



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0116143
(43) 공개일자 2022년08월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 219/12 (2006.01) C07C 219/22 (2006.01)
C07C 317/48 (2006.01) C07C 323/57 (2006.01)
C07C 69/67 (2006.01) C07C 69/732 (2006.01)
C07D 205/12 (2006.01) C07D 209/20 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01) C07D 263/32 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 219/12 (2013.01)
C07C 219/22 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7013445
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/052545
- (87) 국제공개번호 WO 2021/062030
국제공개일자 2021년04월01일
- (30) 우선권주장
62/905,253 2019년09월24일 미국(US)

- (71) 출원인
케이-젠, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 863 미텐 로드
- (72) 발명자
지양 천
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 863 미텐 로드
- 첸 루이홍
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 863 미텐 로드
- (74) 대리인
특허법인한얼

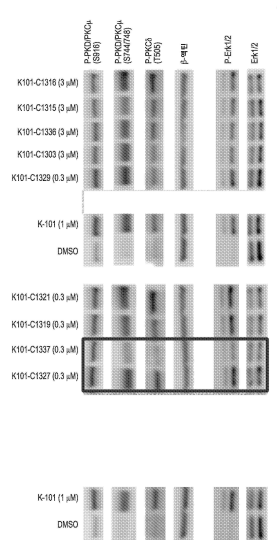
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 단백질 키나제 C (PKC)에 작용하는 디테르페노이드 화합물

(57) 요약

본 개시내용은 단백질 키나제 C (PKC) 조절 화합물, 상기 화합물을 사용하여 암에 걸린 대상체를 치료하는 방법, 및 제2 치료제와의 병용 치료에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07C 317/48 (2013.01)

C07C 323/57 (2013.01)

C07C 69/67 (2013.01)

C07C 69/732 (2013.01)

C07D 205/12 (2013.01)

C07D 209/20 (2013.01)

C07D 213/55 (2013.01)

C07D 263/32 (2013.01)

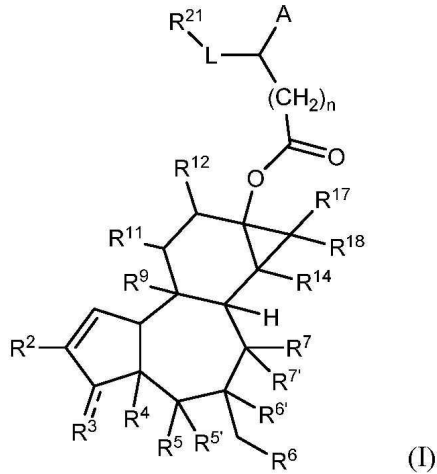
C07D 277/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체로서,



여기서

A는 $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, 또는 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{13'}$ 이고;

R^1 은 H 또는 M^+ 반대이온이고;

R^2 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

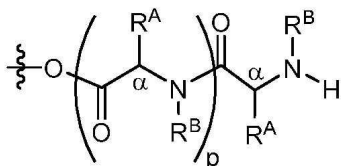
R^3 은 (---)이 결합할 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-\text{OR}^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬아릴, 또는 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{OR}^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬아릴, 또는 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬헤테로아릴이고;

$\text{R}^{5'}$ 및 $\text{R}^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $\text{R}^{5'}$ 및 $\text{R}^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $(\text{NR}^{c1})_2$ 또는 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 이고, R^{c1} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1인, 화합물.

청구항 2

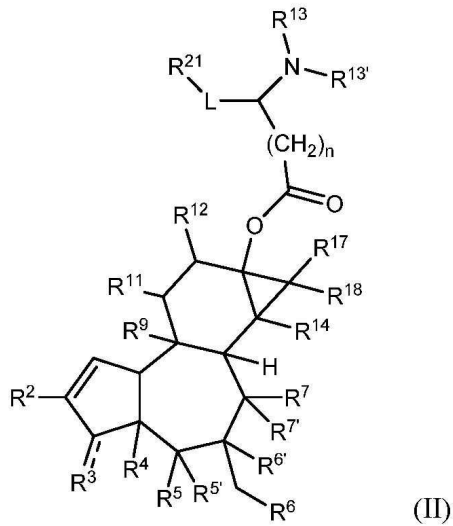
제1항에 있어서, A가 -OH인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, A가 $-C(O)OR^1$ 이고, 여기서 R^1 이 H 또는 M^+ 반대이온인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

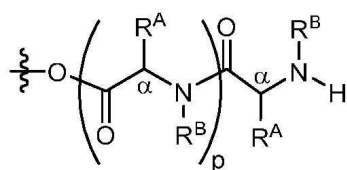
R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a is H or $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

$R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아틸이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아틸, or $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아틸이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아틸, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아틸이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아틸, 또는 헤테로아틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

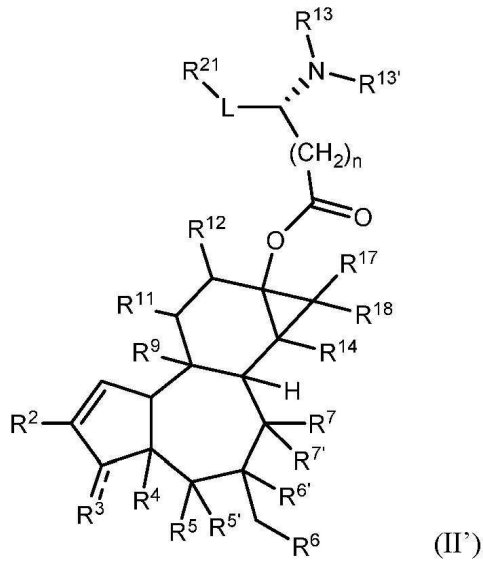
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

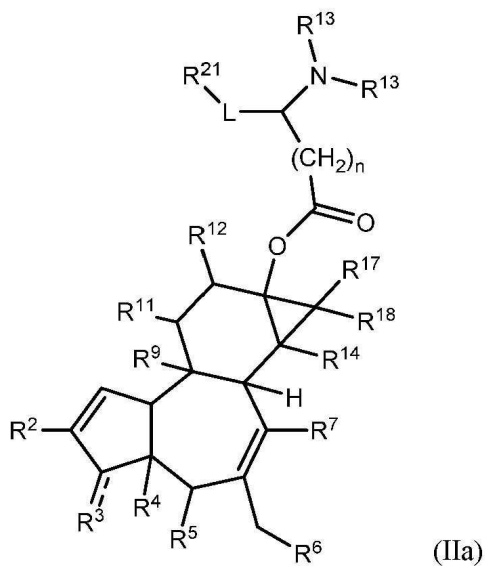
청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화학식 (II')의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



청구항 6

제4항에 있어서, 하기 화학식 (IIa)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

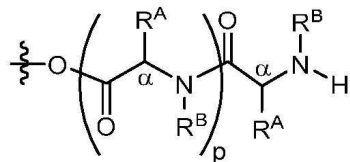
R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 (---)이 결합될 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기와



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1 또는 2이고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1-C_6 알킬 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1-C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아

틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

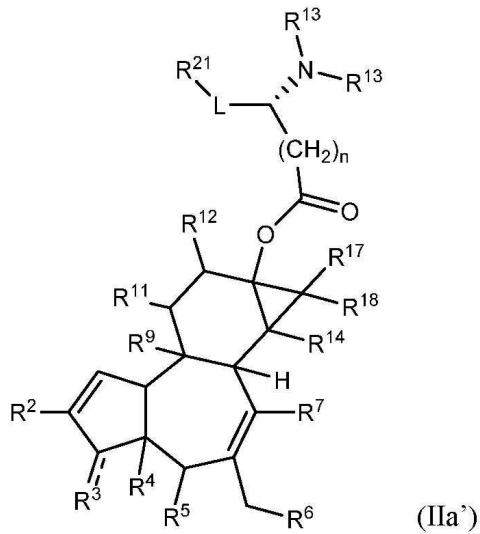
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

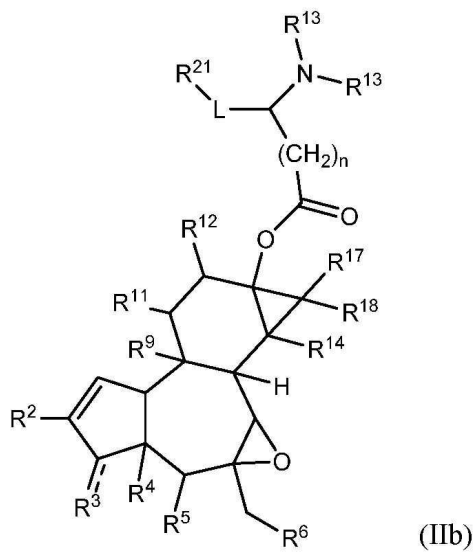
청구항 7

제6항에 있어서, 하기 화학식 (IIa')의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



청구항 8

제4항에 있어서, 하기 화학식 (IIb)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 갖는 화합물:



여기서

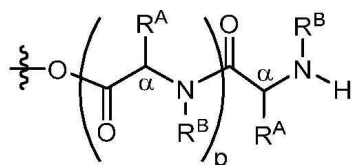
R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 (- -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고이고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1

내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 Rⁱ는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

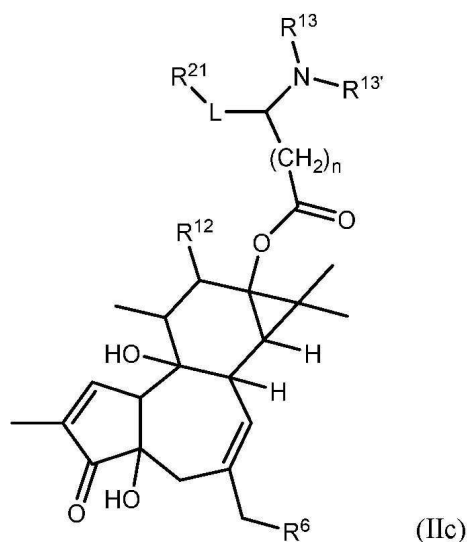
R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온이고;

J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

청구항 9

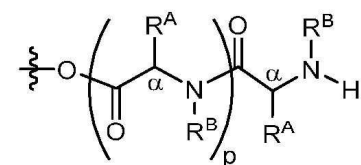
제6항에 있어서, 하기 화학식 (IIc)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는 화합물:



여기서

R⁶은 OH, 할로, 또는 -OC(O)R^c이고, 여기서 R^c는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-(NR^{c1})₂ 또는 -C₁-C₆알킬C(O)OR^k이고, R^{c1}은 H, C₁-C₆알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1}은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R⁶은 하기이고



여기서,

R^A의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1 또는 2이고;

R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

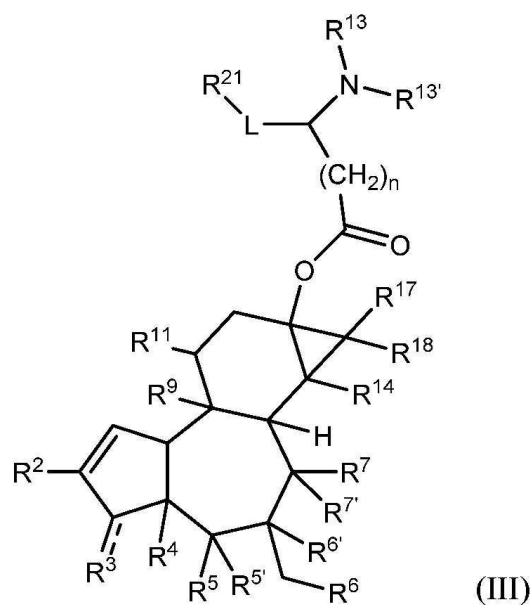
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

청구항 10

제4항에 있어서, 하기 화학식 (III)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

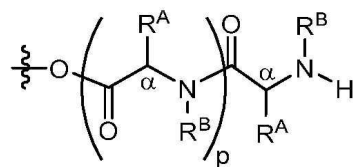
R²은 C₁-C₄알킬이고;

R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 -OR^b이고, 여기서 R^b는 H, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고;

R^5 및 R^6 는 H이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 0 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R⁶은 OH, 할로, 또는 -OC(O)R^c이고, 여기서 R^c는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-(NR^{c1})₂ 또는 -C₁-C₆알킬C(O)OR^k이고, R^{c1}은 H, C₁-C₆알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1}은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

 R^6 은 하기이고

여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헥테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p 는 0, 1, 또는 2이고;

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

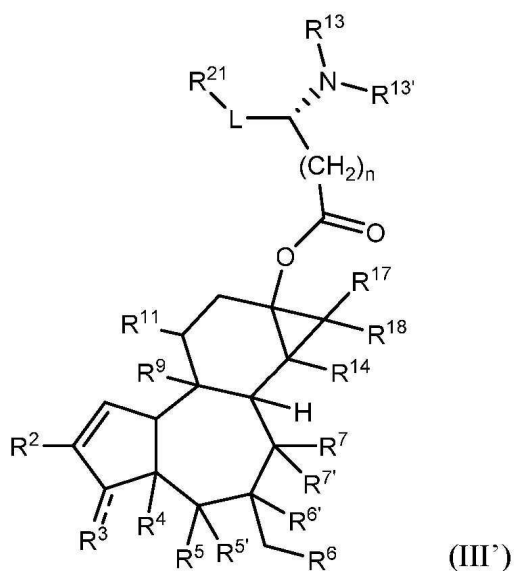
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

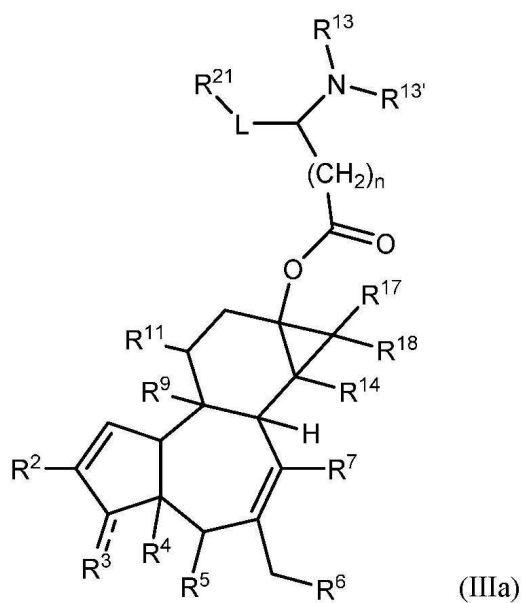
청구항 11

제10항에 있어서, 하기 화학식 (III')의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



청구항 12

제10항에 있어서, 하기 화학식 (IIIa)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는 화합물:



여기서

R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

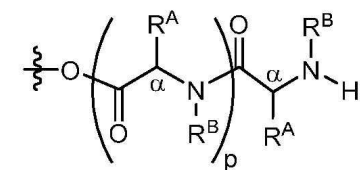
R^3 은 (---)이 결합될 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를

함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

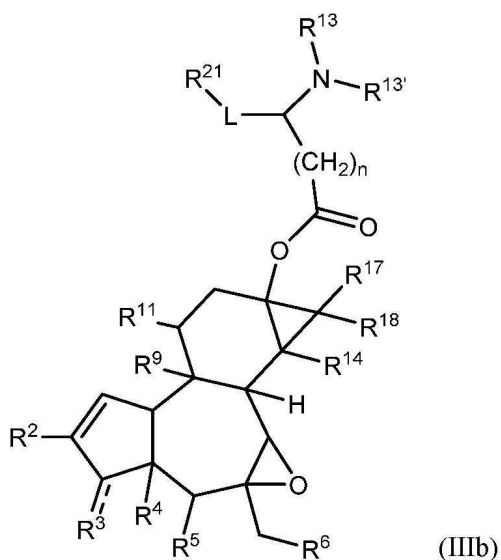
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 1임.

청구항 13

제10항에 있어서, 하기 화학식 (IIIb)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

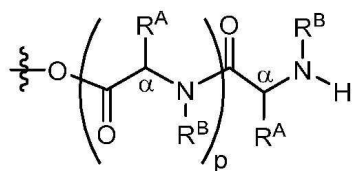
R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p 는 0, 1 또는 2이고;

R^9 는 OR^e p 는 0, 1, 또는 2이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

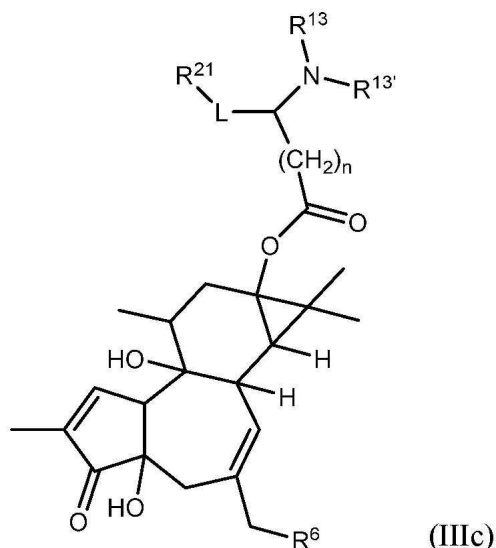
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n 은 0 또는 1임.

청구항 14

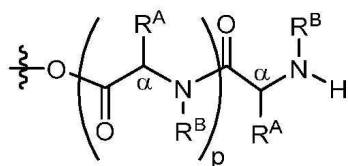
제10항에 있어서, 하기 화학식 (IIIc)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는

경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

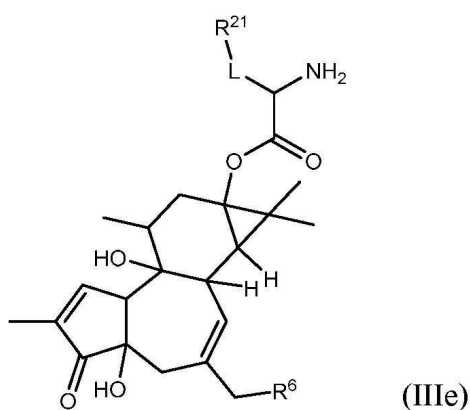
R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

n은 0 또는 임.

청구항 15

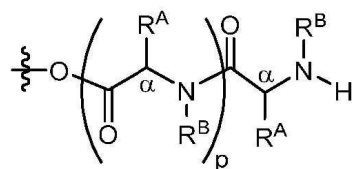
제14항에 있어서, 하기 화학식 (IIIe)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

L은 부재하거나, C₁-C₁₂알킬렌, 또는 C₂-C₁₂알케닐렌이고, 여기서 상기 C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌은 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되고;

R²¹은 H, -S(O)₂R^j, -SR^j, -N(R^j)₂, -Si(R^j)₃, C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 -C(O)OR^k이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온이고;

J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택됨.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R²¹이 C₃-C₇사이클로알킬이고, 여기서 C₃-C₇사이클로알킬이 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 C₃-C₇사이클로알킬이 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C₃-C₇사이클로알킬이 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R²¹이 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴이 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 및 아자파닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴이 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R²¹이 아릴이고, 여기서 아릴이 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서,

R^{21} 이 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 페닐 또는 나프틸이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 헤테로아릴이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 및 퀴놀릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 아다만틸이고, 여기서 아다만틸이 OH, 할로 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬이 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J^1 로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되는, 화합물.

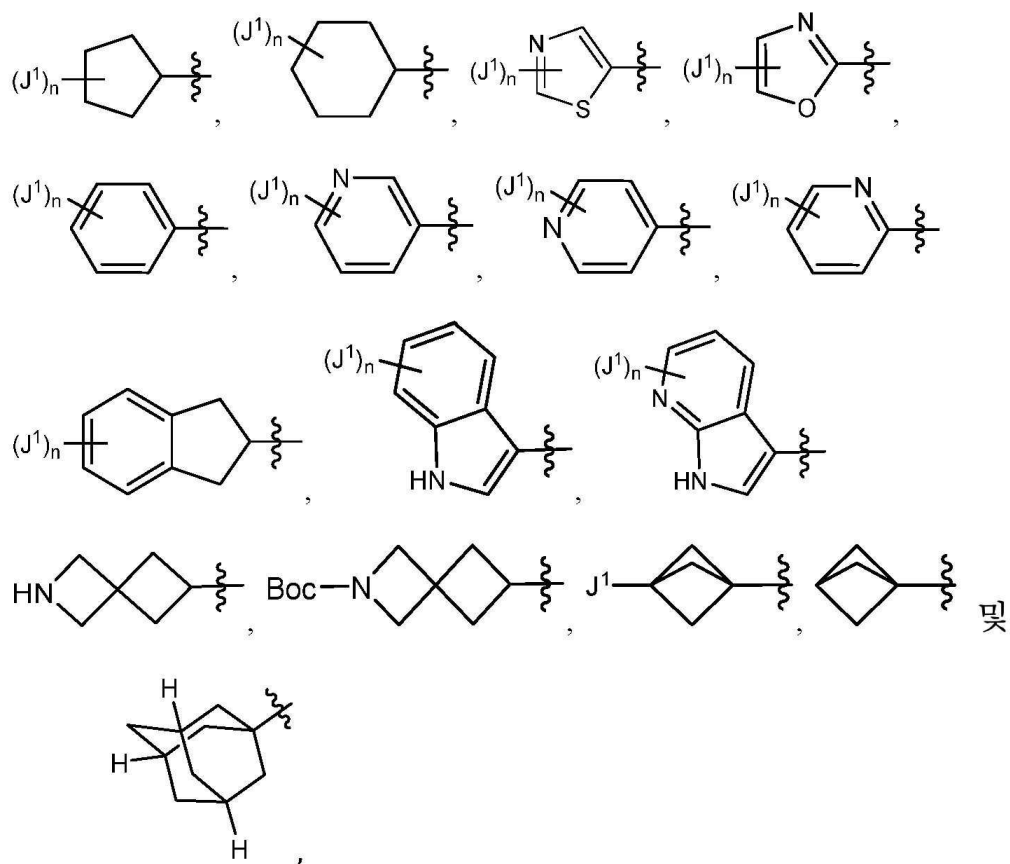
청구항 26

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 5 내지 12원의 가교된 바이사이클릴이고, 여기서 가교된 바이사이클릴이 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J^1 로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 하기로부터 선택되고:



여기서 J¹이 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬이고, n이 0 내지 3인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L이 C₁-C₆알킬렌, C₃-C₆알킬렌, 또는 C₃-C₁₂알킬렌인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L이 C₁-C₆알케닐렌, C₃-C₆알케닐렌, 또는 C₃-C₁₂알케닐렌인, 화합물.

청구항 30

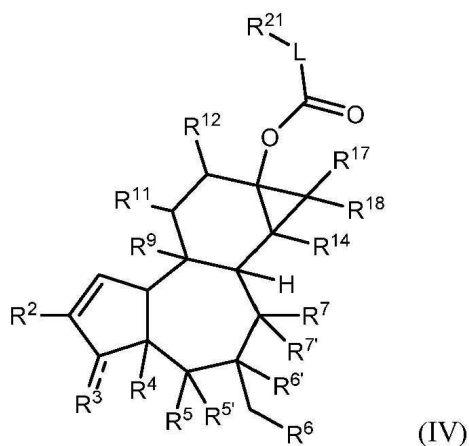
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인, 화합물.

[청구항 30]

제1항에 있어서, 표 1의 화합물, 또는 그의 아미노산 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체로서,



여기서

R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

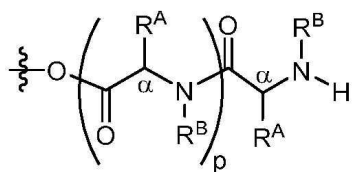
R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

$R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아틸이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아틸, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아틸이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

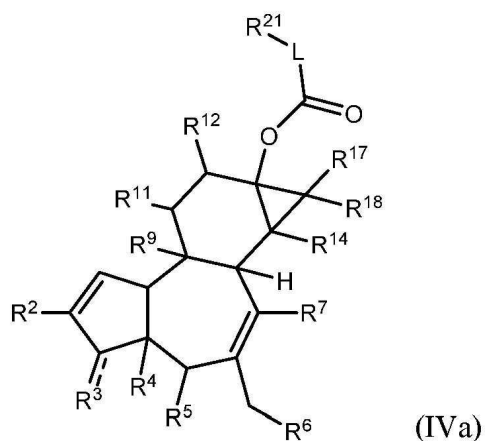
각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아틸, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아틸이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아틸, 또는 헤테로아틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온인, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 하기 화학식 (IVa)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

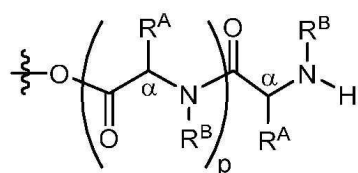
R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 는 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬- C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

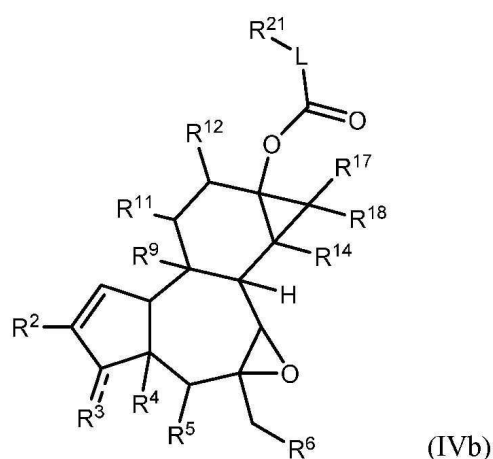
각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬- C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온임.

청구항 33

제31항에 있어서, 하기 화학식 (IVb)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

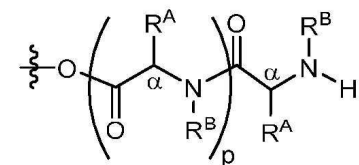
R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고,

여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-OH$, $-SH$, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가

존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

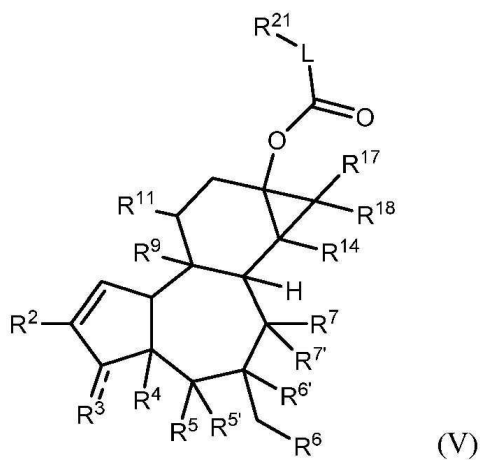
각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온임.

청구항 34

제31항에 있어서, 하기 화학식 (V)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^2 는 C_1 - C_4 알킬이고;

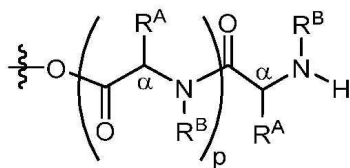
R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

$R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬 $-(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 및 R^7 는 H이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자에게 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

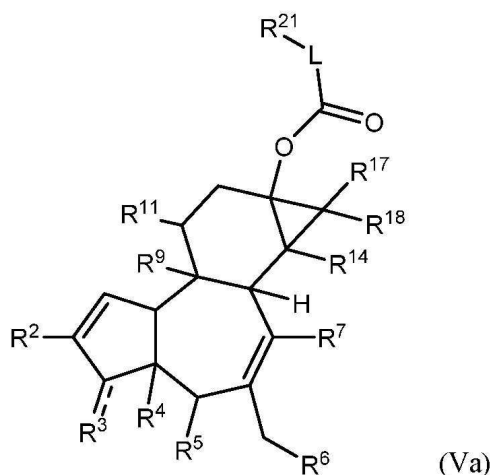
각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온임.

청구항 35

제31항에 있어서, 하기 화학식 (Va)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 갖는 화합물:



여기서

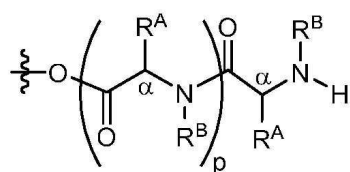
R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1 또는 2이고;

R^7 은 H 또는 OH이고;

R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, -OH, -SH, -S(O) $_2R^j$, -SR j , -N(R j) $_2$, -Si(R j) $_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 -C(O)OR k 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J 1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

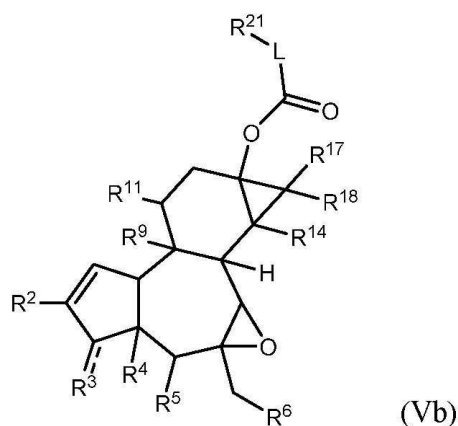
각각의 R j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J 1 로 임의로 치환되고;

J 1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R k 는 H 또는 M $^+$ 반대이온임.

청구항 36

제31항에 있어서, 하기 화학식 (Vb)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

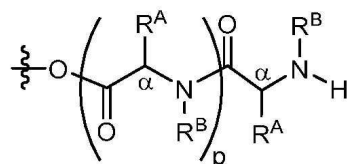
R 2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

R 3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 -OR a 이고; 여기서 R a 는 H 또는 -C(O)R a1 이고, 여기서 R a1 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;

R^{11} 은 C_1-C_4 알킬이고;

R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

L은 C_0-C_6 알킬아릴렌, C_0-C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬렌, C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-OH$, $-SH$, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

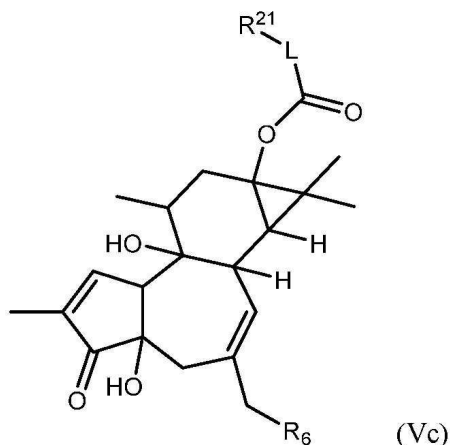
각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온임.

청구항 37

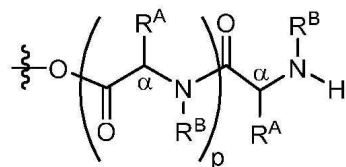
제31항에 있어서, 하기 화학식 (Vc)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

L은 C_0-C_6 알킬아릴렌, C_0-C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬렌, C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-OH$, $-SH$, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이

클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

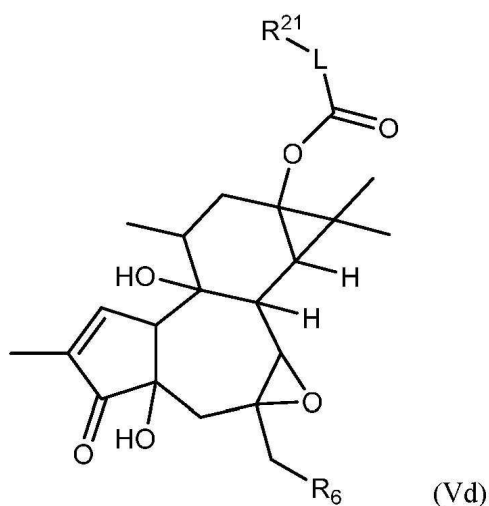
각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온임.

청구항 38

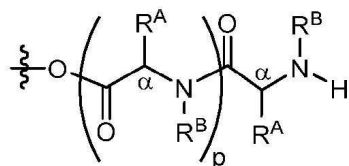
제31항에 있어서, 하기 화학식 (Vd)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물:



여기서

R⁶은 OH, 할로, 또는 -OC(O)R^c이고, 여기서 R^c는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-(NR^{c1})₂ 또는 -C₁-C₆알킬C(O)OR^k이고, R^{c1}은 H, C₁-C₆알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1}은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R⁶은 하기이고



여기서,

R^A의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미

노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온임.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 C_3 - C_7 사이클로알킬이고, 여기서 C_3 - C_7 사이클로알킬이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, C_3 - C_7 사이클로알킬이 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_3 - C_7 사이클로알킬이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 41

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 헤테로사이클릴이 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 및 아자파닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 43

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 아릴이고, 여기서 아릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서,

R^{21} 이 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 페닐 또는 나프틸이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 45

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 헤테로아릴이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 및 퀴놀릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 47

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 아다만틸이고, 여기서 아다만틸이 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 48

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬이 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J^1 로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 49

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{21} 이 5 내지 12원의 가교된 바이사이클릴이고, 여기서 가교된 바이사이클릴이 N, O 또는 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J^1 로 거나, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 50

제31항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, L이 C_1 - C_6 알킬렌, C_3 - C_6 알킬렌, 또는 C_3 - C_{12} 알킬렌인, 화합물.

청구항 51

제31항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, L이 C_1 - C_6 알케닐렌, C_3 - C_6 알케닐렌, 또는 C_3 - C_{12} 알케닐렌인, 화합물.

