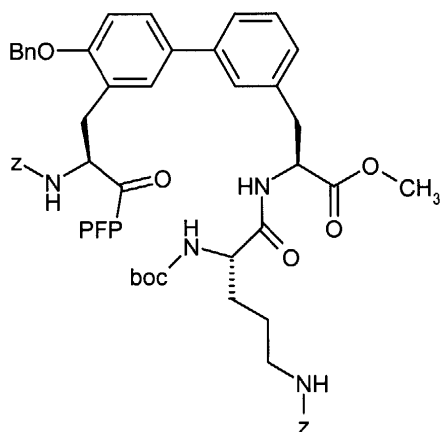
<902> 수율: 1.8 g (이론치의 99%)

<903> LC-MS (방법 2): $R_t = 3.14$ 분

<904> MS (EI): $m/z = 1113$ (M+H)⁺

<905> **실시예 24A**

<906> 펜타플루오로-페닐 (2S)-3-{4-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-({(2S)-5-[(벤질옥시)카르보닐]-아미노}-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜타노일)아미노]-3-메톡시-3-옥소프로필]비페닐-3-일}-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로파노에이트



<907>

<908> 무수 디클로로메탄 70 ml 중 실시예 19A의 화합물 1.67 g (1.79 mmol)의 용액을 -20 °C로 냉각시키고, 펜타플루오로페닐 1.65 g (8.95 mmol), DMAP 0.025 g (0.18 mmol) 및 EDC 0.53 g (2.33 mmol)을 가하였다. 온도를 서서히 실온에 이르도록 하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 상태에서 농축시키고, 조 생성물을 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<909> 수율: 정량

<910> LC-MS (방법 3): $R_t = 3.47$ 분

<911> MS (EI): $m/z = 1097$ (M+H)⁺

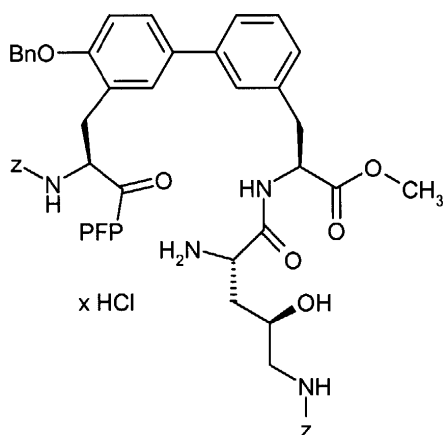
<912> 하기 표에 열거한 실시예 25A 내지 27A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
25A		23A Ex. 20A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
26A		24A Ex. 21A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
27A		24A Ex. 22A로부터	LC-MS (방법 5): $R_t = 3.32$ min MS (ES): $m/z = 1187$ ($M+H$) ⁺

실시예 28A

메틸

(2S)-2-(((2S,4R)-2-아미노-5-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4-히드록시펜타노일)아미노)-3-(4'-(벤질옥시)-3'-((2S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-옥소-3-(펜타플루오로페녹시)프로필)비페닐-3-일)프로파노에이트 히드로클로라이드



4N 염화수소-디옥산 용액 20 ml를 디옥산 10 ml 중 실시예 23A의 화합물 1.81 g (1.63 mmol) 용액에 0 °C에서 교반하면서 가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 온도를 실온에 이르도록 하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 전체를 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 고진공하에 일정 중량으로 건조시킨 후 생성

물을 수득하였다.

<918>

수율: 정량

<919>

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.62$ 분

<920>

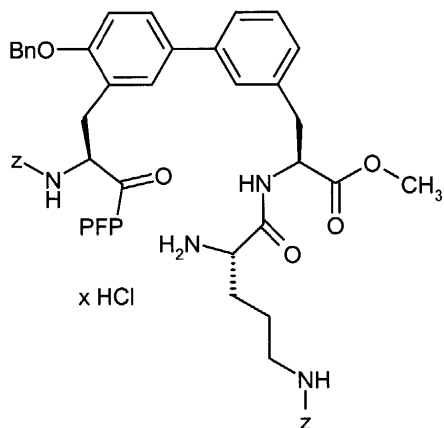
MS (EI): $m/z = 1013$ ($M-HCl+H$)⁺

<921>

실시예 29A

<922>

메틸 (2S)-2-[(2S)-2-아미노-5-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노}펜타노일]아미노]-3-{4'-(벤질옥시)-3'-[(2S)-2-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3-옥소-3-(펜타플루오로페녹시)-프로필]비페닐-3-일}프로파노에이트 히드로클로라이드



<923>

<924>

4N 염화수소-디옥산 용액 60 ml를 디옥산 20 ml 중 실시예 24A의 화합물 1.96 g (1.79 mmol) 용액에 0 ℃에서 교반하면서 가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 60분 동안 교반하고, 온도를 실온에 이르도록 하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 전체를 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 고진공하에 일정 중량으로 건조시킨 후 생성물을 수득하였다.

<925>

수율: 정량

<926>

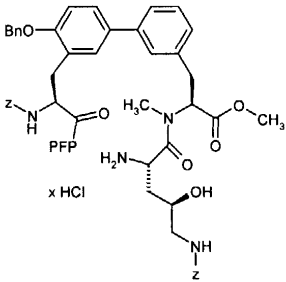
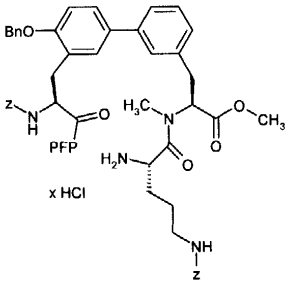
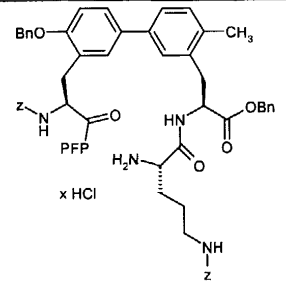
LC-MS (방법 1): $R_t = 2.73$ 분

<927>

MS (EI): $m/z = 997$ ($M-HCl+H$)⁺

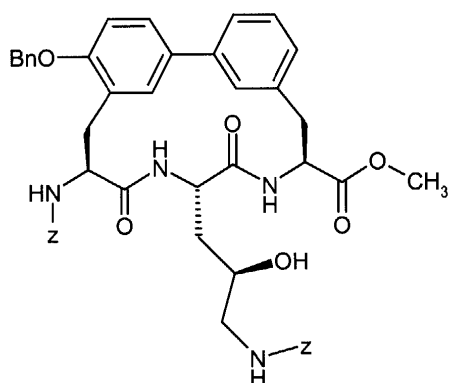
<928>

하기 표에 열거한 실시예 30A 내지 32A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
30A		28A Ex. 25A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
31A		29A Ex. 26A로부터	조질 생성물을 추가 정제 없이 반응시켰음
32A		29A Ex. 27A로부터	LC-MS (방법 5): $R_t = 3.32$ min MS (ES): $m/z = 1087$ ($M-HCl+H$) ⁺

실시예 33A

메틸 (8S, 11S, 14S)-17-(벤질옥시)-14-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-11-((2R)-3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-2-히드록시프로필)-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리클로로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복실레이트



디클로로메탄 150 ml 중 트리에틸아민 4.5 ml (32.6 mmol) 용액을 격렬하게 교반하면서 무수 디클로로메탄 600 ml 중 실시예 28A의 화합물 1.71 g (1.63 mmol) 용액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가로 밤새 교반한 다음, 전체를 진공 상태에서 농축시켰다 (욕 온도: 약 40 °C). 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하고, 잔류 고체를 여과하여 수합하고 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

수율: 0.611 g (이론치의 45%)

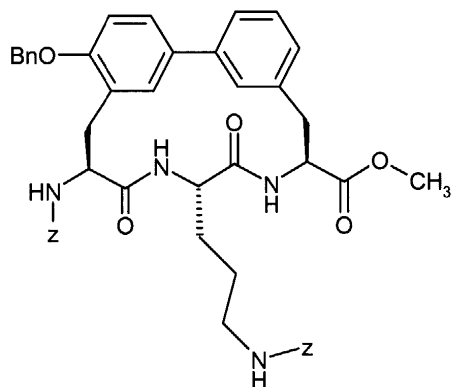
<935> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.92$ 분

<936> MS (EI): $m/z = 829$ ($M+H$)⁺

<937> **실시예 34A**

<938> 메틸

(8S, 11S, 14S)-17-(벤질옥시)-14-[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-11-(3-[[(벤질옥시)카르보닐]아미노}프로필)-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1.^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복실레이트



<939>

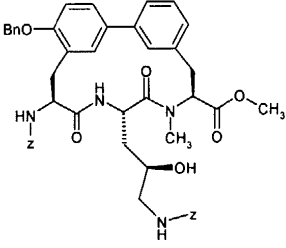
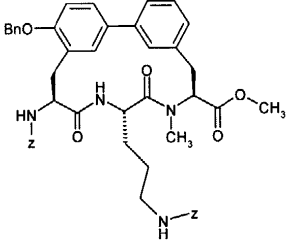
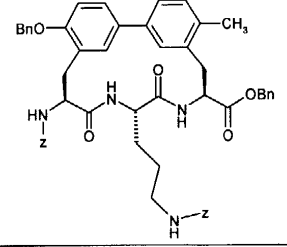
<940> 클로로포름 150 ml 중 트리에틸아민 5 ml (35.8 mmol) 용액을 격렬하게 교반하면서 무수 클로로포름 600 ml 중 실시예 29A의 화합물 1.85 g (1.79 mmol) 용액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가로 밤새 교반한 다음, 전체를 진공 상태에서 농축시켰다 (욕 온도: 약 40 °C). 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하고, 잔류 고체를 여과하여 수합하고 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<941> 수율: 1.21 g (이론치의 83%)

<942> LC-MS (방법 1): $R_t = 3.0$ 분

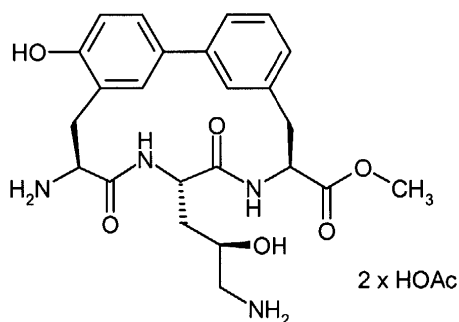
<943> MS (EI): $m/z = 813$ ($M+H$)⁺

<944> 하기 표에 열거한 실시예 35A 내지 37A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
35A		33A Ex. 30A로부터	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.83$ min MS (EI): $m/z = 843$ ($M+H$) ⁺
36A		34A Ex. 31A로부터	LC-MS (방법 3): $R_t = 3.23$ min MS (EI): $m/z = 827$ ($M+H$) ⁺
37A		34A Ex. 32A로부터	LC-MS (방법 1): $R_t = 3.23$ min MS (EI): $m/z = 903$ ($M+H$) ⁺

실시예 38A

메틸 (8S, 11S, 14S)-14-아미노-11-[(2R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헵타이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복실레이트 디히드로아세테이트



실시예 33A의 화합물 0.50 g (0.61 mmol)을 아세트산/물/에탄올 (4:1:1) 혼합물 60 ml에 가하였다. 활성화 탄소 상 팔라듐(10%) 100 mg을 가하고, 혼합물을 대기압 하에 실온에서 36시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 예비세척된 규조토 (kieselguhr)를 통해 여과하고, 에탄올로 세척한 후, 여액을 진공하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

수율: 정량

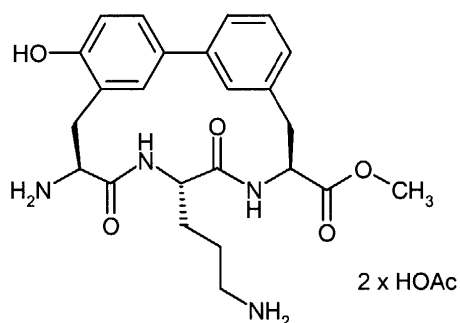
LC-MS (방법 2): $R_t = 0.88$ 분

MS (EI): $m/z = 471$ ($M-2HOAc+H$)⁺.

실시예 39A

메틸 (8S, 11S, 14S)-14-아미노-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로

[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실레이트 디히드로아세트레이트



<955>

<956>

실시에 34A의 화합물 1.19 g (1.46 mmol)을 아세트산/물/에탄올 (4:1:1) 혼합물 440 ml에 가하였다. 활성화 탄소 상 팔라듐(10%) 200 mg을 가하고, 혼합물을 대기압 하에 실온에서 36시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 예비세척된 규조토를 통해 여과하고, 에탄올로 세척한 후, 여액을 진공하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<957>

수율: 정량

<958>

LC-MS (방법 8): $R_t = 2.33$ 분

<959>

MS (EI): $m/z = 455$ ($M-2HOAc+H$)⁺.

<960>

하기 표에 열거한 실시예 40A 내지 42A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
40A		38A Ex. 35A로부터	LC-MS (방법 3): $R_t = 1.22$ min MS (EI): $m/z = 485$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .
41A		39A Ex. 36A로부터	LC-MS (방법 10): $R_t = 2.33$ min MS (EI): $m/z = 469$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .
42A		39A Ex. 37A로부터	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.96$ min MS (EI): $m/z = 455$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .

<961>

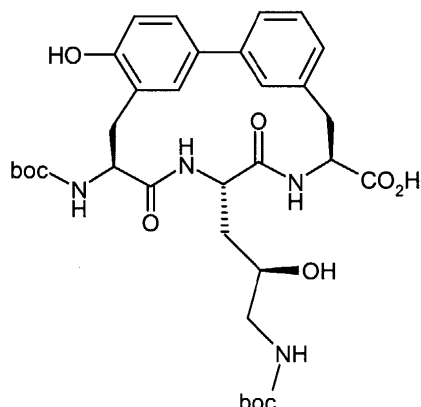
<962>

실시예 43A

<963>

(8S, 11S, 14S)-14-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-11-[(2R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시프로

필}-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산



<964>

<965>

1 N 수산화나트륨 용액 1.3 ml을 물 1 ml 중 실시예 38A의 화합물 150 mg (0.26 mmol) 용액에 가하였다. 메탄올 0.5 ml 중 디-tert-부틸 디카보네이트 170 mg (0.78 mmol) 용액을 실온에서 교반하면서 가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 15 ml에 가하고, 혼합물의 pH를 0.1 N 염산을 사용하여 3으로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 흔들며 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 잔류 고체를 크로마토그래피 (세파덱스 (Sephadex) LH20, 이동상: 메탄올/아세트산 (0.25%))로 정제하였다.

<966>

수율: 137 mg (이론치의 81%)

<967>

LC-MS (방법 1): R_t = 1.94 분

<968>

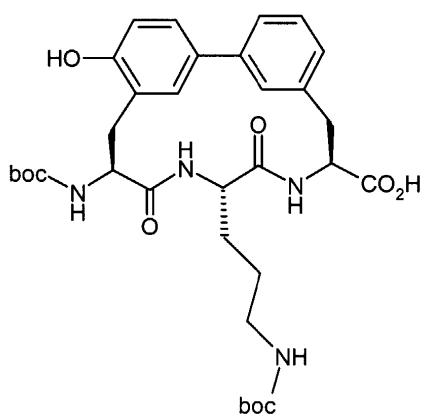
MS (EI): m/z = 657 (M+H)⁺

<969>

실시예 44A

<970>

(8S,11S,14S)-14-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산



<971>

<972>

1 N 수산화나트륨 용액 7.3 ml을 물 5 ml 중 실시예 39A의 화합물 0.85 g (1.45 mmol) 용액에 가하였다. 메탄올 2 ml 중 디-tert-부틸 디카보네이트 0.95 g (4.36 mmol) 용액을 실온에서 교반하면서 가하고, 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 25 ml에 가하고, 혼합물의 pH를 0.1 N 염산을 사용하여 3으로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 흔들며 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 일정 중량으로 정제하였다.

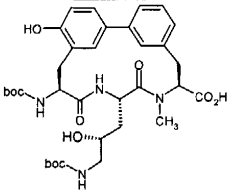
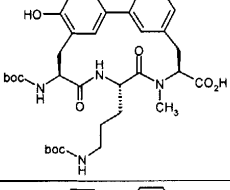
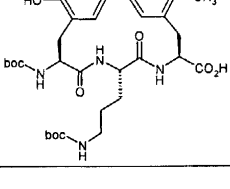
<973>

수율: 0.75 g (이론치의 81%)

<974> LC-MS (방법 1): $R_t = 2.20$ 분

<975> MS (EI): $m/z = 641$ ($M+H$)⁺

<976> 하기 표에 열거한 실시예 45A 내지 47A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

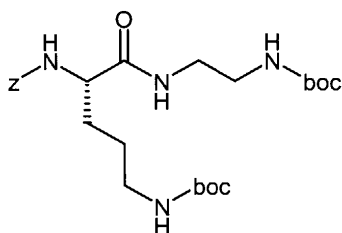
실시예 번호	구조	동일한 제조방법의 실시예 번호	분석 데이터
45A		43A Ex. 40A로부터	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.96$ min MS (EI): $m/z = 671$ ($M+H$) ⁺
46A		44A Ex. 41A로부터	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.08$ min MS (EI): $m/z = 655$ ($M+H$) ⁺
47A		44A Ex. 42A로부터	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.06$ min MS (EI): $m/z = 655$ ($M+H$) ⁺

<977>

<978> **실시예 48A**

<979> 벤질

{{(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-[(2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸)아미노]카르보닐}부틸}카르바메이트



<980>

<981> 아르곤 하에, N^2 -[(벤질옥시)카르보닐]- N^5 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 300 mg (0.82 mmol) 및 tert-부틸-(2-아미노에틸)카르바메이트 171 mg (1.06 mmol)을 디메틸포름아미드 6 ml에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 204 mg (1.06 mmol) 및 HOBt 33 mg (0.25 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

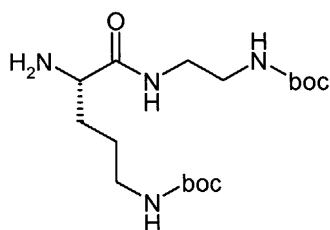
<982> 수율: 392 mg (이론치의 94%)

<983> LC-MS (방법 2): $R_t = 2.36$ 분

<984> MS (ESI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

<985> **실시예 49A**

<986> N^5 -(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-오르니틴아미드



<987>

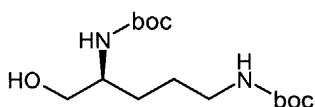
<988> 에탄올 50 ml 중 벤질 {(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-[(2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸)아미노]카르보닐}부틸}카르바메이트(실시예 48A) 390 mg (0.77 mmol) 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐(10%) 40 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 4시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축하여 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<989> 수율: 263 mg (이론치의 91%)

<990> MS (ESI): m/z = 375 (M+H)⁺; 397 (M+Na)⁺.

<991> **실시예 50A**

<992> tert-부틸[(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(히드록시메틸)부틸]카르바메이트



<993>

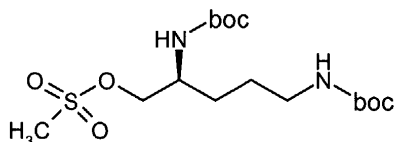
<994> 4-메틸모르폴린 91 mg (0.90 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 98 mg (0.90 mmol)을 테트라히드로푸란 10 ml 중 N^2, N^5 -비스(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 300 mg (0.90 mmol) 용액에 -10 °C에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상기 온도에서, 테트라히드로푸란 중 수소화 리튬 알루미늄의 1 M 용액 1.81 ml (1.81 mmol)을 서서히 적가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고, 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 병육에서 냉각시키면서, 물 0.1 ml 및 4.5 % 수산화나트륨 0.15 ml를 조심스럽게 가하고, 혼합물을 추가로 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 다시 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<995> 수율: 239 mg (이론치의 83%)

<996> MS (ESI): m/z = 319 (M+H)⁺; 341 (M+Na)⁺.

<997> **실시예 51A**

<998> (2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸 메탄술포네이트



<999>

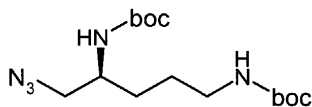
<1000> 메탄술포닐 클로라이드 103 mg (0.90 mmol) 및 트리에틸아민 0.21 ml (1.5 mmol)를 디클로로메탄 20 ml 중 tert-부틸 [(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-(히드록시메틸)부틸]카르바메이트(실시예 50A) 240 mg (0.75 mmol) 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 0.1 N 염산으로 2회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1001> 수율: 218 mg (이론치의 73%)

<1002> MS (ESI): $m/z = 419$ ($M+Na$)⁺.

<1003> **실시예 52A**

<1004> tert-부틸-((4S)-5-아지도-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)카르바메이트



<1005>

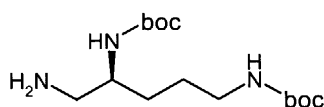
<1006> 아지드화나트륨 36 mg (0.55 mmol)을 디메틸포름아미드 15 ml 중 (2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸 메탄술포네이트 (실시예 51A) 218 mg (0.55 mmol) 용액에 가하고, 혼합물을 70 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매의 대부분을 진공 상태에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화용액으로 수회 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1007> 수율: 188 mg (이론치의 99%)

<1008> MS (ESI): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

<1009> **실시예 53A**

<1010> tert-부틸 ((4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)카르바메이트



<1011>

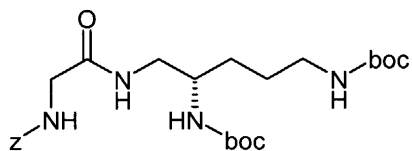
<1012> 에탄올 중 tert-부틸 ((4S)-5-아지도-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)카르바메이트 (실시예 52A) 188 mg (0.55 mmol) 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐(10%) 20 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축하여 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1013> 수율: 102 mg (이론치의 59%)

<1014> MS (ESI): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺; 340 ($M+Na$)⁺.

<1015> **실시예 54A**

<1016> 벤질 [2-((2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]-2-옥소에틸)카르바메이트



<1017>

<1018> 실시예 48A와 유사한 방법으로, 디메틸포름아미드 6 ml 중 N-[(벤질옥시)카르보닐]글리신 92 mg (0.44 mmol) 및 tert-부틸 ((4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)카르바메이트 (실시예 53A) 181 mg (0.57 mmol)에 EDC 110 mg (0.57 mmol) 및 HOBt 18 mg (0.13 mmol)를 첨가하여 제조하였다. 생성물을 분취용 RP-HPLC (이동상: 물/ 아세트오닐리트릴 구배: 90:10 → 5:95)로 정제하였다.

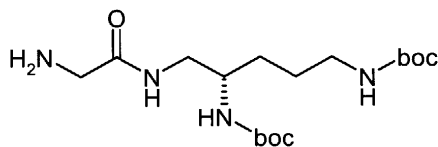
<1019> 수율: 105 mg (이론치의 47%)

<1020> LC-MS (방법 2): $R_t = 2.12$ 분

<1021> MS (ESI): $m/z = 509$ (M+H)⁺

<1022> **실시예 55A**

<1023> tert-부틸 {(4S)-5-[(아미노아세틸)아미노]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트



<1024>

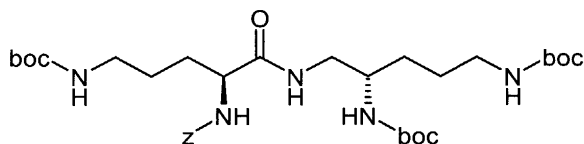
<1025> 실시예 49A와 유사한 방법으로, 에탄올 50 ml 중 벤질 [2-((2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]-2-옥소에틸}카르바메이트 (실시예 54A) 105 mg (0.21 mmol)에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 11 mg을 첨가하여 제조하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1026> 수율: 64 mg (이론치의 83%)

<1027> MS (ESI): $m/z = 375$ (M+H)⁺

<1028> **실시예 56A**

<1029> 벤질 {(1S)-1-[(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]카르보닐]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부틸}카르바메이트



<1030>

<1031> 실시예 48A와 유사한 방법으로, 디메틸포름아미드 6 ml 중 N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-N²-[(벤질옥시)카르보닐]-L-오르니틴 120 mg (0.33 mmol) 및 tert-부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트 (실시예 53A) 136 mg (0.43 mmol)에 EDC 82 mg (0.43 mmol) 및 HOBt 13 mg (0.1 mmol)을 가하여 제조하였다. 생성물을 분취용 RP-HPLC (이동상: 물/ 아세트니트릴 구배: 90:10 → 5:95)로 정제하였다.

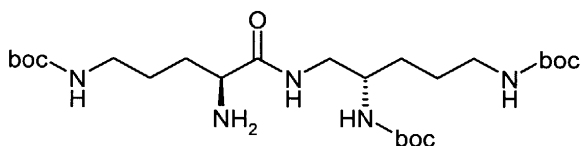
<1032> 수율: 132 mg (이론치의 61%)

<1033> LC-MS (방법 3): R_t = 2.68 분

<1034> MS (ESI): $m/z = 666$ (M+H)⁺

<1035> **실시예 57A**

<1036> tert-부틸 [(4S)-4-아미노-5-((2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]-5-옥소펜틸}카르바메이트



<1037>

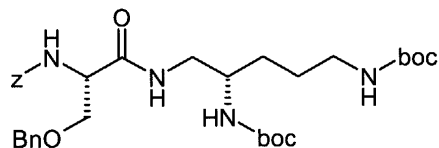
<1038> 실시예 49A와 유사한 방법으로, 에탄올 50 ml 중 벤질 {(1S)-1-[(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]카르보닐]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부틸}카르바메이트 (실시예 56A) 132 mg (0.20 mmol)에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 13 mg을 첨가하여 제조하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1039> 수율: 정량

<1040> MS (ESI): $m/z = 532$ (M+H)⁺

<1041> **실시예 58A**

<1042> 벤질 [(1S)-1-[(벤질옥시)메틸]-2-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트



<1043>

<1044> 실시예 48A와 유사한 방법으로, 디메틸포름아미드 6 ml 중 O-벤질-N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-세린 150 mg (0.46 mmol) 및 tert-부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트(실시예 53A) 188 mg (0.59 mmol)에 EDC 114 mg (0.57 mmol) 및 HOBt 18 mg (0.13 mmol)을 첨가하여 제조하였다. 생성물을 분취용 RP-HPLC (이동상: 물/ 아세트니트릴 구배: 90:10 → 5:95)로 정제하였다.