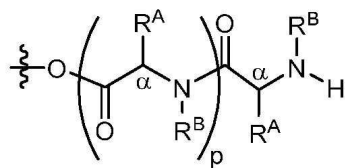
청구항 52

제31항에 있어서, **표 2**의 화합물, 또는 그의 아미노산 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

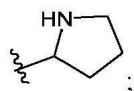
p는 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서,

각각의 R^A 가 독립적으로 수소 (글라이신), 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), 페닐 (2-페닐글라이신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시벤질 (티로신), 인돌-3-일메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 메틸티오메틸 (S-메틸시스테인), 2-메르캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸티오에틸 (메티오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 카르복시메틸 (아스파르트산), 2-카르복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시부탄-1-일 (하이드록시라이신), 3-아미노프로판-1-일 (오르니틴), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 또는 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린)이고;

각각의 R^B 는 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R_A 및 N 원자와 함께 하기의 프롤린 측쇄를 형성하고:



p는 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서,

각각의 R^A 는 독립적으로 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

R^B 는 H이고;

p 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서,

각각의 R^A 는 독립적으로 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

각각의 R^B 는 H이고;

p는 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 57

제54항에 있어서, p가 0인, 화합물.

청구항 58

제54항에 있어서, p가 1인, 화합물.

청구항 59

제54항에 있어서, p가 1이고;

R^A 의 첫 번째는 프로판-2-일 (발린)이고 R^A 의 두 번째는 프로판-2-일(발린)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Val-Val)이거나; 또는

R^A 의 첫 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고, R^A 의 두 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Leu-Leu)이거나; 또는

R^A 의 첫 번째는 메틸 (알라닌)이고 R^A 의 두 번째는 메틸(알라닌)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Ala-Ala)이거나; 또는

R^A 의 첫 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Lys-Lys)이거나; 또는

R^A 의 첫 번째는 수소이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일이고, 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Gly-Lys)인, 화합물.

청구항 60

제53항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소 각각이 L 또는 D 배열인, 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 62

포유동물 세포를 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질 키나제 C를 활성화시키는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 세포가 암세포인, 방법.

청구항 64

암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 암이 부신피질암, 항문암, 담도암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암,

자궁내막암, 식도암, 두경부암, 장암, 간암, 폐암, 구강암, 난소암, 췌장암, 신장암, 전립선암, 침샘암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 육종, 및 연조직 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 암이 혈액암인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 혈액암이 백혈병 또는 림프종인, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 혈액암이 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 털 세포 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 1. 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 9월 24일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/905,253의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이점을 주장하며, 그 내용은 전체가 참조로 여기에 통합된다.

배경 기술

[0003] 2. 배경

[0004] 디테르페노이드 단백질 키나제 C (PKC) 조절 화합물은 항암 및 세포독성 활성을 나타낸다. 이러한 화합물에 대해 대부분 연구된 것은 포르볼 에스테르 및 프로스트라틴과 같은 티글리안 디테르페노이드이다. 이러한 화합물의 생물학적 효과는 세포 구조 및 유전자 발현을 조절(regulate)하거나 조절(modulate)하는 신호 전달 경로를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 PKC 효소의 전이활성화, 전위 및 억제에 의해 매개되는 것으로 생각된다.

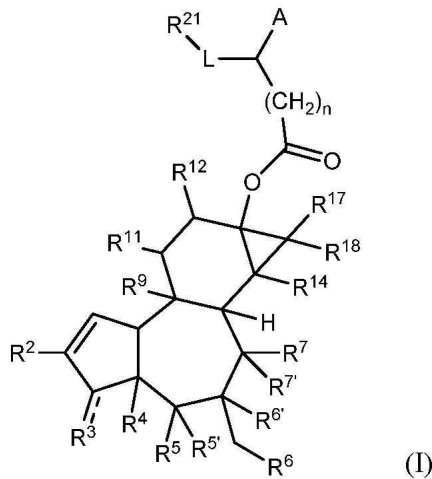
[0005] PKC 효소 활성화와 암 세포 성장에 대한 억제 효과의 연관성은 인간 암에서의 PKC 돌연변이 연구에 의해 뒷받침되며, 이 연구에서는 대부분의 PKC 돌연변이가 기능 상실 돌연변이임을 발견했다 (Antal 등, 2015, Cell 160:489-502). 다양한 암 유형에서 이러한 PKC 기능 상실 돌연변이의 존재는 PKC 효소가 종양 억제인자로 작용할 수 있음을 시사한다. 프로스트라틴에 대한 연구는 항종양 효과가 발암유전자 K-RAS를 특이적으로 표적화하는 PKC 효소의 활성화에 의해 발생함을 시사한다 (Wang 등, 2015, Cell 163(5):1237-1251 참조). 다른 티글리안 디테르페노이드 화합물인 포르볼 미리스테이트 13-아세테이트 (PMA)는 PKC 효소에 대한 작용뿐만 아니라 PKC에 관여하지 않는 기전에 의해 종양 성장에 대한 억제 효과도 나타낸다 (Bond 등, 2007, Int. J. Cancer 121:1445 -1454).

[0006] 디테르페노이드 PKC 조절 화합물의 치료 가능성의 관점에서, PKC 활성의 조절에 의해 영향을 받을 수 있는 질환 및 장애를 치료하기 위한 적용에서 이러한 부류의 화합물을 추가로 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0007] 3. 요약

[0008] 본 개시내용은 신규한 단백질 키나제 C (PKC) 조절 화합물을 제공한다. 화합물은 다른 것 중에서도 다른 암 세포에 대한 강력한 PKC 효소 결합 활성 및 항증식 활성을 포함하여 향상된 약리학적 특성을 나타내는 디테르페노이드 PKC 조절 화합물이다. PKC 조절 화합물은 또한 용해도와 약동학적 프로파일을 향상시킬 수 있는 치환기를 가지고 있다. 한 측면에서, 화합물은 하기 화학식 (I)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 갖거나:



[0009]

[0010]

여기서

[0011]

A는 $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, 또는 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{13'}$ 이고;

[0012]

R^1 은 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0013]

R^2 는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

[0014]

R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-\text{OR}^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬아릴, 또는 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬헤테로아릴이고;

[0015]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{OR}^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬아릴, 또는 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬헤테로아릴이고;

[0016]

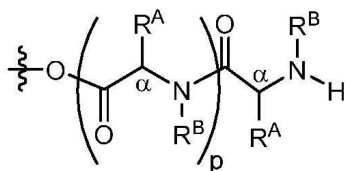
$\text{R}^{5'}$ 및 $\text{R}^{6'}$ 은 H이거나, 또는 $\text{R}^{5'}$ 및 $\text{R}^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0017]

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $(\text{NR}^{c1})_2$ 또는 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 이고, R^{c1} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0018]

R^6 은 하기이고



[0019]

[0020]

여기서,

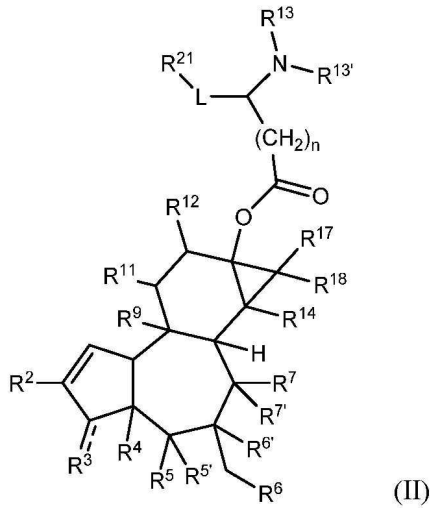
[0021]

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0022]

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고이고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

- [0023] p 는 0, 1, 또는 2이고;
- [0024] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;
- [0025] R^7 은 H 또는 OH이고;
- [0026] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0027] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0028] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;
- [0029] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0030] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0031] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0032] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0033] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0034] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0035] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0036] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0037] n 은 0 또는 1이다.
- [0038] 일부 실시양태에서, A는 -OH이다. 일부 실시양태에서, A는 $-C(O)OR^1$ 이고, 여기서 R^1 은 H 또는 M^+ 반대이온이다. 일부 실시양태에서, A는 $-NR^{13}R^{13'}$ 이고, 여기서 R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하며:



[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

여기서

R^2 는 C_1 - C_4 알킬이고;

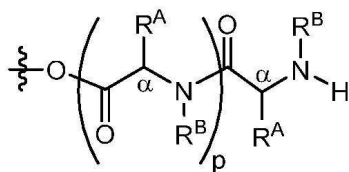
R^3 은 (---)이 결합할 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

$R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

$R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용

되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0054] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0055] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아틸이고;

[0056] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0057] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아틸, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아틸이고;

[0058] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0059] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0060] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0061] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0062] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

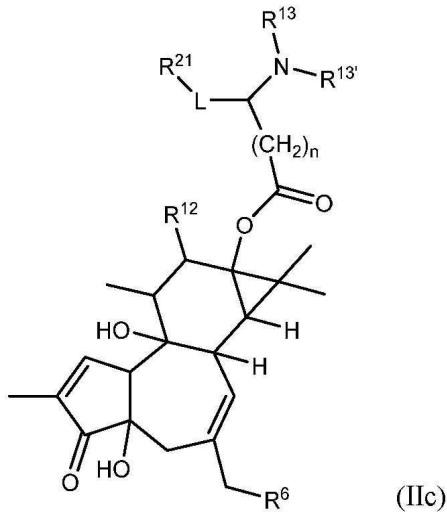
[0063] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬- C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아틸, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아틸이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아틸, 또는 헤테로아틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0064] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0065] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0066] n은 0 또는 1이다.

[0067] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;



[0068]

[0069]

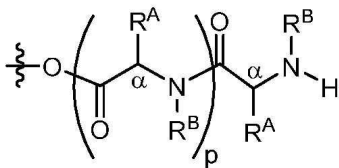
[0070]

[0071]

여기서

R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

R^6 은 하기이고



[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

[0078]

[0079]

[0080]

여기서,

R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1

내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

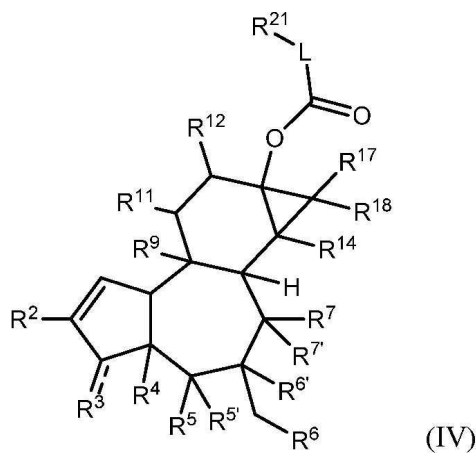
[0081] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0082] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0083] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0084] n은 0 또는 1이다.

[0085] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하고:



[0086]

[0087] 여기서

[0088] R^2 은 C_1-C_4 알킬이고;

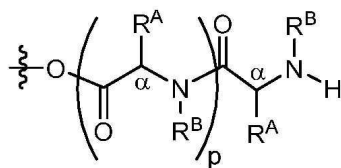
[0089] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0090] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0091] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0092] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬 $-(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0093] R^6 은 하기이고



[0094]

[0095] 여기서,

[0096] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0097] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0098] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0099] R^6 및 R^7 은 H이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0100] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0101] R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0102] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0103] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

[0104] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0105] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0106] L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0107] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

[0108] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0109] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0110] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.

[0111] 일부 실시양태에서, 화합물은 포유동물 세포를 본원에 개시된 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질 키나제 C를 활성화시키는 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 암세포이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화합물은 본원에 개시된 화합물을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량을 투여함으로써 암을 치료하는 데 사용된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 부신피질암, 항문암, 담도암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 두경부암, 장암, 간암, 폐암, 구강암, 난소암, 췌장암, 신장암, 전립선암, 침샘암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 육종, 또는 연조직 암종이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 백혈병 또는 림프종과 같은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 털 세포 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종이다.

도면의 간단한 설명

[0115] 4. 도면의 간단한 설명

도 1은 인산화된 PKC (p-PKC) 및 인산화된 ERK1/2 단백질 (p-ERK1/2)의 수준을 측정함으로써 평가된 디테르페노이드 화합물에 의한 A549 비-소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화를 보여준다.

도 2는 인산화된 PKC (p-PKC) 및 인산화된 ERK1/2 단백질 (p-ERK1/2)의 수준을 측정함으로써 평가된 디테르페노이드 화합물에 의한 A549 비-소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화를 보여준다.

도 3은 비교를 위해 제공된 프로스트라틴 (K101)과 함께, 인산화된 PKC (p-PKC) 및 인산화된 ERK1/2 단백질 (p-ERK1/2)의 수준을 측정함으로써 평가된 디테르페노이드 화합물에 의한 A549 비-소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화를 보여준다.

도 4a는 인산화된 PKC (p-PKC) 및 인산화된 ERK1/2 단백질 (p-ERK1/2)의 수준에 기초한 디테르페노이드 화합물에 의한 A549 비-소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화를 보여준다.

도 4b는 인산화된 PKD/PKC μ (p-PKC) 및 인산화된 PKC8의 수준을 측정함으로써 평가된 디테르페노이드 화합물에 의한 A549 비-소세포 폐암 세포에서의 PKC 활성화를 보여준다.

도 5는 Panel 췌장암 세포주에서 K-Ras 줄기 경로 억제제의 마커인 인산화된 CaMKii (p-CaMKii)의 수준에 대한 선택된 디테르페노이드 화합물의 효과를 나타낸다.

도 6a 내지 도 6d는 상이한 디테르페노이드 화합물로 처리된 Panel 췌장암 세포주에 의한 구체 형성을 나타낸다.

도 7은 Panc2.13 췌장암 세포주 이중이식편을 갖는 마우스에서 Panc2.13 종양으로의 디테르페노이드 화합물의 종양내 투여 (7일간 매일 주사)의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0116] 5. 상세한 설명

[0117] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "단백질"에 대한 언급은 하나 이상의 단백질을 포함하고, "화합물"에 대한 언급은 하나 이상의 화합물을 지칭한다.

[0118] 또한, "또는"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 유사하게, "포함한다(comprise)", "포함한다(comprises)", "포함하는(comprising)" "포함한다(include)", "포함한다(includes)" 및 "포함하는(including)"은 상호 교환 가능하며 제한하려는 의도가 아니다.

[0119] 다양한 실시양태의 설명이 "포함하는(comprising)"이라는 용어를 사용하는 경우, 당업자는 일부 특정 예에서 실시양태가 "본질적으로 ~로 구성된" 또는 "구성된"이라는 언어를 사용하여 대안적으로 설명될 수 있음을 이해할

것임을 추가로 이해해야 한다.

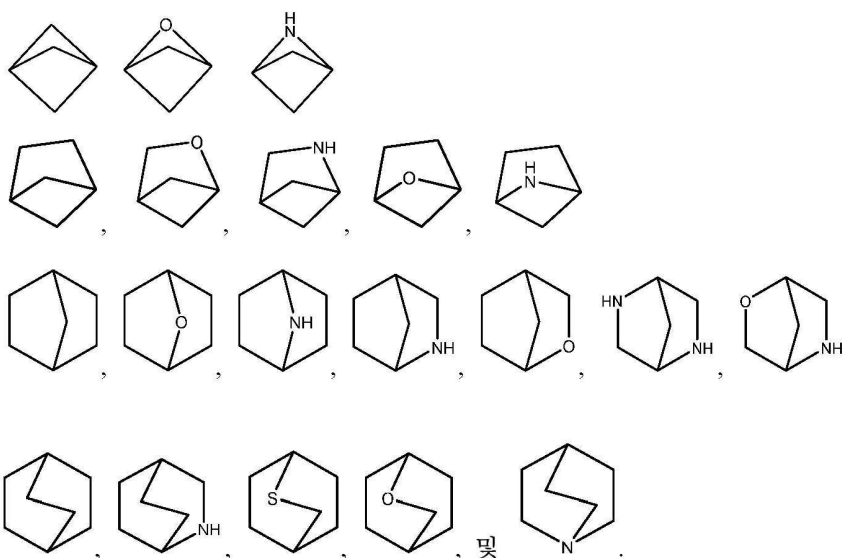
- [0120] 도면을 포함하여 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명적일 뿐이며 본 개시를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 섹션 제목은 정리의 목적만을 위한 것이며 설명하는 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0121] 5.1 정의
- [0122] 본 개시내용과 관련하여, 본원의 설명에 사용된 기술 및 과학 용어는 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 따라서, 이하의 용어들은 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0123] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 특히 1 내지 12개의 탄소 원자 (C_1 - C_{12} 또는 C_{1-12}), 보다 특히 (C_1 - C_8 또는 C_{1-8}) 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 및 s-펜틸을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0124] "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는, 2 내지 20개의 탄소 원자, 특히 2 내지 12개의 탄소 원자 (C_2 - C_{12} 또는 C_{2-12}), 가장 특히 2 내지 8개 (C_2 - C_8 또는 C_{2-8}) 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 "알케닐"은 비닐 에테닐, 알릴, 이소프로페닐, 1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐 및 5-헥세닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0125] "알킬닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는, 2 내지 12개의 탄소 원자 (C_2 - C_{12} 또는 C_{2-12}), 특히 2 내지 8개의 탄소 원자 (C_2 - C_8 또는 C_{2-8})의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 "알킬닐"은 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐 및 5-헥시닐을 포함한다.
- [0126] "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알킬닐렌"은 각각 상응하는 알킬, 알케닐 및 알킬닐의 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알킬닐렌"은 예를 들어 알킬, 알킬옥시, 하이드록실, 카르보닐, 카르복실, 할로, 니트로 등으로 임의로 치환될 수 있다.
- [0127] "지방족"은 구성 탄소 원자의 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄, 및/또는 사이클릭 사슬 배열을 특징으로 하는 유기 화합물을 지칭한다. 지방족 화합물은 화합물의 분자 구조의 일부로 방향족 고리를 포함하지 않는다. 지방족 화합물은 1 내지 20개 (C_1 - C_{20} 또는 C_{1-20}) 탄소 원자, 1 내지 12개 (C_1 - C_{12} 또는 C_{1-12}) 탄소 원자, 또는 특히 1 내지 8개 (C_1 - C_8 또는 C_{1-8}) 탄소 원자를 가질 수 있다.
- [0128] 치환기와 관련하여 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다.
- [0129] "사이클로알킬"은 탄소 원자로 이루어진 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 지칭하며, 그 임의의 고리는 포화된다. "사이클로알케닐"은 탄소 원자로 이루어진 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템을 지칭하며, 그의 적어도 하나의 고리는 부분적으로 불포화되어 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로알킬 및 트리사이클로알킬 (예를 들어, 아다만틸)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0130] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 치환 또는 비치환된 3 내지 14원, 모노- 또는 바이사이클릭, 비방향족 탄화수소를 지칭하며, 여기서 1 내지 3개의 탄소 원자 a (e는 헤테로원자로 대체된다. 탄소 원자를 대체할 수 있는 헤테로원자 및/또는 헤테로원자 군은 -O-, -S-, -S-O-, -NR', -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'- 등, 이들의 조합을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니며, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 예로는 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 아자파닐 등을 포함한다.
- [0131] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보사이클릴" 및 "카르보사이클릭"은 고리의 각 원자가 탄소인 비방향족 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 고리는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭, 또는 심지어 더 고차일

수 있다. 따라서, 용어 "카르보사이클", "카르보사이클릴" 및 "카르보사이클릭"은 융합, 가교 및 스피로사이클릭 시스템을 포함한다: 바람직하게 카르보사이클 고리는 3 내지 8 또는 5 내지 7개의 원자, 예를 들어, 6개의 원자를 비롯해 3 내지 14개 원자를 함유한다.

[0132] "아릴"은 6- 내지 14-원, 모노- 또는 바이-카르보사이클릭 고리를 지칭하며, 여기서 모노사이클릭 고리는 방향족이고 바이사이클릭 고리의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 달리 명시되지 않는 한, 기의 원자가는 원자가 규칙이 허용하는 한 라디칼 내의 임의의 고리의 임의 원자에 위치할 수 있다. "아릴" 기의 예는 페닐, 나프틸, 인데닐, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등을 포함한다.

[0133] "헤테로아릴"은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리 시스템 둘 다를 포함하는 방향족 헤테로사이클릭 고리를 지칭하며, 여기서 고리 중 하나 또는 둘다의 적어도 하나의 탄소 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로 대체되거나, 고리 중 하나 또는 둘다의 적어도 2개의 탄소 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로 대체된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 6원 모노사이클릭, 또는 7 내지 11원 바이사이클릭 고리 시스템일 수 있다. "헤테로아릴" 기의 예로는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀릴 등을 포함한다.

[0134] "가교된 바이사이클릭"은 적어도 하나의 가교를 갖는 임의의 바이사이클릭 고리 시스템, 즉, 포화 또는 부분 불포화된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭을 지칭한다. IUPAC에 의해 정의된 바와 같이, "가교"는 원자들의 비분지 사슬 또는 두 개의 교두보를 연결하는 원자 또는 원자가 결합이며, 여기서 "교두보"는 3개 이상의 골격 원자 (수소 제외)에 결합된 고리 시스템의 임의의 골격 원자이다. 일부 실시양태에서, 가교된 바이사이클릭 기는 5 내지 12개의 고리원 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 가교된 바이사이클릭 기는 각각의 기가 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되는 하기에 설명된 기를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 가교된 바이사이클릭 기는 지방족 기에 대해 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 추가로 또는 대안적으로, 가교된 바이사이클릭 기의 임의의 치환 가능한 질소는 임의로 치환된다. 예시적인 가교된 바이사이클릭은 다음을 포함한다:



[0135]

[0136]

[0137] "융합된 고리"는 적어도 하나의 결합 및 2개의 원자를 공통으로 갖는 2개 이상의 고리를 갖는 고리 시스템을 지칭한다. "융합된 아릴" 및 "융합된 헤테로아릴"은 각각 적어도 하나의 아릴 및 헤테로아릴을 갖는 고리 시스템을 지칭하며, 이는 다른 고리와 공통으로 적어도 1개의 결합 및 2개의 원자를 공유한다.

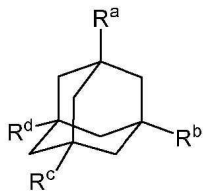
[0138] "카르보닐"은 -C(O)-를 지칭한다. 카르보닐기는 다양한 치환기로 추가로 치환되어 산, 산 할라이드, 알데하이드, 아미드, 에스테르 및 케톤을 포함하는 상이한 카르보닐기를 형성할 수 있다. 예를 들어, R'가 알킬인 -C(O)R'은 알킬카르보닐로 지칭된다. 일부 실시양태에서, R'는 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된다.

[0139] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

- [0140] "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 알킬은 1 내지 3개의 할로겐 원자로 치환된다.
- [0141] "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0142] "옥시"는 에테르 및 에스테르를 비롯한 상이한 옥시 기를 형성하기 위한 다양한 치환기를 가질 수 있는 -O- 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 옥시기는 -OR'이고, 여기서 R'는 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된다.
- [0143] "아실"은 -C(O)R'를 지칭하며, 여기서 R은 수소, 또는 본원에 정의된 임의로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이다. 예시적인 아실기는 포르밀, 아세틸, 사이클로헥실카르보닐, 사이클로헥실메틸카르보닐, 벤조일, 벤질카르보닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0144] "알킬옥시" 또는 "알콕시"는 -OR'를 지칭하며, 여기서 R'는 임의로 치환된 알킬이다.
- [0145] "아릴옥시"는 -OR'를 지칭하며, 여기서 R'는 임의로 치환된 아릴이다.
- [0146] "카르복시"는 -COO⁻ 또는 COOM⁺을 나타내며, 여기서 H 또는 M⁺ 반대이온이다.
- [0147] "카르바모일"은 -C(O)NR'R'를 지칭하며, 여기서 각각의 R'는 H 또는 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0148] "시아노"는 -CN을 지칭한다.
- [0149] "에스테르"는 -C(=O)OR'와 같은 기를 나타내며, 대안적으로 -C(O)OR'로 예시되며, 여기서 R'는 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된다.
- [0150] "실릴"은 다양한 치환기, 예를 들어 -SiR'R'R'을 가질 수 있는 Si를 지칭하며, 여기서 R'는 명세서에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 각각의 R'는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다. 본원에 정의된 바와 같이, 실릴 기에 존재하는 임의의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 기는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다.
- [0151] "티올"은 -SH를 지칭한다.
- [0152] "설파닐"은 -SR'을 지칭하며, 여기서 R'는 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된다. 예를 들어, R이 알킬인 -SR은 알킬설파닐이다.
- [0153] "설포닐"은 -S(O)₂-를 지칭하며, 이는 설포산, 설포아미드, 설포네이트 에스테르, 및 설포를 비롯한 상이한 설포닐기를 형성하기 위해 다양한 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, R'이 알킬인 -S(O)₂R'은 알킬설포닐을 지칭한다. -S(O)₂R'의 일부 실시양태에서, R'는 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택된다.
- [0154] "아미노" 또는 "아민"은 -NR'R' 또는 -NR'R'R' 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R'는 H 및 임의로 치환된: 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬옥시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아실, 알킬옥시카르보닐, 설파닐, 설피닐, 설포닐 등으로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 아미노기는 디메틸아미노, 디에틸아미노, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 메틸설포닐아미노, 푸라닐-옥시-설파미노 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0155] "아미드"는 -C(=O)NR'R'과 같은 기를 지칭하며, 여기서 각 R'는 독립적으로 H 및 임의로 치환된, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0156] 본원에 사용된 "스피로알킬"은 단일 공통 탄소 원자를 통해 함께 부착된 2개의 치환족 고리를 갖는 모노스피로

화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 스피로 화합물은 5 내지 12개의 총 고리 원자 (예를 들어, C₅-C₁₂ 또는 C₅₋₁₂)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자로 대체될 수 있다. 예시적인 스피로알킬 화합물은 특히 스피로[3,3]헵탈, 스피로[3.4]옥틸 및 스피로[3,5]데실을 포함한다.

[0157] "아다만틸"은 하기 구조식의 화합물을 지칭하며:



[0158]

[0159] 여기서 R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 하나 이상에 선택적 치환이 존재할 수 있다. 아다만틸은 치환된 아다만틸, 예를 들어, 알킬, 할로, OH, NH₂, 및 알콕시를 포함하는 하나 이상의 치환기로 치환된 1- 또는 2-아다만틸을 포함한다. 예시적인 유도체는 메틸아다만탄, 할로다만탄, 하이드록시아다만탄, 및 아미노아다만탄 (예를 들어, 아만타딘)을 포함한다.

[0160] 본원에 사용된 "N-보호기"는 합성 절차 동안 바람직하지 않은 반응으로부터 질소 원자를 보호하도록 의도된 기를 지칭한다. 예시적인 N-보호기는 아세틸 및 t-부틸아세틸과 같은 아실기, 피발로일, 메틸옥시카르보닐 및 t-부틸옥시카르보닐 (Boc)과 같은 알콕시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 플루오레닐메톡시카르보닐 (벤조일과 같은 아로일기와 Fmoc를 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. N-보호기는 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, P.G.M. Wuts, ed., Wiley (2014)에 설명되어 있다.

[0161] "임의의" 또는 "임의로"는 설명된 이벤트 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으며, 설명에는 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 이벤트 또는 상황이 발생하지 않는 경우가 포함된다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있는 알킬기를 지칭하며, 그 설명은 치환된 알킬기 및 비치환된 알킬기를 모두 포함한다.

[0162] 본원에 사용된 "치환된"은 기의 하나 이상의 수소 원자가 제약 화학에서 일반적으로 사용되는 치환기 원자 또는 기로 대체됨을 의미한다. 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 적합한 치환기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, OR' (예를 들어, 하이드록실, 알킬옥시 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, 및 프로톡시), 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 에테르, 에스테르, 카르바메이트 등), 하이드록시아alkyl, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시아alkyl, 피알로알킬, 알킬옥시아alkyl, SR' (예를 들어, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴알킬티오 등), S⁺R'₂, S(O)R', SO₂R', NR'R" (예를 들어, 1차 아민 (즉, NH₂), 2차 아민, 3차 아민, 아마이드, 카르바메이트, 우레아 등), 히드라이드, 할로, 니트릴, 니트로, 설파이드, 설폰사이드, 설폰, 설폰아마이드, 티올, 카르복시, 알데하이드, 케토, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 이민, 및 그의 셀레노 및 티오 유도체를 포함하는 이미드를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 각각의 치환기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 방향족 탄소 고리를 갖는 작용기가 치환된 실시양태에서, 이러한 치환은 전형적으로 약 10개 미만의 치환, 보다 바람직하게는 약 1 내지 5개, 바람직하게는 약 1 또는 2개의 치환을 가질 것이다.

[0163] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 상호 교환할 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 화합물과 관련하여 "그의 입체이성질체"는 화합물의 임의의 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물을 포함하고, 분자가 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상 이성질체"를 포함한다. 화합물은 개별 부분입체이성체 또는 부분입체이성체의 혼합물로 존재할 수 있도록 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있다.

[0164] "호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 따라서, 화합물에 대한 "그의 호변이성질체"는 화합물의 임의의 호변이성질체를 포함한다.

[0165] "전구약물"은 활성 약물을 방출하기 위해 체내 또는 적절한 시험관내 조건과 같은 사용 조건하에서 변형을 필요로 하는 활성 화합물 (예를 들어, 약물)의 유도체를 지칭한다. 전구약물은 종종 활성 약물로 전환될 때까지 약

리학적으로 불활성이지만 반드시 그런 것은 아니다. 전구약물은 활성에 부분적으로 필요한 것으로 생각되는 약물의 작용기를 전구기로 마스킹하여 특정 사용 조건 하에서 절단과 같은 변형을 겪는 전구모이어티를 형성하여 작용기를 방출하고, 이에 따라 활성 약물을 얻을 수 있다. 전구모이어티의 절단은 가수분해 반응과 같은 방식으로 자발적으로 진행될 수 있거나, 다른 제제, 예컨대 효소, 빛, 산에 의해, 또는 온도 변화와 같은 물리적 또는 환경적 매개변수의 변화 또는 이에 대한 노출에 의해 촉매되거나 유도될 수 있다. 제제는 전구약물이 투여되는 세포에 존재하는 효소 또는 위의 산성 조건과 같은 사용 조건에 내인성일 수 있거나, 또는 외인성으로 공급될 수 있다.

[0166] 활성 약물에서 작용기를 마스킹하여 전구약물을 생성하는데 적합한 다양한 전구기 및 생성된 전구모이어티가 사용될 수 있다. 예를 들어, 하이드록실 작용기는 생체내에서 가수분해되어 하이드록실기를 제공할 수 있는 설포네이트, 에스테르 또는 카르보네이트 전구모이어티로서 마스킹될 수 있다. 아미노 작용기는 아미드, 카르바메이트, 이민, 우레아, 포스페닐, 포스포릴 또는 설페닐 전구모이어티로서 마스킹될 수 있으며, 이는 예를 들어 생체내 또는 적절한 시험관내 조건 하에 가수분해되어 아미노기를 제공할 수 있다. 카르복실기는 에스테르 (실릴 에스테르 및 티오에스테르 포함), 아미드 또는 히드라지드 전구모이어티로 마스킹될 수 있으며, 이는 생체내에서 가수분해되어 카르복실기를 제공할 수 있다. 전구약물의 범위에는 특히 "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드", "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 에스테르", "생가수분해성 아미드" 및 "생가수분해성 포스페이트" 기가 포함된다.

[0167] "용매화물"은 PKC 활성화제 화합물과 같은 용질 및 용매에 의해 형성된 가변 화학량론의 복합체를 지칭한다. 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 최소한으로 방해하도록 선택된다. 용매는 비제한적인 예로서 물, 에탄올 또는 아세트산일 수 있다.

[0168] "수화물"은 물과 PKC 활성화제 화합물과 같은 용질의 조합을 말하며, 여기서 물은 물로서의 분자 상태를 유지하고 용질의 결정 격자 (예를 들어, PKC 활성화 화합물) 내에 흡수, 흡착, 또는 함유된다.

[0169] "제약상 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성인 산 또는 염기를 사용하여 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 염기 부가염을 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 산 부가염을 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 인산, 부분적으로 중화된 인산, 황산, 부분적으로 중화된 황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 무독성 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다. 본 개시내용의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유할 수 있다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977)에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0170] "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 적어도 하나의 치료제와 함께 대상체에게 투여될 수 있고 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 일반적으로 제제의 치료량을 전달하기에 충분한 용량으로 투여했을 때 안전하고 독성이 없으며 생물학적으로나 다르게나 바람직하지 않지 않은 부형제, 담체 또는 보조제를 지칭한다.

[0171] "K-RAS"는 Kirsten 랫트 육종 바이러스 종양유전자 상동체, 작은 GTPase 및 신호 전달에 관여하는 단백질의 RAS 패밀리의 구성원을 지칭한다. 예시적인 인간 *K-RAS* 핵산 및 단백질 서열은 각각 GenBank 번호 M54968.1 및 AAB414942.1에 제공되어 있다. 본원에 사용된 "K-RAS"는 인간 K-RAS 단백질의 이중상동체 및 중간 상동체를 포함하는 변이체를 포함한다.

[0172] "돌연변이 K-RAS 폴리펩타이드", "돌연변이 K-RAS 단백질" 및 "돌연변이 K-RAS"는 상호교환적으로 사용되며 상응하는 야생형 K-RAS 서열과 비교하여 적어도 하나의 K-RAS 돌연변이를 포함하는 K-RAS 폴리펩타이드를 지칭한다. 특정 예시적인 돌연변이 K-RAS 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체, 스플라이스 변이체, 유도체 변이체, 치환 변이체, 결실 변이체, 삽입 변이체, 및 융합 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0173] "N-RAS"는 신경모세포종 RAS 바이러스 (V-RAS) 종양유전자 상동체, 작은 GTPase 및 신호 전달에 관여하는 단백질의 RAS 패밀리의 구성원을 지칭한다. 예시적인 인간 *N-RAS* 핵산 및 단백질 서열은 각각 NCBI 수탁 번호 NP_002515 및 GenBank 수탁 번호 X02751에 제공되어 있다. 본원에 사용된 "N-RAS"는 인간 N-RAS 단백질의 이중상동체 및 중간 상동체를 포함하는 변이체를 포함한다.
- [0174] "돌연변이 N-RAS 폴리펩타이드", "돌연변이 N-RAS 단백질" 및 "돌연변이 N-RAS"는 상호교환적으로 사용되며 상응하는 야생형 N-RAS 서열과 비교하여 적어도 하나의 N-RAS 돌연변이를 포함하는 N-RAS 폴리펩타이드를 지칭한다. 특정 예시적인 돌연변이 N-RAS 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체, 스플라이스 변이체, 유도체 변이체, 치환 변이체, 결실 변이체, 삽입 변이체 및 융합 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0175] "H-RAS"는 Harvey 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체, 작은 GTPase 및 신호 전달에 관여하는 단백질의 RAS 패밀리의 구성원을 지칭한다. 예시적인 인간 *H-RAS* 핵산 및 단백질 서열은 각각 NCBI 수탁 번호 P01112 및 GenBank 수탁 번호 NM_176795에 제공되어 있다. 본원에 사용된 "H-RAS"는 인간 H-RAS 단백질의 이중상동체 및 중간 상동체를 포함하는 변이체를 포함한다.
- [0176] "돌연변이 H-RAS 폴리펩타이드", "돌연변이 H-RAS 단백질" 및 "돌연변이 H-RAS"는 상호교환적으로 사용되며 상응하는 야생형 H-RAS 서열과 비교하여 적어도 하나의 H-RAS 돌연변이를 포함하는 H-RAS 폴리펩타이드를 지칭한다. 특정 예시적인 돌연변이 H-RAS 폴리펩타이드는 대립유전자 변이체, 스플라이스 변이체, 유도체 변이체, 치환 변이체, 결실 변이체, 삽입 변이체, 및 융합 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0177] "K-RAS 활성화"는 야생형 K-RAS에 비해 활성이 증가된 K-RAS의 형태를 지칭한다. K-RAS 활성의 활성화는 돌연변이, 또는 일부 실시양태에서 K-RAS 단백질의 과발현으로부터 야기될 수 있다.
- [0178] "N-RAS 활성화"는 야생형 N-RAS에 비해 활성이 증가된 N-RAS의 형태를 지칭한다. N-RAS 활성의 활성화는 돌연변이, 또는 일부 실시양태에서 N-RAS 단백질의 과발현으로부터 야기될 수 있다.
- [0179] "H-RAS 활성화"는 야생형 H-RAS에 비해 활성이 증가된 H-RAS의 형태를 지칭한다. H-RAS 활성의 활성화는 돌연변이, 또는 일부 실시양태에서 H-RAS 단백질의 과발현으로부터 야기될 수 있다.
- [0180] "돌연변이화" 또는 "돌연변이"는 치환, 삽입 및/또는 결실에 의해 변경된 아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 또는 변이체 서열은 모 서열과 비교하여 증가, 감소 또는 실질적으로 유사한 활성 또는 특성을 가질 수 있다.
- [0181] "식별된" 또는 "결정된"은 하나 이상의 특정 특성의 존재 또는 부재에 대한 분석, 검지 또는 공정 수행을 지칭한다.
- [0182] "야생형" 또는 "자연 발생"은 자연에서 발견되는 형태를 지칭한다. 예를 들어, 자연 발생 또는 야생형 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 자연의 공급원으로부터 단리될 수 있고, 인간 조작에 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체에 존재하는 서열이다.
- [0183] "대조군" 또는 "대조군 샘플" 또는 "대조 그룹"은 다른 샘플 또는 그룹과 비교되는 샘플 또는 그룹을 나타내며, 여기서 일반적으로 대조군 샘플 또는 그룹은 비교되는 하나 이상의 요인을 제외하고는 비교 그룹과 동일하다.
- [0184] "선택"은 대상체가 병태의 발생을 치료하기 위한 제제를 받을 것인지를 결정하는 과정을 지칭한다. 선택은 예를 들어 식별 세포, 생리학적 또는 환경 요인 또는 요인들의 존재로 인한 특정 질환 또는 병태에 대한 개인의 취약성을 기반으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 선택은 예를 들어, 대상체가 제제 또는 치료에 민감, 둔감, 반응 또는 미반응하도록 하는 바이오마커 및/또는 약물 표적 마커의 존재를 식별함으로써 평가되는 것과 같이, 그 대상체가 제제에 반응하는가에 대한 결정 또는 식별에 기반할 수 있다.
- [0185] "생물학적 샘플"은 유기체, 특히 포유동물로부터 수득된, 단백질, 펩타이드, 핵산, 지질, 탄수화물 또는 이들의 조합과 같은 생체분자를 포함하는 임의의 샘플을 지칭한다. 포유동물의 예는 인간; 고양이, 개, 말, 소 및 돼지와 같은 수의 동물; 및 마우스, 래트 및 영장류와 같은 실험 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 임상 환경에서 인간 대상체는 환자로 지칭된다. 생물학적 샘플에는 조직 샘플 (예컨대 조직 절편 및 조직의 바늘 생검), 세포 샘플 (예를 들어, Pap 또는 혈액 도말과 같은 세포학적 도말 또는 미세 절개로 얻은 세포 샘플), 또는 세포 분획, 단편 또는 세포소기관 (예컨대, 세포를 용해하고 원심 분리 또는 기타 방법으로 구성 요소를 분리하여 얻은 것)을 포함한다. 생물학적 샘플의 다른 예로는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 대변, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들어, 외과적 생검 또는 바늘 생검으로 얻은 것), 유두 흡인물, 우유, 질액, 타액, 면봉 (예컨대, 협측 면봉), 또는 제1생물학적 샘플에서 유래한 생체분자를 포함하는 임의의 물

질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 무세포 또는 세포의 폴리뉴클레오타이드, 및 무세포 또는 세포의 단백질과 같은 "무세포 샘플"이다. 일부 실시양태에서, 무세포 DNA 또는 cfDNA는 혈액, 특히 혈청으로부터 얻은 세포의 DNA를 지칭한다.

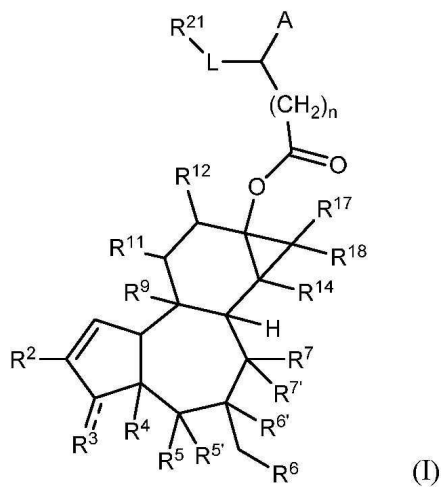
[0186] 본원에 사용된 "대상체"는 포유동물, 예를 들어 개, 고양이, 말 또는 토끼를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비인간 영장류, 예를 들어 원숭이, 침팬지 또는 고릴라이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 때때로 본원에서 환자로 지칭되는 인간이다.

[0187] 본원에 사용되는 질환, 장애 또는 증후군의 "치료(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 (i) 대상체에서 질환, 장애 또는 증후군이 발생하는 것을 예방하는 것, 즉 질환, 장애 또는 증후군에 노출되거나 소인이 될 수 있지만 아직 질환, 장애 또는 증후군의 증상을 경험하거나 나타내지 않는 동물에서 질환, 장애 또는 증후군의 임상 증상이 발병하지 않도록 하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 증후군을 억제하는 것, 즉 그 발병을 저지하는 것; 및 (iii) 질환, 장애 또는 증후군을 완화시키는 것, 즉 질환, 장애 또는 증후군의 퇴행을 유발시키는 것을 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 전신 대 국소 전달, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 약물 상호작용 및 병태의 중증도에 대한 조정이 필요할 수 있으며, 특히 본 개시내용에서 제공되는 지침의 관점에서 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일상적인 실험으로 확인될 수 있다.

[0188] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위해 동물에게 투여했을 때 질환, 장애 또는 병태에 대해 그러한 치료를 수행하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0189] 화합물

[0190] 본 개시내용은 단백질 키나제 C (PKC) 조절 화합물을 제공한다. 특히, 화합물은 향상된 용해도 및 약동학적 프로파일뿐만 아니라 강력한 PKC 조절 활성을 나타내는 디테르페노이드 PKC 조절 화합물이다. 디테르페노이드 PKC 조절 화합물은 종양 세포에 대해 강력한 활성을 나타내며 암 치료에 적용될 수 있다. 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물:



[0191] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하고;

[0193] 여기서

[0194] A는 -OH, -C(O)OR¹, 또는 -NR¹³R^{13'} 이고;

[0195] R¹은 H 또는 M⁺ 반대이온이고;

[0196] R²은 C₁-C₄알킬이고;

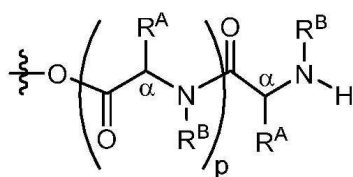
[0197] R³은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 -OR^a이고; 여기서 R^a는 H 또는 -C(O)R^{a1}이고, 여기서 R^{a1}은 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고;

[0198] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0199] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0200] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0201] R^6 은 하기이고



[0202]

[0203] 여기서,

[0204] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0205] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고; 그리고

[0206] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0207] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0208] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0209] R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0210] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0211] R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

[0212] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0213] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0214] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0215] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0216] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 -

C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 -C(O)OR^k이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

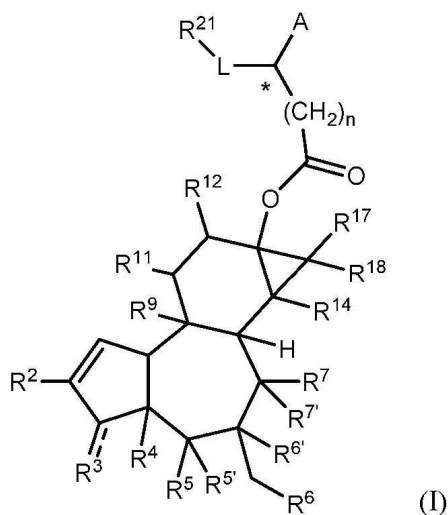
[0217] 각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

[0218] R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온이고;

[0219] J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0220] n은 0 또는 1이다.

[0221] 하기 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시양태에서, "*"로 표시된 탄소 원자는



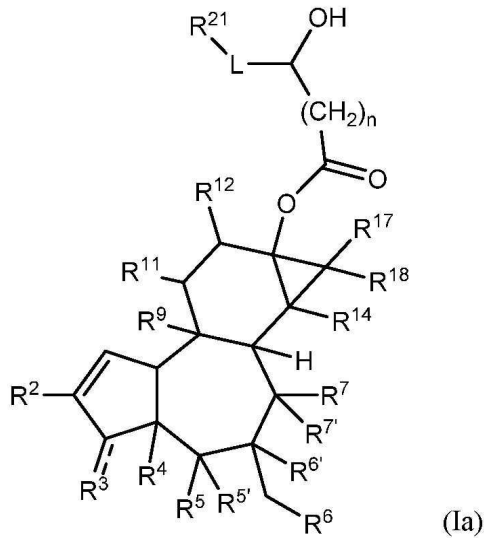
[0222]

[0223] 키랄이므로 S 또는 R 입체화학적 배열로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 S 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 R 이성질체이다.

[0224] 일부 실시양태에서, A는 -OH이다. 일부 실시양태에서, A는 -C(O)OR¹이고, 여기서 R¹은 H 또는 M⁺ 반대이온이다. 일부 실시양태에서, A는 -NR¹³R^{13'}이고, 여기서 R¹³ 및 R^{13'}은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이다.

[0225] 본원의 실시양태에서, M⁺는 금속 양이온, 암모늄 기, 또는 적합한 유기 양이온이다. 일부 실시양태에서, M⁺는 알칼리 또는 알칼리 토금속의 양이온, 예를 들어 K⁺, Na⁺, Li⁺, 또는 Ca²⁺이다. 일부 실시양태에서, M⁺는 암모늄 이온 NH₄⁺, 또는 아민으로부터 유도된 유기 양이온이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 구조를 가지며:



[0227]

[0228] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0229] 여기서

[0230] A는 -OH이고;

[0231] R²은 C₁-C₄알킬이고;

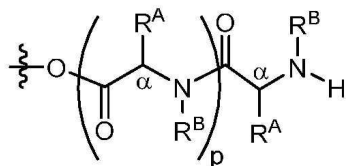
[0232] R³은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 -OR^a이고; 여기서 R^a는 H 또는 -C(O)R^{a1}이고, 여기서 R^{a1}은 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고;

[0233] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 또는 -OR^b이고, 여기서 R^b는 H, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고;

[0234] R^{5'} 및 R^{6'}는 H이거나, 또는 R^{5'} 및 R^{6'}은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0235] R⁶은 OH, 할로, 또는 -OC(O)R^c이고, 여기서 R^c는 -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬-(NR^{c1})₂ 또는 -C₁-C₆알킬C(O)OR^k이고, R^{c1}은 H, C₁-C₆알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1}은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0236] R⁶은 하기이고



[0237]

[0238] 여기서,

[0239] R^A의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0240] R^B의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천

연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0241] p 는 0, 1, 또는 2이고;

[0242] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0243] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0244] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0245] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0246] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

[0247] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0248] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0249] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0250] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0251] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

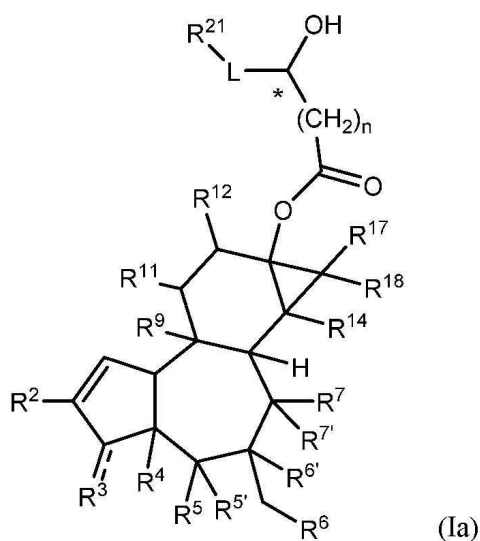
[0252] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬- C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0253] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0254] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0255] n 은 0 또는 1이다.

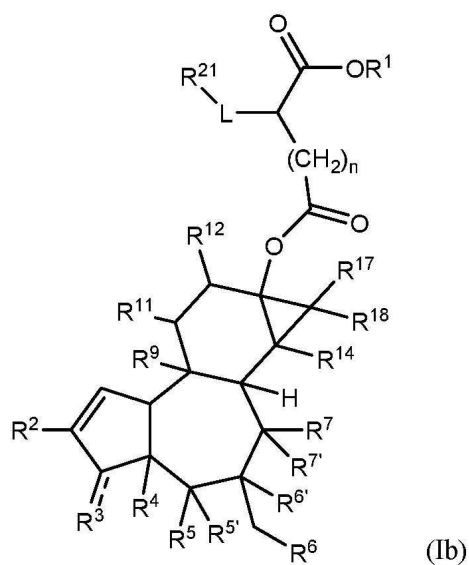
[0256] 하기 화학식 (Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, "*"로 표시된 탄소 원자는



[0257]

[0258] 키랄이므로 *S* 또는 *R* 입체화학적 배열로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *S* 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *R* 이성질체이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 구조를 가지며:



[0260]

[0261] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0262] 여기서

[0263] A는 $-C(O)OR^1$ 이고;

[0264] R^1 은 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0265] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0266] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

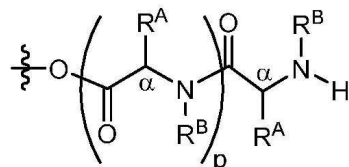
[0267] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6

알킬헤테로아릴이고;

[0268] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0269] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0270] R^6 은 하기이고



[0271]

[0272] 여기서,

[0273] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0274] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0275] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0276] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0277] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0278] R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0279] R^{11} 은 C_1-C_4 알킬이고;

[0280] R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

[0281] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0282] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0283] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0284] L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0285] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1

내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

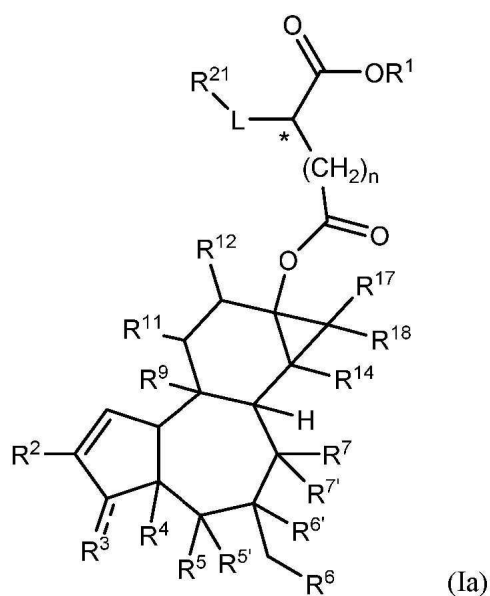
[0286] 각각의 R^j 는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0287] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0288] J^1 은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0289] n은 0 또는 1이다.

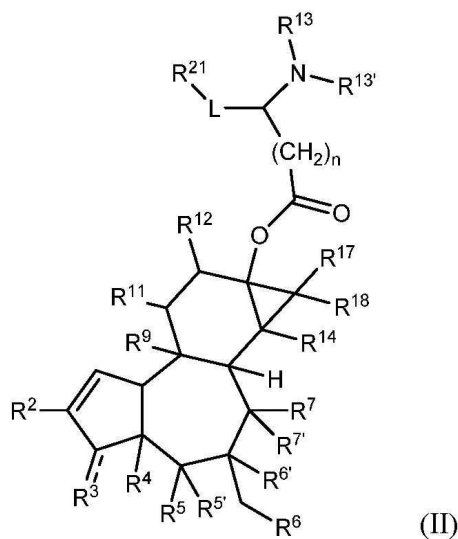
[0290] 화학식 (Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, "*"로 표시된 탄소 원자는



[0291]

[0292] 키랄이므로 *S* 또는 *R* 입체화학적 배열로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *S* 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *R* 이성질체이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물:



[0294]

[0295] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하고;

[0296] 여기서

[0297] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

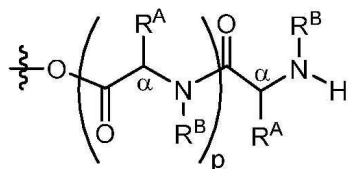
[0298] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0299] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0300] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0301] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0302] R^6 은 하기이고



[0303]

[0304] 여기서,

[0305] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0306] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천

연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0307] p 는 0, 1, 또는 2이고;

[0308] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0309] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0310] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0311] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0312] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;

[0313] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0314] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0315] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0316] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0317] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

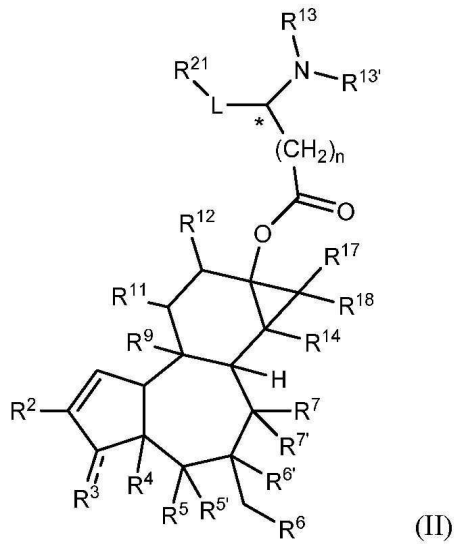
[0318] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0319] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0320] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

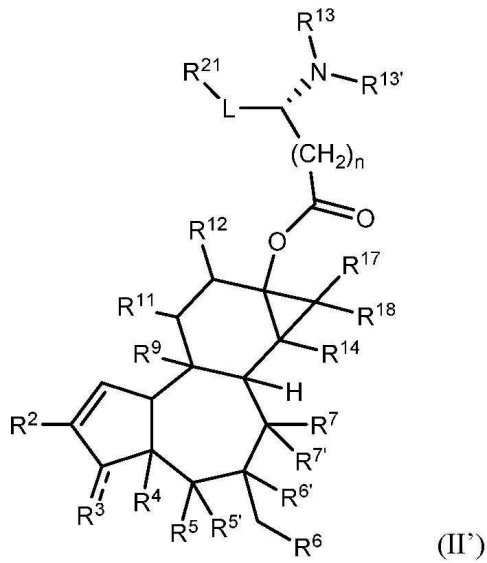
[0321] n 은 0 또는 1이다.

[0322] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시양태에서, "*"로 표시된 탄소 원자는



[0323]

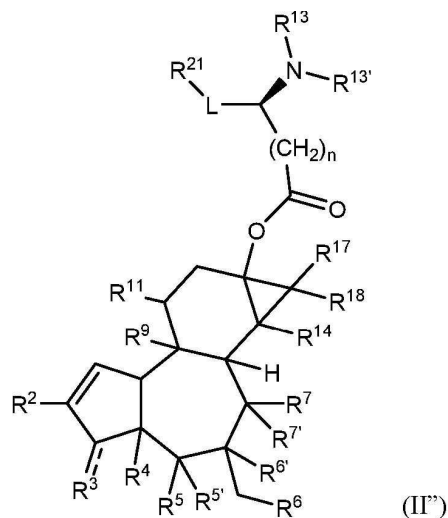
[0324] 키랄이므로 화합물은 *S* 또는 *R* 입체화학적 배열로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *S* 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *R* 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 입체화학적 배열은 *R* 이성질체이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II')의 구조를 가지며:



[0325]

[0326] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

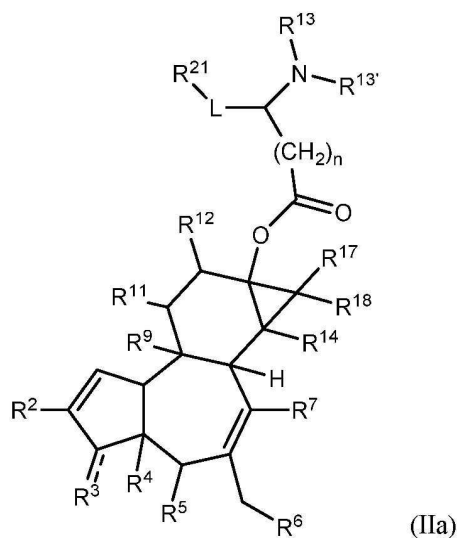
[0327] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II'')의 구조를 가지며:



[0328]

[0329] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0330] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 구조를 가지며:



[0331]

[0332] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0333] 여기서

[0334] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

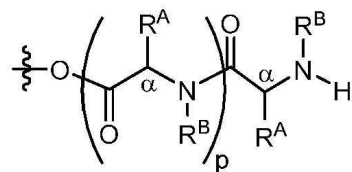
[0335] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0336] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0337] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를

함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0338] R⁶은 하기이고



[0339]

[0340] 여기서,

[0341] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0342] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헥테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0343] p 는 0, 1, 또는 2이고;

[0344] R^7 은 H 또는 OH 이고;

[0345] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0346] R¹¹은 C₁-C₄알킬이고;

[0347] R¹²는 H, -OH, -OC(O)R^f이고, 여기서 R^f는 C₁-C₁₂알킬, C₂-C₁₂알케닐, -C₀-C₁₂지방족-C₃-C₇사이클로알킬, -C₀-C₁₂지방족-헤테로사이클로알킬, -C₀-C₁₂지방족-아릴, 또는 -C₀-C₁₂지방족-헤테로아릴이고;

[0348] R¹³ 및 R^{13'}은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0349] R¹⁴는 H 또는 OR^g이고; 여기서 R^g는 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0350] R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄알킬-OR^h이고, 여기서 R^h는 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0351] L은 부재하거나, C₁-C₁₂알킬렌, 또는 C₂-C₁₂알케닐렌이고, 여기서 상기 C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌은 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되고;

[0352] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

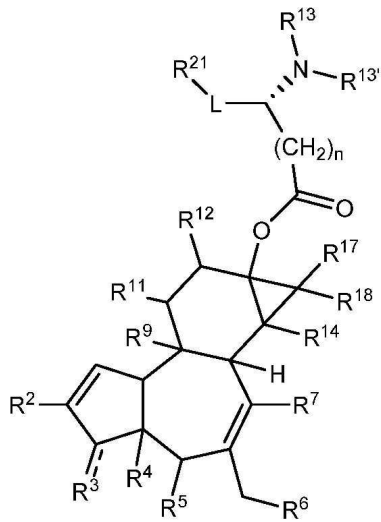
[0353] 각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

[0354] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0355] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0356] n 은 0 또는 1이다.

[0357] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIa)의 화합물은 하기 화학식 (IIa')의 구조를 가지며:

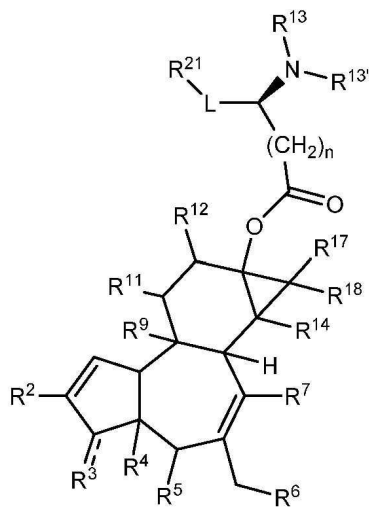


(IIa')

[0358]

[0359] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0360] 일부 실시양태에서, 화학식 (IIa)의 화합물은 하기 화학식 (IIa'')의 구조를 가지며:

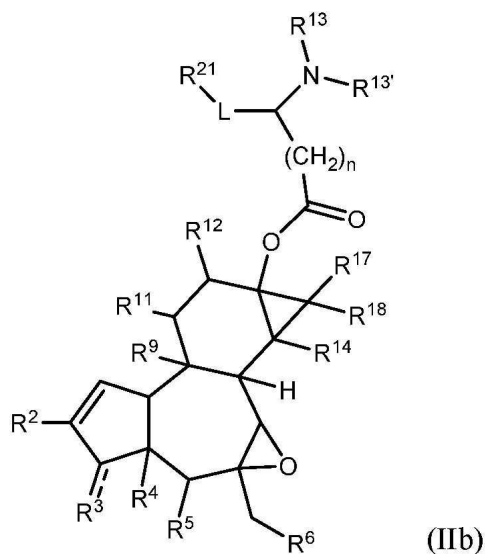


(IIa'')

[0361]

[0362] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 하기 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0363] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb)의 구조를 가지며:



[0364]

[0365] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0366] 여기서

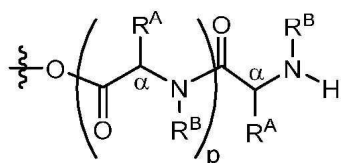
[0367] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0368] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0369] R^4 및 R^5 은 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0370] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0371] R^6 은 하기이고



[0372]

[0373] 여기서,

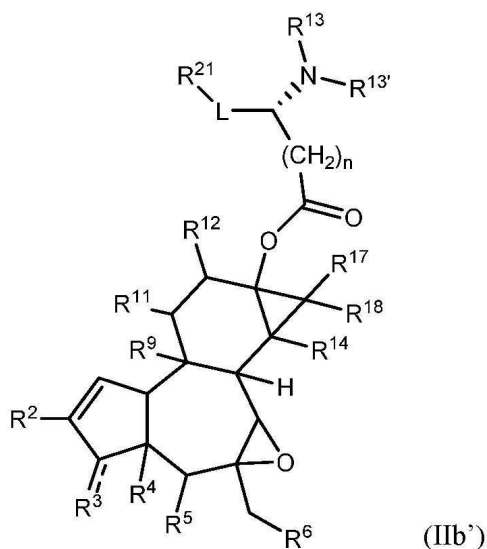
[0374] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0375] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0376] p는 0, 1, 또는 2이고;

- [0377] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0378] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0379] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;
- [0380] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0381] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0382] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0383] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0384] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0385] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬- C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0386] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0387] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0388] n은 0 또는 1이다.

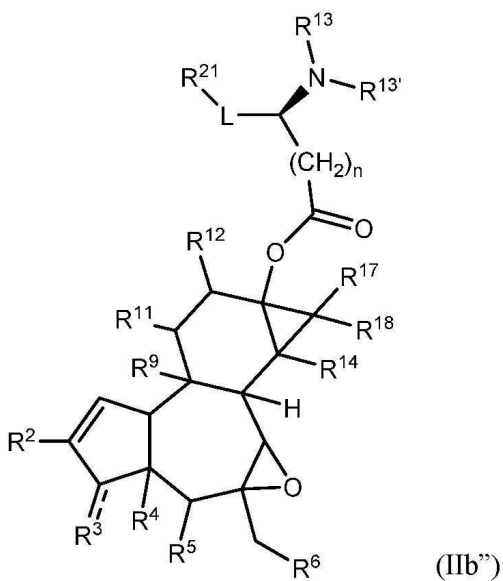
[0389] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb')의 구조를 가지며:



[0390]

[0391] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0392] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb'')의 구조를 가지며:



[0393]

[0394] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (II)에 대해 정의된 바와 같다.

[0395] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), 및 (IIb'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



및

[0396]

[0397] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



및

[0398]

[0399] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), 및 (IIb'')의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0400] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이다.

[0401] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), 및 (IIb'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} 및 R^{18} 중 하나 이상은 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각 $-CH_3$ 이다.

[0402] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), 및 (IIb'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OH$ 이다.

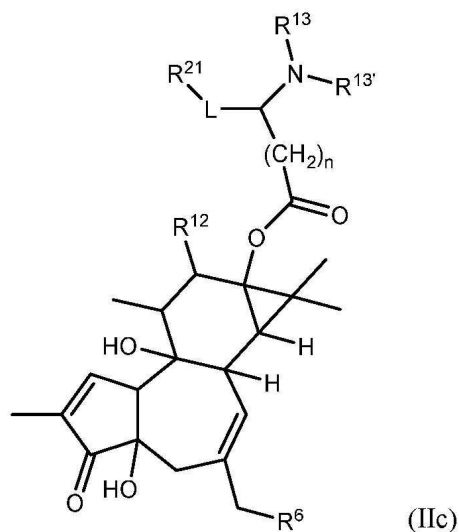
[0403] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), 및 (IIb'')의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0404] R^2 , R^{11} , R^{17} 및 R^{18} 은 $-CH_3$ 이고;

[0405] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이고;

[0406] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OH$ 이다.

[0407] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc)의 구조를 가지며:



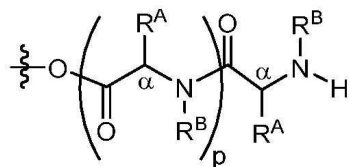
[0408]

[0409] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0410] 여기서

[0411] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0412] R^6 은 하기와고



[0413]

[0414] 여기서,

[0415] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0416] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고이고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0417] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0418] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

[0419] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0420] L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0421] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

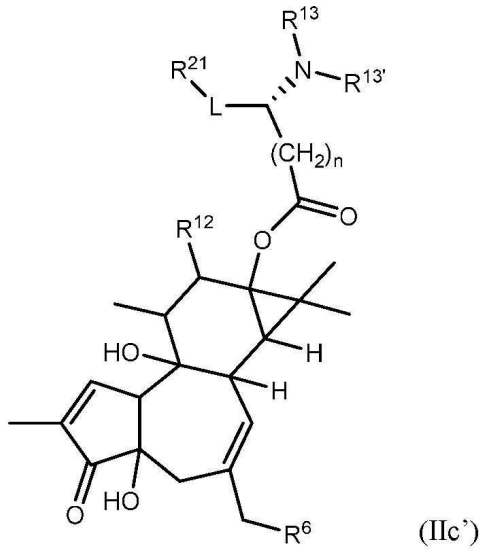
[0422] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0423] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0424] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0425] n은 0 또는 1이다.

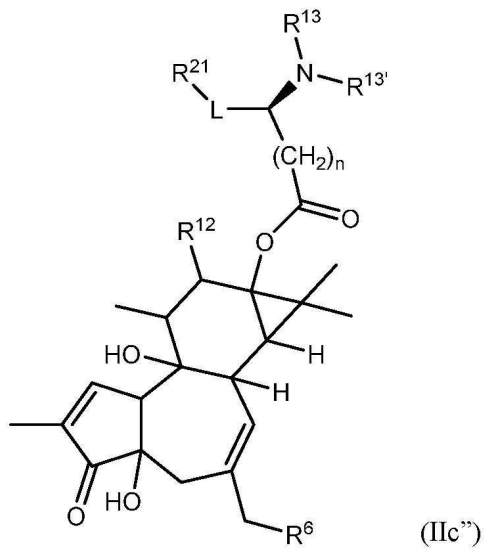
[0426] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc')의 구조를 가지며:



[0427]

[0428] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^6 , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IIc)에 대해 정의된 바와 같다.