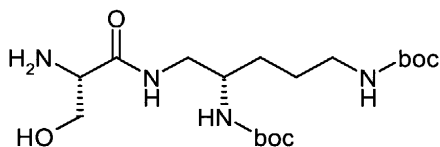
<1045> 수율: 129 mg (이론치의 45%)

<1046> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.81$ 분

<1047> MS (ESI): $m/z = 629$ (M+H)⁺

<1048> **실시예 59A**

<1049> tert-부틸 {(4S)-5-{{[(2S)-2-아미노-3-히드록시프로판노일]아미노}-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트



<1050>

<1051> 에탄올 50 ml 중 벤질 [(1S)-1-[(벤질옥시)메틸]-2-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}아미노)-2-옥소에틸]카르바메이트(실시예 58A) 128 mg (0.77 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 13 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 48시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축하여 건조시켰다. 생성물을 분취용 RP-HPLC (이동상: 물/ 아세트니트릴 구배: 90:10 → 5:95)로 정제하였다.

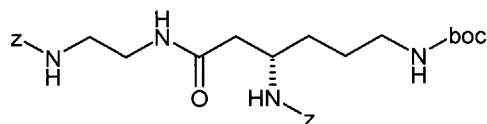
<1052> 수율: 22 mg (이론치의 27%)

<1053> LC-MS (방법 1): $R_t = 1.43$ 분

<1054> MS (ESI): $m/z = 405$ (M+H)⁺

<1055> **실시예 60A**

<1056> 벤질 [2-({(3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥사노일)아미노]에틸]카르바메이트



<1057>

<1058>

HATU 549.7 mg (1.446 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 339.7 mg (2.629 mmol)을 무수 DMF 중 25 ml (3S)-3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥산산500 mg (1.31 mmol) 용액에 가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 벤질 (2-아미노에틸)카르바메이트 히드로클로라이드 333.5 mg (1.446 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

<1059>

수율 556.6 mg (이론치의 44%)

<1060>

LC-MS (방법 3): R_t = 2.41 분

<1061>

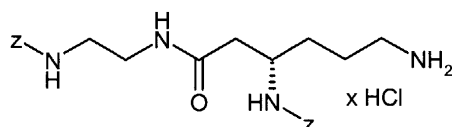
MS (ESI): m/z = 557 (M+H)⁺.

<1062>

실시예 61A

<1063>

벤질 ((1S)-4-아미노-1-{2-[(2-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]에틸]아미노]-2-옥소에틸}부틸)카르바메이트)히드로클로라이드



<1064>

<1065>

4M 염화수소-디옥산 용액 8 ml를 디옥산 2 ml 중 벤질 [2-((3S)-3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥사노일]아미노)에틸]카르바메이트(실시예 60A) 320 mg (0.287 mmol)의 용액에 0 °C에서 가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 용액을 진공 상태에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 수회 공증발시키고, 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1066>

수율: 정량

<1067>

LC-MS (방법 2): R_t = 2.84 분

<1068>

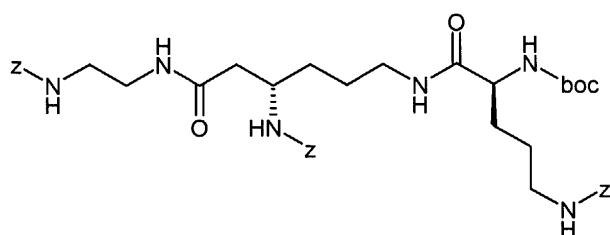
MS (ESI): m/z = 457 (M-HCl+H)⁺.

<1069>

실시예 62A

<1070>

벤질 {2-[[[(3S)-3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-6-[[N⁵-[(벤질옥시)카르보닐]-N²-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틸]아미노]헥사노일]아미노]에틸]카르바메이트



<1071>

<1072>

HATU 89.5 mg (0.235 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 55.3 mg (0.428 mmol)을 무수 DMF 5 ml 중 N⁵-[(벤질옥시)카르보닐]-N²-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 78.4 mg (0.214 mmol) 용액에 가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 무수 DMF 5 ml 중 벤질 ((1S)-4-아미노-1-{2-[(2-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]에틸]아미노]-

2-옥소에틸}부틸)카르바메이트 히드로클로라이드 (실시예 61A) 116 mg (0.235 mmol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

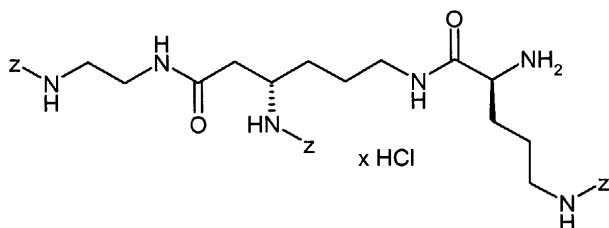
<1073> 수율 48 mg (이론치의 28%)

<1074> LC-MS (방법 2): $R_t = 2.33$ 분

<1075> MS (ESI): $m/z = 805$ (M+H)⁺.

<1076> 실시예 63A

<1077> 벤질 ((4S, 10S)-4-아미노-10-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-5, 12, 17-트리옥소-19-페닐-18-옥사-6, 13, 16-트리아자노나데크-1-일)카르바메이트 히드로클로라이드



<1079> 4M 염화수소-디옥산 용액 2.5 ml를 디옥산 1 ml 중 벤질 {2-[[[(3S)-3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-6-[[N-[[[(벤질옥시)카르보닐]-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틸]아미노]헥사노일]아미노]에틸]카르바메이트 (실시예 62A) 48 mg (0.060 mmol)의 용액에 실온에서 가하였다. 실온에서 4시간 후, 반응 용액을 진공 상태에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 수회 공증발시키고, 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

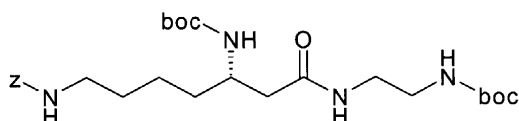
<1080> 수율: 정량

<1081> LC-MS (방법 2): $R_t = 1.69$ 분

<1082> MS (ESI): $m/z = 705$ (M-HCl+H)⁺.

<1083> 실시예 64A

<1084> 벤질 [(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7-(2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸)아미노]-7-옥소헵틸]카르바메이트



<1086> 아르곤 하에, (3S)-7-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헵탄카르복실산 1 g (2.54 mmol), tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 406 mg (2.54 mmol) 및 트리에틸아민 0.96 ml (6.85 mmol)를 디메틸포름아미드 20 ml에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 826 mg (4.3 mmol) 및 HOBt 113 mg (0.84 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

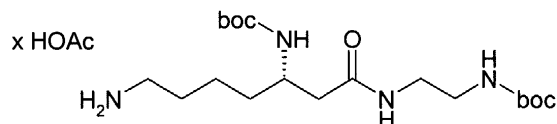
<1087> 수율: 정량

<1088> LC-MS (방법 2): $R_t = 2.21$ 분

<1089> MS (ESI): $m/z = 537 (M+H)^+$

<1090> **실시예 65A**

<1091> tert-부틸 ((1S)-5-아미노-1-{2-[(2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}에틸)아미노]-2-옥소에틸}펜틸)카르바메이트 히드로아세테이트



<1092>

<1093> 벤질 [(5S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-7-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-7-옥소헵틸]카르바메이트 (실시예 64A) 1.3 g (2.42 mmol)을 빙초산/물 혼합물 4/1 100 ml에 용해시켰다. 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 70 mg을 가한 후, 혼합물을 15시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 예비세척된 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

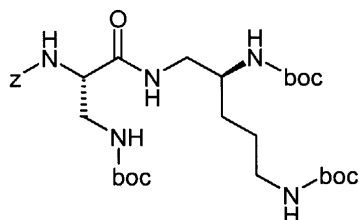
<1094> 수율: 정량

<1095> LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$ 분

<1096> MS (ESI): $m/z = 403 (M-HOAc+H)^+$

<1097> **실시예 66A**

<1098> 벤질 tert-부틸[(2S)-3-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}아미노)-3-옥소프로판-1,2-디일]비스카르바메이트



<1099>

<1100> 아르곤 하에, N-[(벤질옥시)카르보닐]-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-L-알라닌 0.127 g (0.37 mmol) 및 tert-부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트 (실시예 53A) 0.193 g (0.49 mmol)을 디메틸포름아미드 6 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 0.093 g (0.49 mmol) 및 HOBt 0.015 g (0.11 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 분취용 HPLC (크로마실 (Kromasil), 이동상: 아세트니트릴/0.25% 수성 트리플루오로아세트산 5:95 → 95:5)로 정제하였다.

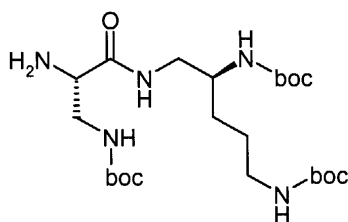
<1101> 수율: 0.126 g (이론치의 53%)

<1102> LC-MS (방법 1): $R_t = 2.65$ 분

<1103> MS (ESI): $m/z = 638 (M+H)^+$

<1104> **실시예 67A**

<1105> tert-부틸 [(2S)-2-아미노-3-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}아미노)-3-옥소프로필]카르바메이트



<1106>

<1107>

활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 20 mg을 에탄올 50 ml 중 실시예 66A의 화합물 0.122 g (0.19 mmol)의 혼합물에 가한 후, 혼합물을 4시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공 상태에서 농축시키고 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1108>

수율: 정량

<1109>

MS (ESI): $m/z = 504 (M+H)^+$

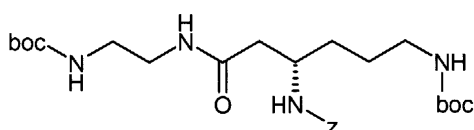
<1110>

실시예 68A

<1111>

벤질

{(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-[2-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-2-옥소에틸]부틸}카르바메이트



<1112>

<1113>

HATU 836.5 mg (2.2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 517.0 mg (4 mmol)을 무수 DMF 25 ml 중 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥산산 760.9 mg (2 mmol)의 용액에 가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 다음, tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 히드로클로라이드 352.5 mg (2.2 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

<1114>

수율 400 mg (이론치의 38%)

<1115>

LC-MS (방법 1): $R_t = 2.33$ 분

<1116>

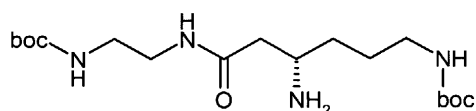
MS (EI): $m/z = 523 (M+H)^+$.

<1117>

실시예 69A

<1118>

tert-부틸 [(4S)-4-아미노-6-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-6-옥소헥실]카르바메이트



<1119>

<1120>

벤질

{(1S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-[2-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-2-옥소에틸]부틸}카르바메이트 (실시예 68A) 400 mg (0.765 mmol)을 에탄올 50 ml에 용해시켰다. 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 80 mg을 가한 후, 혼합물을 15시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 예비세척된 규조토를 통해 여과하고 여액을 진공하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1121>

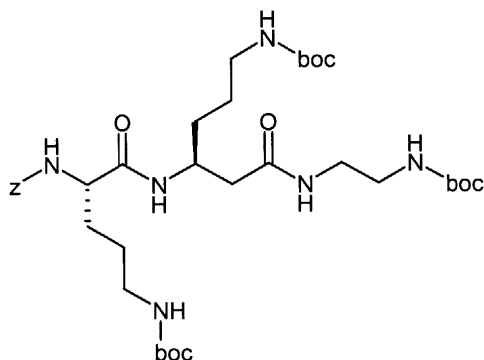
수율: 정량

<1122> LC-MS (방법 3): $R_t = 1.42$ 분

<1123> MS (ESI): $m/z = 389$ (M+H)⁺.

<1124> **실시예 70A**

<1125> 벤질 ((1S,4S)-1,4-비스{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-13,13-디메틸-2,6,11-트리옥소-12-옥사-3,7,10-트리아자테트라데크-1-일)카르바메이트



<1126>

<1127> 아르곤 하에, N²-[(벤질옥시)카르보닐]-N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 72 mg (0.197 mmol) 및 실시예 69A의 화합물 100 mg (0.26 mmol)을 디메틸포름아미드 8 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 49 mg (0.26 mmol) 및 HOBT 8 mg (0.059 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

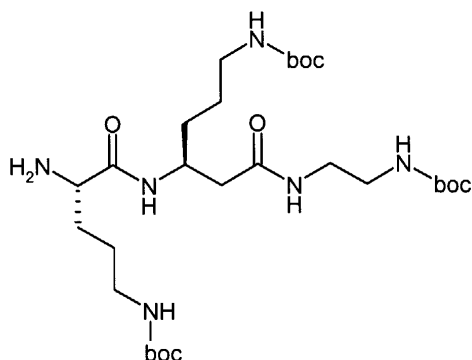
<1128> 수율 121 mg (이론치의 83%)

<1129> LC-MS (방법 1): $R_t = 2.24$ 분

<1130> MS (ESI): $m/z = 737$ (M+H)⁺.

<1131> **실시예 71A**

<1132> tert-부틸 [(4S)-4-({(2S)-2-아미노-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜타노일}아미노)-6-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-6-옥소헥실]카르바메이트



<1133>

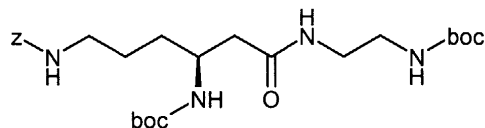
<1134> 실시예 70A의 화합물 120 mg (0.16 mmol)을 에탄올 10 ml에 용해시켰다. 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 15 mg을 가한 후, 혼합물을 15시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 예비세척된 규조토를 통해 여과하고 여액을 진공하에 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1135> 수율: 정량

<1136> MS (ESI): $m/z = 603 (M+H)^+$.

<1137> **실시예 72A**

<1138> 벤질 [(4S)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-6-옥소헥실]카르바메이트



<1139>

<1140> 아르곤 하에, (3S)-6-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥산산 100 mg (0.26 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 55 mg (0.34 mmol)을 디메틸포름아미드 6 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 66 mg (0.34 mmol) 및 HOBt 11 mg (0.08 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

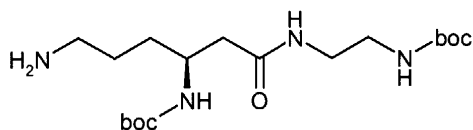
<1141> 수율: 71 mg (이론치의 51%)

<1142> LC-MS (방법 3): $R_t = 2.43$ 분

<1143> MS (ESI): $m/z = 523 (M+H)^+$

<1144> **실시예 73A**

<1145> tert-부틸 {(1S)-4-아미노-1-[2-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-2-옥소에틸]부틸}카르바메이트



<1146>

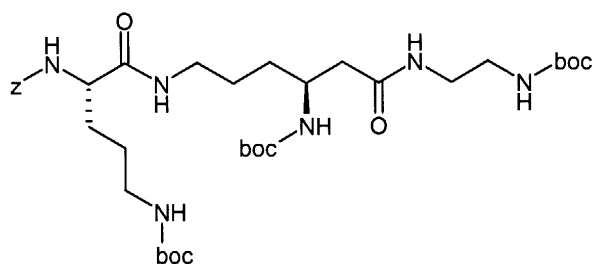
<1147> 에탄올 10 ml 중 실시예 72A의 화합물 71 mg (0.135 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 15 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1148> 수율: 정량

<1149> MS (ESI): $m/z = 389 (M+H)^+$.

<1150> **실시예 74A**

<1151> 벤질 ((1S,7S)-7-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-16,16-디메틸-2,9,14-트리옥소-15-옥사-3,10,13-트리아자헵타데크-1-일)카르바메이트



<1152>

<1153> 아르곤 하에, N^2 -[(벤질옥시)카르보닐]- N^5 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 40 mg (0.11 mmol) 및 실시예 73A

의 화합물 55 mg (0.14 mmol)을 디메틸포름아미드 8ml 중에 용해시켰다. 그 후, 0 °C (빙욕)에서 EDC 27 mg (0.14 mmol) 및 HOBt 4.4 mg (0.033 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

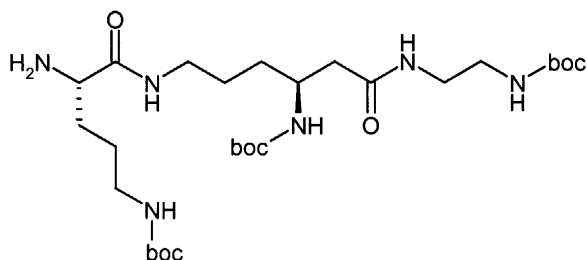
<1154> 수율: 72 mg (이론치의 89%)

<1155> LC-MS (방법 1): R_t = 2.2 분

<1156> MS (ESI): m/z = 737 (M+H)⁺

<1157> **실시예 75A**

<1158> tert-부틸 {(4S,10S)-4-아미노-10-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-19,19-디메틸-5,12,17-트리옥소-18-옥사-6,13,16-트리아자아이코스-1-일}카르바메이트



<1159>

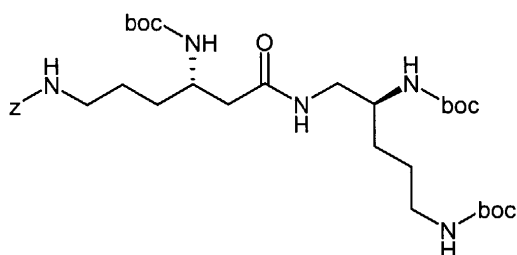
<1160> 에탄올 10 ml 중 실시예 74A의 화합물 72 mg (0.097 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 10 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1161> 수율: 정량

<1162> MS (ESI): m/z = 603 (M+H)⁺.

<1163> **실시예 76A**

<1164> 벤질 {(4S)-6-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}아미노)-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-6-옥소헥실}카르바메이트



<1165>

<1166> 아르곤 하에, (3S)-6-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥산카르복실산 [참고: Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1477-1482] 0.1 g (0.263 mmol) 및 tert-부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트(실시예 53A) 0.108 g (0.342 mmol)을 디메틸포름아미드 6 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 0.066 g (0.342 mmol) 및 HOBt 0.011 g (0.079 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

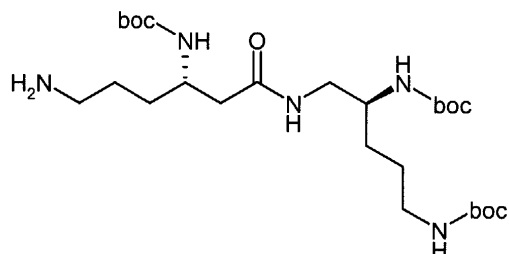
<1167> 수율: 0.127 g (이론치의 71%)

<1168> LC-MS (방법 1): $R_t = 2.36$ 분

<1169> MS (ESI): $m/z = 680$ (M+H)⁺

<1170> **실시예 77A**

<1171> tert-부틸 {(1S)-4-아미노-1-[2-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노}-2-옥소에틸]부틸}카르바메이트



<1172>

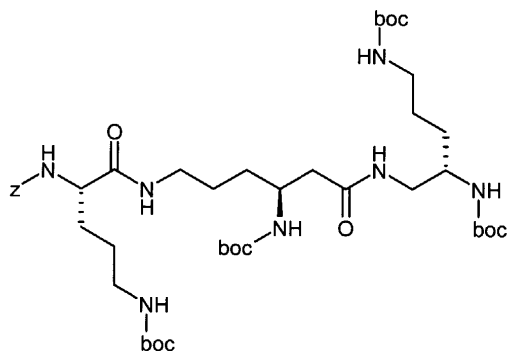
<1173> 에탄올 10 ml 중 실시예 76A의 화합물 0.127 g (0.19 mmol)의 혼합물에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 20 mg을 가한 후, 혼합물을 대기압 하에 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공 상태에서 농축시키고 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1174> 수율: 정량

<1175> MS (ESI): $m/z = 546$ (M+H)⁺

<1176> **실시예 78A**

<1177> 벤질 ((1S,7S,12S)-7,12-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-19,19-디메틸-2,9,17-트리옥소-18-옥사-3,10,16-트리아자아이코스-1-일)카르바메이트



<1178>

<1179> 아르곤 하에, N²-[(벤질옥시)카르보닐]-N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 44 mg (0.12 mmol) 및 실시예 77A의 화합물 85 mg (0.16 mmol)을 디메틸포름아미드 8 ml 중에 용해시켰다. 그 후, 0 °C (빙욕)에서 EDC 30 mg (0.16 mmol) 및 HOBt 4.9 mg (0.036 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

<1180> 수율: 91 mg (이론치의 85%)

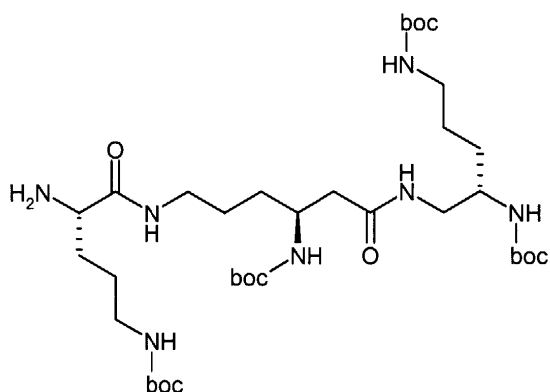
<1181> LC-MS (방법 1): $R_t = 2.35$ 분

<1182> MS (ESI): $m/z = 894$ (M+H)⁺

<1183> **실시예 79A**

<1184> tert-부틸 {(4S,10S,15S)-4-아미노-10,15-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-22,22-디메틸-5,12,20-트리옥소-

21-옥사-6,13,19-트리아자트리코스-1-일}카르바메이트



<1185>

<1186>

에탄올 10 ml 중 실시예 78A의 화합물 91 mg (0.10 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 10 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1187>

수율: 정량

<1188>

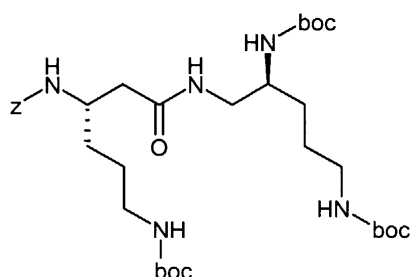
MS (ESI): $m/z = 760$ (M+H)⁺.

<1189>

실시예 80A

<1190>

벤질 {(1S)-1-[2-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노}-2-옥소에틸]-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부틸}카르바메이트



<1191>

<1192>

아르곤 하에, (3S)-3-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-6-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]헥산산 [참조: J. Med. Chem. 2002, 45, 4246-4253] 0.1 g (0.26 mmol) 및 tert 부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트(실시예 53A) 0.11 g (0.34 mmol)을 디메틸포름아미드 6 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 0.065 g (0.34 mmol) 및 HOBt 0.011 g (0.079 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<1193>

수율: 0.146 g (이론치의 82%)

<1194>

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.5$ 분

<1195>

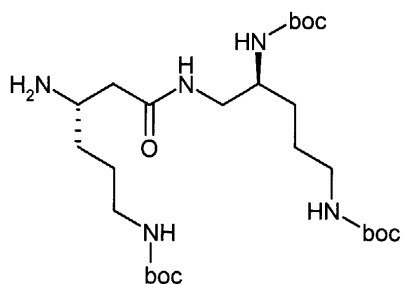
MS (ESI): $m/z = 680$ (M+H)⁺

<1196>

실시예 81A

<1197>

tert-부틸 [(4S)-4-아미노-6-({(2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노}-6-옥소헥실]카르바메이트



<1198>

<1199>

에탄올 10 ml 중 실시예 80A의 화합물 0.146 g (0.22 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 22 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1200>

수율: 정량

<1201>

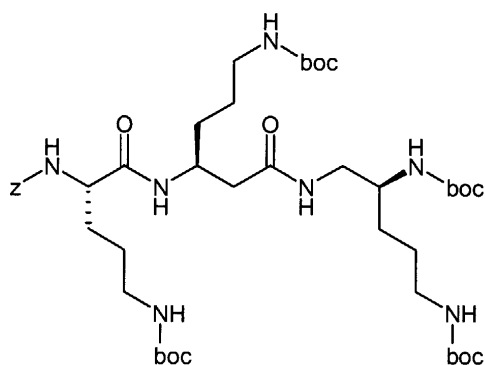
MS (ESI): $m/z = 546 (M+H)^+$

<1202>

실시예 82A

<1203>

벤질 ((1S,4S,9S)-9-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-1,4-비스{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-16,16-디메틸-2,6,14-트리옥소-15-옥사-3,7,13-트리아자헵타데크-1-일)카르바메이트



<1204>

<1205>

아르곤 하에, N^2 -[(벤질옥시)카르보닐]- N^5 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 40 mg (0.11 mmol) 및 실시예 81A의 화합물 77 mg (0.14 mmol)을 디메틸포름아미드 8 ml 중에 용해시켰다. 그 후, 0 °C (빙욕)에서 EDC 27 mg (0.14 mmol) 및 HOBT 4.4 mg (0.032 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트로 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 건조시켰다.

<1206>

수율: 78 mg (이론치의 81%)

<1207>

LC-MS (방법 1): $R_t = 2.43$ 분

<1208>

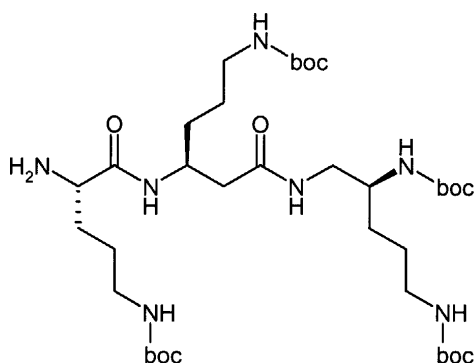
MS (ESI): $m/z = 894 (M+H)^+$

<1209>

실시예 83A

<1210>

tert-부틸 ((1S,6S,9S)-9-아미노-1,6-비스{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-16,16-디메틸-4,8,14-트리옥소-15-옥사-3,7,13-트리아자헵타데크-1-일)카르바메이트



<1211>

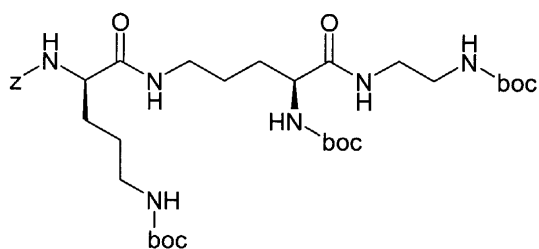
<1212> 에탄올 10 ml 중 실시예 82A의 화합물 78 mg (0.088 mmol)의 용액에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 10 mg을 첨가한 후, 대기압 하에 실온에서 12시간 동안 수소첨가 반응을 시켰다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여액을 진공 상태에서 농축 건조시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1213> 수율: 정량

<1214> MS (ESI): $m/z = 760$ (M+H)⁺.

<1215> **실시예 84A**

<1216> N⁵-[N²-[(벤질옥시)카르보닐]-N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-D-오르니틸]-N²-(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-오르니틴아미드



<1217>

<1218> 아르곤 하에, N²-[(벤질옥시)카르보닐]-N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-D-오르니틴 286 mg (0.78 mmol) 및 실시예 104A의 화합물 439 mg (1.17 mmol)을 디메틸포름아미드 16 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 255 mg (1.33 mmol) 및 HOBt 106 mg (0.78 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 48 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄 중에 취하고, 중탄산나트륨 포화수용액, 0.1 N 염산 및 물로 세척하였다. 합한 유기상을 진공 상태에서 농축시키고 상기 방법으로 수득된 고체를 추가의 정제 없이 반응시켰다.

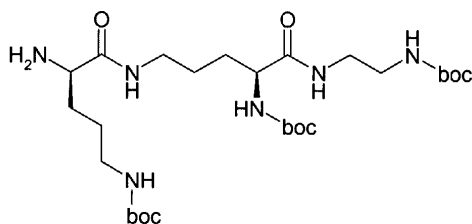
<1219> 수율: 0.58 g (정량)

<1220> LC-MS (방법 3): R_t = 2.59 분

<1221> MS (ESI): $m/z = 723$ (M+H)⁺

<1222> **실시예 85A**

<1223> N⁵-[N⁵-(tert-부톡시카르보닐)-D-오르니틸]-N²-(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-오르니틴아미드



<1224>

<1225>

실시에 84A의 화합물 0.58 g (0.80 mmol)을 에탄올 27 ml에 용해시키고, Pd/C 0.06 g (0.06 mmol)를 가하였다. 혼합물을 12시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 상태에서 농축시켰다. 상기 방법으로 수득된 고체를 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1226>

수율: 0.47 g (이론치의 97%)

<1227>

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.61$ 분

<1228>

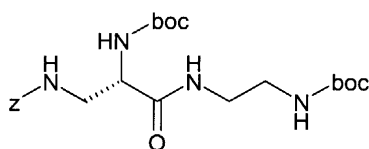
MS (ESI): $m/z = 589$ (M+H)⁺

<1229>

실시예 86A

<1230>

벤질 [(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}아미노)-3-옥소프로필]카르바메이트



<1231>

<1232>

아르곤 하에, 3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌-N-시클로헥실시클로헥산아민 (1:1) 0.50 g (0.96 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 0.154 g (0.96 mmol)을 디메틸포름아미드 10 ml 및 트리에틸아민 0.5 ml에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 0.314 g (1.64 mmol) 및 HOBT 0.043 g (0.32 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<1233>

수율: 0.41 g (이론치의 88%)

<1234>

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.17$ 분

<1235>

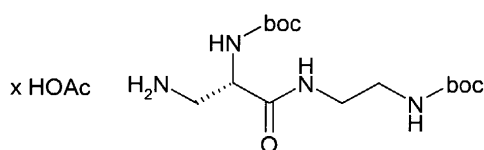
MS (ESI): $m/z = 481$ (M+H)⁺

<1236>

실시예 87A

<1237>

3-아미노-N²-(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-알라닌아미드 히드로아세테이트



<1238>

<1239>

아세트산/에탄올/물 (4:1:1) 80 ml 중 실시예 86A의 화합물 0.41 g (0.847 mmol)의 혼합물에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 50 mg을 가한 후, 혼합물을 12시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공 상태에서 농축시키고 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없

이 반응시켰다.

<1240>

수율: 정량

<1241>

LC-MS (방법 2): $R_t = 1.09$ 분

<1242>

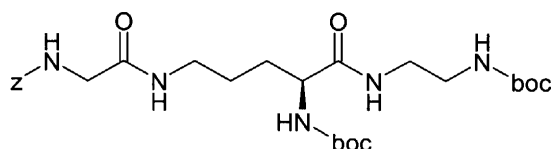
MS (ESI): $m/z = 347$ (M-HOAc+H)⁺

<1243>

실시예 88A

<1244>

N⁵-(N-[(벤질옥시)카르보닐]글리실)-N²-(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-오르니틴아미드



<1245>

<1246>

아르곤 하에, N-[(벤질옥시)카르보닐]글리신 300 mg (1.43 mmol) 및 실시예 104A의 화합물 830 mg (2.15 mmol)을 디메틸포름아미드 28 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0 °C (빙욕)에서 EDC 467 mg (2.44 mmol) 및 HOBt 194 mg (1.43 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄으로 취하고, 포화 중탄산나트륨 용액, 0.1 N 염산 및 물로 세척하였다. 합한 유기상을 진공 상태에서 농축시키고 상기 방법으로 수득된 고체를 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1247>

수율: 정량

<1248>

LC-MS (방법 2): $R_t = 1.98$ 분

<1249>

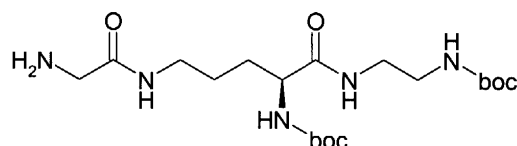
MS (ESI): $m/z = 566$ (M+H)⁺

<1250>

실시예 89A

<1251>

N⁵-글리실-N²-(tert-부톡시카르보닐)-N-{2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}-L-오르니틴아미드



<1252>

<1253>

실시예 88A의 화합물 1.03 g (1.82 mmol)을 에탄올 60 ml 중에 용해시키고, Pd/C (10%) 100 mg (0.09 mmol)을 가하였다. 혼합물을 밤새 대기압 하에 수소첨가 반응을 시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 상태에서 농축시켰다. 상기 방법으로 수득된 고체를 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1254>

수율: 693 mg (이론치의 84%)

<1255>

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.41$ 분

<1256>

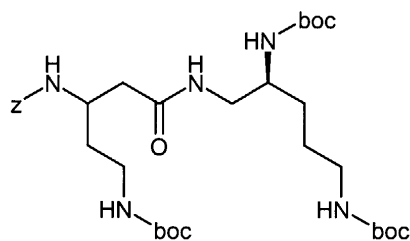
MS (ESI): $m/z = 432$ (M+H)⁺

<1257>

실시예 90A

<1258>

벤질 tert-부틸-[5-((2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]-5-옥소-펜탄-1,3-디일]비스카르바메이트



<1259>

<1260>

3-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜탄산 [참조: Bioorg. Med. Chem. 2003, 13, 241-246] 0.146 g (0.40 mmol) 및 tert-부틸 {(4S)-5-아미노-4-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸}카르바메이트 (실시예 53A) 0.164 g (0.52 mmol)을 아르곤 하에 디메틸포름아미드 8 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, 0°C (빙욕)에서, EDC 0.10g (0.52 mmol) 및 HOBt 0.009 g (0.12 mmol)을 가하였다. 혼합물을 서서히 실온에 이르도록 하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 상태에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기상을 연속적으로 포화 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류 고체를 고진공하에 일정 중량으로 건조시켰다.

<1261>

수율: 0.232 g, (이론치의 87%)

<1262>

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.73$ 분

<1263>

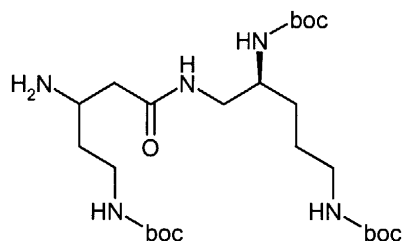
MS (ESI): $m/z = 666$ (M+H)⁺

<1264>

실시예 91A

<1265>

tert-부틸 [3-아미노-5-((2S)-2,5-비스[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노]-5-옥소-펜틸]카르바메이트



<1266>

<1267>

에탄올 10 ml 중 실시예 90A의 화합물 0.232 g (0.35 mmol)의 혼합물에 활성화 탄소 상 팔라듐 (10%) 35 mg을 가한 후, 혼합물을 12 시간 동안 대기압 하에 수소첨가 반응을 시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과시키고, 여액을 진공 상태에서 농축시키고, 고진공하에 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1268>

수율: 0.175 g (이론치의 94%)

<1269>

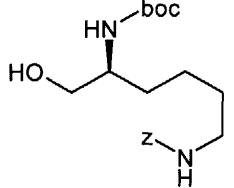
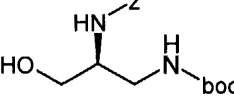
LC-MS (방법 3): $R_t = 1.8$ 분

<1270>

MS (ESI): $m/z = 532$ (M+H)⁺

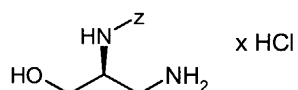
<1271>

하기 표에 열거한 실시예 92A 및 93A의 화합물을 상응하는 출발 물질로부터 상기 상세히 기재된 실시예 50A 방법과 유사한 방법으로 제조하였다:

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
92A		<i>N</i> ⁶ -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>N</i> ² -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -리신	LC-MS (방법 2): <i>R</i> _t = 1.94 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 367 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
93A		<i>N</i> -[(벤질옥시)-카르보닐]-3-[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-아미노]- <i>L</i> -알라닌	LC-MS (방법 1): <i>R</i> _t = 1.98 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 325 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

실시예 94A

벤질 [(1*S*)-2-아미노-1-(히드록시메틸)에틸]카르바메이트 히드로클로라이드



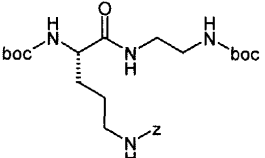
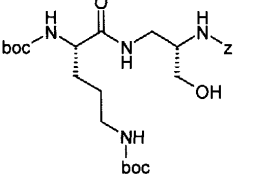
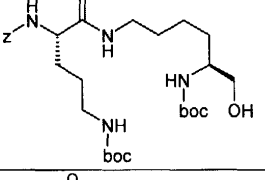
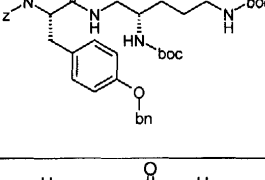
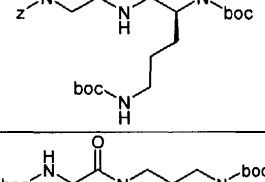
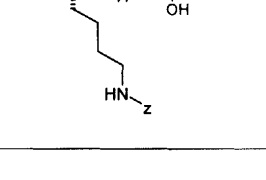
269 mg (0.83 mmol)의 벤질 *tert*-부틸 [(2*S*)-3-히드록시프로판-1,2-디일]비스카르바메이트 (실시예 93A) 및 5 ml의 4M 염화수소-디옥산 용액의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시키고, 고진공 하에서 건조시켰다. 조생성물을 추가의 정제없이 반응시켰다.

수율: 212 mg (이론치의 98%)

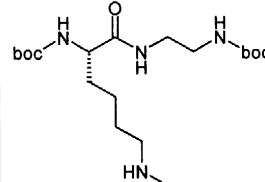
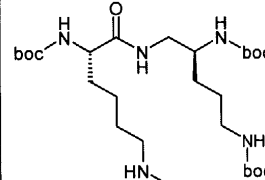
LC-MS (방법 2): *R*_t = 0.55 분

MS (ESI): *m/z* = 225 (*M*-HCl+H)⁺.

이하의 표에서 나열한 실시예 95A 내지 102A를 해당 출발 물질로부터 앞서 설명한 실시예 48A의 과정과 유사하게 제조하였다:

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
95A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 <i>tert</i> -부틸-(2-아미노에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 1): R_t = 2.33 min MS (ESI): m/z = 509 ($M+H$) ⁺
96A		N^6,N^6 -비스(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 Ex. 94A	LC-MS (방법 1): R_t = 2.20 min MS (ESI): m/z = 539 ($M+H$) ⁺
97A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 Ex. 103A	LC-MS (방법 1): R_t = 2.31 min MS (ESI): m/z = 581 ($M+H$) ⁺
98A		<i>O</i> -벤질- N -[(벤질옥시)카르보닐]- <i>L</i> -티로신 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 2): R_t = 2.79 min MS (ESI): m/z = 705 ($M+H$) ⁺
99A		N^6,N^6 -비스(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 벤질-(2-아미노에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 2): R_t = 2.15 min MS (ESI): m/z = 509 ($M+H$) ⁺
100A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -리신 및 <i>tert</i> -부틸-(3-아미노-2-히드록시프로필)카르바메이트	LC-MS (방법 3): R_t = 2.4 min MS (ESI): m/z = 553 ($M+H$) ⁺

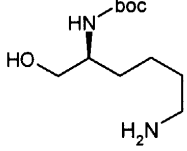
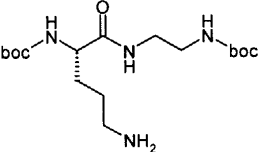
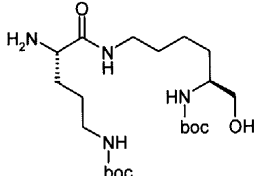
<1281>

Ex. No.	구조	출발 물질	분석 데이터
101A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -리신 및 벤질-(2-아미노에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 3): R_t = 2.49 min MS (ESI): m/z = 523 ($M+H$) ⁺
102A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -리신 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 2): R_t = 2.55 min MS (ESI): m/z = 680 ($M+H$) ⁺

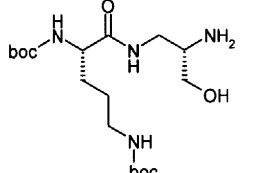
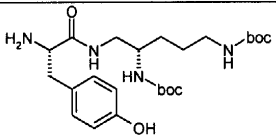
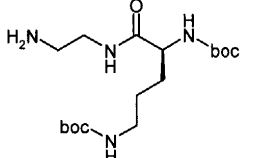
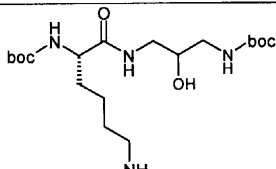
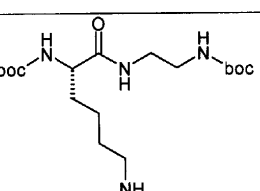
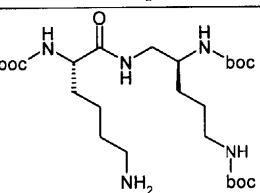
<1282>

<1283>

이하의 표에서 나열한 실시예 103A 내지 111A를 해당 출발 물질로부터 앞서 설명한 실시예 49A의 과정과 유사하게 제조하였다:

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
103A		92A	MS (ESI): $m/z = 233 (M+H)^+$
104A		95A	MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$
105A		97A	MS (ESI): $m/z = 447 (M+H)^+$

<1284>

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
106A		96A	MS (ESI): $m/z = 405 (M+H)^+$
107A		98A	LC-MS (방법 3): $R_t = 1.67 \text{ min}$ MS (ESI): $m/z = 481 (M+H)^+$
108A		99A	MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$
109A		100A	MS (ESI): $m/z = 419 (M+H)^+$
110A		101A	MS (ESI): $m/z = 388 (M+H)^+$
111A		102A	MS (ESI): $m/z = 546 (M+H)^+$

<1285>

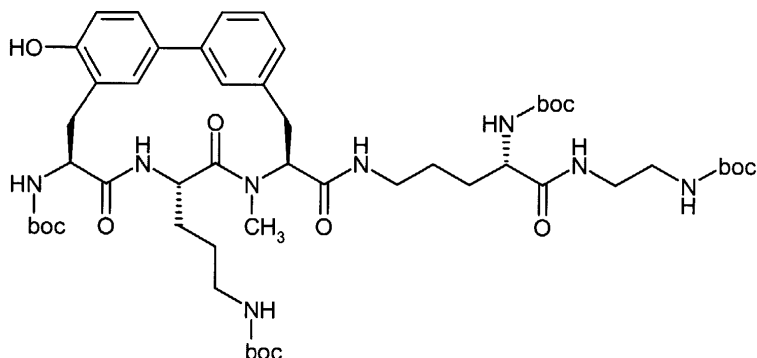
<1286>

실시예 112A

<1287>

tert-부틸 (2-([[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-5-([[(8*S*, 11*S*, 14*S*)-14-[(*tert*-부톡시-카르보닐)아미노

노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자-트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]카르보닐)아미노)펜타노일)아미노)에틸]카르바메이트



<1288>

<1289>

50 mg (0.05 mmol)의 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시-카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-

1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산 (실시예 46A) 및 34 mg (0.09 mmol)의 *N*²-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-(2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-에틸)-*L*-오르니틴아미드 (실시예 104A)를 2.5 ml의 DMF에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 15 mg (0.08 mmol)의 EDC 및 6 mg (0.05 mmol)의 HOBt를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 회전 증발기 상에서 농축하였다. 조생성물을 추가의 정제 없이 반응시켰다.

<1290>

수율: 215 mg (이론치의 88%)

<1291>

LC-MS (방법 3): *R*_t = 2.70 분

<1292>

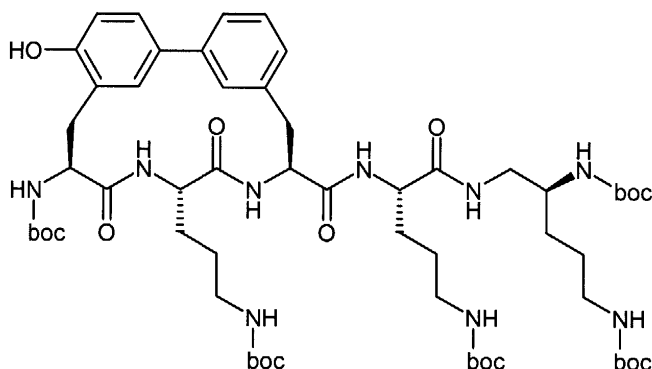
MS (ESI): *m/z* = 1011 (*M*+H)⁺

<1293>

실시예 113A

<1294>

tert-부틸 [(4*S*)-5-({(2*S*)-2,5-비스[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노}-4-({(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-프로필}-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]-카르보닐)아미노)-5-옥소펜틸]카르바메이트



<1295>

<1296>

29 mg (0.05 mmol)의 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-

1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산 (실시예 44A) 및 24 mg (0.05 mmol)의 *tert*-부틸 [(4*S*)-4-아미노-5-({(2*S*)-2,5-비스[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]펜틸)아미노)-5-옥소펜틸]카르바메이트 (실시예 57A)을 2.0 ml DMF 중에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 15 mg (0.08 mmol)의 EDC 및 6 mg (0.05 mmol)의 HOBt를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 회전 증발기 상에서 농축시키고,

세파덱스-LH20 (Sephadex-LH20) (이동상: 메탄올/아세트산 0.25%) 상에서 크로마토그래피에 의하여 정제하였다.

<1297>

수율: 53 mg (이론치의 54%)

<1298>

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.68$ 분

<1299>

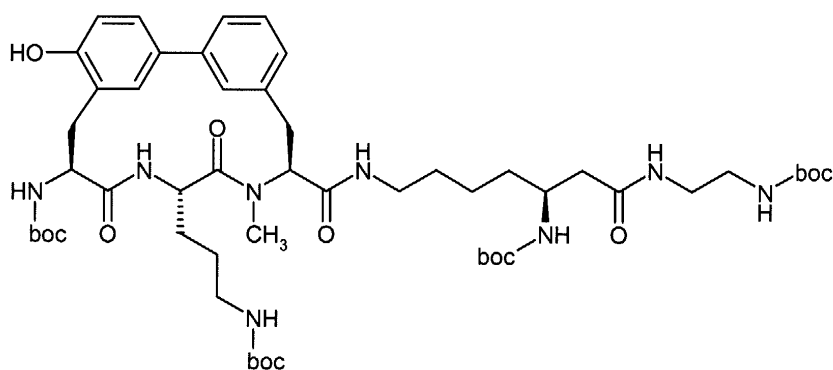
MS (ESI): $m/z = 1154$ ($M+H$)⁺

<1300>

실시예 114A

<1301>

tert-부틸 (2-({[(3*S*)-3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-7-({[(8*S*, 11*S*, 14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-일]카르보닐)아미노)헵타노일]아미노)에틸)카르바메이트



<1302>

<1303>

40 mg (0.06 mmol)의 (8*S*, 11*S*, 14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복실산 (실시예 46A) 및 46 mg (0.08 mmol)의 *tert*-부틸 {(1*S*)-5-아미노-1-[2-({2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]에틸)아미노]-2-옥소에틸}펜틸)카르바메이트(실시예 65A)를 2.0 ml의 DMF 중에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. 15 mg (0.08 mmol)의 EDC, 3 mg (0.02 mmol)의 HOBt 및 0.01 ml (0.08 mmol)의 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 중에서 진공 중에서 농축하고, 분취 HPLC로 정제하였다.

<1304>

수율: 6 mg (이론치의 9%)

<1305>

LC-MS (방법 2): $R_t = 2.47$ 분

<1306>

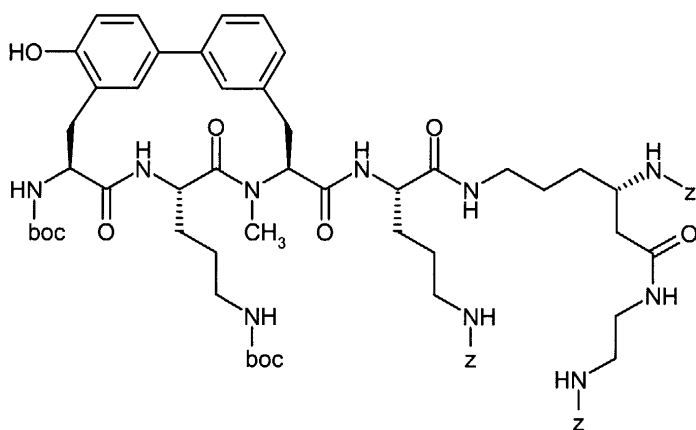
MS (ESI): $m/z = 1039$ ($M+H$)⁺

<1307>

실시예 115A

<1308>

벤질 ((1*S*)-4-({[(2*S*)-5-({[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-({[(8*S*, 11*S*, 14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-일]-카르보닐)아미노)펜타노일]아미노)-1-{2-[(2-({[(벤질옥시)카르보닐]아미노)에틸)-아미노]-2-옥소에틸}부틸)카르바메이트



<1309>

<1310>

65 mg (0.06 mmol)의 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로-[14.3.1.^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산 (실시예 46A) 및 120 mg (0.13 mmol)의 벤질 ((5*S*,11*S*)-5-아미노-11-{[(벤질옥시)-카르보닐]-아미노}-6,13,18-트리옥소-20-페닐-19-옥사-7,14,17-트리아자이코스-1-일)카르바메이트 히드록로라이드 (실시예 63A)를 3.0 ml의 DMF 중에 용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 25 mg (0.13 mmol)의 EDC, 4 mg (0.03 mmol)의 HOBt 및 0.02 ml (0.13 mmol)의 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 회전 증발기 상에서 농축하고, 분취 HPLC로 정제하였다.

<1311>

수율: 50 mg (이론치의 25%).

<1312>

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.92$ 분

<1313>

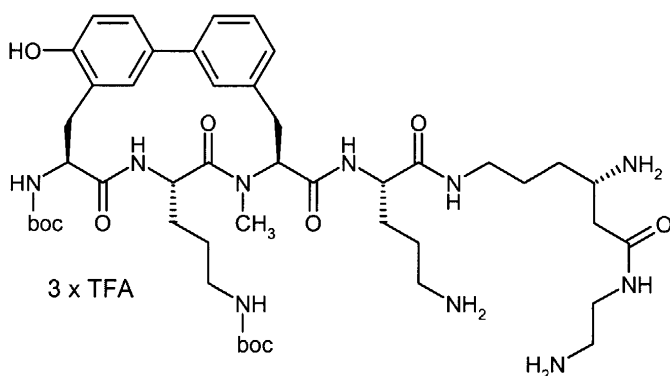
MS (ESI): $m/z = 1341$ ($M+H$)⁺

<1314>

실시예 116A

<1315>

tert-부틸 {3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(1*S*)-4-아미노-1-[(4*S*)-4-아미노-6-(2-아미노에틸)-아미노]-6-옥소헥실]아미노]카르보닐]부틸]아미노]카르보닐]-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-11-일]프로필}카르바메이트 트리시(히드로트리플루오르아세트레이트)



<1316>

<1317>

49 mg (0.04 mmol)의 벤질 ((1*S*)-4-[(2*S*)-5-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디아자트리시클로[14.3.1.^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]카르보닐]아미노)펜타노일]아미노)-1-{2-[(2-[(벤질옥시)-카르보닐]아미노)에틸]아미노}-2-옥소에틸]부틸)카르바메이트(실시예 115A)를 10 ml의 빙초산/물 (4:1) 중에 용해시키고, 5 mg의 Pd/C (10%)를 첨가하고, 혼합물을 대기압 및 수소 대기 하에서 12시간 동안 수소화하였다. 흡입 여과를 수행하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 분취 HPLC로 정제하였다

(크로마실 (Kromasil) 100 C18, 5 μ m 250 mm X 20 mm; 이동상 아세토니트릴/0.2% 수성 트리플루오로아세트산 5:95 \rightarrow 95:5).

<1318> 수율: 9 mg (이론치의 19%)

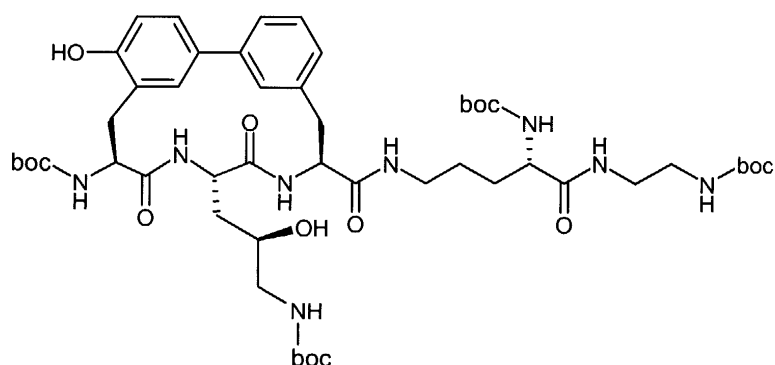
<1319> LC-MS (방법 3): R_t = 1.45 분

<1320> MS (ESI): m/z = 939 (M+H)⁺

<1321> **실시예 117A**

<1322> *tert*-부틸

(2-{[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-5-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시-카르보닐)-아미노]-11-{{(2*R*)-3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시프로필}-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헹아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]-카르보닐)아미노}펜타노일)아미노}에틸)카르바메이트



<1323>

<1324> 아르곤 하에서, 50 mg (0.076 mmol)의 실시예 43A로부터의 화합물 및 37 mg (0.1 mmol)의 *N*²-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-(2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]에틸)-*L*-오르니틴아미드 (실시예 104A)를 2 ml의 디메틸포름아미드 중에 용해시켰다. 그후, 0°C (빙조)에서, 19 mg (0.1 mmol)의 EDC 및 3.1 mg (0.023 mmol)의 HOBt를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 중에서 농축하고, 잔여물을 물과 교반하였다. 남은 고체를 흡입 여과에 의하여 수집하고, 분취 HPLC를 통하여 정제하였다.