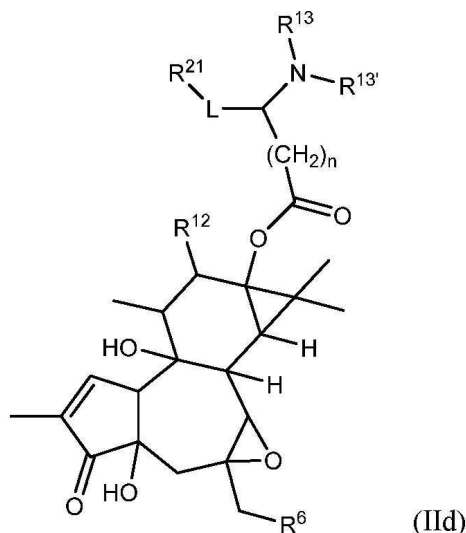
[0429] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc'')의 구조를 가지며:



[0430]

[0431] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^6 , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IIc)에 대해 정의된 바와 같다.

[0432] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIId)의 구조를 가지며:



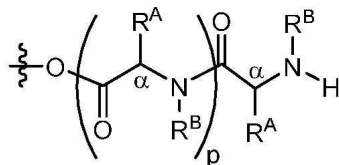
[0433]

[0434] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이고;

[0435] 여기서

[0436] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0437] R^6 은 하기이고



[0438]

[0439] 여기서,

[0440] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0441] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고이고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0442] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0443] R^{12} 는 H, $-OH$, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, $-C_0-C_{12}$ 지방족- C_3-C_7 사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0-C_{12}$ 지방족-아릴, 또는 $-C_0-C_{12}$ 지방족-헤테로아릴이고;

[0444] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0445] L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0446] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 -

C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 -C(O)OR^k이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

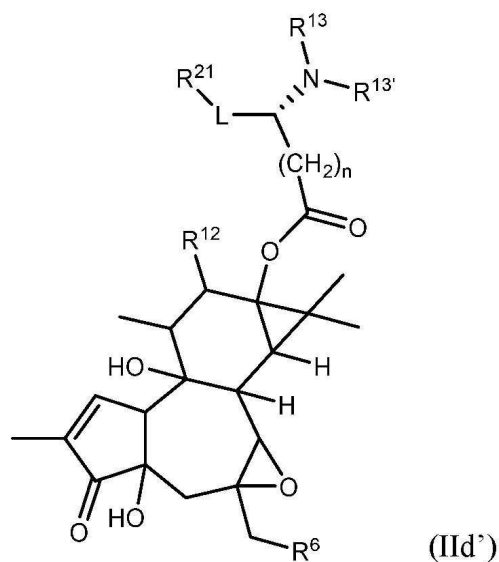
[0447] 각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

[0448] R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온이고;

[0449] J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0450] n은 0 또는 1이다.

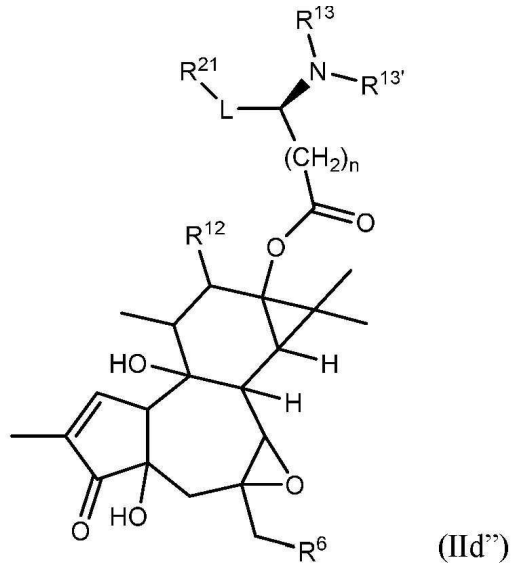
[0451] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIId')의 구조를 가지며:



[0452]

[0453] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서, R⁶, R¹², R¹³, R^{13'}, L 및 R²¹은 화학식 (IIId)에 대해 정의된 바와 같다.

[0454] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IId")의 구조를 가지며:

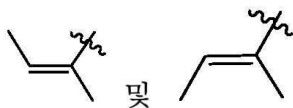


[0455]

[0456] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^6 , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IId)에 대해 정의된 바와 같다.

[0457]

화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (IIc), (IIc''), (IIId), (IIId') 및 (IIId'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{12} 는 $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^f 는 하기로부터 선택된다:



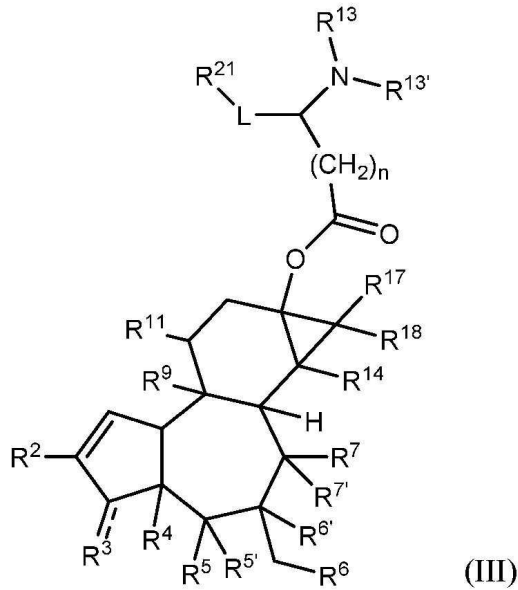
[0458]

[0459] 일부 실시양태에서, R^f 는 하기로부터 선택된다:



[0460]

[0461] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조:



[0462]

[0463] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0464] 여기서

[0465] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

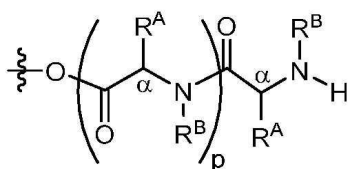
[0466] R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0467] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0468] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0469] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0470] R^6 은 하기이고



[0471]

[0472] 여기서,

[0473] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0474] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천

연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고이고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0475] p 는 0, 1, 또는 2이고;

[0476] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0477] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0478] R^9 은 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0479] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0480] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0481] R^{14} 는 H 또는 OR^f 이고; 여기서 R^f 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0482] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0483] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0484] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

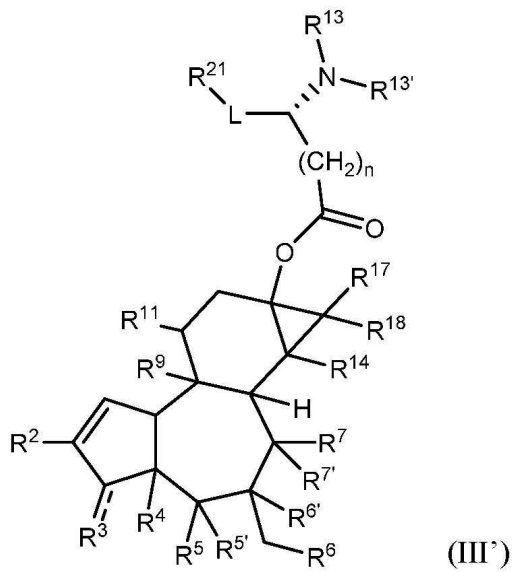
[0485] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0486] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0487] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0488] n 은 0 또는 1이다.

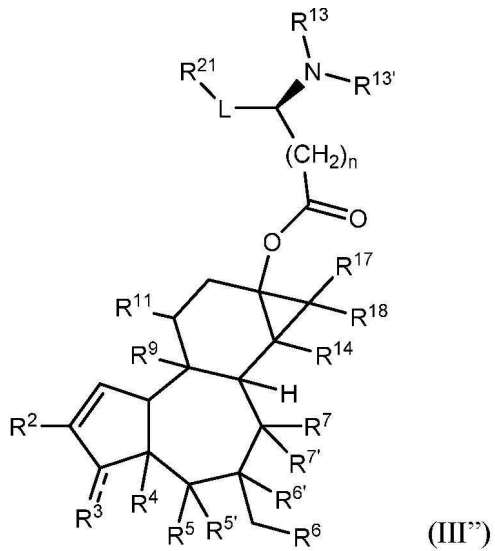
[0489] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III')의 구조를 가지며:



[0490]

[0491] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, $R^{6'}$, R^6 , $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^7 , R^9 , R^{11} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

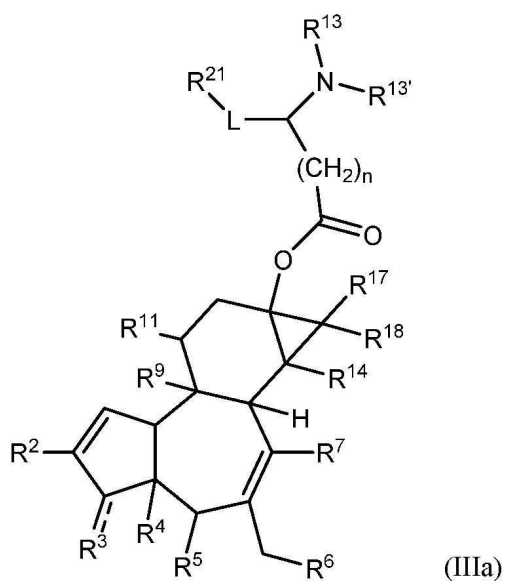
[0492] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (III'')의 구조를 가지며:



[0493]

[0494] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{5'}$, $R^{6'}$, R^6 , $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^7 , R^9 , R^{11} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0495] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIa)의 구조:



[0496]

[0497] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0498] 여기서

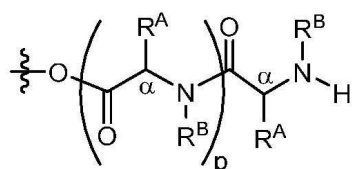
[0499] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0500] R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0501] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0502] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0503] R^6 은 하기이고



[0504]

[0505] 여기서,

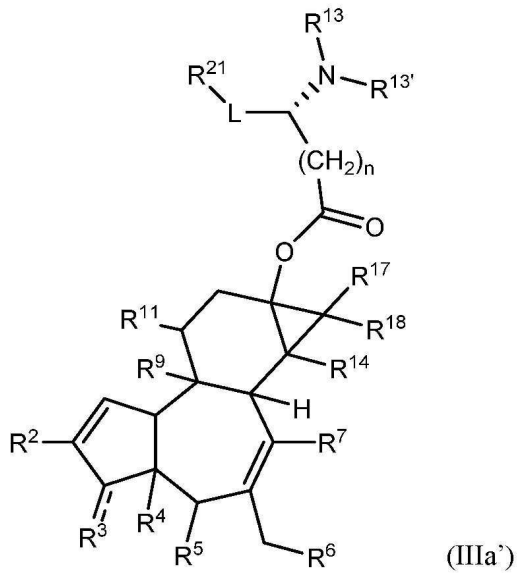
[0506] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0507] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0508] p는 0, 1, 또는 2이고;

- [0509] R^7 은 H 또는 OH이고;
- [0510] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0511] R^{11} 은 C_1-C_4 알킬이고;
- [0512] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0513] R^{14} 는 H 또는 OR^f 이고; 여기서 R^f 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0514] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0515] L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0516] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0517] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0518] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0519] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0520] n은 0 또는 1이다.

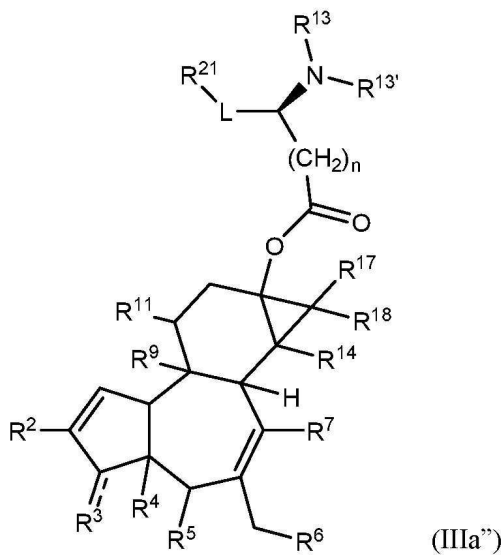
[0521] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIa')의 구조:



[0522]

[0523] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

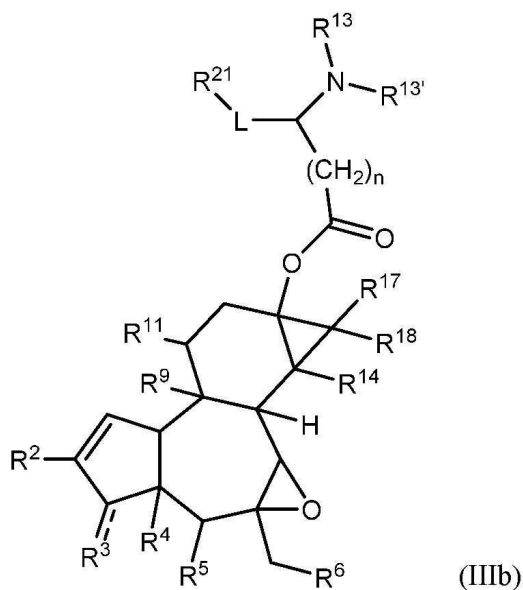
[0524] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIa'')의 구조를 가지며:



[0525]

[0526] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0527] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIb)의 구조:



[0528]

[0529] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0530] 여기서

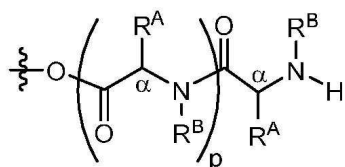
[0531] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0532] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0533] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0534] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0535] R^6 은 하기이고



[0536]

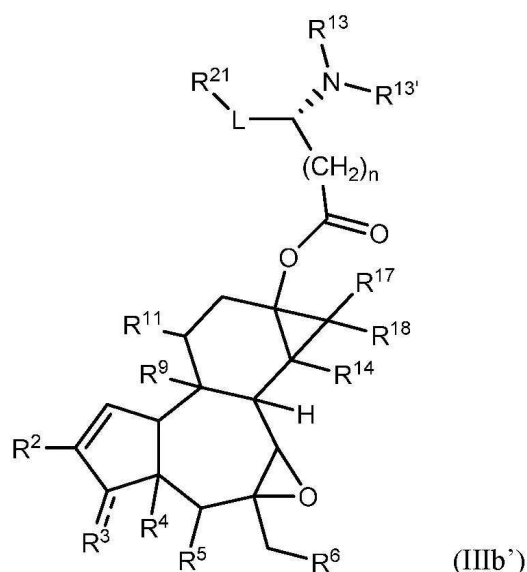
[0537] 여기서,

[0538] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0539] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0540] p는 0, 1, 또는 2이고;

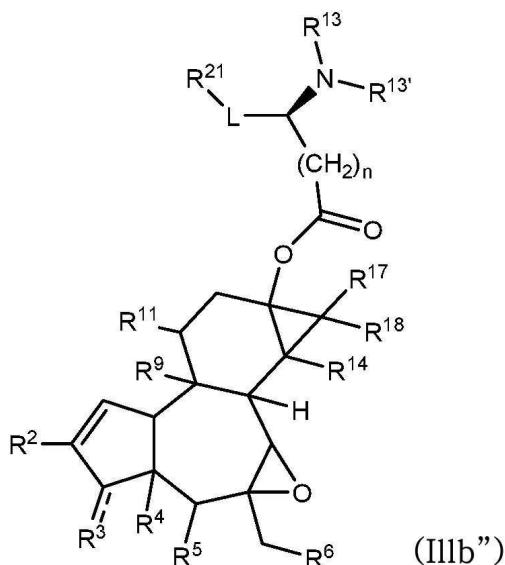
- [0541] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아틸이고;
- [0542] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0543] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0544] R^{14} 는 H 또는 OR^e 이고; 여기서 R^e 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0545] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0546] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0547] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸, 헤테로아틸, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0548] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아틸, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아틸이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아틸, 또는 헤테로아틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0549] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0550] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0551] n은 0 또는 1이다.
- [0552] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIb')의 구조:



- [0553]
- [0554] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{11} ,

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0555] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIb")의 구조를 가지며:



[0556]

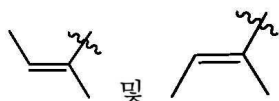
[0557] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{11} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} , R^{17} , R^{18} , L 및 R^{21} 은 화학식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0558] 화학식 (III), (III'), (III"), (IIIa), (IIIa'), (IIIa"), (IIIb), (IIIb') 및 (IIIb")의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



[0559]

[0560] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



[0561]

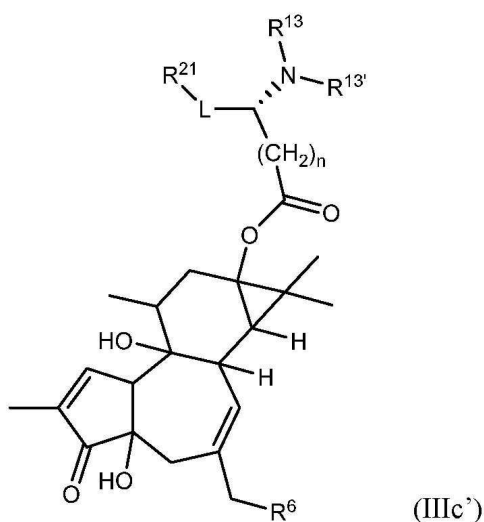
[0562] 화학식 (III), (III'), (III"), (IIIa), (IIIa'), (IIIa"), (IIIb), (IIIb') 및 (IIIb")의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0563] R^3 은 탄소 원자에 이중 결합된 O이다.

[0564] 화학식 (III), (III'), (III"), (IIIa), (IIIa'), (IIIa"), (IIIb), (IIIb') 및 (IIIb")의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} 및 R^{18} 중 하나 이상은 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각 $-CH_3$ 이다.

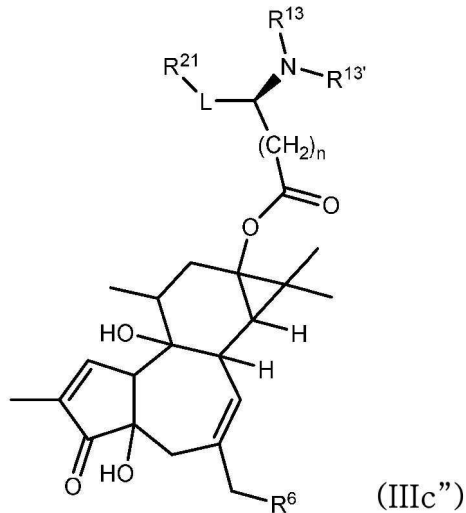
[0565] 화학식 (III), (III'), (IIIa), (IIIa'), (IIIb), 및 (IIIb')의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 각각

- [0581] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0582] L은 부재하거나, C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0583] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5-C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0584] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬, C_0-C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_6 알킬아릴, 또는 C_0-C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0585] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0586] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1-C_4 알킬, 및 할로 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0587] n은 0 또는 1이다.
- [0588] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIc')의 구조:



- [0589]
- [0590] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R^6 , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IIIc)에 대해 정의된 바와 같다.

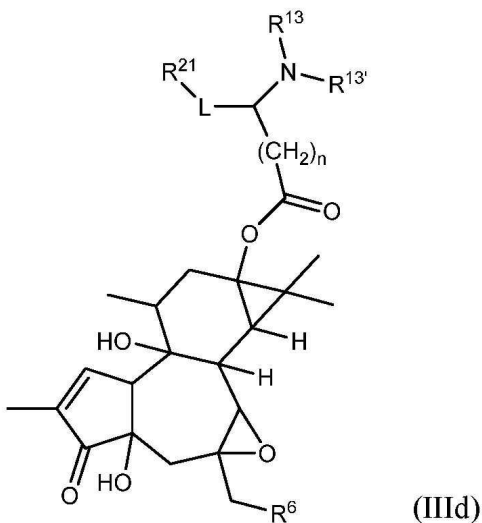
[0591] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIc")의 구조:



[0592]

[0593] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R^6 , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IIIc)에 대해 정의된 바와 같다.

[0594] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIId)의 구조:



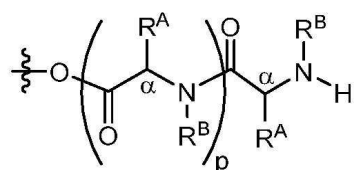
[0595]

[0596] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0597] 여기서

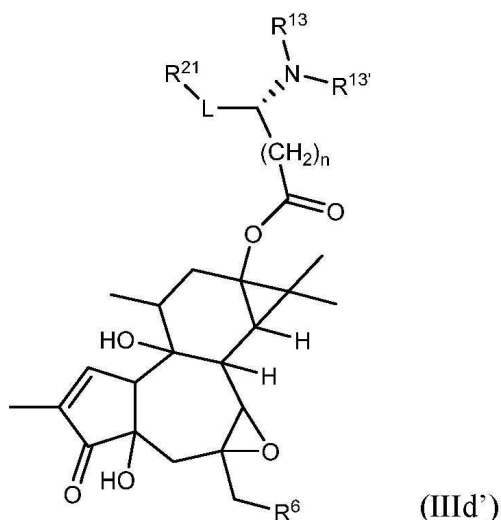
[0598] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0599] R^6 은 하기이고



[0600]

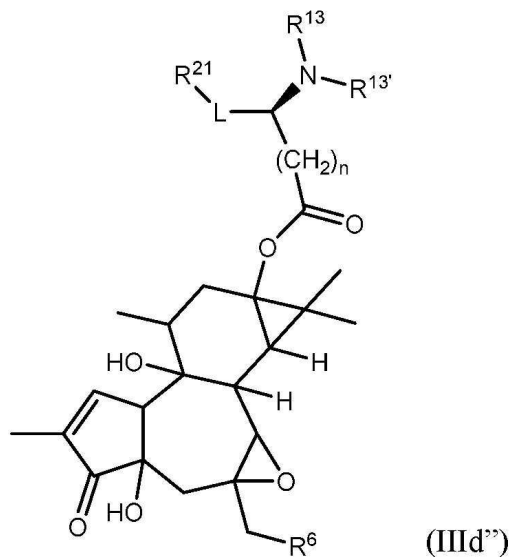
- [0601] 여기서,
- [0602] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [0603] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [0604] p는 0, 1, 또는 2이고;
- [0605] R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₄알킬이고;
- [0606] L은 부재하거나, C₁-C₁₂알킬렌, 또는 C₂-C₁₂알케닐렌이고, 여기서 상기 C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌은 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되고;
- [0607] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0608] 각각의 R^j 는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0609] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0610] J^1 은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;
- [0611] n은 0 또는 1이다.
- [0612] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIId')의 구조를 가지며:



- [0613] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^6 , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식
- [0614]

(IIIId)에 대해 정의된 바와 같다.

[0615] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIId")의 구조를 가지며:



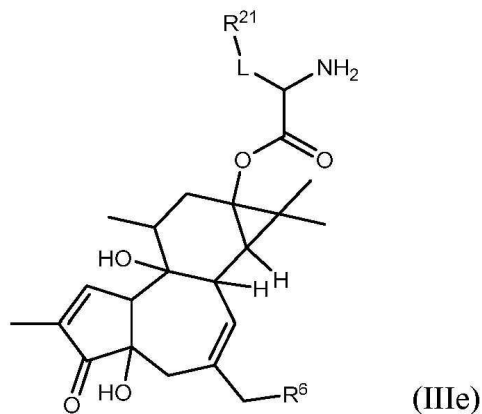
[0616]

[0617] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체이고, 여기서, R^6 , R^{13} , $R^{13'}$, L 및 R^{21} 은 화학식 (IIIId)에 대해 정의된 바와 같다.

[0618] 임의의 상기 실시양태의 화합물에 대한 일부 실시양태에서, n은 0이다.

[0619] 임의의 상기 실시양태의 화합물에 대한 일부 실시양태에서, R^{13} 및 $R^{13'}$ 은 각각 H이다.

[0620] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIe)의 구조:



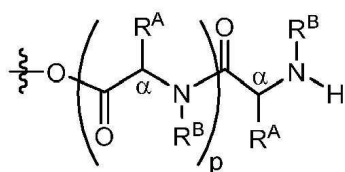
[0621]

[0622] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0623] 여기서

[0624] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0625] R^6 은 하기이고



[0626]

[0627] 여기서,

[0628] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0629] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0630] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0631] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

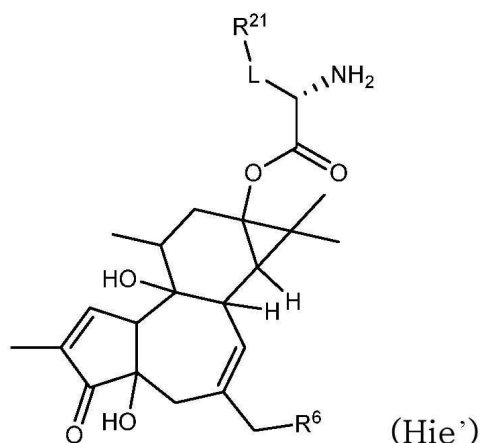
[0632] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

[0633] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0634] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;

[0635] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택된다.

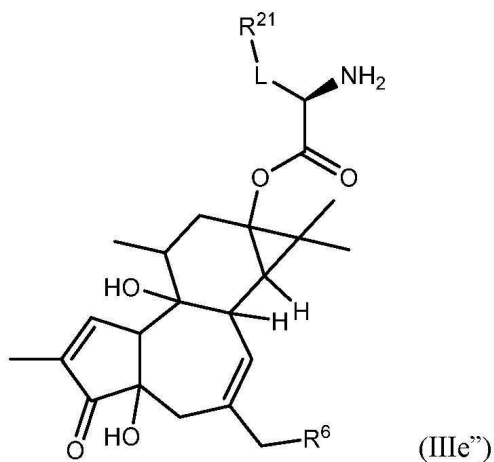
[0636] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIe')의 구조:



[0637]

[0638] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R^6 , L 및 R^{21} 은 화학식 (IIIe)에 대해 정의된 바와 같다.

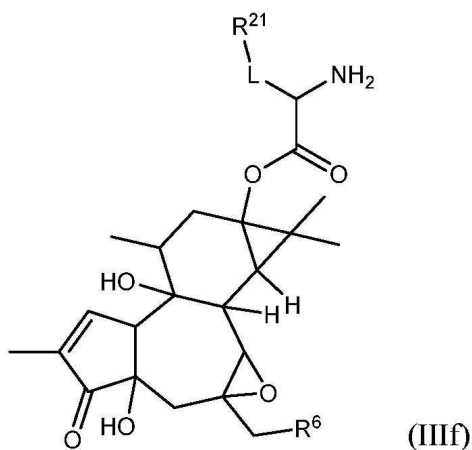
[0639] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIe")의 구조:



[0640]

[0641] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R^6 , L 및 R^{21} 은 화학식 (IIIe)에 대해 정의된 바와 같다.

[0642] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIf)의 구조:



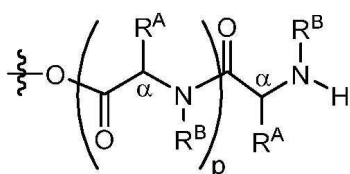
[0643]

[0644] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0645] 여기서

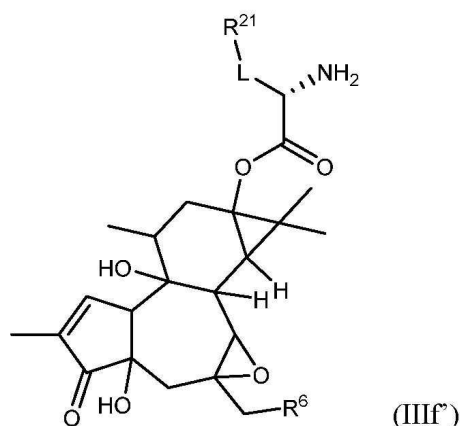
[0646] R^6 은 OH , 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0647] R^6 은 하기이고



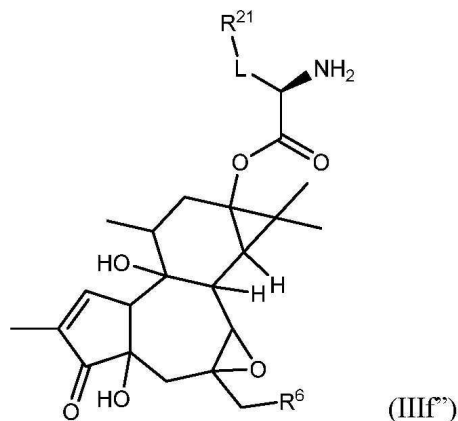
[0648]

- [0649] 여기서,
- [0650] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [0651] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [0652] p는 0, 1, 또는 2이고;
- [0653] L은 부재하거나, C_1 - C_{12} 알킬렌, 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0654] R^{21} 은 H, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고, 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0655] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0656] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이고;
- [0657] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택된다.
- [0658] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIf')의 구조:



- [0659] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;
- [0660] 여기서, R^6 , L 및 R^{21} 은 화학식 (III f)에 대해 정의된 바와 같다.

[0662] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIIf')의 구조:



[0663]

[0664] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며, 여기서, R⁶, L 및 R²¹은 화학식 (IIIf)에 대해 정의된 바와 같다.

[0665]

(I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 C₃-C₇ 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택된다. 상기 실시양태 중 일부에서, C₃-C₇사이클로알킬은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0666]

(I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피라닐, 및 아자파닐로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로 임의로 치환된다.

[0667]

(I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 아릴이고, 여기서 아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택된다. 상기 실시양태 중 일부에서, R²¹은 페닐 또는 나프틸이고, 여기서 페닐 또는 나프틸은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로 임의로 치환된다.

[0668]

(I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택된다. 전술한 실시양태 중 일부에서, 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴,

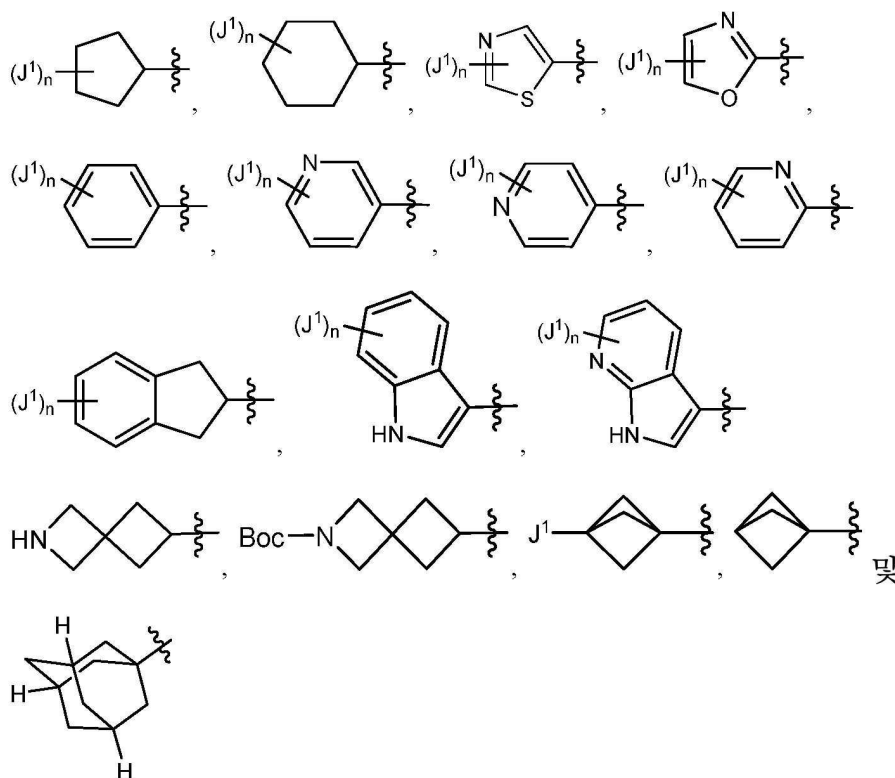
피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 및 퀴놀릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로 임의로 치환된다.

[0669] (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIIf), (IIIIf'), 및 (IIIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 아다만틸이고, 여기서 아다만틸은 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택된다.

[0670] (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIIf), (IIIIf'), 및 (IIIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬이고, 여기서 상기 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되거나, 또는 N 원자가 존재하는 경우 N-보호기로 임의로 치환된다.

[0671] (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIIf), (IIIIf'), 및 (IIIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 5 내지 12원의 가교된 바이사이클릴이고, 여기서 가교된 바이사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고, 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되거나, 또는 N 원자가 존재하는 경우 N-보호기로 임의로 치환된다.

[0672] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIIf), (IIIIf'), 및 (IIIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹은 하기로부터 선택되고:



[0673]

[0674] 여기서 J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬이고, n은 0 내지 3이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, 할로C₁-C₄알킬은 -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이다.

[0675] 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L은 C₃-C₁₂알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L은 C₃-C₆알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L은 C₁-C₆알킬렌이다.

[0676] 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L은 C₃-C₁₂알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L은 C₃-C₁₂알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L은 C₁-C₆알케닐렌이다.

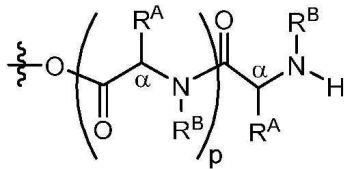
[0677] 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₁₂알킬렌, 또는 C₂-C₁₂알케닐렌이고, 여기서 상기 C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌은 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되고; R²¹은 H이다.