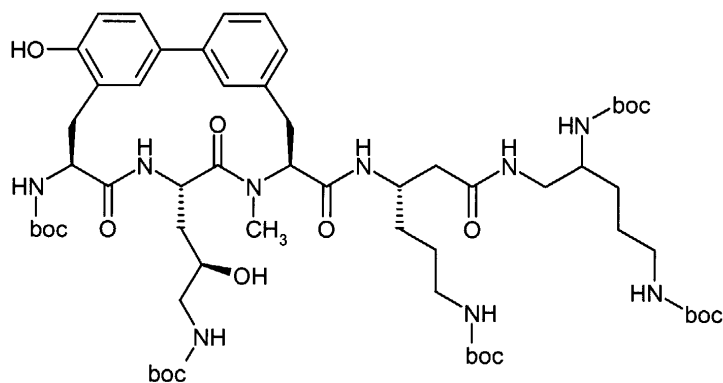
<1325> 수율: 6 mg (이론치의 7%)

<1326> LC-MS (방법 3): R_t = 2.49 분

<1327> MS (ESI): m/z = 1013 (M+H)⁺

<1328> **실시예 118A**

<1329> 디-*tert*-부틸 (5-{[(3*S*)-6-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-{{(2*R*)-3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헹아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]-카르보닐)아미노}헥사노일)아미노}펜탄-1,4-디일)비스카르바메이트



<1330>

<1331>

30.7 mg (0.046 mmol)의 (8S,11S,14S)-14-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-부톡시-카르보닐)아미노]-2-히드록시프로필]-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복실산 (실시예 45A) 및 30 mg (0.055 mmol)의 실시예 81A로부터의 화합물을 2.0 ml의 DMF 중에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. 11.4 mg (0.06 mmol)의 EDC 및 2 mg (0.015 mmol)의 HOBT을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 진공 중에서 농축시키고, 세파텍스-LH20 (이동상: 메탄올/아세트산 0.25%) 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

<1332>

수율: 13 mg (이론치의 24%)

<1333>

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.84$ 분

<1334>

MS (ESI): $m/z = 1198$ ($M+H$)⁺

<1335>

하기 표에 나열한 실시예 119A를 실시예 112A의 과정과 유사하게 제조하였다.

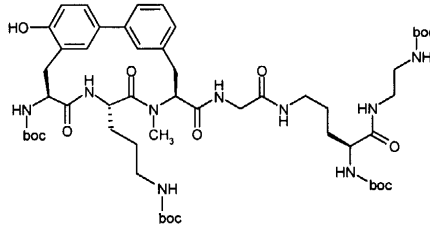
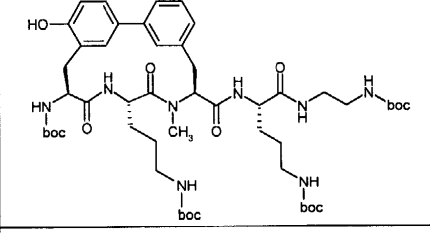
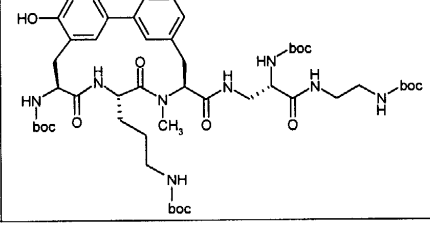
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
119A	108A + 44A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.57$ min MS (ESI): $m/z = 997$ ($M+H$) ⁺ .

<1336>

<1337> 하기 표에 나열한 실시예 120A 내지 126A를 실시예 117A의 과정과 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
120A	49A + 43A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.57$ min MS (ESI): $m/z = 1013$ ($M+H$) ⁺ .
121A	55A + 43A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.5$ min. MS (ESI): $m/z = 1013$ ($M+H$) ⁺ .
122A	106A + 43A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.46$ min. MS (ESI): $m/z = 1043$ ($M+H$) ⁺ .
123A	85A + 46A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.71$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .

<1338>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
124A	89A + 46A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.46$ min MS (ESI): $m/z = 1069$ ($M+H$) ⁺ .
125A	49A + 46A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.74$ min MS (ESI): $m/z = 1011$ ($M+H$) ⁺ .
126A	87A + 46A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.47$ min MS (ESI): $m/z = 983$ ($M+H$) ⁺ .

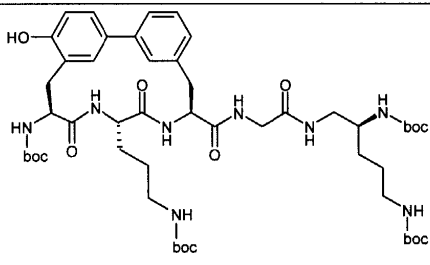
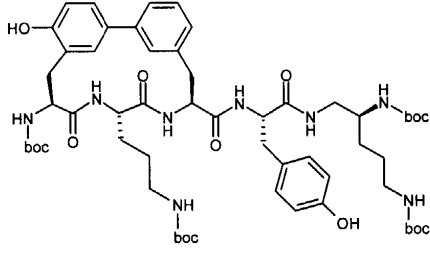
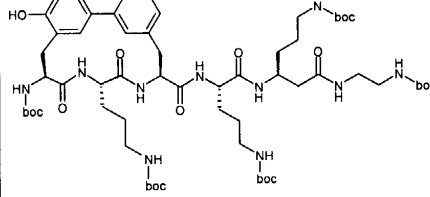
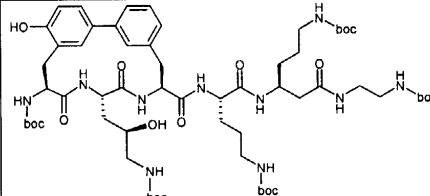
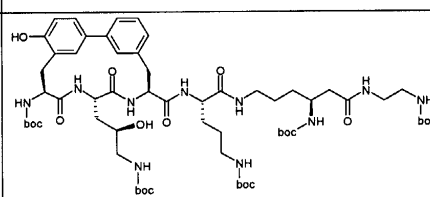
<1339>

<1340>

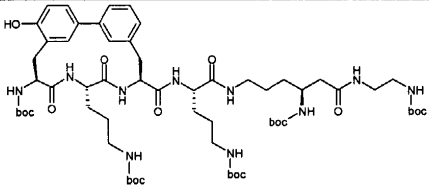
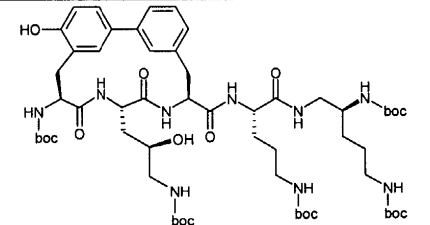
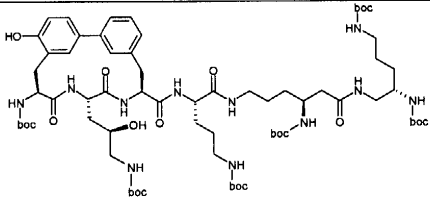
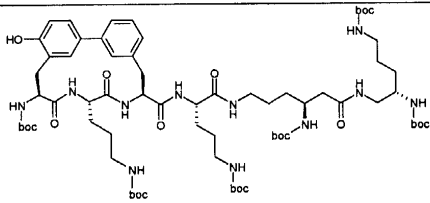
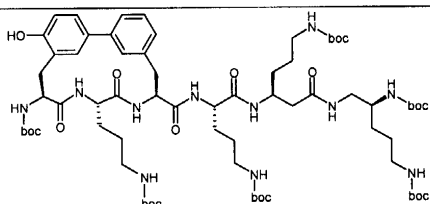
하기 표에 나열한 실시예 127A 내지 149A를 실시예 113A의 과정과 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
127A	59A + 44A		LC-MS (방법 3): R _t = 2.59 min MS (ESI): m/z = 1027 (M+H) ⁺ .
128A	105A + 44A		LC-MS (방법 3): R _t = 2.65 min MS (ESI): m/z = 1069 (M+H) ⁺ .
129A	67A + 44A		LC-MS (방법 3): R _t = 2.82 min MS (ESI): m/z = 1126 (M+H) ⁺ .
130A	49A + 44A		LC-MS (방법 2): R _t = 2.41 min MS (ESI): m/z = 997 (M+H) ⁺ .

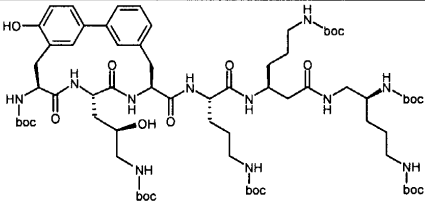
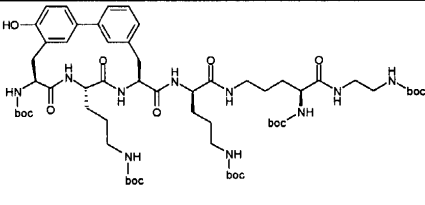
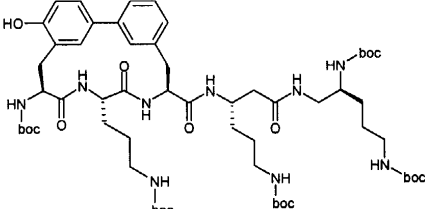
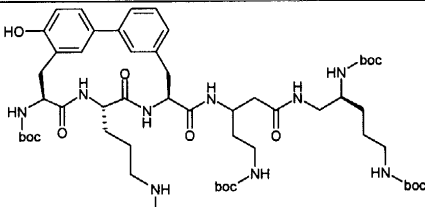
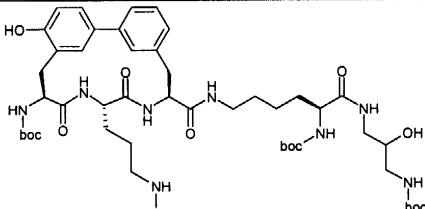
<1341>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
131A	55A + 44A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.56$ min MS (ESI): $m/z = 997$ $(M+H)^+$.
132A	107A + 44A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.67$ min MS (ESI): $m/z = 1103$ $(M+H)^+$.
133A	71A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.56$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ $(M+H)^+$.
134A	71A + 43A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.64$ min MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$.
135A	75A + 43A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.47$ min MS (ESI): $m/z = 1241$ $(M+H)^+$.

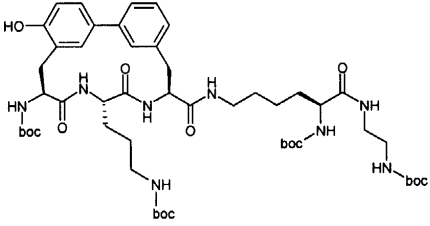
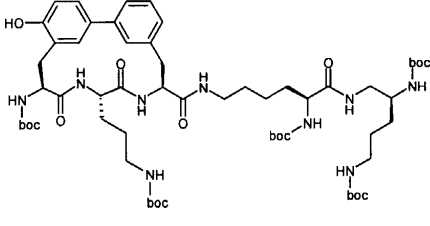
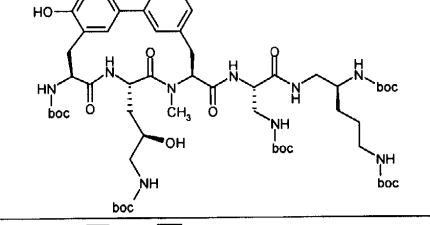
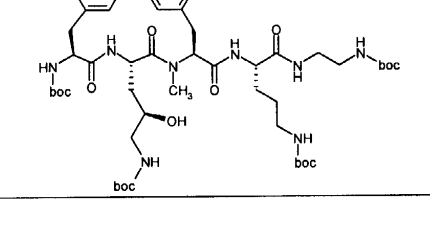
<1342>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
136A	75A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .
137A	57A + 43A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.87$ min MS (ESI): $m/z = 1170$ ($M+H$) ⁺ .
138A	79A + 43A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.92$ min MS (ESI): $m/z = 1398$ ($M+H$) ⁺ .
139A	79A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.74$ min MS (ESI): $m/z = 1382$ ($M+H$) ⁺ .
140A	83A + 44A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.95$ min MS (ESI): $m/z = 1382$ ($M+H$) ⁺ .

<1343>

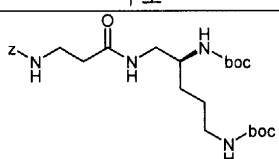
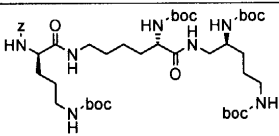
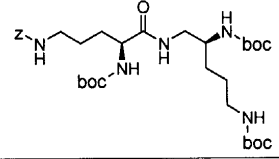
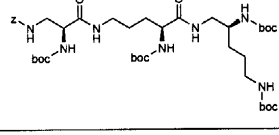
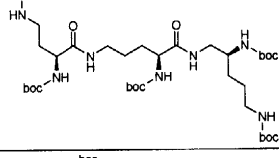
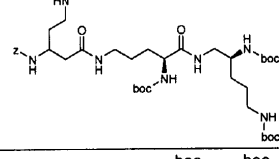
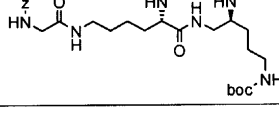
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
141A	83A + 43A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.72$ min MS (ESI): $m/z = 1398$ ($M+H$) ⁺ .
142A	85A + 44A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.66$ min MS (ESI): $m/z = 1211$ ($M+H$) ⁺ .
143A	81A + 44A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.82$ min MS (ESI): $m/z = 1168$ ($M+H$) ⁺ .
144A	91A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.65$ min MS (ESI): $m/z = 1154$ ($M+H$) ⁺ .
145A	109A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.3$ min MS (ESI): $m/z = 1041$ ($M+H$) ⁺ .

<1344>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
146A	110A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.38$ min MS (ESI): $m/z = 1011$ ($M+H$) ⁺ .
147A	111A + 44A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.62$ min MS (ESI): $m/z = 1168$ ($M+H$) ⁺ .
148A	67A + 45A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.88$ min MS (ESI): $m/z = 1156$ ($M+H$) ⁺ .
149A	49A + 45A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.64$ min MS (ESI): $m/z = 1027$ ($M+H$) ⁺ .

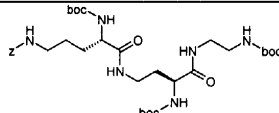
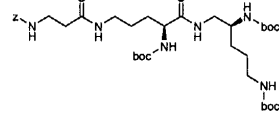
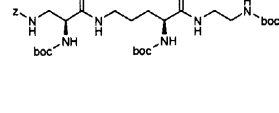
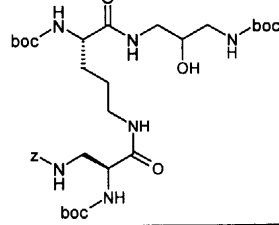
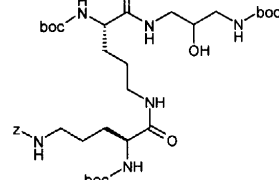
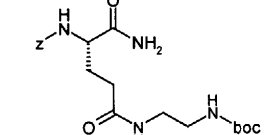
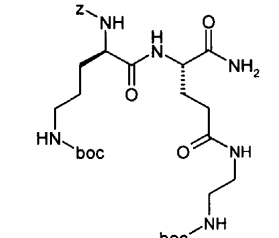
<1346>

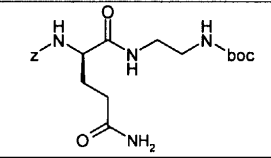
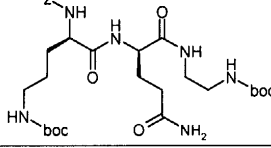
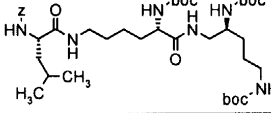
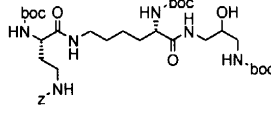
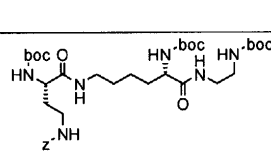
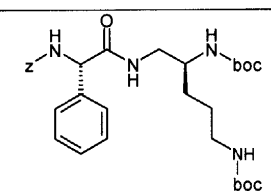
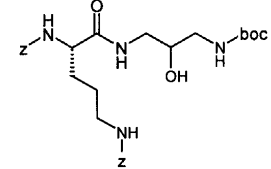
하기 표에 나열한 실시예 150A 내지 187A를 실시예 48A의 과정과 유사하게 적절한 출발 물질로부터 제조하였다.

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
150A		<i>N</i> -[(벤질옥시)-카르보닐]-베타-알라닌 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.19$ min MS (ESI): $m/z = 523 (M+H)^+$
151A		<i>N</i> ² -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>N</i> ⁶ -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>D</i> -오르니틴 및 Ex. 111A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.62$ min MS (ESI): $m/z = 894 (M+H)^+$
152A		<i>N</i> ² -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>N</i> ⁶ -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.68$ min MS (ESI): $m/z = 666 (M+H)^+$
153A		3-[(벤질옥시)-카르보닐]아미노- <i>N</i> -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -알라닌 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.76$ min MS (ESI): $m/z = 852 (M+H)^+$
154A		(2 <i>S</i>)-4-[(벤질옥시)-카르보닐]아미노-2-[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-아미노]부탄산 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.75$ min MS (ESI): $m/z = 866 (M+H)^+$
155A		3-[(벤질옥시)-카르보닐]아미노-5-[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-아미노]펜탄산 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.85$ min MS (ESI): $m/z = 880 (M+H)^+$
156A		<i>N</i> -[(벤질옥시)-카르보닐]글리신 및 Ex. 111A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.32$ min MS (ESI): $m/z = 737 (M+H)^+$

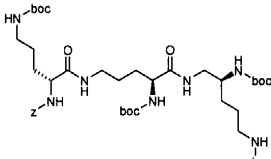
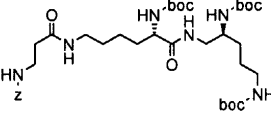
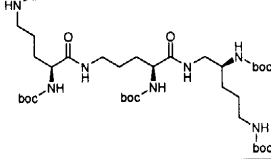
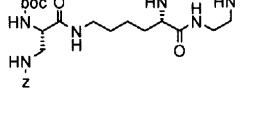
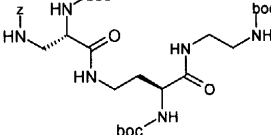
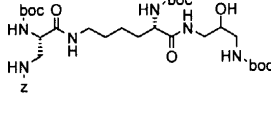
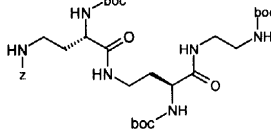
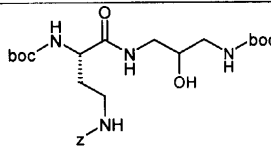
<1347>

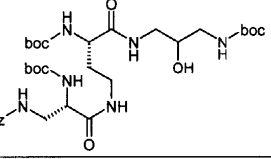
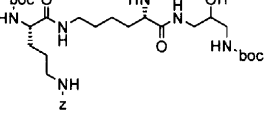
Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
157A		N^2 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -[[비스(<i>tert</i> -부톡시-카르보닐)아미노]-(이미노)메틸]- <i>L</i> -오르니틴 및 <i>tert</i> -부틸 (3-아미노-2-히드록시-프로필)카르바메이트	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.58$ min MS (ESI): $m/z = 681 (M+H)^+$
158A		N -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>L</i> -류신 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.53$ min MS (ESI): $m/z = 565 (M+H)^+$
159A		N -[(벤질옥시)-카르보닐]글리신 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.45$ min MS (ESI): $m/z = 723 (M+H)^+$
160A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^2 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 Ex. 110A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.53$ min MS (ESI): $m/z = 737 (M+H)^+$
161A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^2 -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>L</i> -오르니틴 및 <i>tert</i> -부틸 (3-아미노-2-히드록시-프로필)카르바메이트	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.27$ min MS (ESI): $m/z = 539 (M+H)^+$
162A		(2 <i>S</i>)-4-[[[(벤질옥시)-카르보닐]아미노]-2-[[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)아미노]부탄산] 및 Ex. 199A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.39$ min MS (ESI): $m/z = 739 (M+H)^+$
163A		(2 <i>S</i>)-4-[[[(벤질옥시)-카르보닐]아미노]-2-[[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)아미노]부탄산] 및 <i>tert</i> -부틸 (2-아미노-에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.35$ min MS (ESI): $m/z = 495 (M+H)^+$

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
164A		N^2 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^2 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 및 Ex. 201A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.30$ min MS (ESI): $m/z = 709 (M+H)^+$
165A		N -[(벤질옥시)-카르보닐]-베타-알라닌 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.60$ min MS (ESI): $m/z = 737 (M+H)^+$
166A		3-{[(벤질옥시)-카르보닐]아미노}- N -(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 104A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.47$ min MS (ESI): $m/z = 695 (M+H)^+$
167A		3-{[(벤질옥시)-카르보닐]아미노}- N -(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 199A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.39$ min MS (ESI): $m/z = 725 (M+H)^+$
168A		N^2 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^2 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 및 Ex. 199A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.40$ min MS (ESI): $m/z = 753 (M+H)^+$
169A		N^2 -[(벤질옥시)-카르보닐]-L-알파-글루타민 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 3): $R_t = 1.93$ min MS (ESI): $m/z = 423 (M+H)^+$
170A		N^2 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^2 -(tert-부톡시카르보닐)-D-오르니틴 및 Ex. 207A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.26$ min MS (ESI): $m/z = 637 (M+H)^+$

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
171A		<i>N</i> ² -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>D</i> -글루타민 및 <i>tert</i> -부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트	LC-MS (방법 3): <i>R</i> _t = 1.94 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 423 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
172A		<i>N</i> ² -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>N</i> ⁶ -(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>D</i> -오르니틴 및 Ex. 209A	LC-MS (방법 3): <i>R</i> _t = 2.25 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 637 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
173A		<i>N</i> -[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>L</i> -류신 및 Ex. 111A	LC-MS (방법 2): <i>R</i> _t = 2.82 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 793 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
174A		(2 <i>S</i>)-4-[[[(벤질옥시)-카르보닐]아미노]-2-[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-아미노]부탄산 및 Ex. 109A	LC-MS (방법 3): <i>R</i> _t = 2.44 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 753 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
175A		(2 <i>S</i>)-4-[[[(벤질옥시)-카르보닐]아미노]-2-[(<i>tert</i> -부톡시카르보닐)-아미노]부탄산 및 Ex. 110A	LC-MS (방법 3): <i>R</i> _t = 2.52 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 723 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
176A		(2 <i>S</i>)-[[[(벤질옥시)-카르보닐]아미노]-(페닐)아세트산 및 Ex. 53A	LC-MS (방법 2): <i>R</i> _t = 2.50 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 585 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
177A		<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -비스-[(벤질옥시)-카르보닐]- <i>L</i> -오르니틴 및 <i>tert</i> -부틸 (3-아미노-2-히드록시-프로필)카르바메이트	LC-MS (방법 2): <i>R</i> _t = 2.15 min MS (ESI): <i>m/z</i> = 573 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

<1350>

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
178A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(tert-부톡시카르보닐)-D-오르니틴 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.88$ min MS (ESI): $m/z = 880 (M+H)^+$
179A		N-[(벤질옥시)-카르보닐]-베타-알라닌 및 Ex. 111A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 751 (M+H)^+$
180A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 및 Ex. 190A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.76$ min MS (ESI): $m/z = 880 (M+H)^+$
181A		3-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 110A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.46$ min MS (ESI): $m/z = 709 (M+H)^+$
182A		3-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 201A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.31$ min MS (ESI): $m/z = 681 (M+H)^+$
183A		3-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 109A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.38$ min MS (ESI): $m/z = 739 (M+H)^+$
184A		(2S)-4-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-2-[(tert-부톡시카르보닐)-아미노]부탄산 및 Ex. 201A	LC-MS (방법 2): $R_t = 2.29$ min MS (ESI): $m/z = 695 (M+H)^+$
185A		(2S)-4-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부탄산 및 tert-부틸 (3-아미노-2-히드록시프로필) 카르바메이트	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.38$ min MS (ESI): $m/z = 525 (M+H)^+$

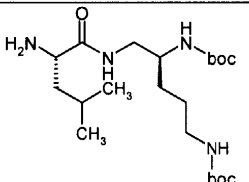
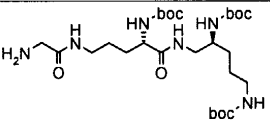
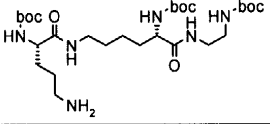
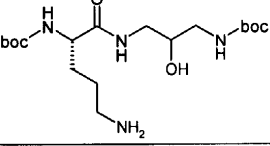
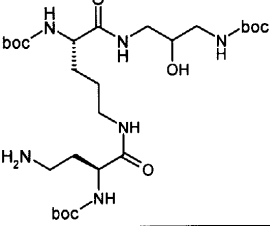
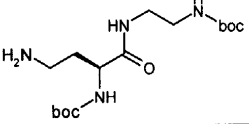
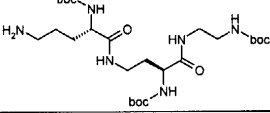
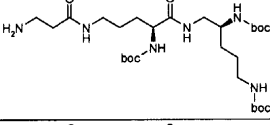
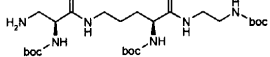
Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
186A		3-([(벤질옥시)-카르보닐]아미노)-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-알라닌 및 Ex. 223A	LC-MS (방법 1): $R_t = 2.36$ min MS (ESI): $m/z = 711 (M+H)^+$
187A		N^6 -[(벤질옥시)-카르보닐]- N^6 -(tert-부톡시카르보닐)-L-오르니틴 및 Ex. 109A	LC-MS (방법 3): $R_t = 2.44$ min MS (ESI): $m/z = 767 (M+H)^+$

<1353>

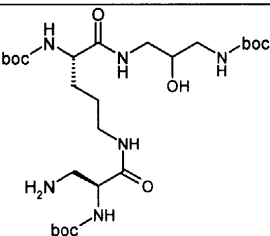
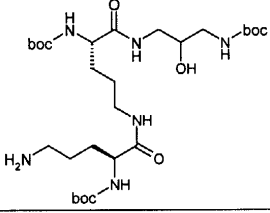
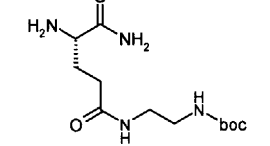
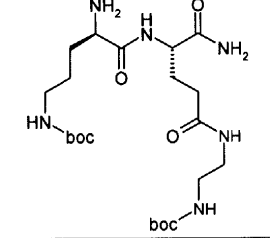
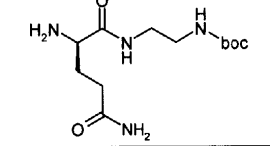
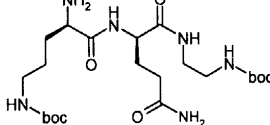
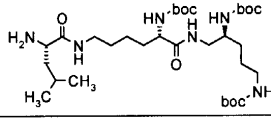
하기 표에 나열한 실시예 188A 내지 224A를 실시예 49A의 과정과 유사하게 해당 출발 물질로부터 제조하였다.

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
188A		Ex. 150A	MS (ESI): m/z = 389 (M+H) ⁺
189A		Ex. 151A	MS (ESI): m/z = 750 (M+H) ⁺
190A		Ex. 152A	MS (ESI): m/z = 532 (M+H) ⁺
191A		Ex. 153A	MS (ESI): m/z = 718 (M+H) ⁺
192A		Ex. 154A	MS (ESI): m/z = 732 (M+H) ⁺
193A		Ex. 155A	LC-MS (방법 2): R _t = 1.78 min MS (ESI): m/z = 746 (M+H) ⁺
194A		Ex. 156A	MS (ESI): m/z = 603 (M+H) ⁺
195A		Ex. 157A	MS (ESI): m/z = 547 (M+H) ⁺

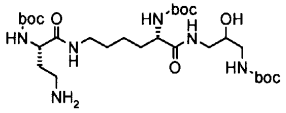
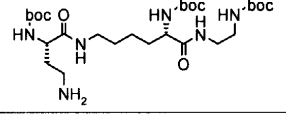
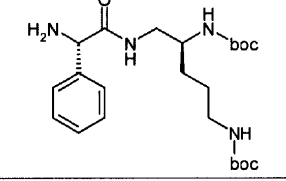
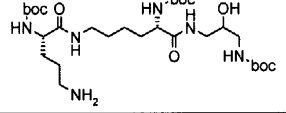
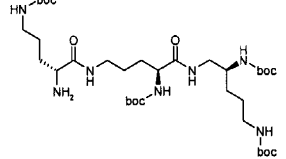
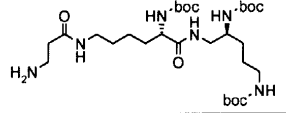
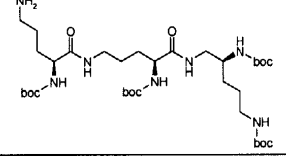
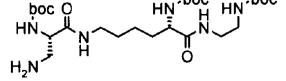
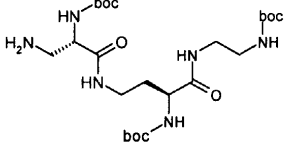
<1354>

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
196A		Ex. 158A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.37$ min MS (ESI): $m/z = 431$ ($M+H$) ⁺
197A		Ex. 159A	LC-MS (방법 1): $R_t = 1.66$ min MS (ESI): $m/z = 589$ ($M+H$) ⁺
198A		Ex. 160A	MS (ESI): $m/z = 603$ ($M+H$) ⁺
199A		Ex. 161A	MS (ESI): $m/z = 405$ ($M+H$) ⁺
200A		Ex. 162A	MS (ESI): $m/z = 605$ ($M+H$) ⁺
201A		Ex. 163A	MS (ESI): $m/z = 361$ ($M+H$) ⁺
202A		Ex. 164A	MS (ESI): $m/z = 575$ ($M+H$) ⁺
203A		Ex. 165A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.56$ min MS (ESI): $m/z = 603$ ($M+H$) ⁺
204A		Ex. 166A	MS (ESI): $m/z = 561$ ($M+H$) ⁺

<1355>

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
205A		Ex. 167A	MS (ESI): $m/z = 591$ ($M+H$) ⁺
206A		Ex. 168A	MS (ESI): $m/z = 619$ ($M+H$) ⁺
207A		Ex. 169A	LC-MS (방법 10): $R_t = 2.23$ min MS (ESI): $m/z = 289$ ($M+H$) ⁺
208A		Ex. 170A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.11$ min MS (ESI): $m/z = 503$ ($M+H$) ⁺
209A		Ex. 171A	LC-MS (방법 10): $R_t = 2.20$ min MS (ESI): $m/z = 289$ ($M+H$) ⁺
210A		Ex. 172A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.10$ min MS (ESI): $m/z = 503$ ($M+H$) ⁺
211A		Ex. 173A	MS (ESI): $m/z = 659$ ($M+H$) ⁺

<1356>

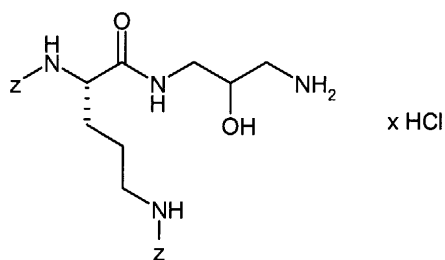
Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
212A		Ex. 174A	MS (ESI): $m/z = 619$ ($M + H$) ⁺
213A		Ex. 175A	MS (ESI): $m/z = 589$ ($M + H$) ⁺
214A		Ex. 176A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.33$ min MS (ESI): $m/z = 451$ ($M + H$) ⁺
215A		Ex. 187A	MS (ESI): $m/z = 633$ ($M + H$) ⁺
216A		Ex. 178A	LC-MS (방법 2): $R_t = 1.79$ min MS (ESI): $m/z = 746$ ($M + H$) ⁺
217A		Ex. 179A	MS (ESI): $m/z = 617$ ($M + H$) ⁺
218A		Ex. 180A	MS (ESI): $m/z = 746$ ($M + H$) ⁺
219A		Ex. 181A	MS (ESI): $m/z = 575$ ($M + H$) ⁺
220A		Ex. 182A	MS (ESI): $m/z = 547$ ($M + H$) ⁺

<1357>

Ex. No.	구조	제조 방법 실시예	분석 데이터
221A		Ex. 183A	MS (ESI): m/z = 605 (M+H) ⁺
222A		Ex. 184A	MS (ESI): m/z = 561 (M+H) ⁺
223A		Ex. 185A	MS (ESI): m/z = 391 (M+H) ⁺
224A		Ex. 186A	MS (ESI): m/z = 577 (M+H) ⁺

실시예 225A

벤질 ((4S)-5-[(3-아미노-2-히드록시프로필)아미노]-4-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-5-옥소펜틸]카르바메이트 히드로클로라이드



0℃에서, 6.8 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 0.263 g (0.46 mmol)의 실시예 187A의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서 2시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축시키고, 디클로로메탄과 수 회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

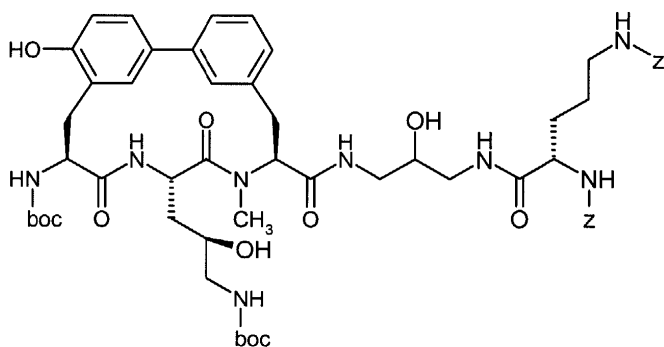
수율: 0.205 g (이론치의 88%)

LC-MS (방법 2): R_t = 1.47 분

MS (EI): m/z = 473 (M-HCl+H)⁺

실시예 226A

벤질 [(1S)-4-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-1-({3-({(8S,11S,14S)-14-[(tert-부톡시-카르보닐)아미노]-11-((2R)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시프로필}-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]카르보닐)아미노)-2-히드록시프로필]아미노}카르보닐)부틸]카르바메이트



<1368>

<1369>

25 mg (0.037 mmol)의 실시예 45A로부터의 화합물을 1.0 ml의 DMF 중에 용해시키고, 0℃로 냉각하였다. 21 mg (0.041 mmol)의 PyBOP 및 15 mg (0.11 mmol)의 디이소프로필아민을 첨가하였다. 30분 후에, 24.7 mg (0.048 mmol)의 실시예 225A로부터의 화합물을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 회전 증발기 상에서 농축하고, 세파텍스-LH20 (이동상: 메탄올/아세트산 0.25%) 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

<1370>

수율: 12.7 mg (이론치의 30%)

<1371>

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.61$ 분

<1372>

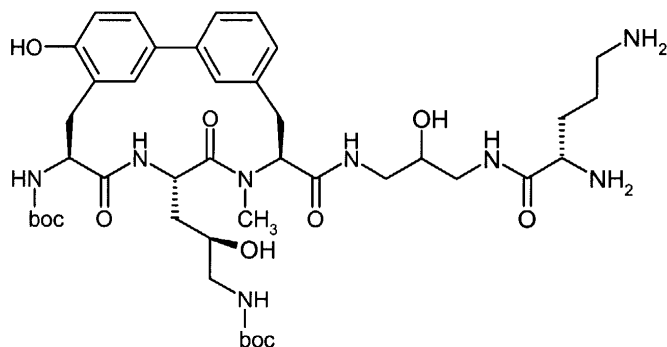
MS (ESI): $m/z = 1125$ ($M+H$)⁺

<1373>

실시예 227A

<1374>

tert-부틸 {(2R)-3-[(8S, 11S, 14S)-14-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-17-히드록시-8-({[2-히드록시-3-*L*-오르니틸아미노]프로필)아미노}카르보닐)-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-11-일]-2-히드록시-프로필}카르바메이트



<1375>

<1376>

12.7 mg (0.011 mmol)의 실시예 226A로부터의 화합물을 5 ml의 에탄올 중에 용해시키고, 5 mg의 Pd/C (10%)을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 대기압 및 수소 대기 하에서 수소화하였다. 흡입 여과를 수행하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 조생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<1377>

수율: 11 mg (이론치의 95%)

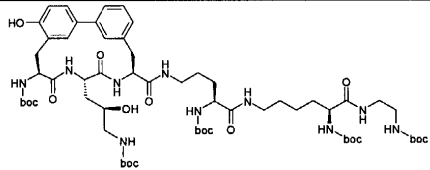
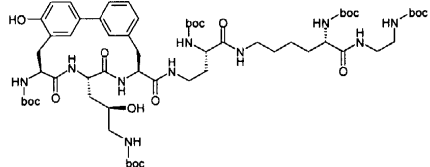
<1378>

LC-MS (방법 2): $R_t = 1.26$ 분

<1379>

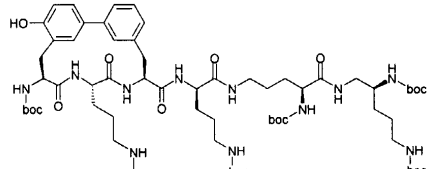
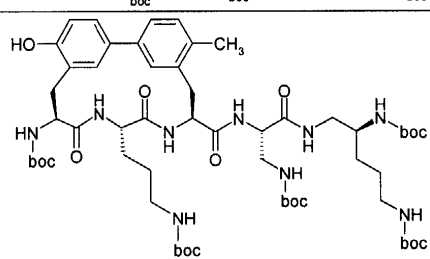
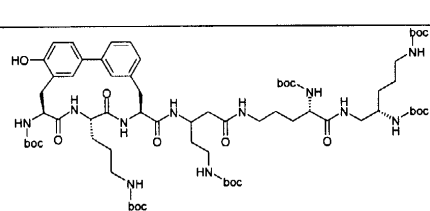
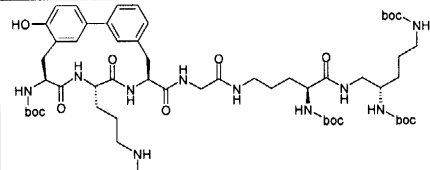
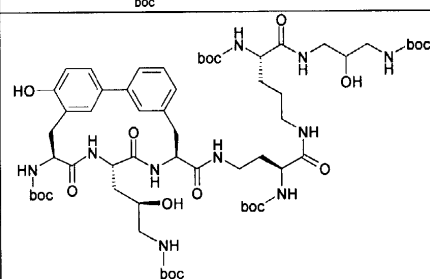
MS (ESI): $m/z = 857$ ($M+H$)⁺

<1380> 하기 표에 나열한 실시예 228A 및 229A를 실시예 112A의 과정과 유사하게 제조하였다.

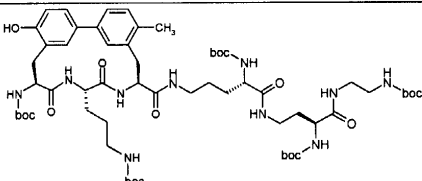
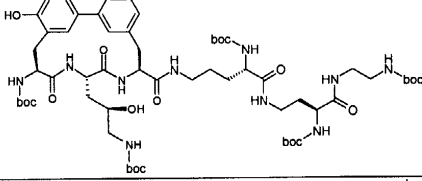
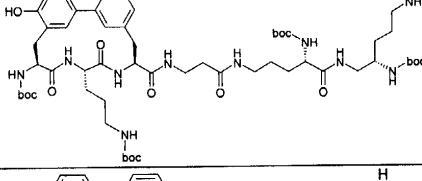
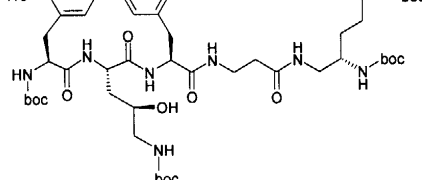
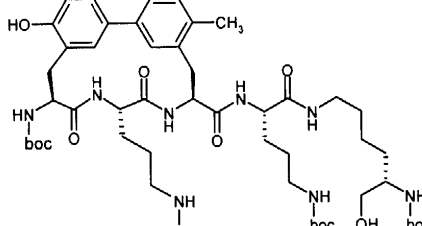
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
228A	43A + 198A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.41$ min MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ .
229A	43A + 213A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.41$ min MS (ESI): $m/z = 1227$ ($M+H$) ⁺ .

<1381>

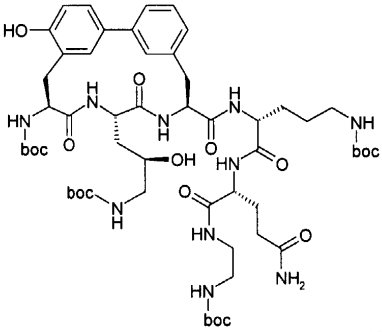
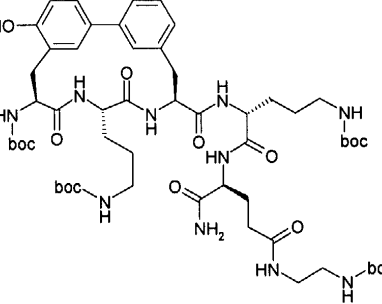
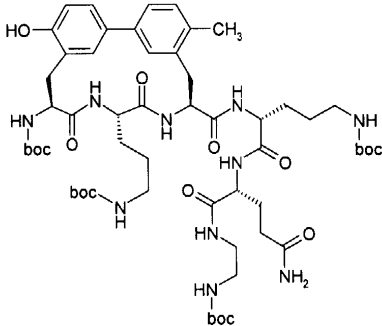
<1382> 하기 표에 나열한 실시예 230A 내지 254A를 실시예 117A의 과정과 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
230A	44A + 216A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.76$ min MS (ESI): $m/z = 1368$ ($M+H$) ⁺ .
231A	47A + 67A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.71$ min MS (ESI): $m/z = 1140$ ($M+H$) ⁺ .
232A	44A + 193A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.72$ min MS (ESI): $m/z = 1368$ ($M+H$) ⁺ .
233A	44A + 197A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.51$ min MS (ESI): $m/z = 1211$ ($M+H$) ⁺ .
234A	43A + 200A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.61$ min MS (ESI): $m/z = 1243$ ($M+H$) ⁺ .

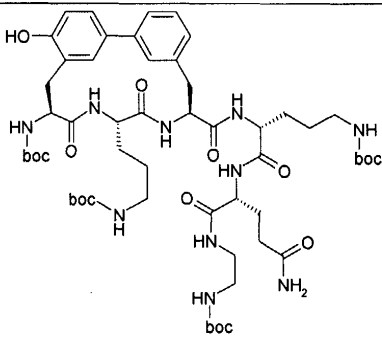
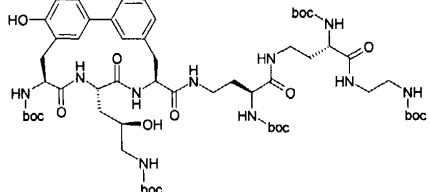
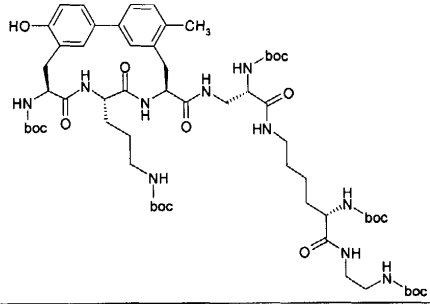
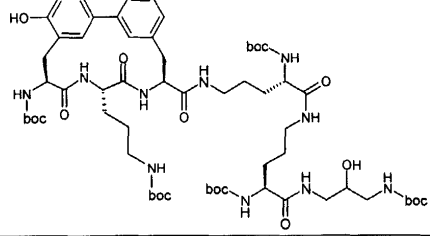
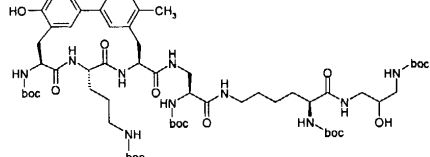
<1383>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
235A	47A + 202A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.65$ min MS (ESI): $m/z = 1211$ ($M+H$) ⁺ .
236A	43A + 202A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.39$ min MS (ESI): $m/z = 1213$ ($M+H$) ⁺ .
237A	44A + 203A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.51$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .
238A	43A + 188A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.33$ min MS (ESI): $m/z = 1027$ ($M+H$) ⁺ .
239A	47A + 105A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.63$ min MS (ESI): $m/z = 1083$ ($M+H$) ⁺ .

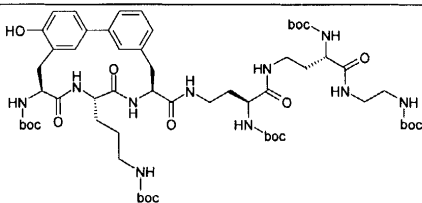
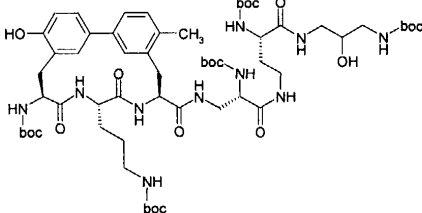
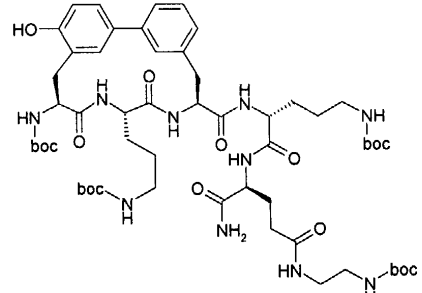
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
240A	43A + 205A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.64$ min MS (ESI): $m/z = 1229$ ($M+H$) ⁺ .
241A	43A + 206A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.56$ min MS (ESI): $m/z = 1257$ ($M+H$) ⁺ .
242A	44A + 200A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.67$ min MS (ESI): $m/z = 1227$ ($M+H$) ⁺ .
243A	43A + 208A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.42$ min MS (ESI): $m/z = 1141$ ($M+H$) ⁺ .

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
244A	43A + 210A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.42$ min MS (ESI): $m/z = 1141$ ($M+H$) ⁺ .
245A	47A + 208A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.51$ min MS (ESI): $m/z = 1139$ ($M+H$) ⁺ .
246A	47A + 210A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.51$ min MS (ESI): $m/z = 1139$ ($M+H$) ⁺ .

<1386>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
247A	44A + 210A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.46$ min MS (ESI): $m/z = 1125$ ($M+H$) ⁺ .
248A	43A + 222A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.63$ min MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ .
249A	47A + 206A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.72$ min MS (ESI): $m/z = 1211$ ($M+H$) ⁺ .
250A	44A + 206A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.65$ min MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ .
251A	47A + 221A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.61$ min MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ .

<1387>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
252A	44A + 222A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.71$ min MS (ESI): $m/z = 1183$ ($M+H$) ⁺ .
253A	47A + 224A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.60$ min MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ .
254A	44A + 208A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.45$ min MS (ESI): $m/z = 1125$ ($M+H$) ⁺ .

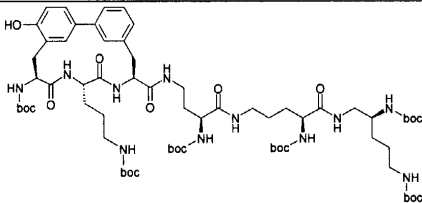
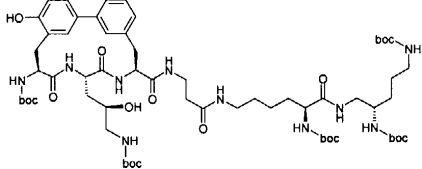
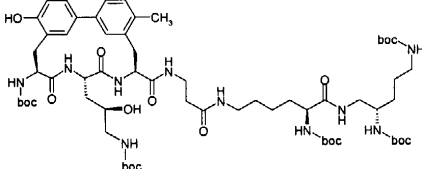
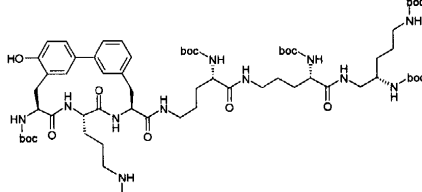
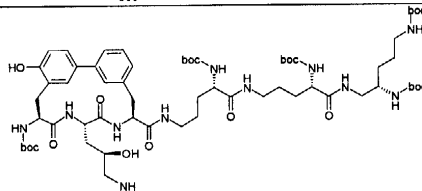
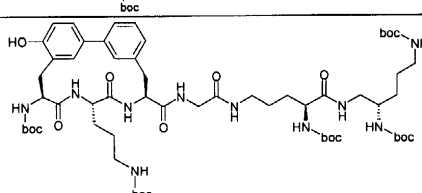
<1388>

<1389>

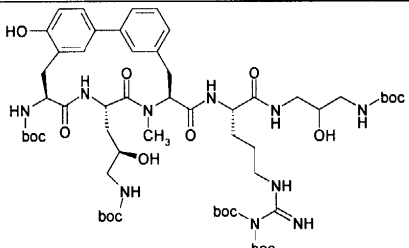
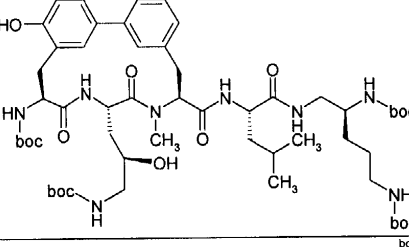
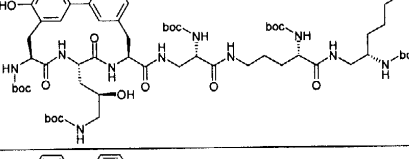
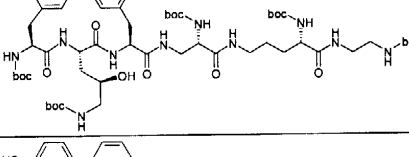
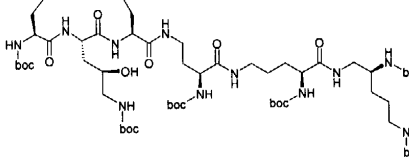
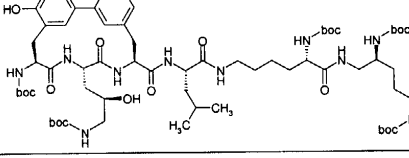
하기 표에 나열한 실시예 실시예 255A 내지 281A를 실시예 113A의 과정과 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
255A	47A + 57A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.73$ min MS (ESI): $m/z = 1168$ ($M+H$) ⁺ .
256A	45A + 188A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.42$ min MS (ESI): $m/z = 1041$ ($M+H$) ⁺ .
257A	47A + 189A		LC-MS (방법 3): $R_t = 3.02$ min MS (ESI): $m/z = 1396$ ($M+H$) ⁺ .
258A	43A + 194A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.65$ min. MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ .
259A	43A + 189A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.90$ min MS (ESI): $m/z = 1398$ ($M+H$) ⁺ .
260A	44A + 189A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.96$ min MS (ESI): $m/z = 1382$ ($M+H$) ⁺ .