[0678] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')의 화합물의 일부 실시양태에서, -L-R²¹은 하기로부터 선택된 C₂-C₆알케닐이다:



[0679]

[0680] 임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, R⁶은 하기이고



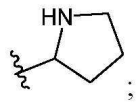
[0681]

[0682]

R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 수소 (글라이신), 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), 페닐 (2-페닐글라이신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시벤질 (티로신), 인돌-3-일메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 메틸티오메틸 (S-메틸시스테인), 2-메르캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸티오에틸 (메티오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 카르복시메틸 (아스파르트산), 2-카르복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시부탄-1-일 (하이드록시라이신), 3-아미노프로판-1-일 (오르니틴), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 또는 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린)이고;

[0683]

R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 N 원자와 함께 하기의 프롤릴 측쇄를 형성하고:



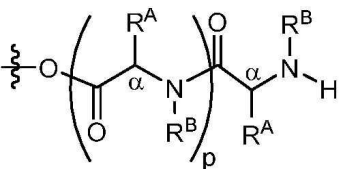
[0684]

[0685]

p는 0, 1 또는 2이다.

[0686]

임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, 여기서 R^6 은 하기이고



[0687]

[0688]

R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

[0689]

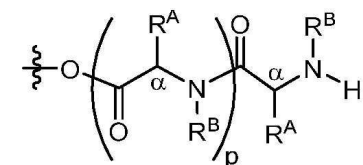
R^B 는 H이고;

[0690]

p는 0, 1 또는 2이다.

[0691]

임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIe), (IIIe'), (IIIe''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, R^6 는 하기이고



[0692]

[0693] R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 벤질 (페닐알라닌) 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

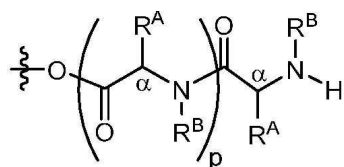
[0694] 각 R^B 는 H이고;

[0695] p는 0, 1 또는 2이다.

[0696] 임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIE), (IIIE'), (IIIE''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, p는 0이다.

[0697] 임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIE), (IIIE'), (IIIE''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, p는 1이다.

[0698] 임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIE), (IIIE'), (IIIE''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, R^6 은 하기이고



[0699]

[0700] p는 1이고;

[0701] R^A 의 첫 번째는 프로판-2-일 (발린)이고 R^A 의 두 번째는 프로판-2-일 (발린)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Val-Val)이거나; 또는

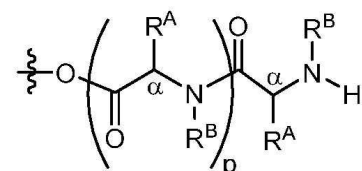
[0702] R^A 의 첫 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고, R^A 의 두 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Leu-Leu)이거나; 또는

[0703] R^A 의 첫 번째는 메틸 (알라닌)이고 R^A 의 두 번째는 메틸(알라닌)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Ala-Ala)이거나; 또는

[0704] R^A 의 첫 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Lys-Lys)이거나; 또는

[0705] R^A 의 첫 번째는 수소이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일이고, 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Gly-Lys)이다.

[0706] 임의의 상기 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (II''), (IIa), (IIa'), (IIa''), (IIb), (IIb'), (IIb''), (III), (III'), (III''), (IIIa), (IIIa'), (IIIa''), (IIIb), (IIIb'), (IIIb''), (IIIc), (IIIc'), (IIIc''), (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIIE), (IIIE'), (IIIE''), (IIIf), (IIIf'), 및 (IIIf'')에 대한 일부 실시양태에서, R^6 은 하기이고

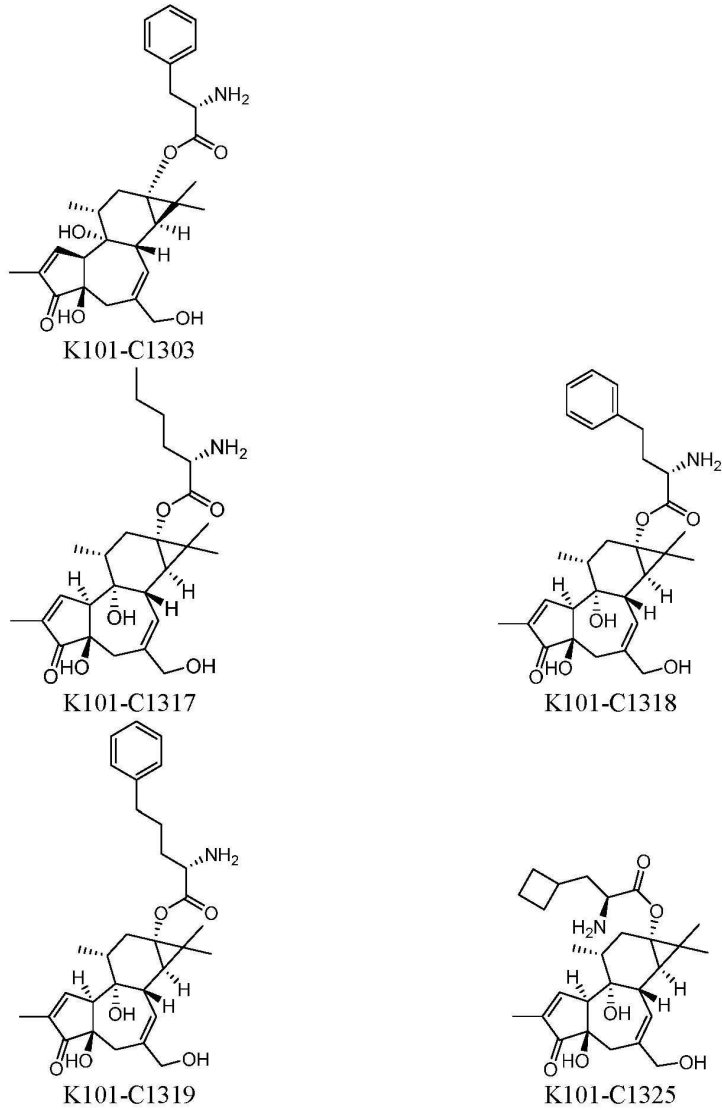


[0707]

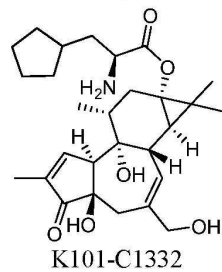
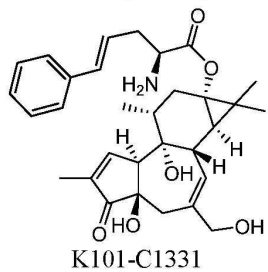
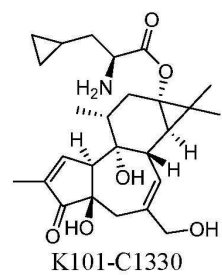
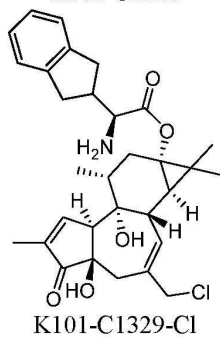
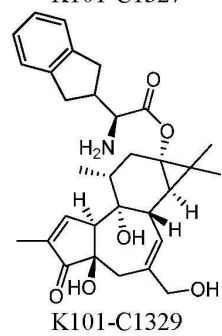
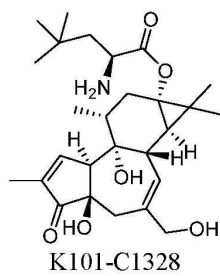
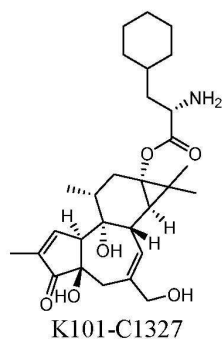
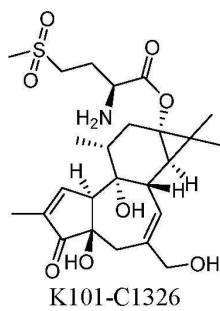
[0708] 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소는 각각 L 또는 D 배열에 있다. 일부 실시양태에서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소는 L 배열에 있다.

[0709] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물 또는 그의 제약 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

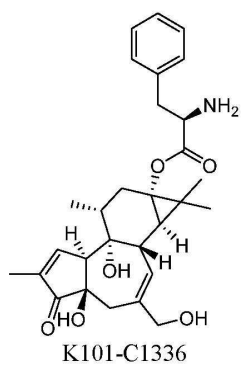
[0710] 표 1



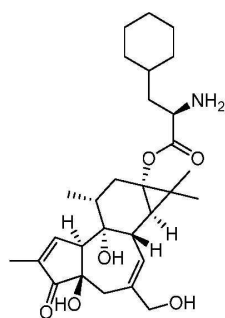
[0711]



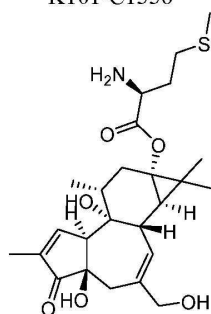
[0712]



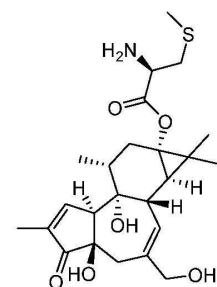
K101-C1336



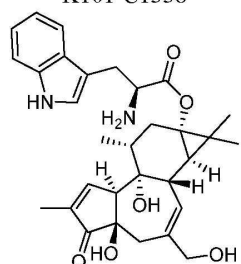
K101-C1337



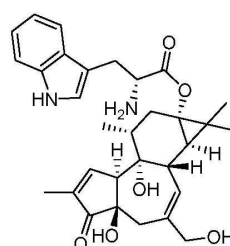
K101-C1338



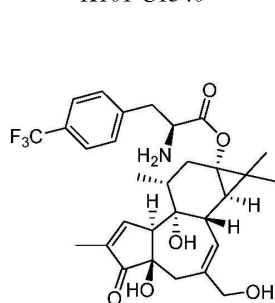
K101-C1339



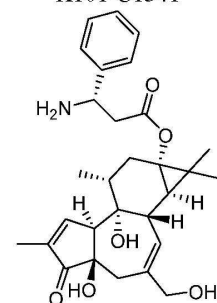
K101-C1340



K101-C1341

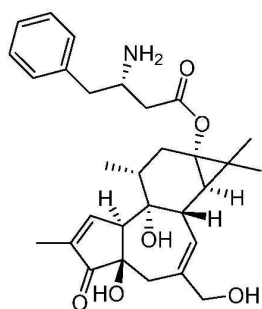


K101-C1342

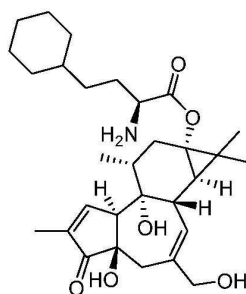


K101-C1343

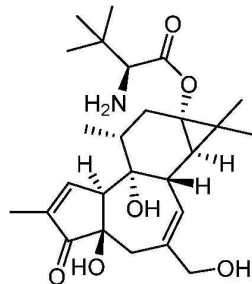
[0713]



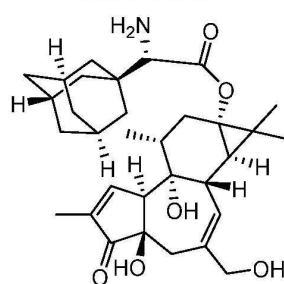
K101-C1344



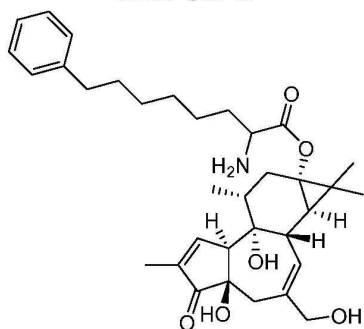
K101-C1345



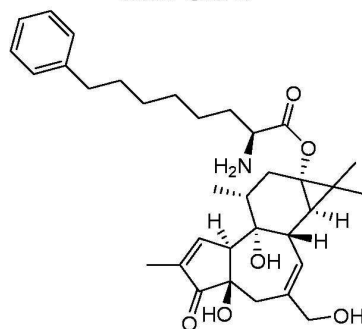
K101-C1346



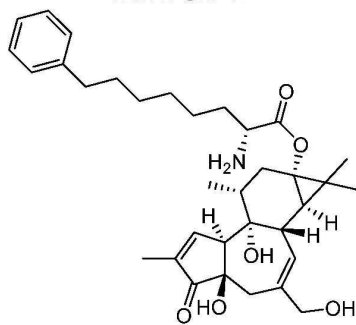
K101-C1347



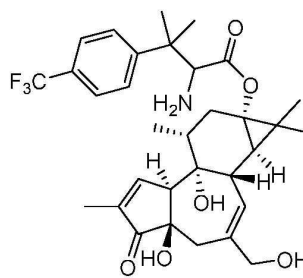
K101-C1348



K101-C134802

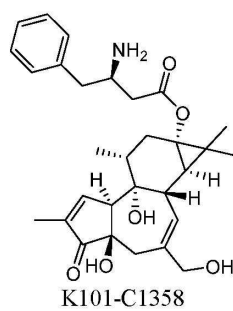
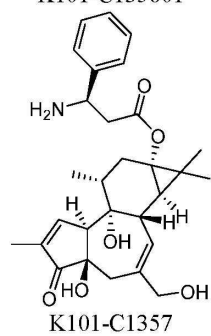
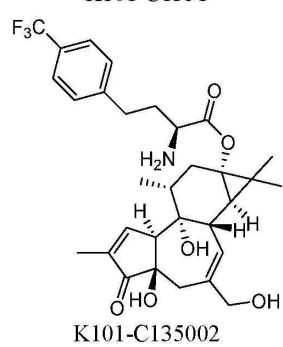
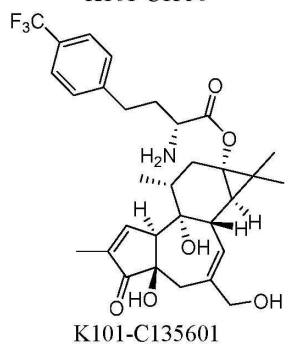
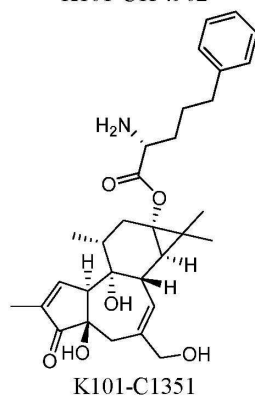
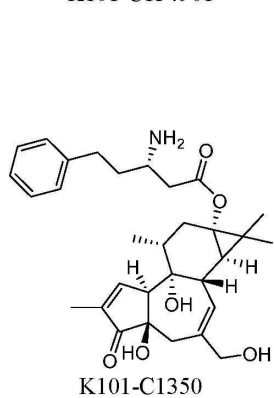
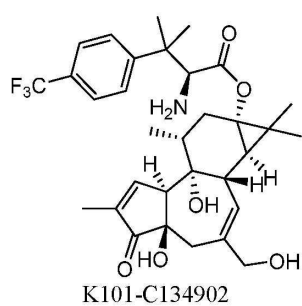
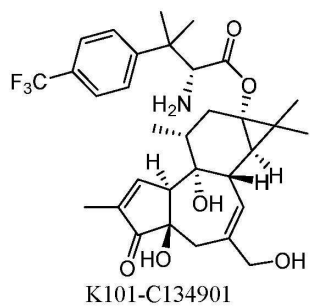


K101-C134801

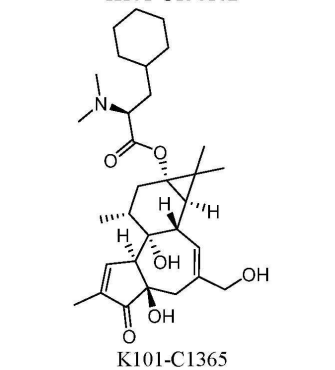
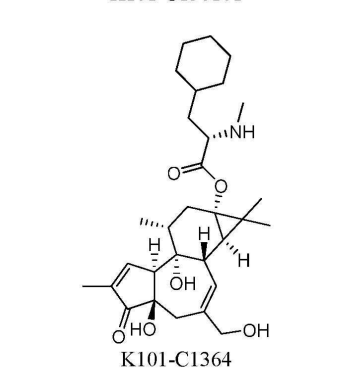
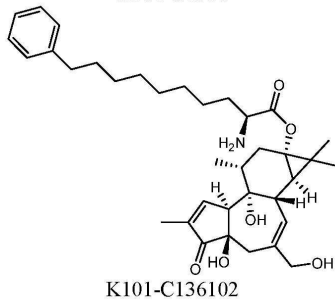
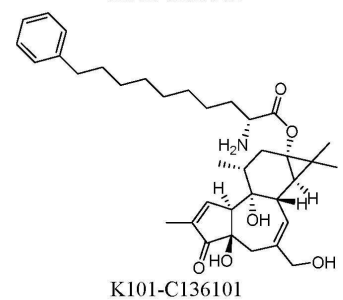
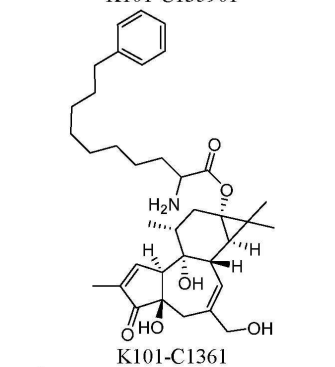
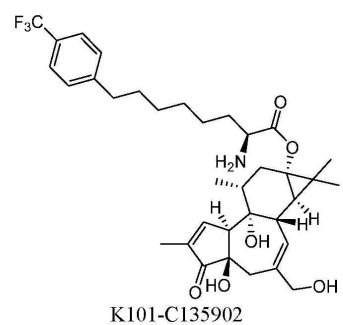
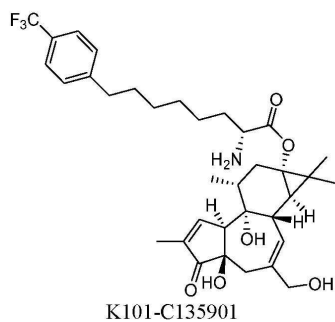
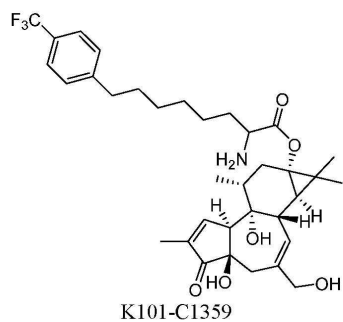


K101-C1349

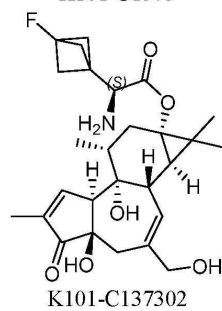
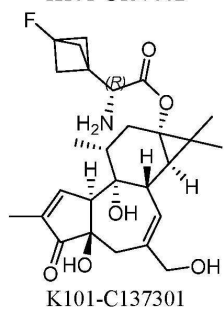
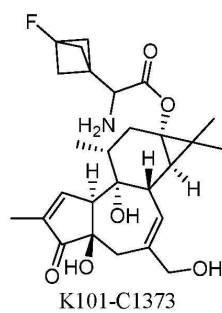
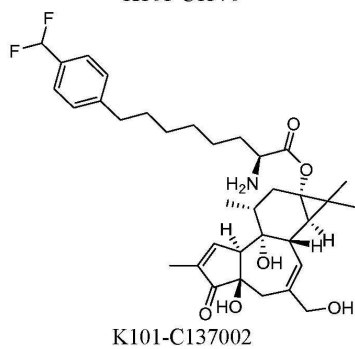
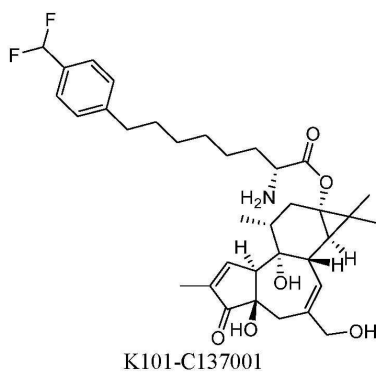
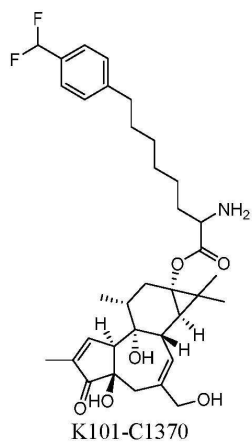
[0714]



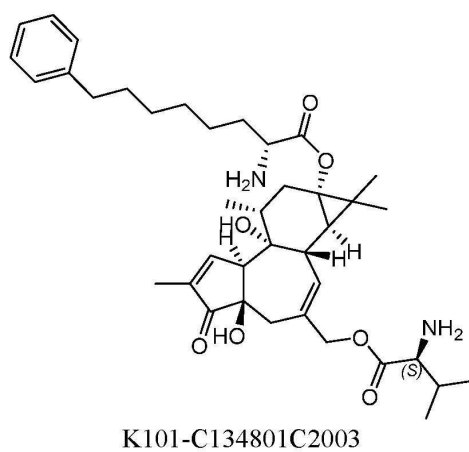
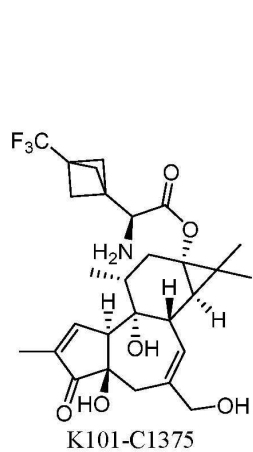
[0715]



[0716]

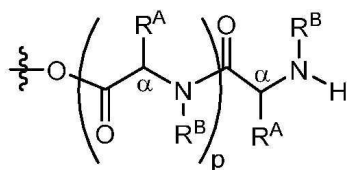


[0717]



[0718]

[0719] 일부 실시양태에서, 표 1의 화합물 각각에 대해, 적절한 경우, C20 탄소 원자 상의 -OH는 하기로 치환되고:



[0720]

[0721] 여기서,

[0722] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

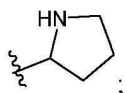
[0723] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0724] p는 0, 1 또는 2이다;

[0725] C20 탄소 상의 아미노산 모이어티의 일부 실시양태에서,

[0726] R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 수소 (글라이신), 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), 페닐 (2-페닐글라이신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시벤질 (티로신), 인돌-3-일메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 메틸티오메틸 (S-메틸시스테인), 2-메르캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸티오에틸 (메티오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 카르복시메틸 (아스파르트산), 2-카르복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시부탄-1-일 (하이드록시라이신), 3-아미노프로판-1-일 (오르니틴), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 또는 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린)이고;

[0727] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R_A 및 N 원자와 함께 하기의 프롤린 측쇄를 형성하고:



[0728]

[0729] p는 0, 1 또는 2이다.

[0730] 일부 실시양태에서, R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

[0731] R^B 는 H이고;

[0732] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0733] 일부 실시양태에서, R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

[0734] 각각의 R^B 는 H이고;

[0735] p는 0, 1, 또는 2이다.

[0736] 일부 실시양태에서, p는 0이다.

[0737] 일부 실시양태에서, p는 1이다.

[0738] 일부 실시양태에서,

[0739] p는 1이고;

[0740] R^A 의 첫 번째는 프로판-2-일 (발린)이고, R^A 의 두 번째는 프로판-2-일 (발린)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Val-Val)이거나; 또는

[0741] R^A 의 첫 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고, R^A 의 두 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Leu-Leu)이거나; 또는

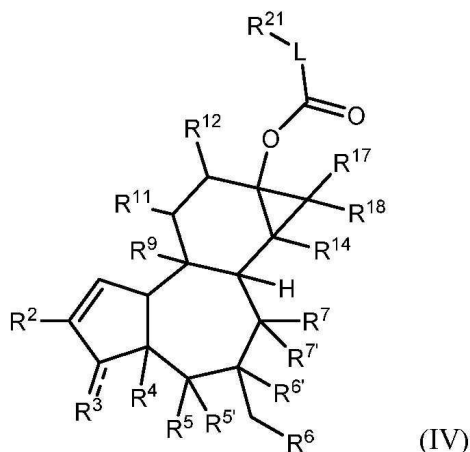
[0742] R^A 의 첫 번째는 메틸 (알라닌)이고 R^A 의 두 번째는 메틸 (알라닌)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Ala-Ala)이거나; 또는

[0743] R^A 의 첫 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Lys-Lys)이거나; 또는

[0744] R^A 의 첫 번째는 수소이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일이고, 각 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Gly-Lys)이다.

[0745] 일부 실시양태에서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소 각각은 L 또는 D 배열에 있다. 일부 실시양태에서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소 각각은 L 배열에 있다.

[0746] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (IV)의 화합물:



[0747]

[0748] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하고;

[0749] 여기서

[0750] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0751] R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

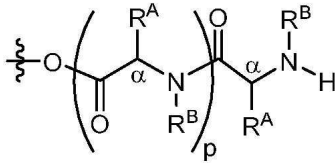
[0752] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0753] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0754] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1}

은 H, C₁-C₆알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1}은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0755] R⁶은 하기이고



[0756]

[0757] 여기서,

[0758] R^A의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0759] R^B의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0760] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0761] R^{6'} 및 R^{7'}는 H이거나, 또는 R^{6'} 및 R^{7'}은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0762] R⁷은 H 또는 OH이고;

[0763] R⁹은 OR^e이고, 여기서 R^e는 H, C₁-C₆알킬, 또는 아릴이고;

[0764] R¹¹은 C₁-C₄알킬이고;

[0765] R¹²는 H, -OH, -OC(O)R^f이고, 여기서 R^f는 C₁-C₁₂알킬, C₂-C₁₂알케닐, -C₀-C₁₂지방족-C₃-C₇사이클로알킬, -C₀-C₁₂지방족-헤테로사이클로알킬, -C₀-C₁₂지방족-아릴, 또는 -C₀-C₁₂지방족-헤테로아릴이고;

[0766] R¹⁴는 H 또는 OR^g이고; 여기서 R^g는 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0767] R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 독립적으로 C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄알킬-OR^h이고, 여기서 R^h는 H 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0768] L은 C₀-C₆알킬아릴렌, C₀-C₆알킬헤테로아릴렌, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬렌, C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌이고, 여기서 상기 C₁-C₁₂알킬렌 또는 C₂-C₁₂알케닐렌은 OH 또는 C₁-C₄알킬로 임의로 치환되고;

[0769] R²¹은 H, -OH, -SH, -S(O)₂R^j, -SR^j, -N(R^j)₂, -Si(R^j)₃, C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 -C(O)OR^k이고, 여기서 상기 C₃-C₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

[0770] 각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아

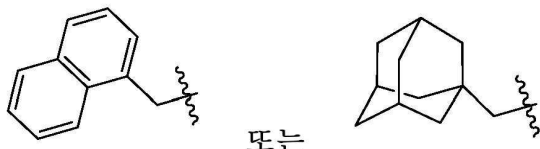
릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0771] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;

[0772] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.

[0773] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물에서 제외되는 것은:

[0774] $-L-R_{21}$ 은 하기이고



[0775]

[0776] R^2 및 R^{11} 은 CH_3 이고;

[0777] R^3 은 =O이고;

[0778] R^4 는 OH이고;

[0779] R^5 , $R^{5'}$, R^7 및 R^{14} 는 H이고;

[0780] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 함께 결합을 형성하고;

[0781] R^9 는 OH이고;

[0782] R^{12} 는 H이고;

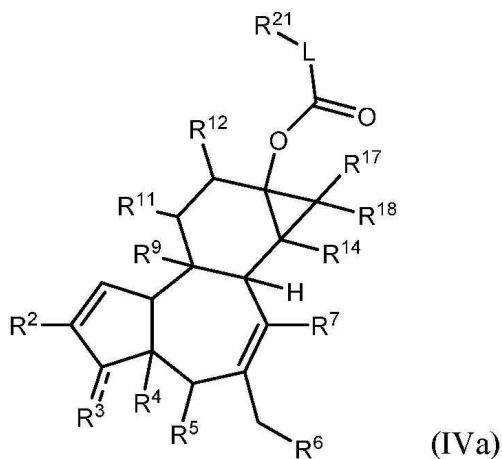
[0783] R^{17} 및 R^{18} 은 $-CH_3$ 이고;

[0784] R^A 는 프로판-2-일 (발린)이고;

[0785] R^B 는 H이고;

[0786] p는 0인 화합물이다.

[0787] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IVa)의 구조:



[0788]

[0789] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

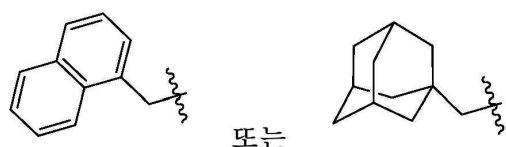
[0809] 각각의 R^j는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고;

[0810] J¹은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0811] R^k는 H 또는 M⁺ 반대이온이다.

[0812] 일부 실시양태에서, 화학식 (IVa)의 화합물에서 제외되는 것은:

[0813] -L-R²¹은 하기이고



[0814]

[0815] R² 및 R¹¹은 CH₃이고;

[0816] R₃은 =O이고;

[0817] R₄는 OH이고;

[0818] R⁵, R⁷ 및 R¹⁴는 H이고;

[0819] R⁹는 OH이고;

[0820] R¹²는 H이고;

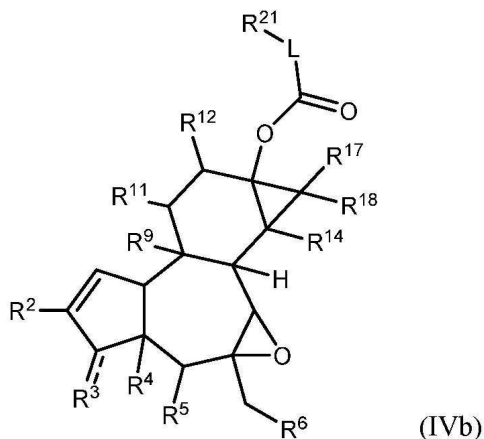
[0821] R¹⁷ 및 R¹⁸은 -CH₃이고;

[0822] R^A는 프로판-2-일 (발린)이고;

[0823] R^B는 H이고;

[0824] p는 0인 화합물이다.

[0825] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IVb)의 구조:



[0826]

[0827] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0828] 여기서

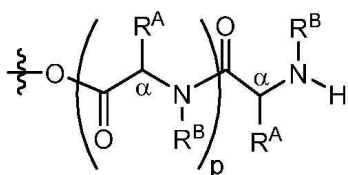
[0829] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0830] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0831] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0832] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0833] R^6 은 하기이고



[0834]

[0835] 여기서,

[0836] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0837] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0838] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0839] R^7 은 H 또는 OH이고;

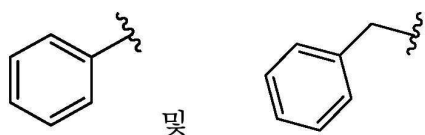
[0840] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

- [0841] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0842] R^{12} 는 H, -OH, $-OC(O)R^f$ 이고, 여기서 R^f 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, $-C_0$ - C_{12} 지방족- C_3 - C_7 사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로사이클로알킬, $-C_0$ - C_{12} 지방족-아릴, 또는 $-C_0$ - C_{12} 지방족-헤테로아릴이고;
- [0843] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0844] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0845] L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0846] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0847] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0848] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0849] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.
- [0850] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{a1} 의 C_2 - C_6 알케닐은 하기로부터 독립적으로 선택된다:



[0851]

- [0852] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 독립적으로 선택된다:



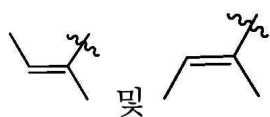
[0853]

- [0854] 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다.

- [0855] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0856] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이다.

[0857] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^f 의 C_2-C_{12} 알케닐은 하기로부터 독립적으로 선택된다:



[0858] 일부 실시양태에서, R^f 는 하기로부터 독립적으로 선택된다:



[0861] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 중 하나 이상은 $-CH_3$ 이다.
일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각 $-CH_3$ 이다.

[0862] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OH$ 이다.

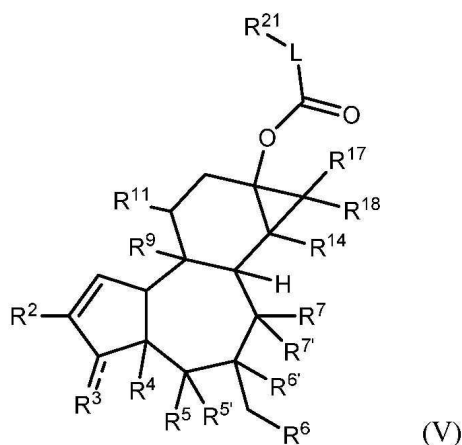
[0863] 화학식 (IV), (IVa) 및 (IVb)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0864] R^2 , R^{11} , R^{17} 및 R^{18} 은 $-CH_3$ 이고;

[0865] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이고;

[0866] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OH$ 이다.