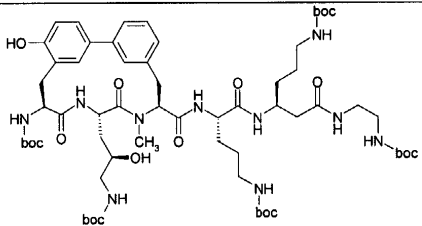
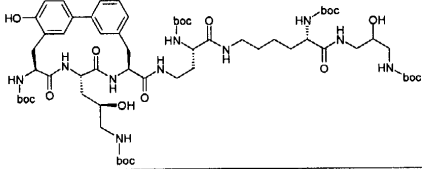
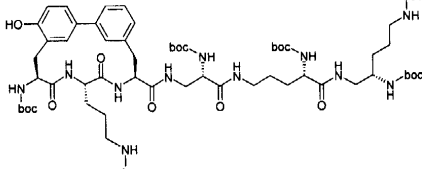
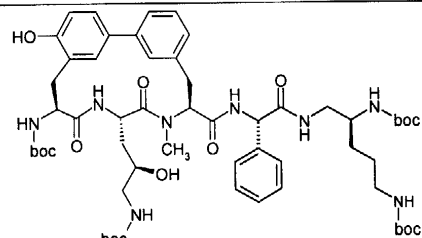
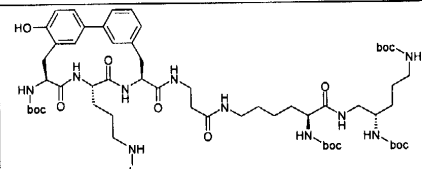
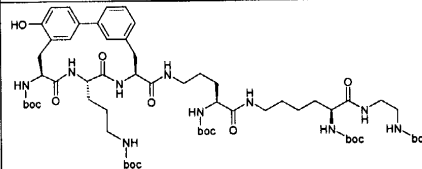
<1390>

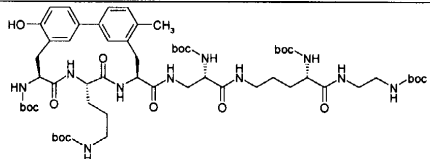
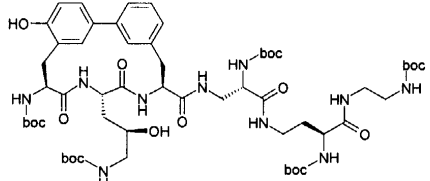
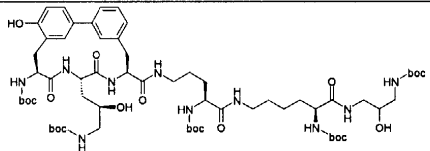
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
261A	44A + 192A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.67$ min MS (ESI): $m/z = 1354$ ($M+H$) ⁺ .
262A	43A + 217A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.63$ min MS (ESI): $m/z = 1255$ ($M+H$) ⁺ .
263A	47A + 217A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.57$ min MS (ESI): $m/z = 1253$ ($M+H$) ⁺ .
264A	44A + 218A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.95$ min MS (ESI): $m/z = 1368$ ($M+H$) ⁺ .
265A	43A + 218A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.90$ min MS (ESI): $m/z = 1384$ ($M+H$) ⁺ .
266A	44A + 194A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .

<1391>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
267A	45A + 195A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.96$ min MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ .
268A	45A + 196A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.87$ min MS (ESI): $m/z = 1083$ ($M+H$) ⁺ .
269A	43A + 191A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.66$ min MS (ESI): $m/z = 1356$ ($M+H$) ⁺ .
270A	43A + 204A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.18$ min MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ .
271A	43A + 192A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.88$ min MS (ESI): $m/z = 1370$ ($M+H$) ⁺ .
272A	43A + 211A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.87$ min MS (ESI): $m/z = 1297$ ($M+H$) ⁺ .

<1392>

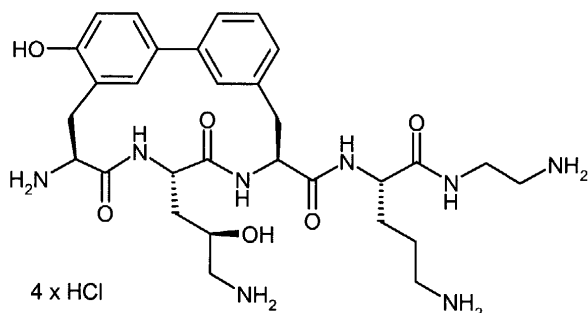
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
273A	45A + 71A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.56$ min MS (ESI): $m/z = 1255$ ($M+H$) ⁺ .
274A	43A + 212A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.35$ min MS (ESI): $m/z = 1257$ ($M+H$) ⁺ .
275A	44A + 191A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.71$ min MS (ESI): $m/z = 1340$ ($M+H$) ⁺ .
276A	45A + 214A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.81$ min MS (ESI): $m/z = 1103$ ($M+H$) ⁺ .
277A	44A + 217A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 1239$ ($M+H$) ⁺ .
278A	44A + 198A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.61$ min MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
279A	47A + 204A		LC-MS (방법 2): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 1239$ ($M+H$) ⁺ .
280A	43A + 220A		LC-MS (방법 1): $R_t = 2.57$ min MS (ESI): $m/z = 1185$ ($M+H$) ⁺ .
281A	43A + 215A		LC-MS (방법 3): $R_t = 2.52$ min MS (ESI): $m/z = 1271$ ($M+H$) ⁺ .

예시 실시태양

실시예 1

(8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-[[(2-아미노에틸)아미노]카르보닐]부틸)-11-[(2R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복사미드 테트라히드로클로라이드



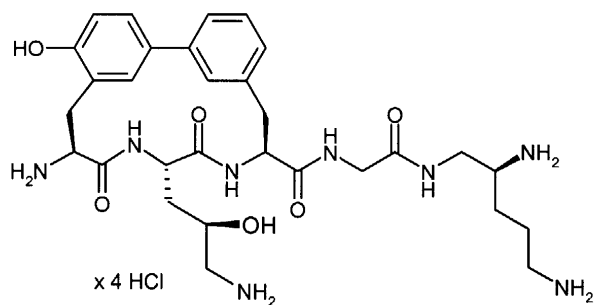
0℃에서, 0.084 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 5.7 mg (0.006 mmol)의 실시예 120A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 2시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하였고, 디클로로메탄과 수회 공증발하였다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

수율: 3.3 mg (이론치의 77%)

MS (ESI): $m/z = 612$ ($M-4HCl+H$)⁺.

실시예 2

(8S, 11S, 14S)-14-아미노-11-[(2R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-N-(2-[[(2S)-2, 5-디아미노-펜틸]아미노]-2-옥소에틸)-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복사미드 테트라히드로클로라이드



<1404>

<1405>

0℃에서, 0.062 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 4.2 mg (0.004 mmol)의 실시예 121A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1406>

수율: 2 mg (이론치의 64%)

<1407>

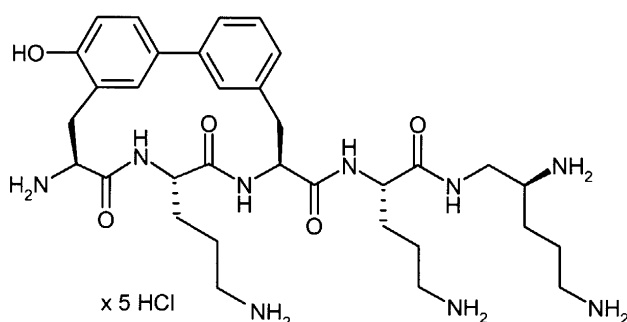
MS (ESI): $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$.

<1408>

실시예 3

<1409>

(8S,11S,14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-({[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노}카르보닐)부틸]-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 펜타히드로클로라이드



<1410>

<1411>

0℃에서, 0.4 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 22.8 mg (0.02 mmol)의 실시예 113A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1412>

수율: 15.3 mg (이론치의 93%)

<1413>

MS (ESI): $m/z = 654 (M-5HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 12H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1414>

<1415>

실시예 4

<1416>

(8S,11S,14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-({[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노}카르보닐)-부틸]-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 펜타(히드로트리플루오로아세테이트)

<1417>

테트라히드로클로라이드염으로서의 실시예 3을 분취 HPLC (레프로실 (Reprosil) ODS-A, 이동상 아세트니트릴/0.2% 수성 트리플루오로아세트산 5:95 → 95:5)으로 테트라(히드로트리플루오로아세테이트)로 전환시켰다.

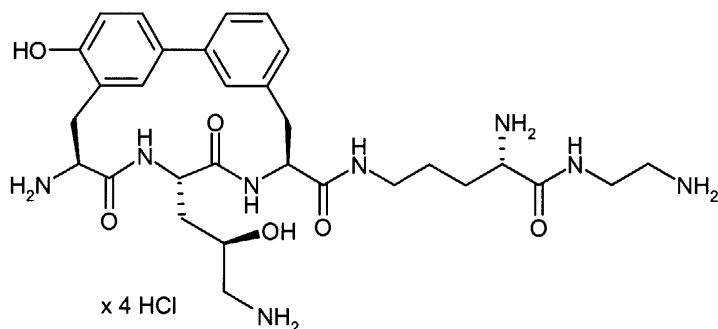
<1418>

LC-MS (방법 10): $R_t = 2.21$ 분

MS (ESI): $m/z = 654 (M-5TFA+H)^+$.

실시예 5

(8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((4S)-4-아미노-5-[(2-아미노에틸)아미노]-5-옥소펜틸)-11-[(2Z)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]-헤파이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 테트라히드로클로라이드



At 0℃에서, 0.27 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 4.6 mg (0.005 mmol)의 실시예 117A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

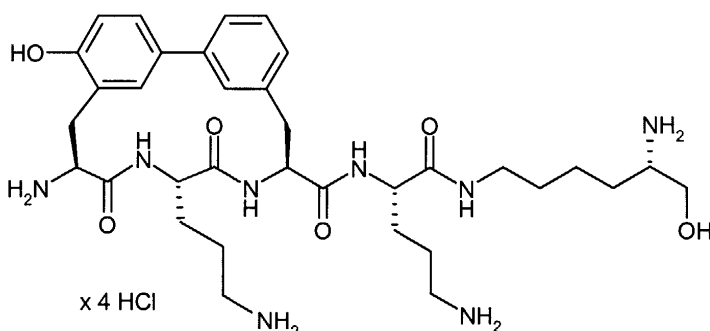
수율: 3.4 mg (이론치의 99%)

MS (ESI): $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.47-1.67$ (m, 2H), 1.75-2.09 (m, 4H), 2.89 (m_c, 1H), 2.95-3.25 (m, 7H), 3.3 (m_c, 1H), 3.4 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.86 (m_c, 1H), 3.98 (m_c, 1H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

실시예 6

(8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-({[(5S)-5-아미노-6-히드록시헥실]아미노}-카르보닐)부틸]-11-[(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로-[14.3.1.1^{2,6}]-헤파이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 테트라히드로클로라이드



0℃에서, 0.87 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 62 mg (0.058 mmol)의 실시예 128A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

수율: 46 mg (이론치의 97%)

LC-MS (방법 10): $R_t = 1.84$ 분

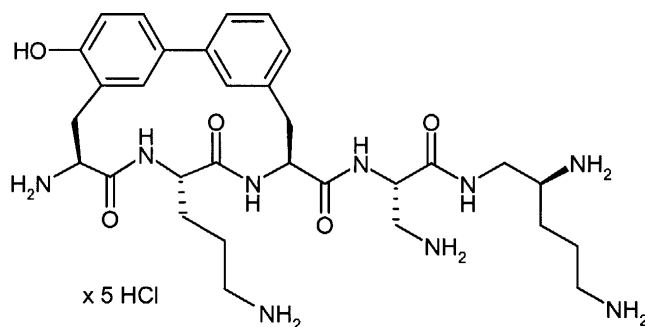
<1433> MS (ESI): $m/z = 669$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.25-1.95$ (m, 14H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.5-3.8 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1434>

<1435> **실시예 7**

<1436> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-1-(아미노메틸)-2-{[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노}-2-옥소에틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타히드로클로라이드



<1437>

<1438> 0°C에서, 0.94 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 70 mg (0.062 mmol)의 실시예 129A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1439> 수율: 50 mg (이론치의 99%)

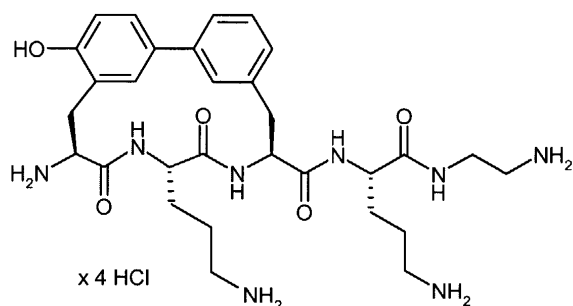
<1440> MS (ESI): $m/z = 626$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 7H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1441>

<1442> **실시예 8**

<1443> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-{[(2-아미노에틸)아미노]카르보닐}부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]-헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 테트라히드로클로라이드



<1444>

<1445> 0°C에서, 0.181 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 12 mg (0.012 mmol)의 실시예 130A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

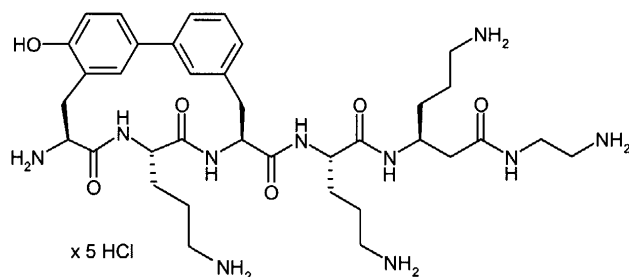
<1446> 수율: 8.8 mg (이론치의 99%)

<1447> MS (ESI): $m/z = 597 (M-4HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 8H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1448> **실시예 9**

<1450> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-[[((1S)-4-아미노-1-{2-[(2-아미노에틸)-아미노]-2-옥소에틸}부틸)-아미노]카르보닐]부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2.1}₆]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타히드로클로라이드



<1451>

<1452> 0℃에서, 0.29 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 24 mg (0.02 mmol)의 실시예 133A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축시키고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

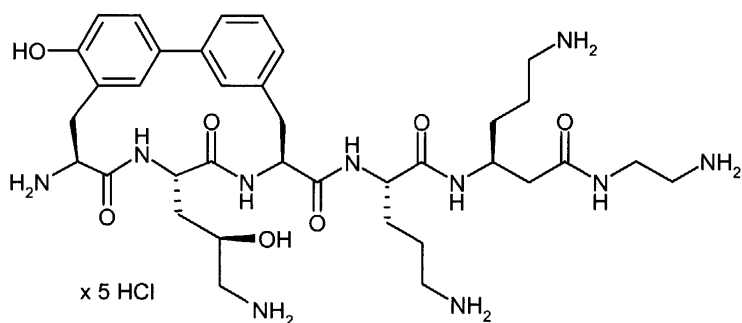
<1453> 수율: 17.5 mg (이론치의 99%)

<1454> MS (ESI): $m/z = 725 (M-5HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-2.0$ (m, 12H), 2.36 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 11H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1456> **실시예 10**

<1457> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-[[((1S)-4-아미노-1-{2-[(2-아미노에틸)아미노]-2-옥소에틸}부틸)아미노]카르보닐]부틸)-11-[(R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2.6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타히드로클로라이드



<1458>

<1459> 0℃에서, 0.16 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 13 mg (0.01 mmol)의 실시예 134A으로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1460> 수율: 9.5 mg (이론치의 99%)

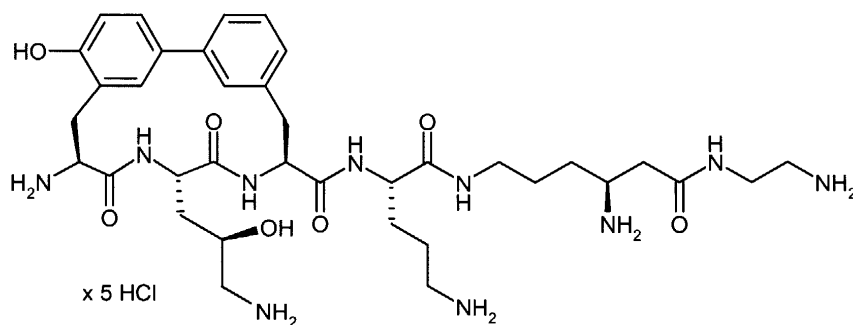
<1461> MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.4-2.05$ (m, 10H), 2.37 (m_c, 1H), 2.53 (m_c, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.86 (m_c, 1H), 4.1-4.21 (m, 2H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1462>

<1463> **실시예 11**

<1464> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-[(4S)-4-아미노-6-[(2-아미노에틸)아미노]-6-옥소헥실]아미노)카르보닐]부틸)-11-[(2R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타히드로클로라이드



<1465>

<1466> 0℃에서, 0.29 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 24 mg (0.02 mmol)의 실시예 135A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1467> 수율: 17.5 mg (이론치의 99%)

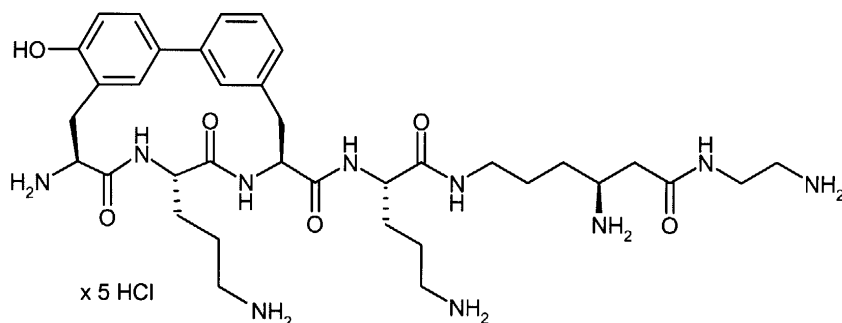
<1468> MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-2.05$ (m, 10H), 2.55 (m_c, 1H), 2.68 (m_c, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.86 (m_c, 1H), 4.21 (m_c, 2H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1469>

<1470> **실시예 12**

<1471> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-[(4S)-4-아미노-6-[(2-아미노에틸)아미노]-6-옥소헥실]아미노)카르보닐]부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10, 13-디옥소-9, 12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타히드로클로라이드



<1472>

<1473> 0℃에서, 0.26 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 21 mg (0.017 mmol)의 실시예 136A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1474> 수율: 15 mg (이론치의 99%)

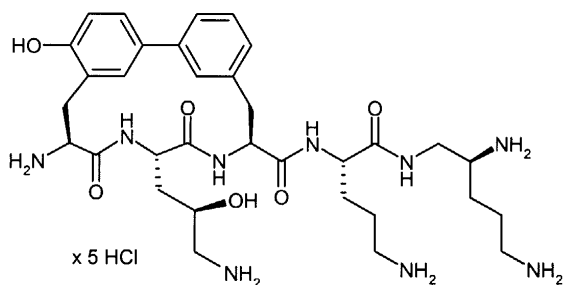
<1475> MS (ESI): $m/z = 716$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 12H), 2.55 (m_c, 1H), 2.68 (m_c, 1H), 2.9-3.2 (m, 10H), 3.42 (m_c, 2H), 3.5-3.7 (m, 3H), 4.2 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1476>

<1477> **실시예 13**

<1478> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-({[(2S)-2,5-디아미노펜틸]-아미노}카르보닐)-부틸]-11-[(*2R*)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 펜타히드로클로라이드



<1479>

<1480> 0℃에서, 0.256 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 20 mg (0.017 mmol)의 실시예 137A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1481> 수율: 13.5 mg (이론치의 93%)

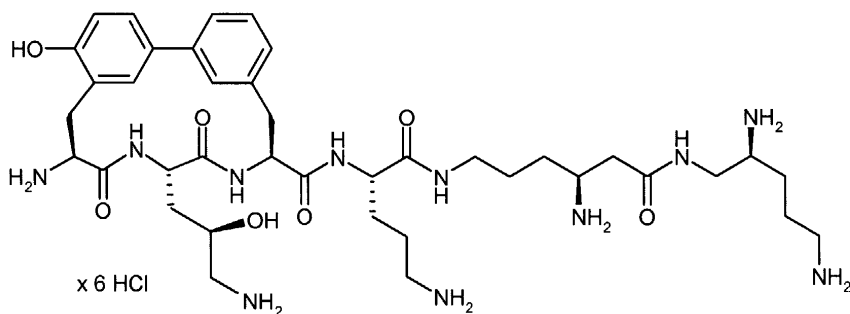
<1482> MS (ESI): $m/z = 670$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-2.05$ (m, 10H), 2.8-3.2 (m, 8H), 3.3-3.7 (m, 5H), 3.86 (m_c, 1H), 4.30 (m_c, 1H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1483>

<1484> **실시예 14**

<1485> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-({[(4S)-4-아미노-6-({[(2S)-2,5-디아미노펜틸]-아미노}-6-옥소헥실)아미노}카르보닐]부틸)-11-[(*2R*)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 헥사히드로클로라이드



<1486>

<1487> 0℃에서, 0.31 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 29 mg (0.021 mmol)의 실시예 138A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

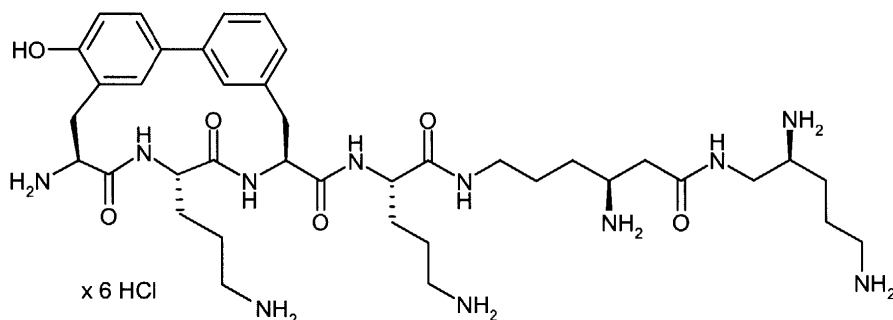
<1488> 수율: 16.5 mg (이론치의 78%)

<1489> MS (ESI): $m/z = 798$ ($M-6HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-2.05$ (m, 14H), 2.50 (m_c, 1H), 2.72 (m_c, 1H), 2.8-3.7 (m, 15H), 3.89 (m_c, 1H), 4.23 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1491> **실시예 15**

<1492> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-((1S)-4-아미노-1-{[(4S)-4-아미노-6-[(2S)-2,5-디아미노펜틸]-아미노}-6-옥소헥실)아미노]카르보닐)부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 헥사히드로클로라이드



<1493>

<1494> 0℃에서, 0.31 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 29 mg (0.021 mmol)의 실시예 139A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1495> 수율: 16.5 mg (이론치의 78%)

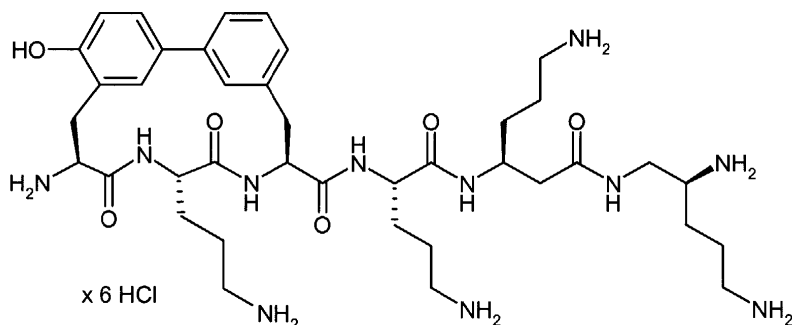
<1496> MS (ESI): $m/z = 782$ ($M-6HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 16H), 2.60 (m_c, 1H), 2.83 (m_c, 1H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.3-3.75 (m, 6H), 4.24 (m_c, 1H), 4.49 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1497>

<1498> **실시예 16**

<1499> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-{[(1S)-4-아미노-1-(2-[(2S)-2,5-디아미노펜틸]-아미노)-2-옥소에틸]부틸]아미노]카르보닐)부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 헥사히드로클로라이드



<1500>

<1501> 0℃에서, 0.3 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 28 mg (0.02 mmol)의 실시예 140A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1502> 수율: 20 mg (이론치의 99%)

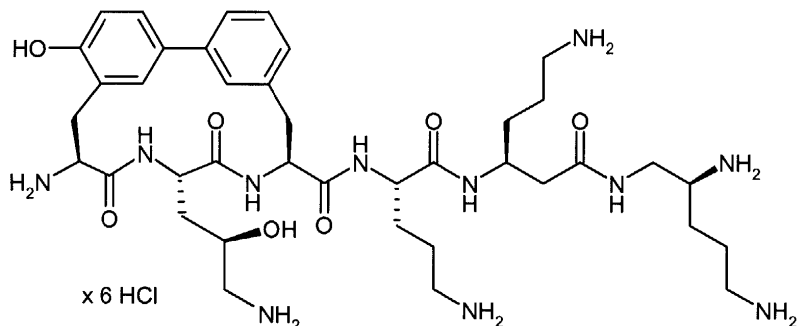
<1503> MS (ESI): $m/z = 782$ ($M-6HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.4-1.9$ (m, 16H), 2.4 (m_c, 1H), 2.54 (m_c, 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 (m_c, 1H), 3.39 (m_c, 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1504>

<1505> **실시예 17**

<1506> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-({[(1S)-4-아미노-1-(2-{[(2S)-2,5-디아미노헨틸]-아미노}-2-옥소에틸)부틸]아미노}카르보닐)부틸]-11-[(*2R*)-3-아미노-2-히드록시-프로필]-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 헥사히드로클로라이드



<1507>

<1508> 0℃에서, 0.39 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 36 mg (0.026 mmol)의 실시예 141A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1509> 수율: 26 mg (이론치의 99%)

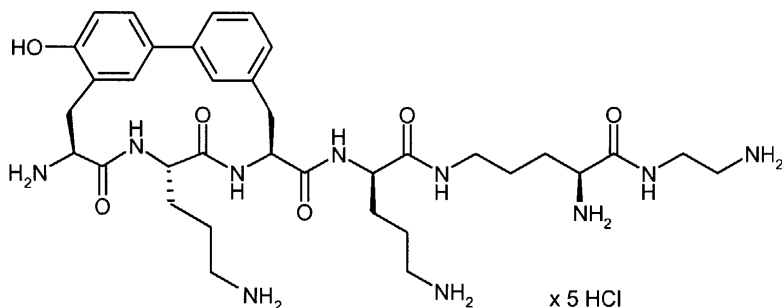
<1510> MS (ESI): $m/z = 798$ ($M-6HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.4-2.05$ (m, 14H), 2.41 (m_c, 1H), 2.54 (m_c, 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 (m_c, 1H), 3.39 (m_c, 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 3.85 (m_c, 1H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.45 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29-7.6 (m, 4H).