[0867] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (V)의 구조:



[0869] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 가지며;

[0870] 여기서

[0871] R^2 은 C_1-C_4 알킬이고;

[0872] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고,

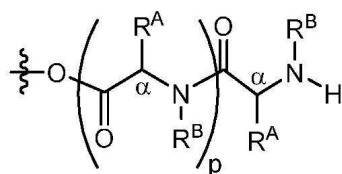
여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0873] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0874] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0875] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0876] R^6 은 하기이고



[0877]

[0878] 여기서,

[0879] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0880] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0881] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0882] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 결합을 형성하거나, 또는 공통 O 원자에 결합하여 원자가에 의해 허용되는 에폭사이드 고리를 형성하고;

[0883] R^7 은 H 또는 OH이고;

[0884] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

[0885] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0886] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0887] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0888] L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0889] R^{21} 은 H, $-OH$, $-SH$, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다

만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

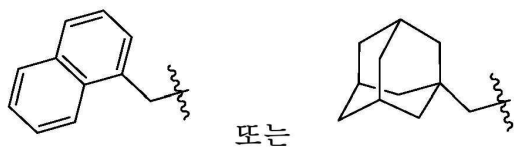
[0890] 각각의 R^j 는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0891] J^1 은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0892] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.

[0893] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물에서 제외되는 것은:

[0894] $-L-R^{21}$ 은 하기이고



[0895]

[0896] R^2 및 R^{11} 는 CH₃이고;

[0897] R^3 은 =O이고;

[0898] R^4 는 OH이고;

[0899] R^5 , $R^{5'}$, R^7 및 R^{14} 는 H이고;

[0900] $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 는 함께 결합을 형성하고;

[0901] R^9 는 OH이고;

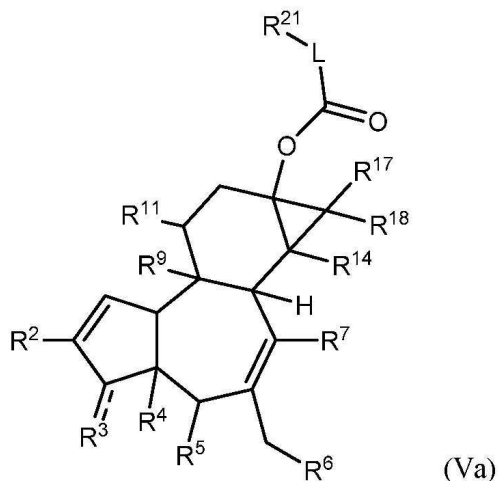
[0902] R^{17} 및 R^{18} 은 -CH₃이고;

[0903] R^A 는 프로판-2-일 (발린)이고;

[0904] R^B 는 H이고;

[0905] p는 0인 화합물이다.

[0906] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Va)의 구조:



[0907]

[0908] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0909] 여기서

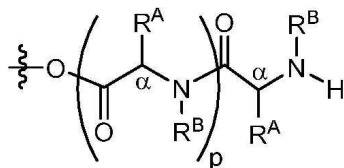
[0910] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0911] R^3 은 (- - -)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0912] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0913] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0914] R^6 은 하기이고



[0915]

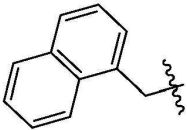
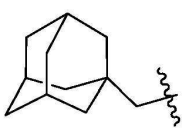
[0916] 여기서,

[0917] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0918] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0919] p는 0, 1, 또는 2이고;

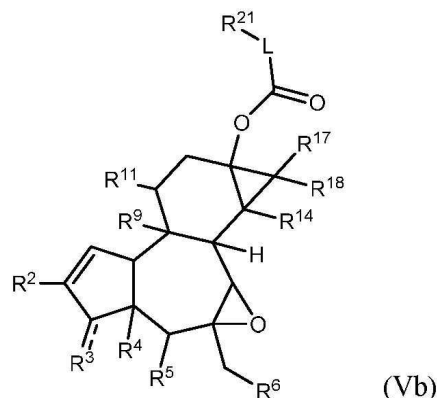
[0920] R^7 은 H 또는 OH이고;

- [0921] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;
- [0922] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0923] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0924] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0925] L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0926] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0927] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0928] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0929] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.
- [0930] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물에서 제외되는 것은:
- [0931] $-L-R^{21}$ 은 하기이고
- 
또는

- [0932] .
- [0933] R^2 및 R^{11} 는 CH_3 이고;
- [0934] R^3 은 =O이고;
- [0935] R^4 는 OH이고;
- [0936] R^5 , R^7 및 R^{14} 는 H이고;
- [0937] R^9 는 OH이고;
- [0938] R^{17} 및 R^{18} 은 $-CH_3$ 이고;
- [0939] R^A 는 프로판-2-일 (발린)이고;

[0940] R^B 는 H이고;

[0941] p는 0인 화합물이다.

[0942] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Vb)의 구조:



[0943]

[0944] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0945] 여기서

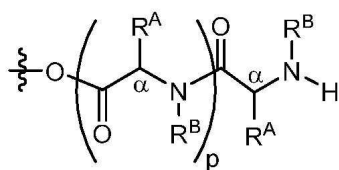
[0946] R^2 은 C_1 - C_4 알킬이고;

[0947] R^3 은 (---)이 결합일 때 고리 탄소에 이중 결합된 O이거나, 또는 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0948] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 $-OR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고;

[0949] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1$ - C_6 알킬C(O) OR^k 이고, R^{c1} 은 H, C_1 - C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0950] R^6 은 하기이고



[0951]

[0952] 여기서,

[0953] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0954] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0955] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0956] R^9 는 OR^e 이고, 여기서 R^e 는 H, C_1 - C_6 알킬, 또는 아릴이고;

- [0957] R^{11} 은 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0958] R^{14} 는 H 또는 OR^g 이고; 여기서 R^g 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0959] R^{17} 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬- OR^h 이고, 여기서 R^h 는 H 또는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0960] L은 C_0 - C_6 알킬아릴렌, C_0 - C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬렌, C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1 - C_{12} 알킬렌 또는 C_2 - C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되고;
- [0961] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1 - C_4 알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;
- [0962] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [0963] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [0964] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.
- [0965] 화학식 (V), (Va), 및 (Vb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 $-C(O)R^{a1}$ 이고, 여기서 R^{a1} 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, C_0 - C_6 알킬아릴의 아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



[0966]

[0967] 일부 실시양태에서, R^{a1} 은 하기로부터 선택된다:



[0968]

[0969] 화학식 (V), (Va), 및 (Vb)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0970] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이다.

[0971] 화학식 (V), (Va), 및 (Vb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 중 하나 이상은 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 , R^{11} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각 $-CH_3$ 이다.

[0972] 화학식 (V), (Va), 및 (Vb)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 -OH이다.

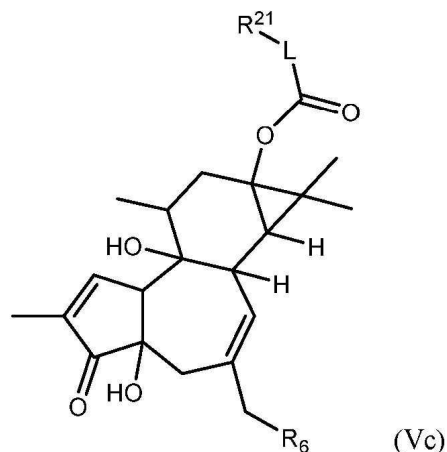
[0973] 화학식 (V), (Va), 및 (Vb)의 화합물의 일부 실시양태에서,

[0974] R^2 , R^{11} , R^{17} 및 R^{18} 은 $-CH_3$ 이고;

[0975] R^3 는 탄소 원자에 이중 결합된 O이고;

[0976] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 또는 -OH이다.

[0977] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Vc)의 구조:



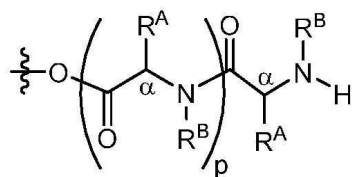
[0978]

[0979] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[0980] 여기서

[0981] R^6 은 OH, 할로 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬 $C(O)OR^k$ 이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[0982] R^6 은 하기이고



[0983]

[0984] 여기서,

[0985] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0986] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[0987] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0988] L은 C_0-C_6 알킬아릴렌, C_0-C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0-C_6 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬렌, C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[0989] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C₃-C₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C₁-C₄알킬로, 또는 N 원자가 존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

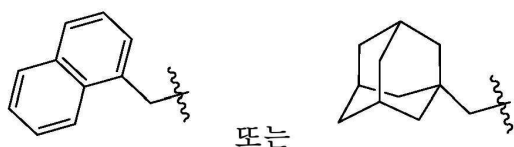
[0990] 각각의 R^j 는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₀-C₆알킬C₃-C₇사이클로알킬, C₀-C₆알킬헤테로사이클릴, C₀-C₆알킬아릴, 또는 C₀-C₆알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C₃-C₇사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;

[0991] J^1 은 OH, CN, 할로, C₁-C₄알킬, 및 할로C₁-C₄알킬로부터 선택되고;

[0992] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.

[0993] 일부 실시양태에서, 화학식 (Vc)의 화합물에서 제외되는 것은:

[0994] $-L-R^{21}$ 은 하기이고



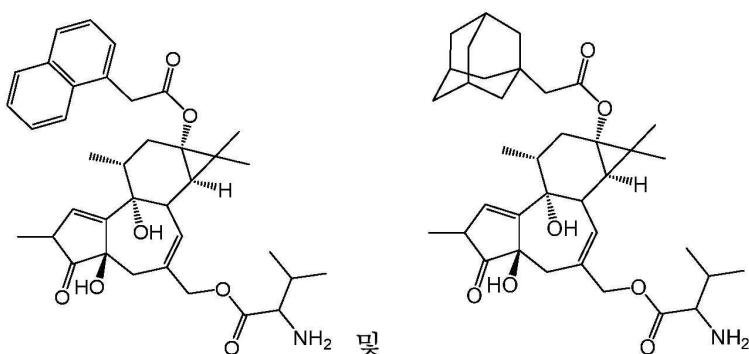
[0995]

[0996] R^A 는 프로판-2-일 (발린)이고;

[0997] R^B 는 H이고;

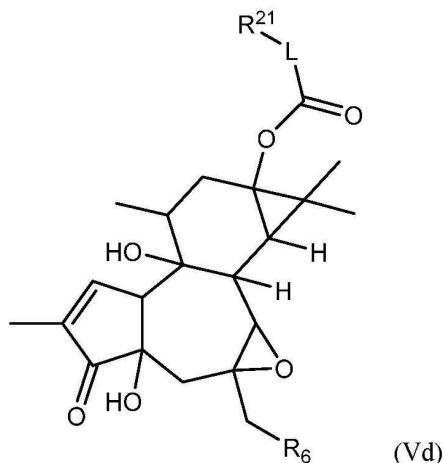
[0998] p는 0인 화합물이다.

[0999] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV), (IVa), (V), (Va) 및 (Vc)의 화합물로부터 구체적으로 제외되는 것은 하기 구조의 화합물이다:



[1000]

[1001] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Vd)의 구조:



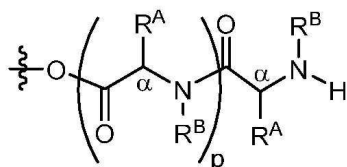
[1002]

[1003] 또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가지며;

[1004] 여기서

[1005] R^6 은 OH, 할로, 또는 $-OC(O)R^c$ 이고, 여기서 R^c 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알킬- $(NR^{c1})_2$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬C(O)OR^k이고, R^{c1} 은 H, C_1-C_6 알킬이거나, 또는 2개의 R^{c1} 은 N 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하거나; 또는

[1006] R^6 은 하기와



[1007]

[1008] 여기서,

[1009] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

[1010] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;

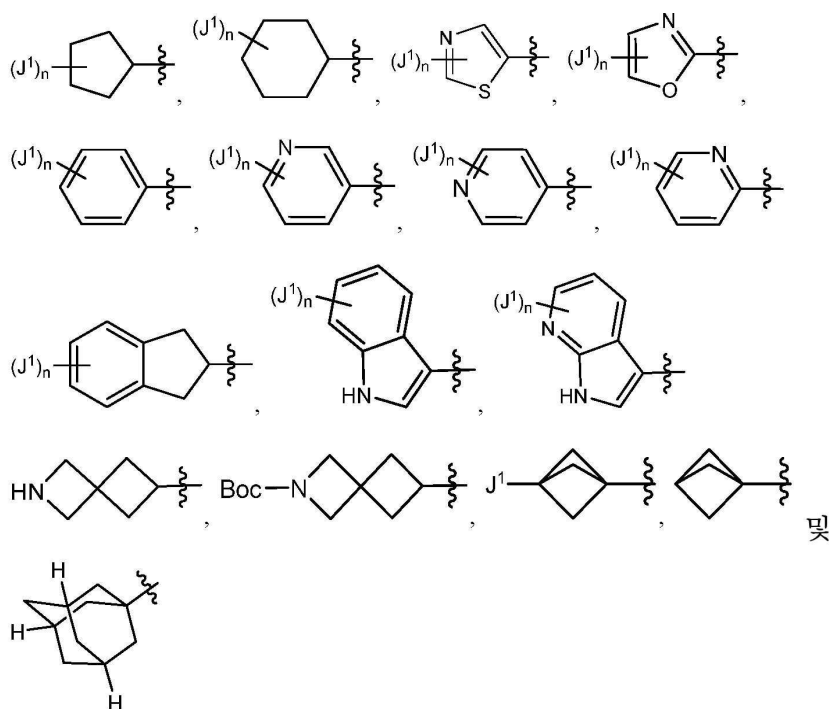
[1011] p는 0, 1, 또는 2이고;

[1012] L은 C_0-C_6 알킬아릴렌, C_0-C_6 알킬헤테로아릴렌, C_0-C_6 알킬C₃-C₇사이클로알킬렌, C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌이고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬렌 또는 C_2-C_{12} 알케닐렌은 OH 또는 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고;

[1013] R^{21} 은 H, -OH, -SH, $-S(O)_2R^j$, $-SR^j$, $-N(R^j)_2$, $-Si(R^j)_3$, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 5 내지 12원 가교된 바이사이클릴, 아다만틸, 또는 $-C(O)OR^k$ 이고, 여기서 상기 C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 스피로C₅-C₁₂ 사이클로알킬, 가교된 바이사이클릴, 또는 아다만틸은 1 내지 3개의 J¹로 임의로 치환되고; 여기서 임의로 상기 스피로C₅-C₁₂사이클로알킬 또는 가교된 바이사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, C_1-C_4 알킬로, 또는 N 원자가

존재하는 경우에는 N-보호기로 임의로 치환되고;

- [1014] 각각의 R^j 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_0 - C_6 알킬 C_3 - C_7 사이클로알킬, C_0 - C_6 알킬헤테로사이클릴, C_0 - C_6 알킬아릴, 또는 C_0 - C_6 알킬헤테로아릴이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환되고;
- [1015] J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고;
- [1016] R^k 는 H 또는 M^+ 반대이온이다.
- [1017] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 C_3 - C_7 사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_3 - C_7 사이클로알킬은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환된다. 상기 실시양태 중 일부에서, C_3 - C_7 사이클로알킬은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1018] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 헤테로사이클릴이고, 여기서 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 옥사졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2,3-디하이드로푸라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오피라닐, 및 아자파닐로부터 선택된다.
- [1019] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 아릴이고, 여기서 아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환된다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{21} 은 페닐이고, 여기서 페닐은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다.
- [1020] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1 내지 3개의 J^1 로 임의로 치환된다. 전술한 실시양태 중 일부에서, 헤테로아릴은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 및 퀴놀릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환된다.
- [1021] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 아다만틸이고, 여기서 아다만틸은 OH, 할로 또는 C_1 - C_4 알킬로 의로 치환된다.
- [1022] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬이고, 여기서 상기 스피로 C_5 - C_{12} 사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되거나, 또는 N 원자가 존재하는 경우 N-보호기이다.
- [1023] (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 5 내지 12원의 가교된 바이사이클릴이고, 여기서 가교된 바이사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자로 대체된 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖고, 1 내지 3개의 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬로 임의로 치환되거나, 또는 N 원자가 존재하는 경우 N-보호기이다.
- [1024] 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 은 하기로부터 선택되고:



[1025]

[1026] 여기서 J^1 은 OH, CN, 할로, C_1 - C_4 알킬, 및 할로 C_1 - C_4 알킬이고, n 은 0 내지 3이다. 일부 실시양태에서, n 은 0이다. 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, 할로 C_1 - C_4 알킬은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, 또는 $-CF_3$ 이다.

[1027] 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L 은 C_3 - C_{12} 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L 은 C_3 - C_6 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L 은 C_1 - C_6 알킬렌이다.

[1028] 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해, L 은 C_3 - C_{12} 알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L 은 C_3 - C_6 알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, 본원의 임의의 화합물에 대해 L 은 C_1 - C_6 알케닐렌이다.

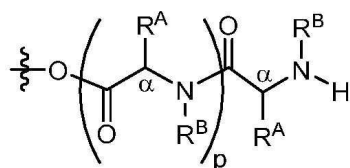
[1029] 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)의 화합물의 일부 실시양태에서, $-L-R^{21}$ 은 하기로부터 선택된 C_2 - C_6 알케닐이다:



[1030]

[1031] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서,

[1032] R^6 는 하기이고

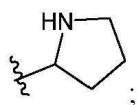


[1033]

[1034] R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 수소 (글라이신), 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발

린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), 페닐 (2-페닐글라이신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시벤질 (티로신), 인돌-3-일메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 메틸티오메틸 (S-메틸시스테인), 2-메르캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸티오에틸 (메티오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 카르복시메틸 (아스파르트산), 2-카르복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시부탄-1-일 (하이드록시라이신), 3-아미노프로판-1-일 (오르니틴), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 또는 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린)이고;

[1035] R^B 의 각각의 경우는 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 N 원자와 함께 하기의 프롤릴 측쇄를 형성하고:



[1036]

[1037] p는 0, 1 또는 2이다.

[1038] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서,

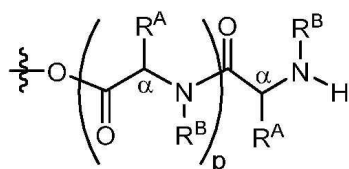
[1039] 각각의 R^A 는 독립적으로 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

[1040] R^B 는 H이고;

[1041] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1042] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서,

[1043] R^6 은 하기이고



[1044]

[1045] R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 벤질 (페닐알라닌) 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;

[1046] 각각의 R^B 는 H이고;

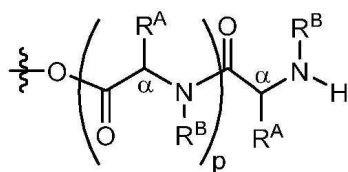
[1047] p는 0, 1, 또는 2이다.

[1048] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서, p는 0이다.

[1049] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서, p는 1이다.

[1050] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서,

[1051] R^6 은 하기이고



[1052]

[1053] p 는 1이고;

[1054] R^A 의 첫 번째는 프로판-2-일 (발린)이고 R^A 의 두 번째는 프로판-2-일 (발린)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Val-Val)이거나; 또는

[1055] R^A 의 첫 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고, R^A 의 두 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Leu-Leu)이거나; 또는

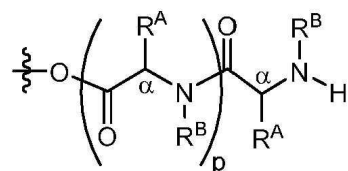
[1056] R^A 의 첫 번째는 메틸 (알라닌)이고 R^A 의 두 번째는 메틸 (알라닌)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Ala-Ala)이거나; 또는

[1057] R^A 의 첫 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Lys-Lys)이거나; 또는

[1058] R^A 의 첫 번째는 수소이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일이고, 각각의 R^B 는 H (즉, 디펩타이드 Gly-Lys)이다.

[1059] 임의의 상기 화합물, 예를 들어 화학식 (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)에 대한 일부 실시양태에서,

[1060] R^6 은 하기이고

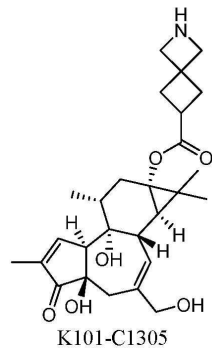
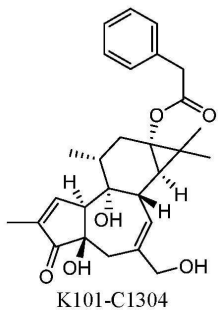
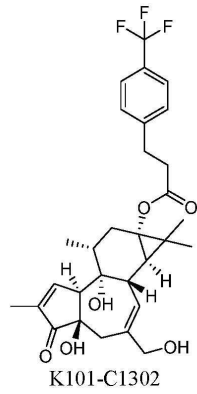
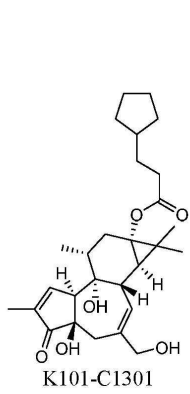


[1061]

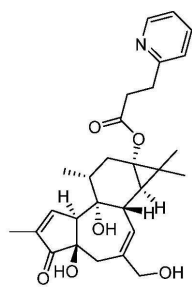
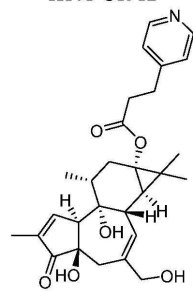
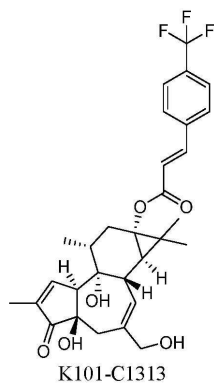
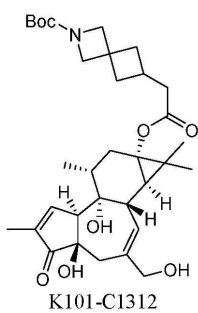
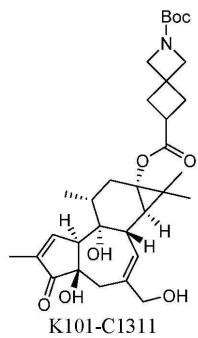
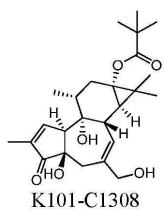
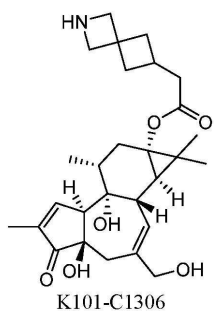
[1062] 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소는 각각 L 또는 D 배열에 있다. 일부 실시양태에서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소 각각은 L 배열에 있다.

[1063] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 2의 화합물 또는 그의 제약 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

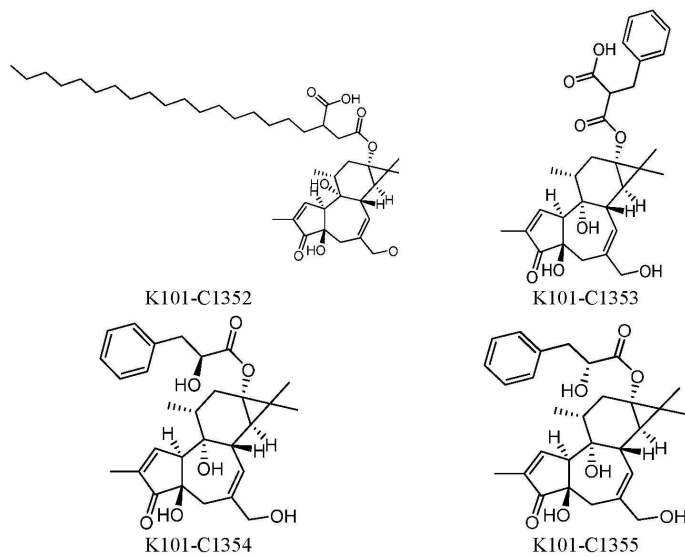
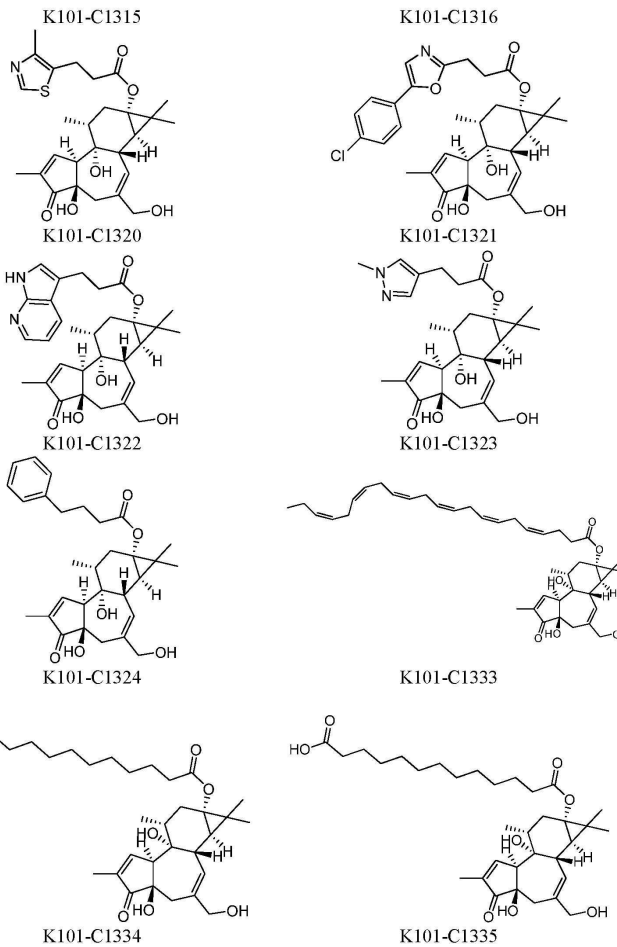
[1064] 표 2



[1065]

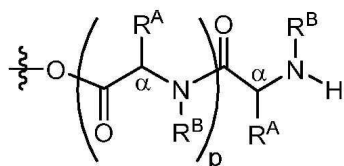


[1066]



또는 그의 제약상 허용되는 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체.

일부 실시양태에서, **표 2**의 화합물 각각에 대해, C20 탄소 원자 상의 -OH는 하기로 치환되고



- [1072] 여기서,
- [1073] R^A 의 각각의 경우는 천연 또는 비천연 아미노산의 측쇄로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^A 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [1074] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 R^A 및 이것이 부착된 N 원자와 함께 천연 또는 비천연 아미노산의 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R^B 의 각각의 경우는 동일하거나 상이하고;
- [1075] p는 0, 1 또는 2이다.
- [1076] C20 탄소 상의 아미노산 모이어티의 일부 실시양태에서,
- [1077] R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 수소 (글라이신), 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 프로판-1-일 (노르발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 1-메틸프로판-1-일 (이소류신), 부탄-1-일 (노르류신), 페닐 (2-페닐글라이신), 벤질 (페닐알라닌), p-하이드록시벤질 (티로신), 인돌-3-일메틸 (트립토판), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 2-하이드록시에틸 (호모세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 메틸티오메틸 (S-메틸시스테인), 2-메르캅토에틸 (호모시스테인), 2-메틸티오에틸 (메티오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 카르복시메틸 (아스파르트산), 2-카르복시에틸 (글루탐산), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 4-아미노-3-하이드록시부탄-1-일 (하이드록시라이신), 3-아미노프로판-1-일 (오르니틴), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 또는 3-우레이도-프로판-1-일 (시트룰린)이고;
- [1078] R^B 의 각각의 경우는 독립적으로 H이거나, 또는 R^B 는 인접한 R^A 및 N 원자와 함께 하기의 프롤린 측쇄를 형성하고:
-
- [1079]
- [1080] p는 0, 1 또는 2이다.
- [1081] 일부 실시양태에서, R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 메틸 (알라닌), 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 이미다졸-4-일메틸 (히스티딘), 하이드록시메틸 (세린), 1-하이드록시에틸 (트레오닌), 카르바모일메틸 (아스파라긴), 2-카르바모일에틸 (글루타민), 4-아미노부탄-1-일 (라이신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 3-구아니디노프로판-1-일 (아르기닌), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;
- [1082] R^B 는 H이고;
- [1083] p 0, 1, 또는 2이다.
- [1084] 일부 실시양태에서, R^A 의 각각의 경우는 독립적으로 프로판-2-일 (발린), 2-메틸프로판-1-일 (류신), 카르복시메틸 (아스파르트산), 벤질 (페닐알라닌), 또는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고;
- [1085] 각각의 R^B 는 H이고;
- [1086] p 는 0, 1, 또는 2이다.
- [1087] 일부 실시양태에서, p는 0이다.
- [1088] 일부 실시양태에서, p는 1이다.
- [1089] 일부 실시양태에서,
- [1090] p 는 1이고;
- [1091] R^A 의 첫 번째는 프로판-2-일 (발린)이고 R^A 의 두 번째는 프로판-2-일 (발린)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Val-Val)이거나; 또는
- [1092] R^A 의 첫 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고, R^A 의 두 번째는 2-메틸프로판-1-일 (류신)이고; 각각의 R^B 는 H

(디펩타이드 Leu-Leu)이거나; 또는

[1093] R^A 의 첫 번째는 메틸 (알라닌)이고 R^A 의 두 번째는 메틸 (알라닌)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Ala-Ala)이거나; 또는

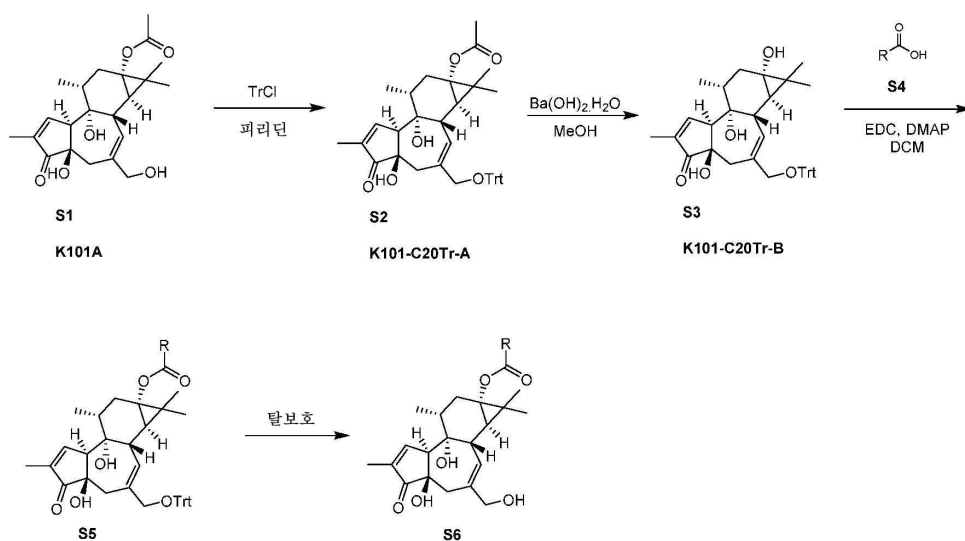
[1094] R^A 의 첫 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일 (라이신)이고; 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Lys-Lys)이거나; 또는

[1095] R^A 의 첫 번째는 수소이고; R^A 의 두 번째는 4-아미노부탄-1-일이고, 각각의 R^B 는 H (디펩타이드 Gly-Lys)이다.

[1096] 일부 실시양태에서, 글라이신 이외의 아미노산의 α -탄소 각각은 L 또는 D 배열에 있다.

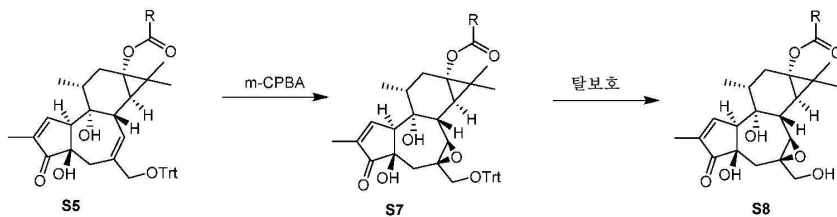
[1097] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하기 반응식 1 및 반응식 2에 개괄된 일반 반응식에 따라 합성될 수 있으며, 여기서 적합한 시약은 상업적 공급원으로부터 구입하거나 공지된 방법 또는 본원에 제공된 예시 절차로부터 채택된 방법을 통해 합성할 수 있다:

반응식 1



[1098]

반응식 2



[1099]

[1100] 반응식 1에서, 트리틸 클로라이드 (또는 트리페닐메틸 클로라이드)로 S1 (K101A가 예로서 표시됨)를 보호하면 S2 (K101-C20Tr-A가 예시로 표시됨)를 제공한다. S2 (K101-C20Tr-A가 예시로 표시됨)를 가수분해하면 S3 (K101-C20Tr-B가 예시로 표시됨)을 제공하고, 이는 이후 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC 또는 EDCI)를 카르복실 활성화제로 사용하고 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)을 촉매로 사용하여 에스테르화 조건 하에 화합물 S4와 커플링되어 S5를 제공할 수 있다. S5의 탈보호에 이어 추가 분리 및 정제하면 S6을 제공한다.

[1101] 반응식 2에서, S7은 메타-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA)과 같은 퍼옥시카르복실산으로 S5를 에폭시화하여 제조된다. S7을 추가 분리 및 정제하면 S8을 제공한다.

[1102] 반응식 1 및 반응식 2에 사용하기 위한 적절한 출발 물질 및 시약은 구입하거나 당업자에게 공지된 방법으로 제

조할 수 있다.