<1511>

<1512> **실시예 18**

<1513> N⁵-(N²-{[(8S, 11S, 14S)-14-아미노-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-일]카르보닐}-L-오르니틸)-N-(2-아미노에틸)-L-오르니틴아미드 펜타히드로클로라이드



<1514>

<1515> 0℃에서, 0.58 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 47 mg (0.039 mmol)의 실시예 142A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

<1516> 수율: 34 mg (이론치의 99%)

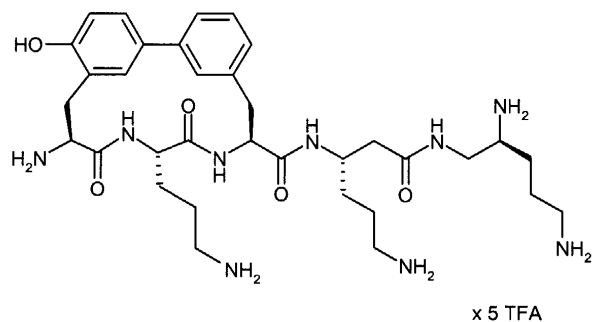
<1517> MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 12H), 2.9-3.25 (m, 10H), 3.38 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.96 (m_c, 1H), 4.26 (m_c, 1H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

<1518>

<1519> **실시예 19**

<1520> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-(2-{[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노}-2-옥소에틸)부틸]-11-(3-아미노프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2.6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타(히드로트리플루오로아세테이트)



<1521>

<1522> 0℃에서, 0.19 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 15 mg (0.013 mmol)의 실시예 143A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다. 조생성물을 분취 HPLC (레프 로실 ODS-A, 이동상 아세트니트릴/0.2% 수성 트리플루오로아세트산 5:95 → 95:5)로 테트라(히드로트리플루오로아세테이트)로 전환하였다.

<1523> 수율: 5.4 mg (이론치의 34%)

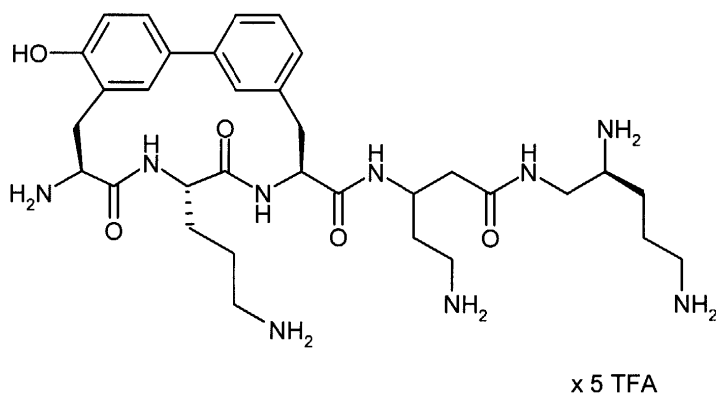
<1524> MS (ESI): $m/z = 668$ ($M-5TFA+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.4-1.9$ (m, 12H), 2.39 (m_c, 1H), 2.57 (m_c, 1H), 2.83-3.17 (m, 9H), 3.32 (m_c, 1H), 3.41 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 4.21 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H).

<1525>

<1526> **실시예 20**

<1527> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-(1-(2-아미노에틸)-3-{[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노}-3-옥소프로필)-11-(3-아미노-프로필)-17-히드록시-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.^{2.6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복스아미드 펜타(히드로트리플루오로아세테이트)



<1528>

<1529> 0℃에서, 0.19 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 14.8 mg (0.013 mmol)의 실시예 144A로부터

터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다. 조생성물을 분취 HPLC (레프 로실 ODS-A, 이동상 아세토니트릴/0.2% 수성 트리플루오로아세트산 5:95 → 95:5)로 테트라(히드로트리플루오로아세테이트)로 전환하였다.

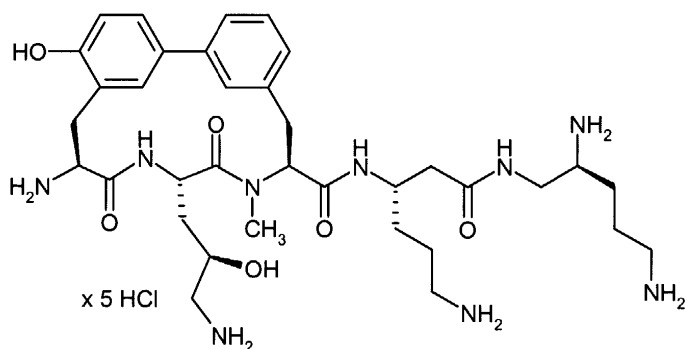
<1530> 수율: 8.9 mg (이론치의 57%)

<1531> MS (ESI): $m/z = 654$ (M-5TFA+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-2.0$ (m, 10H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.85-3.2 (m, 9H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H).

<1532> 실시예 21

<1533> (8S, 11S, 14S)-14-아미노-N-[(1S)-4-아미노-1-(2-[(2S)-2,5-디아미노펜틸]아미노)-2-옥소에틸]부틸]-11-[(2R)-3-아미노-2-히드록시프로필]-17-히드록시-9-메틸-10,13-디옥소-9,12-디아자트리시클로[14.3.1.1^{2,6}]헨아이코사-1(20),2(21),3,5,16,18-헥사엔-8-카르복사미드 펜타히드로클로라이드

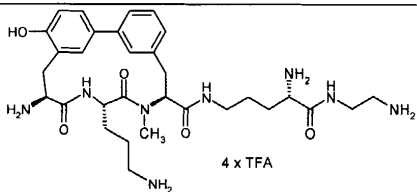
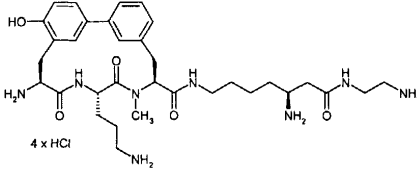
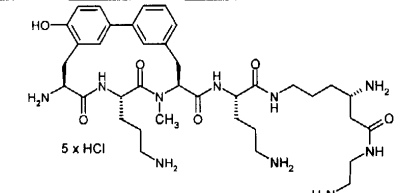
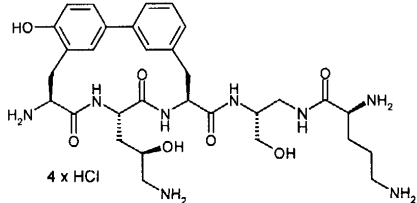
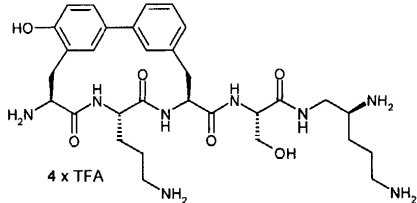


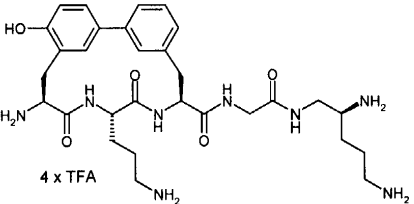
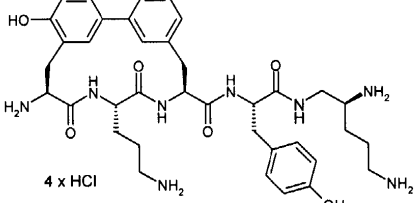
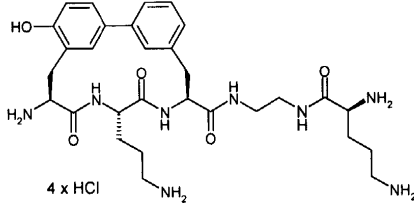
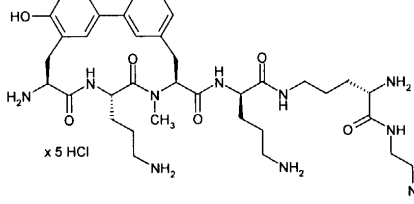
<1535> 0℃에서, 0.161 ml의 4N 염화수소-디옥산 용액을 1 ml의 디옥산 중의 12.9 mg (0.011 mmol)의 실시예 118A로부터의 화합물의 용액에 첨가하였다. 실온에서의 3시간 후에, 반응 용액을 진공 중에서 농축하고, 디클로로메탄과 수회 공증발시켰다. 남은 고체를 고진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

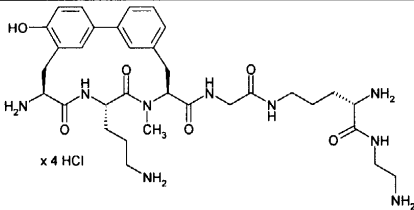
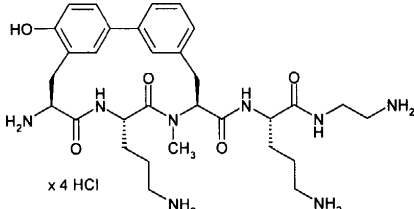
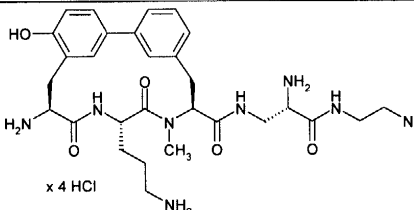
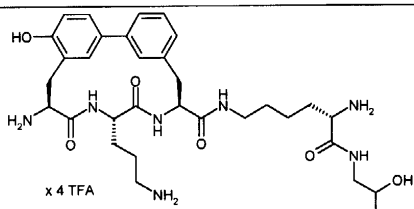
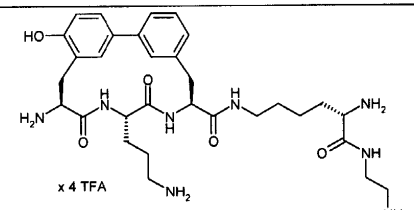
<1537> 수율: 9 mg (이론치의 95%)

<1538> MS (ESI): $m/z = 698$ (M-5HCl+H)⁺.

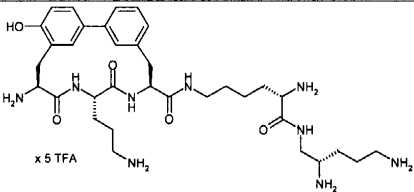
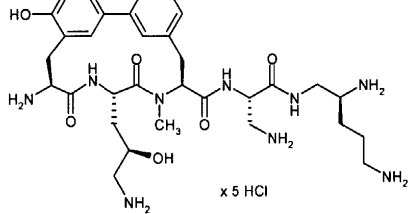
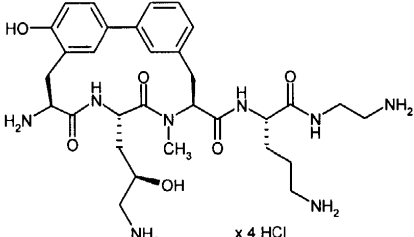
<1539> 이하의 표에 나열한 실시예는 실시예 1의 과정과 유사하게, 각각의 단리 방법에 따라서 히드로클로라이드 또는 히드로(트리플루오로아세테이트) 염으로 제조하였다.

실시예 No.	전구체 실시 예	구조	분석 데이터
22	112A	 <p>4 x TFA</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.80$ min MS (ESI): $m/z = 654$ (M-4TFA+H) ⁺ .
23	114A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 2.11$ min MS (ESI): $m/z = 639$ (M-4HCl+H) ⁺ .
24	116A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.91$ min MS (ESI): $m/z = 739$ (M-5HCl+H) ⁺
25	122A	 <p>4 x HCl</p>	MS (ESI): $m/z = 643$ (M-4HCl+H) ⁺
26	127A	 <p>4 x TFA</p>	MS (ESI): $m/z = 613$ (M-4TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): δ = 1.5-2.0 (m, 8H), 2.85-3.2 (m, 6H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.83 (m _c , 1H), 4.35-4.5 (m, 2H), 4.6 (m _c , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D ₂ O), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.27-7.4 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).

실시예 No.	전구체 실시 예	구조	분석 데이터
27	131A	 <p>4 x TFA</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 597$ (M-4TFA+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-2.0 (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 6H), 3.3-3.7 (m, 6H), 3.96 (m_c, 1H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
28	132A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 17): $R_t = 1.92$ min MS (ESI): $m/z = 703$ (M-4HCl+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-1.8 (m, 8H), 2.8-3.1 (m, 9H), 3.27 (m_c, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.58 (m_c, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.2 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H).</p>
29	119A	 <p>4 x HCl</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 597$ (M-4HCl+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.55-1.95 (m, 8H), 2.85-3.18 (m, 7H), 3.2-3.7 (m, 5H), 3.95 (m_c, 1H), 4.45 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
30	123A	 <p>x 5 HCl</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 1.77$ min MS (ESI): $m/z = 725$ (M-5HCl+H)⁺</p>

실시예 No.	전구체 실시 예	구조	분석 데이터
31	124A	 <p>x 4 HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.95$ min MS (ESI): $m/z = 668$ (M-4HCl+H) ⁺
32	125A	 <p>x 4 HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.92$ min MS (ESI): $m/z = 611$ (M-4HCl+H) ⁺
33	126A	 <p>x 4 HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.81$ min MS (ESI): $m/z = 583$ (M-4HCl+H) ⁺
34	145A	 <p>x 4 TFA</p>	MS (ESI): $m/z = 641$ (M-4TFA+H) ⁺
35	146A	 <p>x 4 TFA</p>	MS (ESI): $m/z = 611$ (M-4TFA+H) ⁺

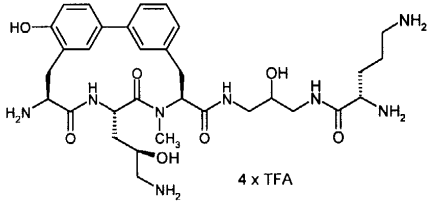
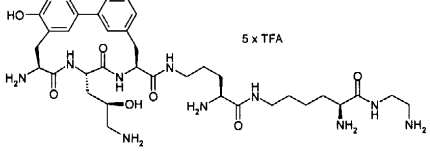
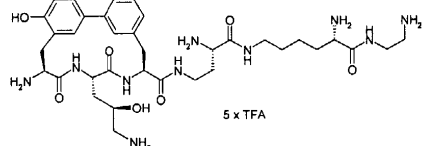
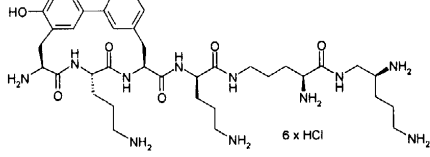
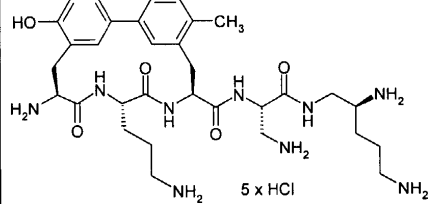
<1542>

실시예 No.	전구체 실시 예	구조	분석 데이터
36	147A	 x 5 TFA	MS (ESI): $m/z = 668$ (M-5TFA+H) ⁺
37	148A	 x 5 HCl	MS (ESI): $m/z = 655$ (M-5HCl+H) ⁺ .
38	149A	 x 4 HCl	MS (ESI): $m/z = 627$ (M-4HCl+H) ⁺ .

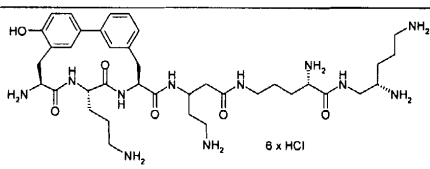
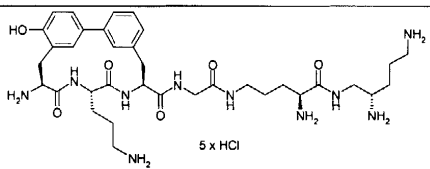
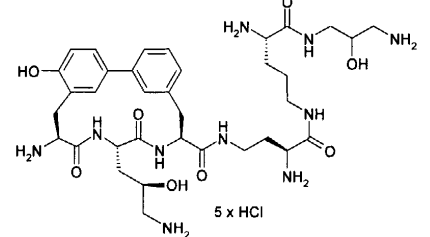
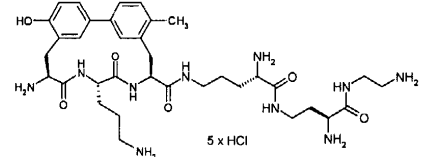
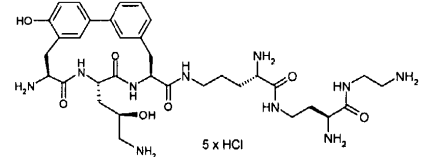
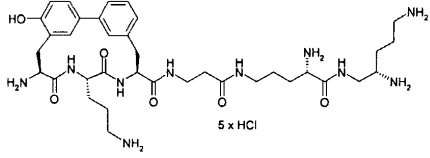
<1543>

<1544>

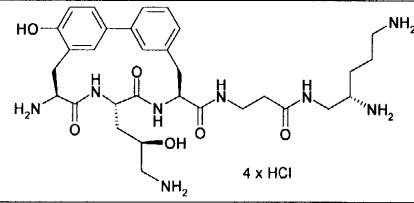
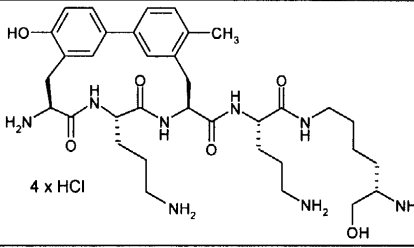
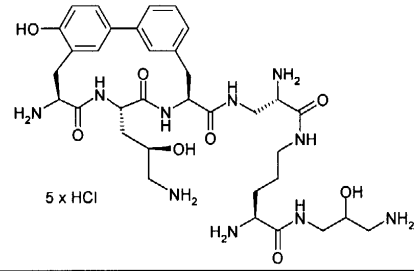
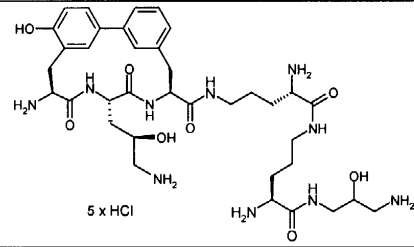
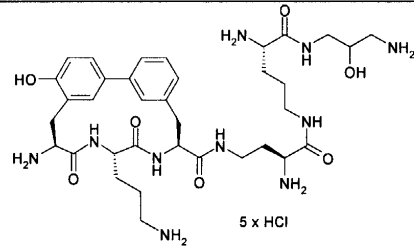
이하의 표에 나열한 실시예 39 내지 93는 실시예 1의 과정과 유사하게, 각각의 단리 방법에 따라서 히드로클로라이드 또는 히드로(트리플루오로아세테이트) 염으로 제조하였다.

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
39	227A	 <p>4 x TFA</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 0.25$ min MS (ESI): $m/z = 657$ $(M-4TFA+H)^+$.</p>
40	228A	 <p>5 x TFA</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 1.08$ min MS (ESI): $m/z = 741$ $(M-5TFA+H)^+$.</p>
41	229A	 <p>5 x TFA</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 0.86$ min MS (ESI): $m/z = 727$ $(M-5TFA+H)^+$.</p>
42	230A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.3$ min MS (ESI): $m/z = 768$ $(M-6HCl+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 16H), 2.9-3.3 (m, 9H), 3.4-3.8 (m, 6H), 4.0 (m_c, 1H), 4.26 (m_c, 1H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D_2O), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
43	231A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 0.46$ min MS (ESI): $m/z = 640$ $(M-5HCl+H)^+$.</p>

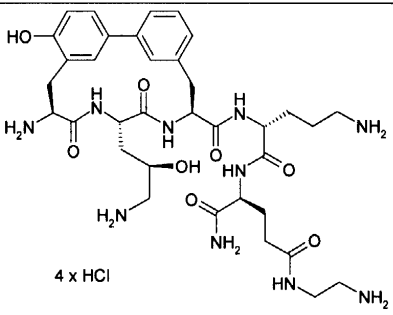
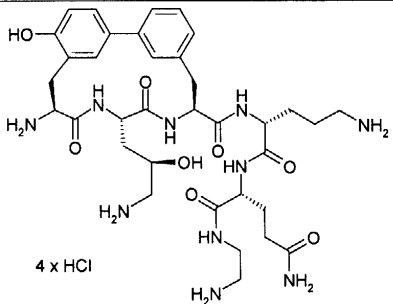
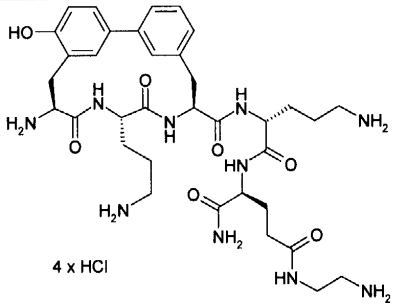
<1545>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
44	232A		LC-MS (방법 1): $R_t = 0.31$ min MS (ESI): $m/z = 768$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
45	233A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.26$ min MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
46	234A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 743$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
47	235A		LC-MS (방법 1): $R_t = 0.30$ min MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
48	236A		LC-MS (방법 1): $R_t = 0.31$ min MS (ESI): $m/z = 713$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
49	237A		LC-MS (방법 1): $R_t = 0.31$ min MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

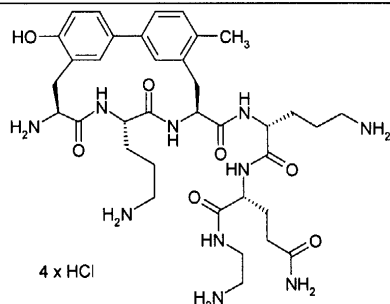
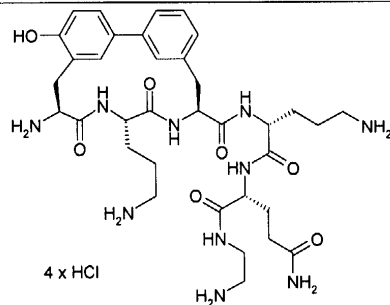
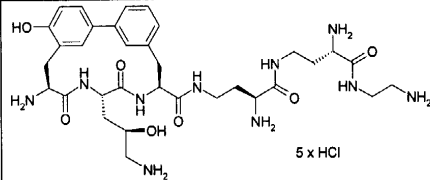
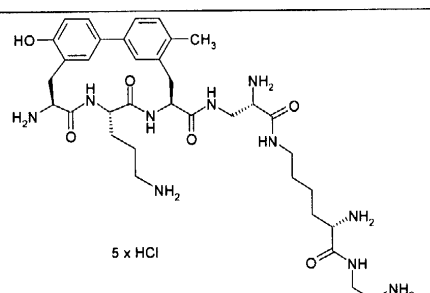
<1546>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
50	238A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 1): $R_t = 0.23$ min MS (ESI): $m/z = 627$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
51	239A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.95$ min MS (ESI): $m/z = 683$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
52	240A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 729$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
53	241A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 3): $R_t = 0.26$ min MS (ESI): $m/z = 757$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
54	242A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 727$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

<1547>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
55	243A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 1.96$ min MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-4HCl+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.6-2.15$ (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.4-3.8 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂O), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>
56	244A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 1.86$ min MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-4HCl+H$)⁺.</p>
57	245A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 10): $R_t = 1.96$ min MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-4HCl+H$)⁺.</p>

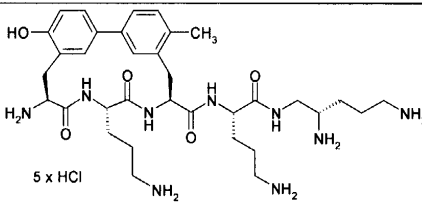
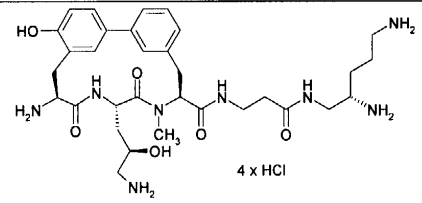
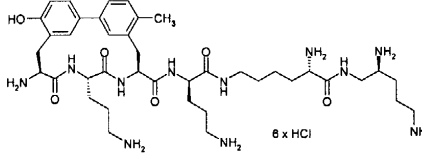
<1548>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
58	246A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 2.10$ min MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
59	247A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.87$ min MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
60	248A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 3): $R_t = 0.25$ min MS (ESI): $m/z = 699$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
61	249A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

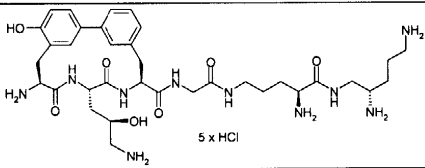
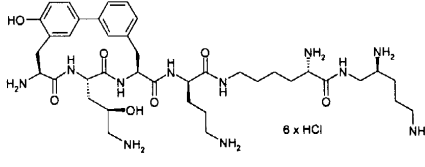
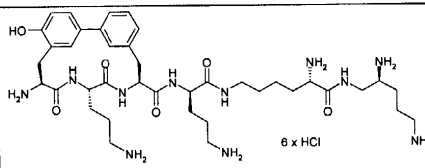
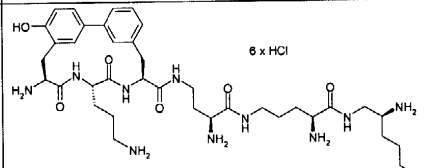
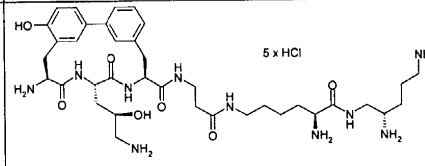
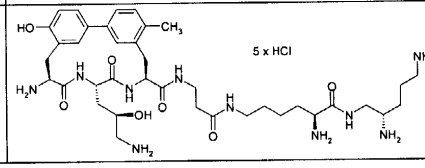
<1549>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
62	250A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 741$ (M-5HCl+H) ⁺ .
63	251A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.24$ min MS (ESI): $m/z = 741$ (M-5HCl+H) ⁺ .
64	252A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 683$ (M-5HCl+H) ⁺ .
65	253A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (방법 2): $R_t = 0.28$ min MS (ESI): $m/z = 699$ (M-5HCl+H) ⁺ .
66	254A	<p>4 x HCl</p>	LC-MS (방법 10): $R_t = 1.88$ min MS (ESI): $m/z = 725$ (M-4HCl+H) ⁺ .