- [1103] **반응식 1** 및 **반응식 2**의 방법의 일부 실시양태에서, 출발 화합물 (예를 들어, 화합물 S1 및 S3) 상의 다양한 치환기는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 그러나, 화학식 I의 다양한 화합물을 제공하기 위해 화학적 유도체화 및/또는 또는 작용기 상호전환을 사용하여 **반응식 1** 및 **반응식 2**의 임의의 화합물을 추가로 변형시킬 수 있다.
- [1104] 일부 실시양태에서, 전구약물의 합성은 보호된 아미노산 (예를 들어, N-보호된 아미노산)을 관련 화합물, 예를 들어 R⁶ 위치에 -OH 기를 갖는 화합물과 반응시켜 제조된다. 실시예 63 및 64에는 아미노산 전구약물의 합성뿐만 아니라 이러한 전구약물을 제조하기 위해 당업계에서 이용 가능한 일반적인 절차에 대한 지식을 설명하는 지침이 제공되어 있다 (예를 들어, Vale 등, 2018, *Molecules*. 23(9):2318; Beauchamp 등, 1992, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 3(3):157-164; 본원에 참고로 포함됨).
- [1105] 본 개시내용의 다른 화합물은 상기 합성 경로를 사용하고 당업자에게 이용가능한 화학적 합성 절차를 적용하여 합성될 수 있다. 예시적인 합성 방법이 실시예에 제공되어 있다. 예시적인 화합물의 합성을 기술하는 각각의 절차는 명세서의 일부이며, 따라서 본 개시내용의 상세한 설명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [1106] 5.3 제약상 허용되는 염
- [1107] 일부 실시양태에서, PKC 조절 화합물은 유리 형태이거나 적절한 경우 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 제약상 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 제약상 허용 가능한 염을 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19에 자세히 설명하고 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [1108] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원의 화합물의 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 예를 들어, 본원 화합물의 제약상 허용되는 염은 (1) 유리 염기 형태의 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시키고, (2) 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 염, 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이셀레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.
- [1109] 염기 부가염은 (1) 산 형태로 있는, 정제된 화합물과 같은 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, (2) 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조할 수 있다. 적절한 염기에서 유도된 염에는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 N⁺(C₁-C₄알킬)₄ 염이 포함된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.
- [1110] 5.4 사용 방법
- [1111] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 암을 치료하는 방법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1112] 일부 실시양태에서, 화합물은 단일요법으로서, 또는 하기에 추가로 제공되는 바와 같이, 1종 이상의 치료 요법과의 병용 요법으로, 특히 1종 이상의 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 제2 치료제와 조합하여 사용되며, 여기서 화합물은 제2 치료제에 대해 암 또는 암세포를 민감하게 하는 수준, 예를 들어 유의미한 세포 사멸을 일으키지 않는 화합물의 수준으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 방

사선 요법과 조합하여, 세포를 방사선 요법에 민감하게 하거나 방사선 요법에 대한 부속물로서 (예를 들어, 세포 사멸 경로를 활성화하기 위해 충분한 용량으로) 사용될 수 있다.

- [1113] 일부 실시양태에서, 화합물을 사용한 치료를 위한 암은 특히 부신피질암, 항문암, 담도암, 방광암, 골암 (예를 들어, 골육종), 뇌암 (예를 들어, 신경교종, 성상세포종, 신경모세포종 등), 유방암, 자궁경부암, 결장암, 자궁 내막암, 식도암, 두경부암, 혈액암 (예를 들어, 백혈병 및 림프종), 장암 (소장), 간암, 폐암 (기관지암, 소세포폐암, 비소세포폐암 등), 구강암, 난소암, 췌장암, 신장암, 전립선암, 침샘암, 피부암 (예를 들어, 기저세포암, 흑색종 등), 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 육종 및 연조직 암종으로부터 선택될 수 있다.
- [1114] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 췌장암은 췌장 선암종 또는 전이성 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 1기, II기, III기, 또는 IV기 췌장 선암종이다.
- [1115] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 폐암이다. 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 폐암은 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 비-소세포성 폐암은 선암종, 편평 세포 암종, 또는 대세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 폐암은 전이성 폐암이다.
- [1116] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 혈액암이다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 털 세포 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종으로부터 선택된다.
- [1117] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 털 세포 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 다발성 골수종으로부터 선택된 백혈병이다.
- [1118] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 및 버킷 림프종)으로부터 선택된 림프종이다.
- [1119] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 중간엽 특징 또는 중간엽 표현형을 특징으로 하는 암이다. 일부 암에서 중간엽 특징의 획득은 암의 이동성 (예를 들어, 혈관내 침투) 및 침습성과 관련이 있다. 중간엽 특징은 특히 향상된 이동 능력, 침습성, 아포토시스에 대한 저항 증가, 세포외 기질 (ECM) 구성요소의 생산 증가를 포함할 수 있다. 이러한 생리학적 특성 외에도 중간엽 특징에는 E-카데린(cadherin), N-카데린, 인테그린, FSP-1, α-SMA, 비멘틴, β-카데린, 콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 III, 콜라겐 IV, 피브로넥틴, 라미닌 5, SNAIL-1, SNAIL-2, Twist-1, Twist-2 및 Lef-1을 비롯한 특정 바이오마커의 발현이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원의 화합물을 사용한 치료를 위해 선택된 암은 특히 유방암, 폐암, 두경부암, 전립선암, 및 결장암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중간엽 특징은 암 유형에 고유하거나 화학요법 및/또는 방사선 요법으로 암을 치료함으로써 유도되거나 이를 위해 선택될 수 있다.
- [1120] 일부 실시양태에서, 화합물로 치료하기 위한 암은 활성화 또는 발암성 RAS 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 또는 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, RAS는 K-RAS, H-RAS 또는 N-RAS이다. 일부 실시양태에서, 활성화 또는 발암성 RAS는 활성화 또는 발암성 RAS 돌연변이이다.
- [1121] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 활성화 또는 발암성 K-RAS 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 또는 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 치료를 위해 선택된 암은 인간 K-RAS에서 코돈 5, 코돈 9, 코돈 12, 코돈 13, 코돈 14, 코돈 18, 코돈 19, 코돈 22, 코돈 23, 코돈 24, 코돈 26, 코돈 33, 코돈 36, 코돈 57, 코돈 59, 코돈 61, 코돈 62, 코돈 63, 코돈 64, 코돈 68, 코돈 74, 코돈 84, 코돈 92, 코돈 35, 코돈 97, 코돈 110, 코돈 115, 코돈 117, 코돈 118, 코돈 119, 코돈 135, 코돈 138, 코돈 140, 코돈 146, 코돈 147, 코돈 153, 코돈 156, 코돈 160, 코돈 164, 코돈 171, 코돈 176, 코돈 185, 및 코돈 188 중 하나 이상에서 활성화 또는 발암성 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 결정된다.
- [1122] 일부 실시양태에서, 활성화 또는 발암성 K-RAS 돌연변이는 코돈 5가 K5E이고; 코돈 9가 V9I이고; 코돈 12가 G12A, G12C, G12D, G12F, G12R, G12S, G12V 또는 G12Y이고; 코돈 13이 G13C, G13D 또는 G13V이고; 코돈 14가 V14I 또는 V14L이고; 코돈 18이 A18D이고; 코돈 19가 L19F이고; 코돈 22가 Q22K이고; 코돈 23이 L23R이고; 코돈 24는 I24N이고; 코돈 26이 N26K이고; 코돈 33이 D33E이고; 코돈 36이 I36E 또는 I36M이고; 코돈 57이 D57N

이고; 코돈 59가 A59E, A59G 또는 A59T이고; 코돈 61이 Q61H, Q61K, Q61E 또는 Q61R이고; 코돈 62가 E62G 또는 E62K이고; 코돈 63이 E63K이고; 코돈 64가 Y64D, Y64H 또는 Y64N이고; 코돈 68이 R68S이고; 코돈 74가 T74P이고; 코돈 84가 I84T이고; 코돈 92가 D92Y이고; 코돈 97이 R97I이고; 코돈 110이 P110H 또는 P110S이고; 코돈 115가 G115E이고; 코돈 117이 K117N이고; 코돈 118이 C118S이고; 코돈 119가 D119N이고; 코돈 135가 R135T이고; 코돈 138이 G138V이고; 코돈 140이 P140H이고; 코돈 146이 A146T 또는 A146V이고; 코돈 147이 K147N이고; 코돈 153이 D153N이고; 코돈 156이 F156E이고; 코돈 160이 V160A이고; 코돈 164가 R164Q이고; 코돈 171이 I171M이고; 코돈 176이 K176Q이고; 코돈 185가 C185R 또는 C185S이고; 코돈 188이 M188V인 돌연변이일 수 있다.

[1123] 특히, 치료를 위한 암은 코돈 12, 코돈 13 및/또는 코돈 61에서 발암성 또는 활성화 K-RAS 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 발암성 또는 활성화 K-RAS 돌연변이는 코돈 12에서 G12A, G12C, G12D, G12F, G12R, G12S, G12V 또는 G12Y이고; 코돈 13에서 G13C, G13D 또는 G13V이고; 코돈 61에서 Q61H, Q61K, Q61E 또는 Q61R이다. 일부 실시양태에서, 발암성 또는 활성화 K-RAS 돌연변이는 코돈 12 및 코돈 13; 코돈 12 및 코돈 61; 코돈 13 및 코돈 61; 또는 코돈 12, 코돈 13 및 코돈 61에서 발암성 또는 활성화 K-RAS 돌연변이의 조합이다.

[1124] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 활성화 또는 발암성 N-RAS 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 암은 코돈 12, 코돈 13 및 코돈 61 중 하나 이상에서 인간 N-RAS에서 활성화 또는 발암성 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 코돈 12에서의 활성화 또는 발암성 N-RAS 돌연변이는 G12A, G12C, G12D, G12R, G12S 또는 G12V이다. 일부 실시양태에서, 코돈 13에서의 활성화 또는 발암성 N-RAS 돌연변이는 G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, 또는 G13V이다. 일부 실시양태에서, 코돈 61에서의 활성화 또는 발암성 N-RAS 돌연변이는 Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, 또는 Q61R이다. 일부 실시양태에서, 발암성 또는 활성화 N-RAS 돌연변이는 코돈 12 및 코돈 13; 코돈 12 및 코돈 61; 코돈 13 및 코돈 61; 또는 코돈 12, 코돈 13 및 코돈 61에서의 활성화 또는 발암성 N-RAS 돌연변이의 조합이다.

[1125] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 활성화 또는 발암성 H-RAS 돌연변이를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 치료를 위해 선택된 암은 코돈 12, 코돈 13 및 코돈 61 중 하나 이상에서 인간 H-RAS에서 활성화 또는 발암성 돌연변이를 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 코돈 12에서의 활성화 또는 발암성 H-RAS 돌연변이는 G12A, G12C, G12D, G12R, G12S 또는 G12V이다. 일부 실시양태에서, 코돈 13에서의 활성화 또는 발암성 H-RAS 돌연변이는 G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, 또는 G13V이다. 일부 실시양태에서, 코돈 61에서의 활성화 또는 발암성 H-RAS 돌연변이는 Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, 또는 Q61R이다. 일부 실시양태에서, 발암성 또는 활성화 H-RAS 돌연변이는 코돈 12 및 코돈 13; 코돈 12 및 코돈 61; 코돈 13 및 코돈 61; 또는 코돈 12, 코돈 13 및 코돈 61에서의 활성화 또는 발암성 H-RAS 돌연변이의 조합이다.

[1126] 일부 실시양태에서, 치료를 위한 암은 담도, 자궁경부, 자궁내막, 췌장, 폐, 결장, 두경부, 위(stomach) (위(gastric)), 담도, 자궁내막, 혈액학 (예를 들어, 백혈병, 림프종 등), 대장, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 침샘, 피부, 소장, 위 갑상선, 호흡 소화관, 요로, 및 난소, 소장 및 요로의 암과 같이, 활성화 또는 발암성 RAS 돌연변이의 유형을 (예를 들어, 암의 적어도 약 10% 이상, 또는 약 15% 이상)을 갖는 암일 수 있다.

[1127] 본원의 방법에 대한 생물학적 샘플에는 암세포를 함유하는 조직 또는 생검 샘플과 같이 본원에서 분석할 수 있는 임의의 샘플, 또는 혈액, 혈장, 타액, 조직 면봉 및 장액과 같이 관심 물질 (예를 들어, DNA)를 함유하는 임의의 생물학적 유체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 세포에 의해 압출되고 혈액 또는 다른 체액으로부터 수득된 엑소솜을 사용하여 암 세포에 의해 생성된 핵산 및 단백질을 검지할 수 있다.

[1128] 본 개시내용에 적용가능한 일반적인 생물학적, 생화학적, 면역학적 및 분자 생물학적 방법은 Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd Ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel 등, ed., John Wiley & Sons (2015); Current Protocols in Immunology, Coligan, JE ed., John Wiley & Sons (2015); 및 Methods in Enzymology, Vol. 200, Abelson 등, ed., Academic Press (1991)에 기재되어 있다. 모든 간행물은 본원에 참조로 포함된다.

[1129] 5.5 병용 치료

[1130] 일부 실시양태에서, 디테르페노이드 PKC 조절 화합물은 1종 이상의 제2 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 백금화제, 알킬화제, 항생제, 항대사제 (예를 들어, 엽산 길항제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체 등), 토포이소머라제 억제제, 항미세관제 (예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드), 호르몬제 (예를 들어,

어, 아로마타제 억제제), 식물 유래 제제 및 이의 합성 유도제, 항혈관신생제, 분화 유도제, 세포 성장 정지 유도제, 아포토시스 유도제, 세포독성제, 세포 생체 에너지에 영향을 미치는, 즉, 세포 ATP 수준 및 이러한 수준을 조절하는 분자/활성에 영향을 미치는 제제, 항암 생물학적 제제 (예를 들어, 단일클론 항체), 키나제 억제제 및 성장 인자 및 이들의 수용체 억제제로부터 선택된다.

[1131] 일부 실시양태에서, 제2 화학요법제는 아파티닙, 아푸레세르닙, 알렉티닙, 알리세르닙, 알보시닙, 암사크린, 아모나피드, 아무바티닙, 악시티닙, 아자시티딘, 아자티오프린, 바페티닙, 바라세르닙, 벤다무스틴, 블레오마이신, 보수티닙, 보르테조미, 부설판, 카보잔티닙, 캄프토테신, 카네르티닙, 카페시타빈, 카바지탁셀, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세니세르닙, 세리티닙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크레놀라닌, 크리조티닙, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다브라페닙, 다카르바진, 다코미티닙, 닥티노마이신, 다누세르닙, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 디나시클립, 도세탁셀, 도비티닙, 독소루비신, 에피루비신, 에피티닙, 에리블린 메실레이트, 에를로티닙, 에티리노테칸, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 게피티닙, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 이브루티닙, 이코티닙, 이다루비신, 이텔라리십, 이포스파미드, 이마티닙, 이메텔스타트, 이파타세르닙, 이리노테칸, 익사베필론, 라파티닙, 레날리도마이드, 레스타우르티닙, 로무스틴, 루시타닙, 마시티닙, 메클로레타민, 멜팔란, 메르캅토포린, 메토티렉세이트, 미도스타우린, 미토마이신, 미톡산트론, 뮤브리티닙, 넬라라빈, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오마세탁신 메페식시네이트, 올라파립, 오란티닙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 팔리포스파미드 트리스, 파조파닙, 펠리티닙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포나티닙, 포지오티닙, 프랄라트렉세이트, 프로카바진, 퀴자티닙, 랄티트렉세드, 레고라페닙, 록솔리티닙, 셀리시클립, 소라페닙, 스트렙토조신, 설파티닙, 수니티닙, 타목시펜, 탄두티닙, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 텔리아티닙, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 우라무스틴, 발루비신, 반데타닙, 베무라페닙 (젤보라에), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신 등으로부터 선택된다.

[1132] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 포스포이노시톨-3 키나제 (PI3K) 억제제, AKT 억제제, 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR) 억제제, 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP) 억제제, 백금계 항암 화합물 (PBAC), CBP/p-catenin 억제제, 탱키라제 (TNKS) 억제제, 단백질-시스테인 N-팔미토일트랜스퍼라제 가능성 (PORCN) 억제제, scr kinasc/bcr-abl 키나제 억제제, Smoothened (SMO) 억제제, 항암 뉴클레오시드 유사체 또는 항대사물질, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제, 브로모도메인 및 엑스트라-말단 모티프 (BET) 억제제, 전체 트랜스-레티노산 (ATRA), 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, EGFR 수용체 억제제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1133] 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 이텔라리십, 픽틸리십, 두벨리십, 필라라리십, 알펠리십, 코판리십, 복스탈리십, 닥톨리십, 게다톨리십, 아피톨리십, 페리포신, 밀테포신, 이파타세르닙, 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 타크롤리무스, 리다포롤리무스, 리다포롤리무스, 닥톨리십, 올라파립, 벨리파립, 루카파립, 탈라조파립, 니라파립, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 디사이클로플라틴, 네다플라틴, 로마플라틴, 헵타플라틴, 페나트리플라틴, 포스파플라틴, LA-12, ICG-001, PRI-724, XAV-939, G007-LK, LGK-974, ETC-159, 스타우로스포린, 닐로티닙, 이마티닙, 포나티닙, 사라카티닙, 다사티닙, 보수티닙, 사라카티닙, 사이클로파민, 비스모데길, 글라스데길, SANT-1, 소니데길, 사리데길, 탈라데길, GSK1210151A, GSK525762, CPI-0610, RVX-208, 보리노스타트 (SAHA), 엔티노스타트, 파노비노스타트, 모세티노스타트, 벨리노스타트, 로미맷신, 로실리노스타트, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프라시노스타트, 케베트린, CC-292, CNX-774, LFM-A13, CGI 1746, 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 세톡시맙, 파니투주맙, 니모투주마, mAb806, 린도페피무트, 라파티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 아파티닙, 네라티닙, 오시머티닙, 로실레티닙, 카네르티닙, 및 다코미티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1134] 5.6 제형 및 투여

[1135] 일부 실시양태에서, 치료제의 제약 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하여 표준 기술로 제형화될 수 있다. 적합한 제약상 담체는 본원 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (2005)에 기술되어 있다. 치료 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매 화합물은 특히 국소, 비강, 경구, 비경구, 직장 또는 흡입을 포함하는 임의의 적합한 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 그의 제약 조성물은 예컨대 주사기 또는 기타 장치를 사용하여, 피내, 피하, 정맥내, 근육내, 비강내, 뇌내, 기관내, 동맥내, 복강내, 방광내, 흉막내, 관상동맥 또는 종양내 주사에 의해 투여된다. 흡입 또는 에어로졸 투여와 같이 경피 투여가 또한 고려된다. 정제, 캡슐

및 용액은 경구, 직장 또는 질로 투여될 수 있다.

- [1136] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어 제약상 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된 정제 또는 캡슐제의 형태를 취할 수 있다. 활성 성분을 포함하는 정제 및 캡슐은 다음과 같은 부형제와 함께 제조될 수 있다: (a) 희석제 또는 충전제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 (예를 들어, 에틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스), 글라이신, 펙틴, 폴리아크릴레이트 및/또는 인산수소칼슘, 황산칼슘; (b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염, 금속 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 수소화된 식물성 오일, 옥수수 전분, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 및/또는 폴리에틸렌글리콜; (c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스; (d) 봉해제, 예를 들어 전분 (감자 전분 또는 나트륨 전분 포함), 글리콜레이트, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; (e) 습윤제, 예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트 및/또는 (f) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미료. 조성물은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조된다.
- [1137] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 담체 및 첨가제, 예를 들어 현탁제, 예컨대 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체, 또는 수소화된 식물성 지방; 유화제, 예를 들어 레시틴 또는 아카시아; 비수성 비히클, 예를 들어 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 또는 분별 식물성 오일; 및 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산과 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절하게 완충염, 향미료, 착색제 및/또는 감미제를 함유할 수 있다. 원하는 경우, 경구 투여용 제제는 활성 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제형화될 수 있다.
- [1138] 치료제는 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제제는 임의로 첨가된 보존제와 함께 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 투여 용기로 제공될 수 있다. 주사가 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액일 수 있다. 비경구 투여를 위한 일부 실시양태에서, 치료제는 계면활성제, 예컨대 크레마포어, 또는 친유성 용매, 예컨대 트리글리세리드 또는 리포솜과 함께 제조될 수 있다. 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보존제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 치료제는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 살균된 발열원 없는 물로 재구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 또한, 다른 치료 효과가 있는 물질을 포함할 수도 있다.
- [1139] 일부 실시양태에서, 치료제, 예를 들어 디테르페노이드 PKC 조절 화합물은 종양내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 종양 내로 직접 투여되어 치료제가 높은 국소 농도를 갖도록 하고 일부 실시양태에서 종양 부위에서 치료제의 생체이용률을 증가시킨다. 종양내 투여에 적합한 치료제의 임의의 제형이 본원의 실시양태에서 사용될 수 있다. 종양내 투여는 치료제를 종양 내로 주사함으로써 (예를 들어, Celikoglu 등, 2008, Cancer Therapy, 6:545-552 참조) 또는 종양에 공급되는 혈관으로의 정맥내 투여에 의해 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 주사 장치는 부피가 큰 종양을 치료하기 위한 치료제의 더 넓은 분포 또는 주입을 위한 다공성 전달 채널 (예를 들어, 바늘)을 갖는다.
- [1140] 흡입에 의한 투여를 위해, 치료제는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 기타 적절한 가스를 사용하여, 가압 팩으로부터의 에어로졸 스프레이 제공 또는 네블라이저의 형태로 통상적으로 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 투여 단위를 결정할 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 적합한 분말 기재, 예를 들어 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.
- [1141] 경피 적용에 적합한 제형은 담체와 함께 유효량의 치료제를 포함한다. 바람직한 담체는 대상체의 피부를 통한 통과를 돕기 위해 흡수성의 약리학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 장치는 지지 부재, 임의로 담체와 함께 치료제를 함유하는 저장소, 임의로, 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 화합물을 숙주의 피부에 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치들을 피부에 고정하는 수단을 포함하는 봉대 또는 패치 형태이다. 매트릭스 경피 제형도 사용할 수 있다.
- [1142] 예를 들어, 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 제형은 바람직하게는 당업계에 널리 공지된 수용액, 연고, 크림 또는 젤이다. 제형은 가용화제, 안정화제, 긴장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

- [1143] 일부 실시양태에서, 치료제는 또한 직장 조성물, 예를 들어 좌제 또는 정제 관장제, 예를 들어 통상적인 좌약 기제, 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드, 또는 겔 형성제, 예컨대 카르보머로 제형화될 수 있다.
- [1144] 일부 실시양태에서, 치료제는 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 치료제는 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서), 이온 교환 수지, 생분해성 중합체와 함께 제형화되거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.
- [1145] 일부 실시양태에서, 담체는 본원의 화합물의 용해도 및/또는 생체이용률을 향상시키기 위한 것과 같은 사이클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물에 사용하기 위한 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 이들의 유도체, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 특히, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 이들의 유도체, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [1146] 일부 실시양태에서, 화합물은 카르복시알킬 사이클로텍스트린, 하이드록시알킬 사이클로텍스트린, 설포알킬에테르 사이클로텍스트린, 및 알킬 사이클로텍스트린으로부터 선택되는 사이클로텍스트린 또는 그의 유도체와 함께 제형화될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 사이클로텍스트린의 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이다.
- [1147] 일부 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, α -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 카르복시알킬- α -사이클로텍스트린, 하이드록시알킬- α -사이클로텍스트린, 설포알킬에테르- α -사이클로텍스트린, 알킬- α -사이클로텍스트린, 및 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, α -사이클로텍스트린 유도체의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이다.
- [1148] 일부 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, β -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 카르복시알킬- β -사이클로텍스트린, 하이드록시알킬- β -사이클로텍스트린, 설포알킬에테르- β -사이클로텍스트린, 알킬- β -사이클로텍스트린, 및 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, β -사이클로텍스트린 유도체의 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이다.
- [1149] 일부 실시양태에서, β -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 하이드록시알킬- β -사이클로텍스트린 또는 설포알킬에테르- β -사이클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬- β -사이클로텍스트린은 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 설포알킬에테르- β -사이클로텍스트린은 설포부틸에테르- β -사이클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, β -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 알킬- β -사이클로텍스트린, 특히 메틸- β -사이클로텍스트린이다. 메틸- β -사이클로텍스트린을 사용하는 일부 실시양태에서, β -사이클로텍스트린은 무작위로 메틸화된 β -사이클로텍스트린이다.
- [1150] 일부 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 γ -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, γ -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 카르복시알킬- γ -사이클로텍스트린, 하이드록시알킬- γ -사이클로텍스트린, 설포알킬에테르- γ -사이클로텍스트린, 및 알킬- γ -사이클로텍스트린으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, γ -사이클로텍스트린 유도체의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이다. 일부 실시양태에서, γ -사이클로텍스트린 또는 그의 유도체는 하이드록시알킬- γ -사이클로텍스트린 또는 설포알킬에테르- γ -사이클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬- γ -사이클로텍스트린은 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린이다.
- [1151] 본 개시내용의 화합물과 함께 제형에 사용될 때, 사이클로텍스트린은 약 0.1 w/v 내지 약 30% w/v, 약 0.1 w/v 내지 약 20% w/v, 약 0.5% w/v 내지 약 10% w/v, 또는 약 1% w/v 내지 약 5% w/v로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 약 0.1% w/v, 약 0.2% w/v, 약 0.5% w/v, 약 1% w/v, 약 2% w/v, 약 3% w/v, 약 4% w/v, 약 5% w/v, 약 6% w/v, 약 7% w/v, 약 8% w/v, 약 9% w/v, 약 10% w/v, 약 12% w/v, 약 14% w/v, 약 16% w/v, 약 18% w/v, 약 20% w/v, 약 25% w/v, 또는 약 30% w/v 또는 그 이상으로 존재한다.
- [1152] 제약 조성물은 원하는 경우 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침이 포함될 수 있다.

- [1153] 5.7 유효량 및 투여량
- [1154] 일부 실시양태에서, 치료제의 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 예방, 치료 또는 제어하기 위한 치료적 유효 용량으로 대상체, 바람직하게는 인간에게 투여된다. 제약 조성물은 대상체에서 효과적인 치료 반응을 이끌어내기 위해 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 효과적인 치료 반응은 병태나 질환의 증상이나 합병증을 적어도 부분적으로 정지시키거나 늦추는 반응이다. 이를 달성하기에 적절한 양이 "치료적 유효 용량" 또는 "치료적 유효량"으로 정의된다.
- [1155] 치료제의 투여량은 무엇보다도 온혈 동물 (포유류)의 종, 체중, 연령, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 투여 형태, 투여 경로를 고려할 수 있다. 용량의 크기는 또한 특정 대상체에서 특정 치료 화합물의 투여에 수반되는 임의의 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다.
- [1156] 일부 실시양태에서, 디테르페노이드 PKC 활성화 화합물인 화합물은 대상체 체중 kg 당 약 0.001 mg (0.001 mg/kg) 내지 약 1000 mg/kg 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2 mg/kg 내지 약 250 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 용량은 약 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 용량은 약 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.001 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg 또는 500 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 1회 투여되거나 하위 용량으로 분할되어 다중 용량으로, 예를 들어 1일 2회, 3회 또는 4회로 투여될 수 있다.
- [1157] 일부 실시양태에서, 디테르페노이드 PKC 활성화제는 동일한 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 순차적으로 또는 동시에 1종 이상의 제2 치료제와 함께 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 투여 사이의 시간은 특히 병용 치료의 치료 효능 및/또는 안전성에 이점이 있도록 선택된다. 일부 실시양태에서, 디테르페노이드 PKC 활성화제가 먼저 투여되고 이어서 제2 치료제가 투여될 수 있거나, 대안적으로 제2 치료제가 먼저 투여되고 이어서 디테르페노이드 PKC 활성화제가 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서, 투여 사이의 시간은 약 1시간, 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 16시간 또는 약 20시간이다. 일부 실시양태에서, 투여 사이의 시간은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 또는 약 7일이다. 일부 실시양태에서, 투여 사이의 시간은 약 1주, 2주, 3주, 또는 4주 이상이다. 일부 실시양태에서, 투여 사이의 시간은 약 1개월 또는 2개월 이상이다.
- [1158] 동시에 투여될 때, 디테르페노이드 PKC 조절제는 동일하거나 상이한 경로에 의해 제2 치료제와 동시에 별도로 투여되거나, 동일한 경로에 의해 단일 조성물로 투여될 수 있다.
- [1159] 일부 실시양태에서, 제2 치료제의 투여량 및 빈도는 특정 치료제에 대해 사용되는 표준 투여량 및 표준 투여 빈도를 사용할 수 있다. 예를 들어, Physicians' Desk Reference, 70th Ed., PDR Network, 2015 참조; 본원에 참조로 포함됨.
- [1160] 일부 실시양태에서, 치료제의 투여가 국소 부위, 예를 들어 종양내 주사인 경우, 투여량은 정맥내, 근육내 및 복강내 투여에 사용되는 투여량과 같은 전신 투여에 사용되는 투여량일 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소 투여, 예를 들어 종양내 투여를 위한 용량은 전신 투여에 사용되는 것보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 투여된 용량은 의도된 효과, 예를 들어 종양 조직의 사멸 또는 괴사에 충분하다. 일부 실시양태에서, 종양내 투여는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 최대 6회 이상 수행되며, 여기서 각각의 투여는 예를 들어 원하는 결과가 달성될 때까지 시간에 맞춰 나뉜다.
- [1161] 이러한 치료제의 최적 투여량, 독성 및 치료 효능은 개별 치료제의 상대적인 효능에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어 LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량)을 결정함으로써 세포 배양물 또는 실험 동물에서 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율이 치료 지수이며 LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표시할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 치료제 또는 이들의 조합이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 특정 제제가 사용될 수 있지만, 정상 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하고 그에 따라 부작용을 줄이기 위해 영향을 받은 조직 부위에 이러한 제제를 표적으로 하는 전달 시스템을 설계하는 데 주의를 기울여야 한다.
- [1162] 예를 들어, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 그러한 소분자 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED₅₀을 포

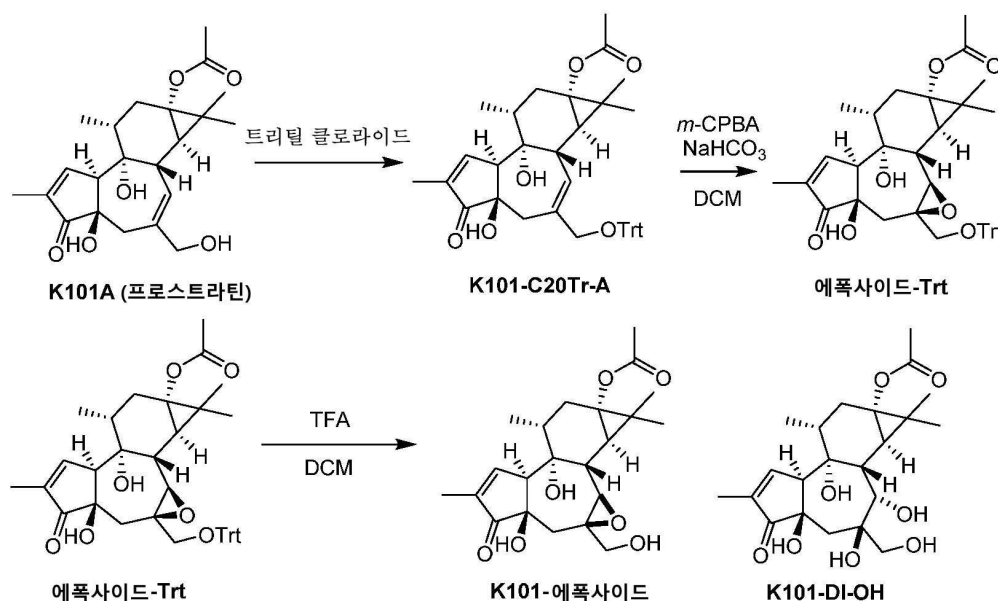
합하는 순환 농도 범위 내에 있는 것이다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화합물의 경우, 치료학적 유효량은 초기에 세포 배양 검정으로부터 추정될 수 있다. 세포 배양에서 결정된 바와 같이, IC₅₀ (증상의 최대 억제제의 절반을 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 용량을 동물 모델에서 제형화할 수 있다. 이러한 정보는 인간에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는 데 사용할 수 있다. 혈장 내 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 측정할 수 있다.

[1163] 하기 실시예는 본 개시내용의 방법, 및 상기 방법에 사용하기 위한 화합물 및 조성물을 추가로 예시하기 위해 제공된다. 기재된 실시예는 단지 예시일 뿐이며 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

[1164] 6. 실시예

[1165] 실시예 1: **K101-에폭사이드** 및 **K101-DI-OH**의 합성 반응식.

[1166] 화합물 **K101-에폭사이드** 및 **K101-DI-OH**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1167]

[1168] 화합물 **K101-C20Tr-A**의 제조. 피리딘 (40 mL) 중 **K101A** (1 g, 2.56 mmol, 1 eq)의 용액에 트리틸 클로라이드 (2.14 g, 7.68 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 14시간(hr) 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 발견되었고 **K101A**가 남아 있음을 보여주었다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 다시 교반하였다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N2로 두드림하여 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 (석유 에테르 (PE)/에틸 아세테이트=100% PE 내지 20%로 용리)으로 정제하여 **K101-C20Tr-A** (1.6 g, 2.53 mmol, 98.73% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1169] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 6H), 7.31-7.29 (m, 6H), 7.24-7.21(m, 3H), 5.63 (brs, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 5H), 2.09-2.03 (m, 7H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 4H).