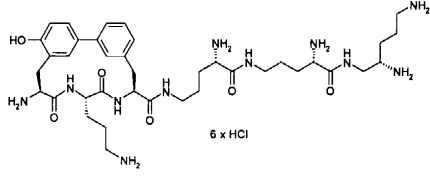
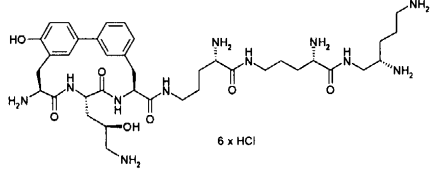
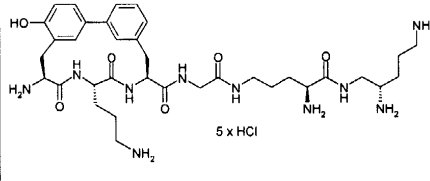
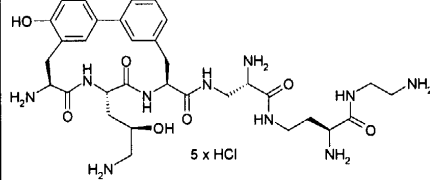
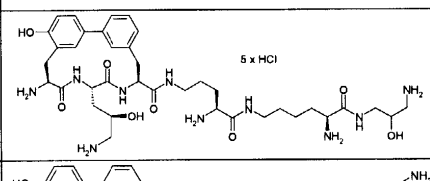
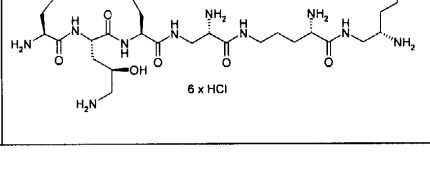
<1550>

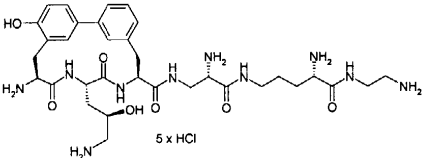
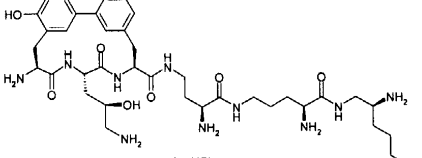
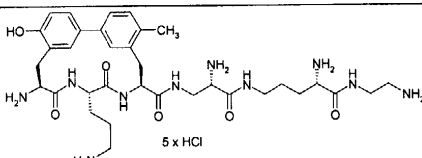
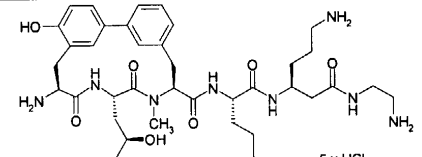
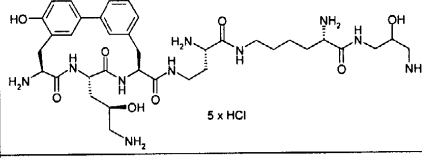
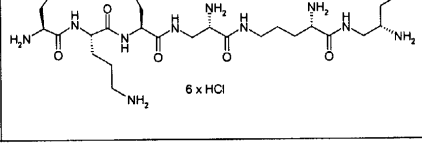
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
67	255A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 0.29$ min MS (ESI): $m/z = 668$ $(M-5HCl+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.33 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.63 (m_c, 1H), 4.94 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>
68	256A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 0.27$ min MS (ESI): $m/z = 641$ $(M-4HCl+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.8-3.8 (m, 13H), 3.96 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 5.11 (m_c, 1H), 5.61 (m_c, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>
69	257A	 <p>6 x HCl</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 0.20$ min MS (ESI): $m/z = 796$ $(M-6HCl+H)^+$. 1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.3-1.95$ (m, 18H), 2.23 (s, 3H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.98 (m_c, 1H), 4.26 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.63 (m_c, 1H), 4.93 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (td 1H), 7.54 (d, 1H).</p>

<1551>

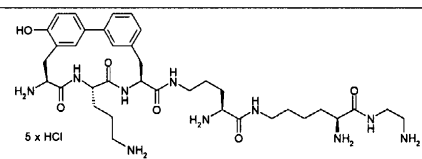
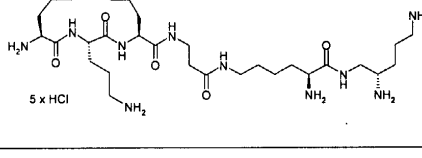
실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
70	258A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.25$ min MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
71	259A		LC-MS (방법 10): $R_t = 0.86$ min MS (ESI): $m/z = 798$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
72	260A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.15$ min MS (ESI): $m/z = 782$ ($M-6HCl+H$) ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.3-1.95$ (m, 18H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.97 (m _c , 1H), 4.26 (m _c , 1H), 4.46 (m _c , 1H), 4.6-4.9 (m, 2H, D ₂ O), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).
73	261A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.15$ min MS (ESI): $m/z = 754$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
74	262A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 755$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
75	263A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 753$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

<1552>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
76	264A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 768$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
77	265A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 784$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
78	266A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.26$ min MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
79	280A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 685$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
80	281A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 771$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
81	269A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 756$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
82	270A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 699$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
83	271A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 770$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .
84	279A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
85	273A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.26$ min MS (ESI): $m/z = 755$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
86	274A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 757$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
87	275A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 740$ ($M-6HCl+H$) ⁺ .

<1554>

실시예 번호	전구체 실시예	구조	분석 데이터
88	278A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
89	277A		LC-MS (방법 2): $R_t = 0.2$ min MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

<1555>

<1556>

생리학적 활성의 측정

<1557>

사용된 약자:

<1558>

AMP

아데노신 모노포스페이트

<1559>

ATP

아데노신 트리포스페이트

<1560>	BHI 배지	뇌 심장 주입 (brain heart infusion) 배지
<1561>	CoA	코엔자임 A
<1562>	DMSO	디메틸 술폭시드
<1563>	DTT	디티오프레이톨
<1564>	EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
<1565>	KCl	염화칼륨
<1566>	KH ₂ PO ₄	인산이수소칼륨
<1567>	MgSO ₄	황산마그네슘
<1568>	MIC	최소 억제 농도
<1569>	MTP	미량역가판
<1570>	NaCl	염화나트륨
<1571>	Na ₂ HPO ₄	인산수소이온나트륨
<1572>	NH ₄ Cl	염화암모늄
<1573>	NTP	뉴클레오타이드 트리포스페이트
<1574>	PBS	인산-완충 식염수
<1575>	PCR	폴리머라제 쇠반응
<1576>	PEG	폴리에틸렌 글리콜
<1577>	PEP	포스포엔올피루베이트
<1578>	트리스	트리스[히드록시메틸]아미노메탄

<1579> 본 발명의 화합물의 시험관내 효과를 이하의 분석에서 나타낼 수 있다:

<1580> 이. 콜라이 (*E. coli*) 추출물로의 시험관내 전사-번역

<1581> S30 추출물을 제조하기 위하여, 시험관내 전사-번역 시험에 대하여 기재된 바에 따라서 대수적으로 성장하는 에스체리시아 콜라이 MRE 600 (*Escherichia coli* MRE 600) (M. Mueller; 프라이버그 유니버시티 (Freiburg University))를 수집하고, 세척하고, 그것을 사용하였다 (Mueller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci USA (1984) 81, pp. 7421-7425).

<1582> 시험관내 전사-번역 시험의 반응 혼합물에 반응 혼합물 50 μ l 당 1 μ l의 cAMP (11.25 mg/ml)를 추가로 첨가하였다. 시험 혼합물의 양은 105 μ l였고, 시험할 물질 5 μ l는 5% DMSO 중에 제공하였다. 플라스미드 pBESTLuc (프로메가 (Promega), 독일)의 1 μ g/100 μ l의 혼합물을 전사 주형으로 사용하였다. 30℃에서 60분 동안 인큐베이션한 후에, 50 μ l의 루시페린 용액 (20 mM 트리신, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 μ M CoA, 470 μ M 루시페린, 530 μ M ATP)을 첨가하고, 얻어진 생물발광을 발광분석기에서 1분 동안 측정하였다. 파이어플라이 (firefly) 루시페라제의 번역을 50% 억제하는 억제제의 농도를 IC₅₀로 기록하였다.

<1583> 에스. 아우레우스 (*S. aureus*) 추출물로의 시험관내 전사-번역

<1584> 에스. 아우레우스 루시페라제 리포터 플라스미드의 구성

<1585> 에스. 아우레우스로부터의 시험관내 전사-번역 분석에 사용될 수 있는 리포터 플라스미드의 구성을 위하여, 플라스미드 pBESTLuc (프로메가 코퍼레이션 (Promega Corporation), 미국)를 사용하였다. 파이어플라이 루시페라제 앞의 이 플라스미드에 존재하는 이. 콜라이 tac 프로모터를 *capA1* 프로모터에 의하여 에스. 아우레우스로부터의 상응하는 샤인-달카노 서열로 치환하였다. 프라미어 CAPFor 5'-

CGGCCAAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' 및 CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3'를 이를 위하여 사용하였다. 프라이머 CAPFor는 *capA1* 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 루시페라제 유전자의 5' 영역을 포함한다. 주형으로 pBESTluc을 사용한 PCR 후에, 융합된 *capA1* 프로모터와 파이어플라이 루시페라제 유전자를 포함하는 PCR 산물을 단리할 수 있다. ClaI 및 HindIII으로의 절단 후에, 이를 ClaI 및 HindIII로 소화된 벡터 pBESTluc로 결합시켰다. 얻어진 플라스미드 p1a를 이. 콜라이에서 복제할 수 있고, 에스. 아우레우스 시험관내 전사-번역 시험에서 주형으로 사용할 수 있다.

<1586> 에스. 아우레우스로부터의 S30 추출물의 제조

<1587> 6 l의 BHI 배지를 에스. 아우레우스 균주의 250 ml의 전배양액 (overnight culture)으로 접종하고, OD600가 2-4가 될 때까지 37°C에서 성장시켰다. 세포를 원심분리기로 수집하고, 500 ml의 차가운 완충액 A (10 mM 트리스 아세테이트, pH 8.0, 14 mM 마그네슘 아세테이트, 1 mM DTT, 1 M KCl)로 세척하였다. 새로운 원심분리 후에, 세포를 50 mM KCl이 있는 250 ml의 차가운 완충액 A 중에서 세척하고, 얻어진 펠렛을 -20°C에서 60 분 동안 냉동시켰다. 펠렛을 얼음 상에서 30 내지 60 분 동안 해동시키고, 완충액 B (10 mM 트리스 아세테이트, pH 8.0, 20 mM 마그네슘 아세테이트, 1 mM DTT, 50 mM KCl) 중에서 전체 부피 99 ml로 취하였다. 완충액 B 중의 리소스타핀 (0.8 mg/ml) 1.5 ml 부를 3개의 미리 냉각시킨 원심분리 컵에 제공하고, 각각 33 ml의 세포 현탁액과 혼합하였다. 샘플을 37°C에서 45 내지 60분 동안 이따금씩 흔들면서 인큐베이션한 후, 150 μ l의 0.5 M DTT 용액을 첨가하였다. 분리된 세포를 30 000 x g에서 4°C에서 30분 동안 원심분리하였다. 세포 펠렛을 완충액 B 중에 취한 후, 동일한 조건에서 다시 원심분리하고, 수집된 상등액을 배합하였다. 상등액을 동일한 조건에서 다시 원심분리하고, 0.25 부피의 완충액 C (670 mM 트리스 아세테이트, pH 8.0, 20 mM 마그네슘 아세테이트, 7 mM Na₃ 포스포엔올피루베이트, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 μ M 아미노산 (프로메가로부터 완결), 75 μ g의 피루베이트 키나아제 (시그마 (Sigma), 독일)/ml를 상등액의 상부 2/3에 첨가하였다. 샘플을 37°C에서 30분 동안 인큐베이션한다. 상등액을 3500 Da의 컷오프로 투석 튜브 중의 2 l의 투석 완충액 (10 mM 트리스 아세테이트, pH 8.0, 14 mM 마그네슘 아세테이트, 1 mM DTT, 60 mM 포타슘 아세테이트)에 대하여 한번 완충액을 교환하고 4°C에서 밤새 투석하였다. 투석물 (dialysate)을 4°C에서 투석 튜브를 차가운 PEG 8000 분말 (시그마, 독일)로 커버하여 약 10 mg/ml의 단백질 농도로 농축하였다. S30 추출물을 -70°C에서 분취하여 보관할 수 있다.

<1588> 에스. 아우레우스 시험관내 전사-번역 분석에서의 IC의 결정

<1589> 화합물의 단백질 생합성 억제를 시험관내 전사-번역 분석에서 나타낼 수 있다. 상기 분석은 에스. 아우레우스로부터 얻은 세포가 없는 S30 추출물 및 주형으로서 리포터 플라스미드 p1a를 사용한 파이어플라이 루시페라제의 무세포 전사 및 번역에 기초한다. 얻어진 루시페라제의 활성은 발광 측정에 의하여 검출할 수 있다.

<1590> 사용되는 S30 추출물 또는 플라스미드 p1a의 양은 시험에서의 최적 농도를 보장하기 위하여 각각의 제조마다 다시 시험해야 한다. 5% DMSO 중에 용해된 시험되는 물질 3 μ l을 MTP로 도입하였다. 그후, 10 μ l의 적절하게 농축한 플라스미드 용액 p1a를 첨가하였다. 그후, 23 μ l의 예비 혼합물 (500 mM 포타슘 아세테이트, 87.5 mM 트리스 아세테이트, pH 8.0, 67.5 mM 암모늄 아세테이트, 5 mM DTT, 50 μ g의 엽산/ml, 87.5 mg의 PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM의 각각의 NTP, 20 μ M의 각각의 아미노산, 50 mM PEP (Na₃ 염), 2.5 mM cAMP, 250 μ g의 각각의 이. 콜라이 tRNA/ml) 및 23 μ l의 적절한 양의 에스. 아우레우스 S30 추출물의 46 μ l의 혼합물을 첨가하고, 혼합하였다. 30°C에서 60분 동안 인큐베이션한 후에, 50 μ l의 루시페린 용액 (20 mM 트리스, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 μ M CoA, 470 μ M 루시페린, 530 μ M ATP) 및 얻어진 생물발광을 발광분석기로 1분 동안 측정하였다. 파이어플라이 루시페라제의 번역의 50% 억제를 유발하는 억제제의 농도를 IG₅₀로 기록하였다.

<1591> 최소 억제 농도의 결정 (CLSI 표준)

<1592> 최소 억제 농도 (MIC)는 시험 미생물의 성장을 18-24 시간에 걸쳐 억제하는 항생물질의 최소 농도이다. 이러한 경우에 억제제 농도는 표준 미생물학적 방법에 의하여 측정할 수 있다 (예를 들어, 문헌[임상 실험 표준에 대한 국립 위원회 (National Committee for Clinical Laboratory Standards). 호기성으로 성장하는 박테리아에 대한 희석 항미생물 감수성 시험 방법 (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically); approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000)] 참조). 이로써 처음에 시험 물질을 50 μ l의 시험 배지 중에 두배로 농축한 96웰 둥근 바닥 미량역가판 (그레이너

(Greiner))으로 1:2 희석 시리즈로 제공하였다. 콜롬비아 혈액 한천 플레이트 (벡톤-디킨슨 (Becton-Dickinson)) 상에서 밤새 인큐베이션한 호기성으로 성장하는 시험 미생물 (예를 들어 스태필로코카이 (staphylococci) 및 엔테로코카이 (enterococci))을 0.9% NaCl 중에서 재현탁한 후에, 약 5×10^7 미생물/ml로 맞추고, 그 후 양이온-조절한 MH 배지 (시험 배지) 중에서 1:150으로 희석하였다. 50 μ l의 이 현탁액을 미량역가관에 제공된 시험 체제 상으로 피펫팅하였다. 배양액을 37°C에서 18-24 시간 동안 인큐베이션하였다. 미세 호기성으로 성장하는 미생물 (예를 들어, 스트렙토코카이 (streptococci))에 대하여, 최종 농도 2%의 용해된 말혈액을 배지에 첨가하고, 배양액을 5% CO₂의 존재시에 인큐베이션하였다. 가시적인 박테리아 성장이 더이상 일어나지 않는 각 경우의 최저 물질 농도를 MIC로 정의하였고, μ g/ml로 기록하였다.

<1593> 최소 억제 농도 (MIC)의 결정

<1594> 최소 억제 농도 (MIC)는 18-24시간에 걸쳐 시험 미생물의 성장을 억제하는 항생물질의 최소 농도이다. 이러한 경우에 억제제 농도는 표준 미생물학적 방법에 의하여 측정할 수 있다 (예를 들어, 문헌[임상 실험 표준에 대한 국립 위원회 (National Committee for Clinical Laboratory Standards). 호기성으로 성장하는 박테리아에 대한 희석 항미생물 감수성 시험 방법 (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically); approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000]) 참조). 본 발명의 화합물의 MIC는 96-웰 미량역가관 스케일에서 액체 희석 시험에서 결정하였다. 박테리아 미생물을 0.4% BH 브로쓰 (시험 배지)를 첨가한 최소 배지 (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 μ g/ml 티아민 히드로클로라이드, 1.2 μ g/ml 니코틴산, 0.003 μ g/ml 비오틴, 1% 글루코스, 페닐알라닌을 제외한 각각의 단백질성 (proteinogenic) 아미노산 25 μ g/ml; [H.-P. Kroll; 비공개])에서 배양하였다. 엔테로코커스 패시움 (*Enterococcus faecium*) L4001의 경우에, 열-비활성화 소태아혈청 (FCS; GibcoBRL, 독일)을 최종 농도 10%로 시험 배지에 첨가하였다. 시험 미생물의 전배양액을 신선한 시험 배지에서 0.001 (엔테로코카이의 경우에 0.01로)의 OD₅₇₈로 희석하고, 시험 배지 중에서 시험 물질의 희석액과 1:1 (1:2 희석 단계)로 인큐베이션하였다 (200 μ l의 최종 부피). 배양액을 37°C에서 18-24시간 동안 5% CO₂의 존재시에 엔테로코카이를 인큐베이션하였다.

<1595> 가시적인 박테리아 성장이 일어나지 않는 각 경우의 최소 물질 농도를 MIC로 정의하였다.

<1596> 최소 억제 농도 (MIC)를 결정하는 다른 방법

<1597> 최소 억제 농도 (MIC)는 18-24시간에 걸쳐 시험 미생물의 성장을 억제하는 항생물질의 최소 농도이다. 이러한 경우에 억제제 농도는 한천 희석 시험에서의 개질된 배지로 표준 미생물학적 방법에 의하여 측정할 수 있다 (예를 들어, 문헌[임상 실험 표준에 대한 국립 위원회 (National Committee for Clinical Laboratory Standards). 호기성으로 성장하는 박테리아에 대한 희석 항미생물 감수성 시험 방법 (Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically); approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000]) 참조). 박테리아 미생물을 20% 탈피브린화된 말혈액을 함유하는 1.5% 한천 플레이트 상에서 배양하였다. 콜롬비아 혈액 한천 플레이트 (벡톤-디킨슨) 상에서 밤새 인큐베이션한 시험 미생물을 PBS로 희석하고, 약 5×10^5 미생물/ml의 미생물 수로 맞추고, 시험 플레이트 상에 방울씩 위치시켰다 (1-3 μ l). 시험 물질은 시험 물질의 상이한 희석을 포함하였다 (1:2 희석 단계). 배양액을 5% CO₂의 존재시에 18-24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

<1598> 가시적인 박테리아 성장이 더이상 일어나지 않는 각 경우의 최저 물질 농도를 MIC로 정의하였고, μ g/ml로 기록하였다.

<1599> <표 A>

<1600> (비교 실시예 비페노마이신 B)

실시예 No.	MIC 에스. 아우레우스 133	MIC 에스. 아우레우스 T17	MIC 이. 페시움 L4001	IC ₅₀ 에스. 아우레우스 133 변역
1	0.5	1.0	4.0	0.07
2	1.0	1.0	2.0	0.07
3	2.0	2.0	16.0	0.2
5	1.0	1.0	2.0	0.2
12	1.0	1.0	16.0	0.08
15	1.0	2.0	>32	0.1
19	1.0	1.0	16.0	0.1
67	1.0	1.0	16	0.1
68	1.0	1.0	8	0.2
비페노마이신 B	<0.03	>32	0.5	1.5

<1601>

<1602> 농도 데이터: MIC ($\mu\text{g/ml}$); IC₅₀ (μM).

<1603> 에스. 아우레우스 133으로의 전신 감염

<1604> 박테리아 감염 치료를 위한 본 발명의 화합물의 적합성을 각종 동물 모델에서 나타낼 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 동물을 일반적으로 적절한 독성 미생물로 감염시킨 후, 특정 치료 모델에 적응시킨 제제 중의 시험할 화합물로 처리하였다. 박테리아 감염 치료에 대한 본 발명의 화합물의 적합성을 구체적으로 에스. 아우레우스로 감염시킨 후에 마우스 패혈증 모델에서 나타낼 수 있다.

<1605> 이러한 목적을 위하여, 에스. 아우레우스 133 세포를 BH 브로쓰 (옥소이드 (Oxoid), 독일) 중에서 밤새 배양하였다. 밤새 배양액을 신선한 BH 브로쓰로 1:100 희석하였고, 3시간 동안 연장하였다. 성장의 로그 페이스인 박테리아를 원심분리하고, 완충 생리 식염수 용액으로 2회 세척하였다. 그후, 50 단위가 소멸된 식염수 용액 중의 세포 현탁액을 광도계 (Dr Lange LP 2W)에서 적응시켰다. 희석 단계 (1:15) 후에, 이 현탁액을 10% 뮤신 현탁액으로 1:1 혼합하였다. 20 g의 마우스 당 이 감염 용액 0.2 ml를 복강내 주사하였다. 이는 약 $1-2 \times 10^6$ 미생물/마우스의 세포 계수에 해당하였다. 감염 후 정맥내 치료는 30분이 소요되었다. 암컷 CFW1 마우스를 감염 실험에 사용하였다. 동물의 생존을 6일 동안 기록하였다. 처리되지 않은 동물이 감염 후 24시간 내에 죽도록 동물 모델을 조절하였다. 이는 이 모델에서 실시예 2의 화합물에 대하여 ED₁₀₀ = 1.25 mg/kg의 치료 효과를 나타낼 수 있다.

<1606> 에스. 아우레우스에 대한 자발적 내성 비율의 결정

<1607> 본 발명의 화합물에 대한 자발적 내성 비율은 이하와 같이 결정하였다: 박테리아 미생물을 30 ml의 최소 배지 (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 $\mu\text{g/ml}$ 티아민 히드로클로라이드, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 니코틴산, 0.003 $\mu\text{g/ml}$ 비오틴, 1% 글루코스, 25 $\mu\text{g/ml}$ 의 각각의 단백질성 아미노산 (0.4% BH 브로쓰 첨가)) 에서 37°C에서 밤새 배양하고, 6000 x g에서 10분 동안 원심분리하고, 2 ml의 인산-완충 생리학적 NaCl 용액 중에서 재현탁하였다 (약 2×10^9 미생물/ml). 이 세포 현탁액 100 μl 및 1:10 및 1:100 희석액을 5 x MIC 또는 10 x MIC에 동등한 농도에서 시험하는 본 발명의 화합물을 함유하는 미리 건조한 한천 플레이트 (1.5% 한천, 20% 탈피브린화 말 혈액, 또는 1.5% 한천, PBS로 희석한 1/10 뮐러-힌톤 배지 (Mueller-Hinton medium) 중의 20% 소혈청) 상에서 플레이팅 아웃하고, 37°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 얻어진 콜로니 (cfu)를 계수하였다.

<1608> 비페노마이신-내성 에스. 아우레우스 균주 RN4220B^R 및 T17의 단리

<1609> 에스. 아우레우스 균주 RN4220B^R를 시험관내에서 단리하였다. 이 목적을 위하여, 100 μl 부의 에스. 아우레우스 RN4220 세포 현탁액 (약 1.2×10^8 cfu/ml)을 항생물질이 없는 한천 플레이트 (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 $\mu\text{g/ml}$ 티아민 히드로클로라이드, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 니코틴산, 0.003 $\mu\text{g/ml}$ 비오틴, 1% 글루코스, 25 $\mu\text{g/ml}$ 의 각각의 단백질성 아미노산 (0.4% BH 및 1% 아가로스 첨가)) 및 2 $\mu\text{g/ml}$ 비페노마이신 B (10 X MIC)를 함유하는 한천 플레이트 상에서 플레이팅하고, 37°C에서 밤새

인큐베이션하였다. 약 1×10^7 세포가 항생물질이 없는 플레이트 상에서 성장하는 한편, 약 100개의 콜로니가 항생물질-함유 플레이트 상에서 성장하였으며, 이는 1×10^{-5} 의 내성 비율에 해당한다. 항생물질-함유 플레이트 상에서 성장하는 콜로니의 일부를 비페노마이신 B MIC에 대하여 시험하였다. $> 50 \mu\text{M}$ 의 MIC를 갖는 하나의 콜로니를 추가의 사용을 위하여 선택하였고, 상기 균주를 RN4220B^R로 명명하였다.

<1610> 에스. 아우레우스 균주 T17를 생체내에서 단리하였다. CFW1 마우스를 마우스 당 4×10^7 에스. 아우레우스 133 세포로 복강내 주사하였다. 감염 0.5시간 후에, 상기 동물에 50 mg/kg 비페노마이신 B를 정맥내 처치하였다. 감염 3일 후에 생존 동물로부터 신장을 제거하였다. 장기의 균질화 후에, 균질물을 항생물질이 없는 한천 플레이트 및 항생물질-함유 한천 플레이트 상에 RN4220B^R에 대하여 기재한 바와 같이 플레이팅 아웃하고, 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 신장으로부터 단리된 약 절반의 콜로니가 항생물질-함유 플레이트 상에서 성장을 나타내었고 (2.2×10^6 콜로니), 처치된 동물의 신장에서 비페노마이신 B-내성 에스. 아우레우스 세포의 축적을 나타내었다. 이들 콜로니 중 약 20개를 비페노마이신 B MIC에 대하여 시험하였고, $> 50 \mu\text{M}$ 의 MIC를 갖는 콜로니를 추가의 배양을 위하여 선택하였고, 상기 균주를 T17로 명명하였다.

<1611> **B. 제약 조성물의 예시 실시태양**

<1612> 본 발명의 화합물을 이하의 방법으로 제약 제제로 전환할 수 있다.

<1613> 정맥 투여할 수 있는 용액:

<1614> 조성물:

<1615> 1 mg의 실시예 1의 화합물, 15 g의 폴리에틸렌 글리콜 400 및 250 g의 주사용수.

<1616> 제제:

<1617> 본 발명의 화합물을 교반하면서 물 중의 폴리에틸렌 글리콜 400과 함께 용해시켰다. 용액을 여과에 의하여 멸균하고 (공극 직경 $0.22 \mu\text{m}$), 무균 조건 하에서 열-멸균화된 주입 병 내로 분배하였다. 이들을 주입 마개 및 클럼핑된 뚜껑으로 폐쇄하였다.