[1170] 화합물 **에폭사이드-Trt**의 제조. 디클로로메탄 (이하 DCM)(2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-A** (30.00 mg, 47.41 μmol, 1.00당량 (이하 eq))의 용액에 NaHCO₃ (11.95 mg, 142.23 μmol, 5.53 uL, 3.00 eq), 메타-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA)(14.44 mg, 71.11 μmol, 1.5eq, 85% 순도)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간(h) 동안 교반하여 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났고 원하는 MS 값이 관찰됐다. 박층 크로마토그래피 (TLC)(석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합물 비율 2:1 (PE/EtOAc=2/1), SiO₂) 분석은 새로운 반점을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 DCM (5 mL) 및 염수 (2 mL)와 혼합하고, 유기층을 분리하고 감압하에 농축하여 35.5 mg의 조 생성물을 무색 검으로 얻었다. 생성물을 분취용 (prep)-TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂)로 정제하여 **에폭사이드-Trt** (20.10 mg, 65.34% 수율)를 무색 검으로 얻었다.

[1171] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 6H), 7.30-7.18 (m, 11H), 5.54 (brs, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

[1172] 화합물 K101-에폭사이드 및 K101-DI-OH의 제조. DCM (500.00 μL) 중 에폭사이드-Trt (10.00 mg, 15.41 μmol , 1.00 eq)의 용액에 트리플루오로아세트산 (이하 TFA)(100.00 μL)을 첨가하고, 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO_2)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응을 0°C에서 포화 수성 NaHCO_3 (2 mL)로 켄칭한 다음, DCM (5 mL x 2)으로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 무색 검을 얻었다. 잔류물을 조 생성물의 제2 제조물과 합하고 prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 x 5 mm, 이동상: A [A: 물 (0.05% 수산화암모니아 v/v)], B [아세토니트릴 (ACN)]; 구배 B%: 10분 내에 25%-55% 로 K101-에폭사이드 (1.51 mg, 3.71 μmol , 24.11% 수율, 100% 순도) 및 K101-DI-OH (1.20 mg, 2.60 μmol , 16.90% 수율, 92.1% 순도)를 둘 다 동결건조 후 백색 고체로 얻었다.

[1173] K101-에폭사이드: LC-MS (m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

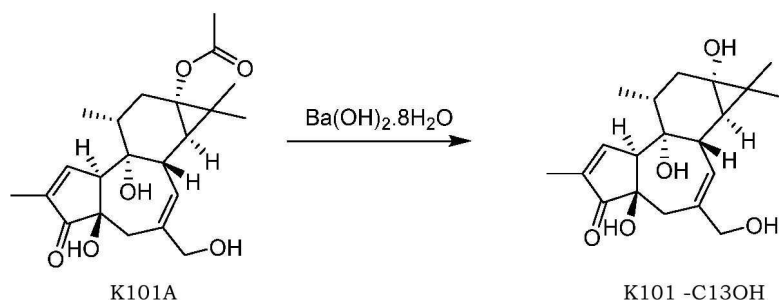
[1174] K101-에폭사이드: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 3.48 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.59 (dd, $J=11.2, 14.3$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[1175] K101-DI-OH: LC-MS (m/z): 447.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1176] K101-DI-OH: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.53 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 4H), 0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[1177] 실시예 2: K101-C13OH의 합성 반응식.

[1178] 화합물 K101-C13OH의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1179]

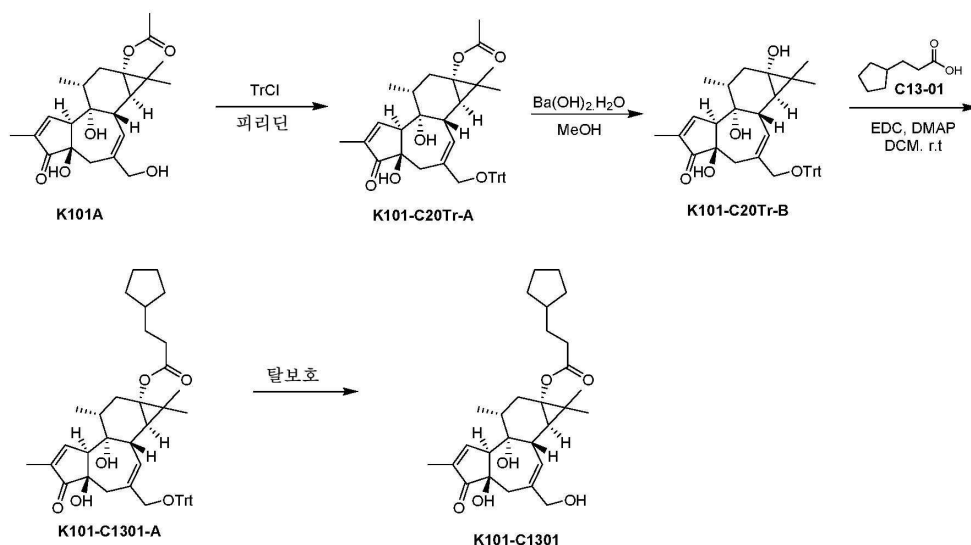
[1180] 화합물 K101-C13OH의 제조. MeOH (20.00 mL) 중 K101A (40.00 mg, 102.44 μmol , 1.00 eq)의 용액에 $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (322.69 mg, 1.02 mmol, 10.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc=100%로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하고 디클로로메탄 (DCM)(100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C13OH (9.30 mg, 26.69 μmol , 26.05% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1181] LC-MS (m/z): 371.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1182] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.29 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 5H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.06-0.88 (m, 6H).

[1183] 실시예 3: **K101-C1301**의 합성 반응식.

[1184] 화합물 **K101-C1301**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1185]

[1186] 화합물 **K101-C20Tr-A**의 제조. 피리딘 (10.00 mL) 중 **K101A** (500.00 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리틸 클로라이드 (TrtCl) (1.07 g, 3.84 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC ($\text{PE/EtOAc}=2/1$ 로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N_2 로 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE 중 EtOAc 1% 내지 50%로 용리)으로 정제하여 **K101-C20Tr-A** (790.00 mg, 1.02 mmol, 79.78% 수율, 81.795% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[1187]

화합물 **K101-C20Tr-B**의 제조. MeOH (76.00 mL) 중 **K101-C20Tr-A** (290.00 mg, 458.30 μmol , 1.00 eq)의 용액에 $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (1.44 g, 4.58 mmol, 10.00 eq)를 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 3시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 켄칭하고 디클로로메탄 (DCM) (300 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 유기층을 실리카 겔 상에서 여과하고 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축하여 **K101-C20Tr-B** (260.00 mg, 425.57 μmol , 92.86% 수율, 96.694% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1188]

화합물 **K101-C1301-A**의 제조. DCM (500.00 μL) 중 **K101-C1301-B** (35.00 mg, 59.25 μmol , 1.00 eq)의 용액에 3-사이클로펜틸프로판산 (10.11 mg, 71.10 μmol , 1.20 eq), N -(3-디메틸아미노프로필)- N' -에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) (22.72 mg, 118.49 μmol , 2.00 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (14.48 mg, 118.50 μmol , 2.00 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20°C 에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC ($\text{PE/EtOAc}=4/1$ 로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, H_2O (10 mL)로 켄칭하고, DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC ($\text{PE/EtOAc}=4/1$ 로 용리)로 정제하여 **K101-C1301-A** (32.00 mg, 44.76 μmol , 65.12% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1189]

화합물 **K101-C1301**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C1301-A** (32.00 mg, 44.76 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (385.00 mg, 3.38 mmol, 250.00 μL , 75.44 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C 에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC ($\text{PE/EtOAc}=1/1$ 로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 N_2 로 제거하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC ($\text{PE/EtOAc}=1/1$ 로 용리)로 정제하여 **K101-C1301** (8.10 mg, 17.14 μmol , 38.29% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로 얻었다.

[1190]

LC-MS (m/z): 495.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

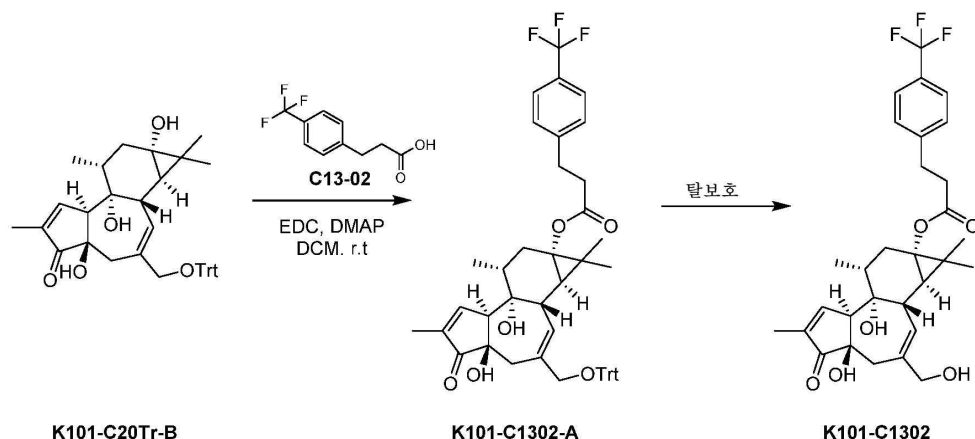
[1191]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.62-

1.52 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H).

실시예 4: K101-C1302의 합성 반응식.

화합물 K101-C1302의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



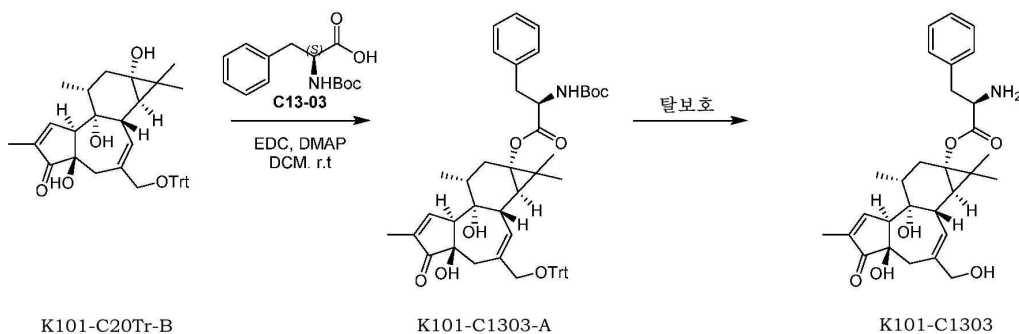
화합물 K101-C1302-A의 제조. DCM (1.00 mL) 중 K101-C20Tr-B (40.00 mg, 67.71 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 (03-02) (17.73 mg, 81.25 μ mol, 1.20 eq), DMAP (16.54 mg, 135.42 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (25.96 mg, 135.42 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, 포화 NaHCO₃ (5 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 H₂O (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C1302-A (34.00 mg, 42.45 μ mol, 53.72% 수율, 98.736% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

화합물 K101-C1302의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 K101-C1302-A (28.00 mg, 35.40 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HClO₄ (464.95 mg, 4.63 mmol, 280.09 μ L, 130.73 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고 prep-HPLC (컬럼: Waters XSELECT C18 150 x 30mm x 5 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: B: ACN]; B%: 33%-63%, 10분)로 정제하여 K101-C1302 (10.60 mg, 18.56 μ mol, 52.42% 수율, 96.032% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

LC-MS (m/z): 571.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.29-2.99 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.01 (s, 6H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.75-0.73 (m, 3H).

실시예 5: K101-C1303의 합성 반응식



화합물 K101-C1303-A의 제조: DCM (2.00 mL) 중 K101-C20Tr-B (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에

(2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-페닐-프로판산 (C13-03) (26.95 mg, 101.57 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.13 μ mol, 4.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.57 μ mol, 2.00 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (5 mL)로 켄칭하고 DCM (10 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)에 의해 정제하여 **K101-C1303-A** (30.00 mg, 34.85 μ mol, 68.63% 수율, 97.349% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[1202] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 8H), 7.17-7.12 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.99-0.98 (m, 3H), 0.78-0.77 (m, 3H), 0.70-0.69 (m, 1H).

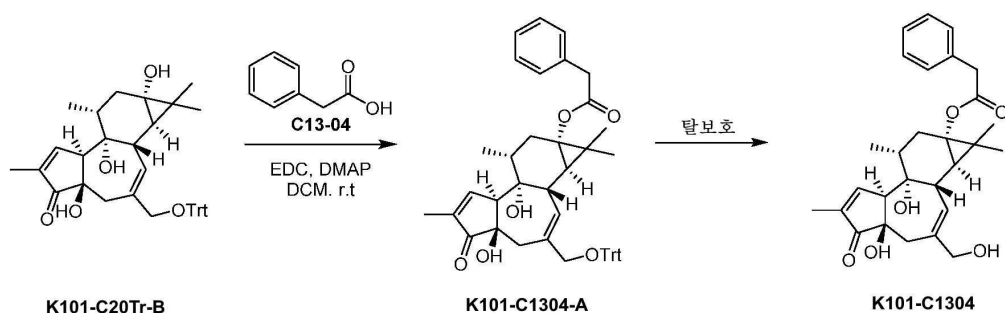
[1203] 화합물 **K101-C1303**의 제조: DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 35.80 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (154.00 mg, 1.35 mmol, 100.00 μ L, 37.73 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 적갈색 용액을 얻었다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 다시 적갈색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 켄칭하고 유기층을 분리하였다. 수층을 동결건조시켰다. 유기층을 MeOH (3.00 mL)에 용해시키고 0℃에서 HClO_4 (83.00 mg, 826.20 μ mol, 50.00 μ L, 23.08 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: B: ACN]; B%: 18%-48%, 10분)로 정제하여 **K101-C1303** (4.50 mg, 6.90 μ mol, 19.27% 수율, 93.438% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1204] LC-MS (m/z): 519.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1205] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 5H), 5.51 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87-0.81 (m, 4H).

[1206] 실시예 6: **K101-C1304**의 합성 반응식.

[1207] 화합물 **K101-C1304**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1208]

[1209] 화합물 **K101-C1304-A**의 제조: DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (40.00 mg, 67.71 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 2-페닐아세트산 (03-04) (11.06 mg, 81.25 μ mol, 10.242 μ L, 1.20 eq), DMAP (33.09 mg, 270.84 μ mol, 4.00 eq) 및 EDC (25.96 mg, 135.42 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, H_2O (5 mL)로 켄칭하고, DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1304-A** (40.00 mg, 56.43 μ mol, 65.78% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1210] 화합물 **K101-C1304**의 제조: MeOH (3.00 mL) 중 **K101-C1304-A** (40.00 mg, 56.43 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HClO_4 (83.00 mg, 826.14 μ mol, 50.00 μ L, 14.64 eq)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Waters XSELECT C18 150 x 30mm x 5 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: B: ACN], B%: 33%-63%, 10분)로 정제하여 **K101-**

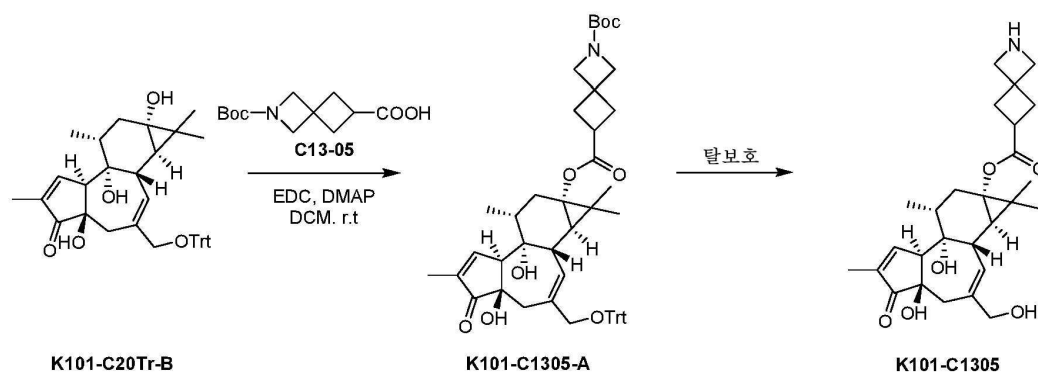
C1304 (16.30 mg, 34.94 μ mol, 61.91% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

LC-MS (m/z): 489.3 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.03-1.01 (m, 6H), 0.88-0.78 (m, 4H).

실시예 7: **K101-C1305**의 합성 반응식.

화합물 **K101-C1305**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



화합물 **K101-C1305-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (45.00 mg, 76.17 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 2-tert-부톡시카르보닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실산 (C13-05) (27.57 mg, 114.26 μ mol, 1.50 eq), DMAP (37.22 mg, 304.68 μ mol, 4.00 eq), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA) (19.69 mg, 152.34 μ mol, 26.61 μ L, 2.00 eq) 및 EDC (29.21 mg, 152.34 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, 포화 NaHCO₃ (5 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1305-A** (70.00 mg, 조질)를 백색 고체로서 얻었다.

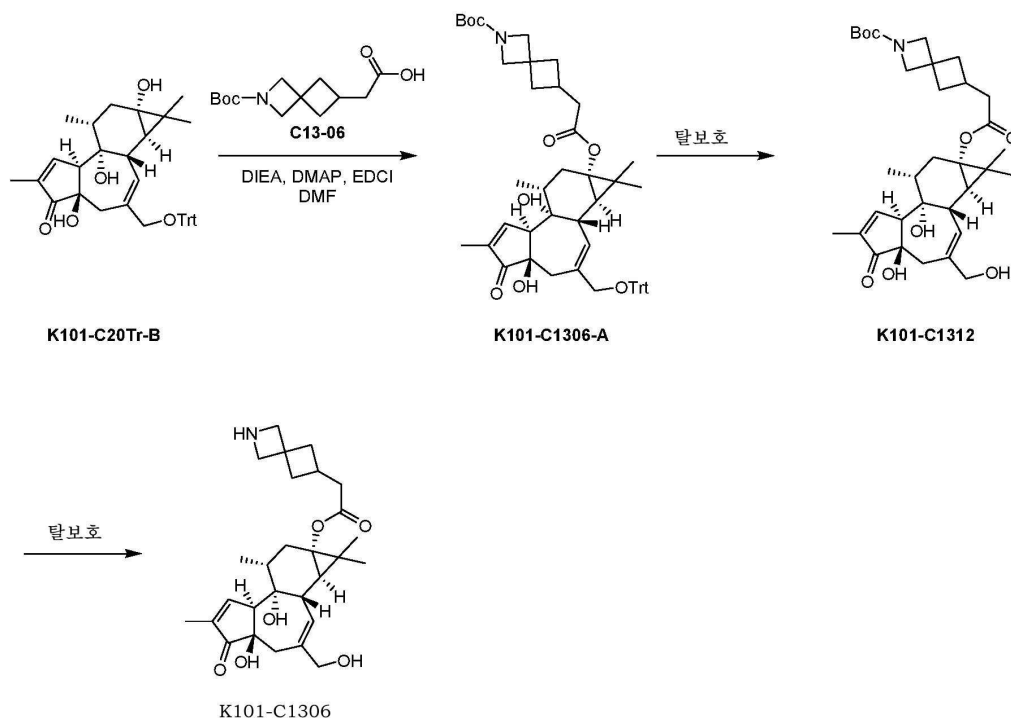
화합물 **K101-C1305**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C1305-A** (70.00 mg, 85.99 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (154.00 mg, 1.35 mmol, 100.00 μ L, 15.71 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 적갈색 용액을 얻었다. 혼합물을 20℃에서 16시간(hr) 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물이 존재하지 않음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H₂O (5 mL)로 켄칭하고 유기층을 분리하였다. LC-MS유기층을 MeOH (3.00 mL)에 용해시킨 후 0℃에서 HClO₄ (83.00 mg, 826.20 μ mol, 50.00 μ L, 9.61 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완전 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 10%-40%, 10분)로 정제하여 **K101-C1305** (11.80 mg, 20.15 μ mol, 23.43% 수율, TFA)를 황색 고체로 얻었다.

LC-MS (m/z): 494.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.60-2.46 (m, 6H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H).

실시예 8: **K101-C1306**의 합성 반응식.

[1221] 화합물 **K101-C1306**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1222]

[1223] 화합물 **K101-C1306-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (40.00 mg, 67.71 μmol , 1.00 eq)의 용액에 2-(2-tert-부톡시카르보닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트산 (25.93 mg, 101.56 μmol , 1.50 eq), DMAP (33.09 mg, 270.84 μmol , 4.00 eq), DIEA (26.25 mg, 203.13 μmol , 35.47 μL , 3.00 eq) 및 EDC (25.96 mg, 135.42 μmol , 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완전 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, 포화 NaHCO_3 (5 mL)로 쉐킷하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1306-A** (40.00 mg, 47.90 μmol , 70.74% 수율, 99.157% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1224]

화합물 **K101-C1312**의 제조. MeOH (3.00 mL) 중 **K101-C1306-A** (10.00 mg, 12.08 μmol , 1.00 eq) 용액에 HClO_4 (83.00 mg, 826.20 μmol , 50.00 μL , 68.39 eq)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 15.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완전 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5um; 이동상: [A: 물 (0.05% 수산화암모니아 v/v)-B: ACN]; B%: 45%- 75%, 10분)로 정제하여 **K101-C1306-A** (3.80 mg, 6.49 μmol , 53.71% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1225]

LC-MS (m/z): 608.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1226]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60-4.58 (m, 3H), 3.99-0.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 7H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.46 (m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H).

[1227]

화합물 **K101-C1306**의 제조. THF (500.00 μL) 중 **K101-C1312** (15.00 mg, 25.61 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (288.72 mg, 2.53 mmol, 187.48 μL , 98.88 eq)를 첨가하고 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었지만 P2의 질량이 발견됐다. 반응 혼합물을 N_2 로 농축하고, 생성된 생성물을 MeOH (500.00 μL)/ H_2O (50.00 μL)에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완전 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고 N_2 로 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 동결건조하여 **K101-C1306** (4.20 mg, 7.00 μmol , 25.80% 수율, TFA)을 황색 검으로 얻었다. 생성물 (13.4 mg)을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x

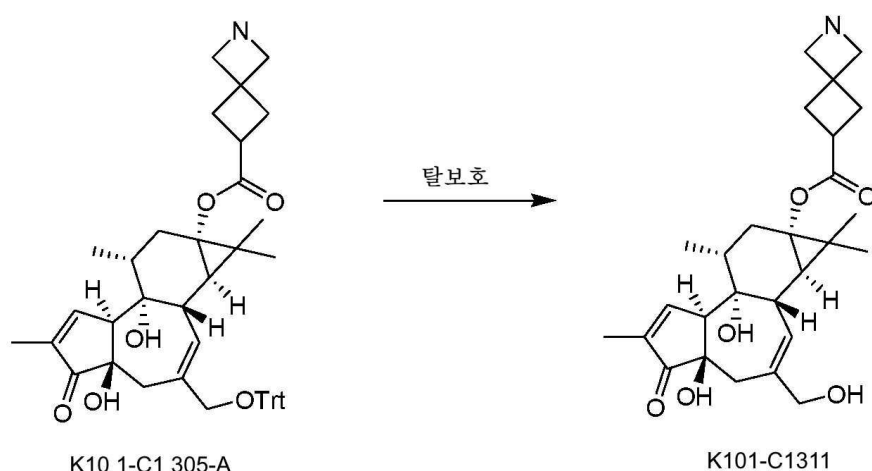
10 μ m; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 **K101-C1306** (4.20 mg, 7.00 μ mol, 25.80% 수율, TFA)을 백색 고체로 얻었다.

[1228] LC-MS (m/z): 508.2 [M+Na]⁺

[1229] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.62-5.60 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.52-2.46 (m, 7H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.18(s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H).

[1230] 실시예 9: **K101-C1311**의 합성 반응식.

[1231] 화합물 **K101-C1311**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1232] K101-C1305-A

K101-C1311

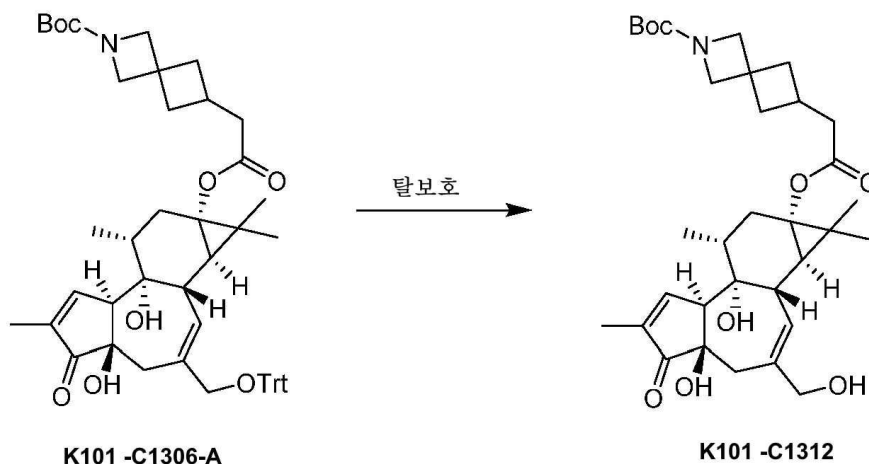
[1233] 화합물 **K101-C1311**의 제조. MeOH (3.00 mL) 중 **K101-C1305-A** (22.00 mg, 27.03 μ mol, 1.00 eq) 용액에 HClO₄ (26.09 mg, 259.73 μ mol, 15.72 μ L, 9.61 eq)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150 x 25 x 5 μ ; 이동상: [A: 물 (0.05% 수산화암모니아 v/v)-B: ACN]; B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 **K101-C1311** (3.30 mg, 5.77 μ mol, 21.36% 수율, 100% 순도)을 노란색 고체로 얻었다.

[1234] LC-MS (m/z): 594.3 [M+Na]⁺

[1235] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99-0.89 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.56-2.42 (m, 5H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 4H).

[1236] 실시예 10: **K101-C1312**의 합성 반응식.

[1237] 화합물 **K101-C1312**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1238]

[1239] 화합물 **K101-C1312**의 제조. MeOH (3.00 mL) 중 **K101-C1306-A** (10.00 mg, 12.08 μmol , 1.00 eq)의 용액에 HClO_4 (83.00 mg, 826.20 μmol , 50.00 μL , 68.39 eq)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 15.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 수득하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 x 5 μ ; 이동상: [A: 물 (0.05% 수산화암모니아 v/v)-B: ACN]; B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 **K101-C1306-A** (3.80 mg, 6.49 μmol , 53.71% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1240]

LC-MS (m/z): 608.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1241]

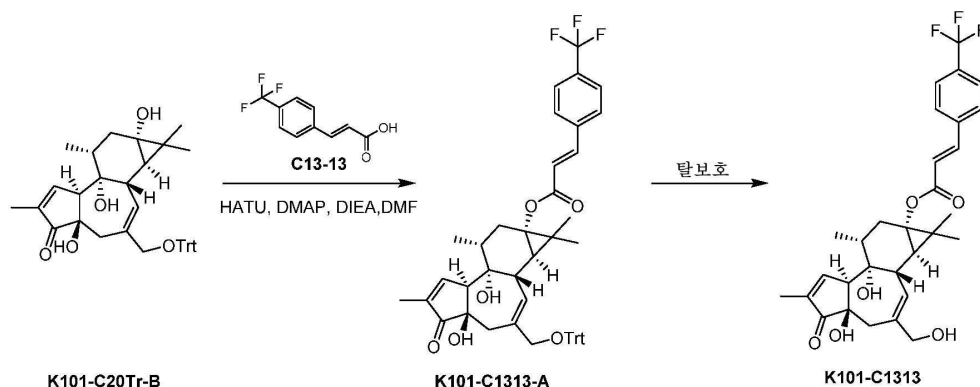
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60-4.58 (m, 3H), 3.99-0.96 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 7H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.46 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H).

[1242]

실시예 11: **K101-C1313**의 합성 반응식.

[1243]

화합물 **K101-C1313**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1244]

[1245] 화합물 **K101-C1313-A**의 제조. DMF (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (E)-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로프-2-엔산 (C13-13) (21.95 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq), DIEA (19.69 mg, 152.34 μmol , 26.61 μL , 3.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol , 4.00 eq) 및 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄 (HATU) (38.62 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 (5 mL)로 켄칭하고 메틸-tert-부틸 에테르 (MTBE) (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 (H_2O)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1313-A** (21.00 mg, 26.62 μmol , 45.19% 수율)를 백색 고체로

얻었다.

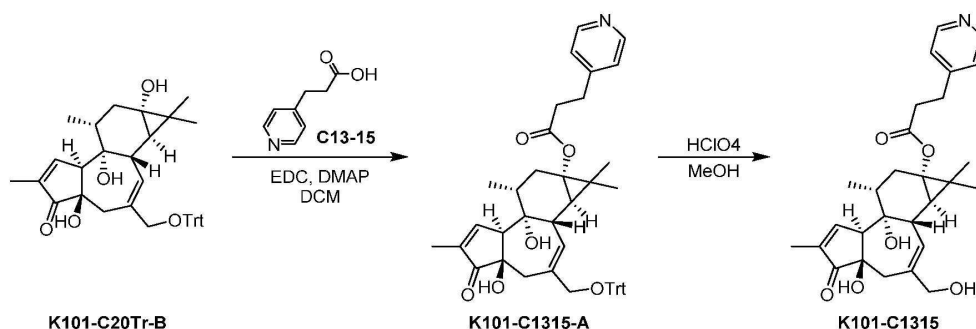
[1246] 화합물 K101-C1313의 제조. MeOH (3.00 mL) 중 K101-C1313-A (21.00 mg, 26.62 μmol , 1.00 eq)의 용액에 HClO_4 (83.00 mg, 826.28 μmol , 50.00 μL , 31.04 eq)를 0°C에서 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 55%-85%, 10분)로 정제하여 K101-C1313 (4.40 mg, 6.10 μmol , 22.90% 수율, 91.518% 순도, TFA)을 황색 고체로 얻었다.

[1247] LC-MS (m/z): 569.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1248] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.68 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.48-7.16 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88-0.83 (m, 4H).

[1249] 실시예 12: K101-C1315의 합성 반응식.

[1250] 화합물 K101-C1315의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1251]

[1252] 화합물 K101-C1315-A의 제조. DCM (1.00 mL) 중 K101-C20Tr-B (20.00 mg, 33.86 μmol , 1.00 eq) 및 C13-15 (15.35 mg, 101.58 μmol , 3.00 eq) 용액에 EDC (19.47 mg, 101.58 μmol , 3.00 eq) 및 DMAP (20.68 mg, 169.30 μmol , 5.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25°C에서 3시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 DCM (5 mL)으로 희석하고, 염수 (2 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 K101-C1315-A (28.70 mg, 조질)를 갈색 검으로서 얻고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용됐다.

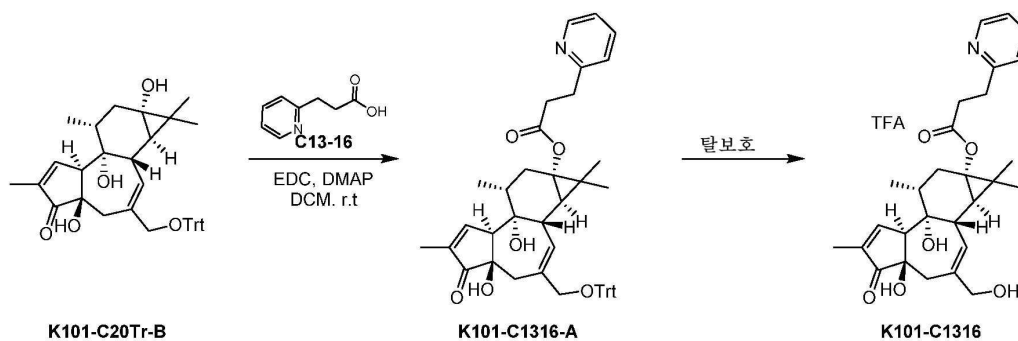
[1253] 화합물 K101-C1315의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 K101-C1315-A (25.00 mg, 조질)의 용액에 25°C에서 HClO_4 (30.00 μL)를 첨가하였다. 반응 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 물 (1 mL) 중 K_2CO_3 (34 mg)를 0°C에서 적가하여 pH를 9로 조정함으로써 켄칭시켰다. 혼합물을 여과하고 여액을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm , 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN], B%: 15%-45%, 10분)로 정제하여 K101-C1315 (3.60 mg, 97% 순도, TFA 염)를 동결 건조 후 백색 고체로 얻었다.

[1254] LC-MS (m/z): 504.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1255] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.72 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.24 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.06-3.01 (s, 1H), 2.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.48 (dd, $J=10.5$, 14.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92-0.83 (m, 4H).

[1256] 실시예 13: K101-C1316의 합성 반응식.

[1257] 화합물 **K101-C1316**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1258]

[1259] 화합물 **K101-C1316-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (40.00 mg, 67.71 μmol , 1.00 eq) 용액에 **C13-16** (51.18 mg, 338.55 μmol , 5.00 eq), DMAP (33.09 mg, 270.84 μmol , 4.00 eq), 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) (18.30 mg, 135.42 μmol , 2.00 eq) 및 EDC (25.96 mg, 135.42 μmol , 2.00 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 흑색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량의 43.779%를 보여주었고 반응물은 16.864%가 남아 있었다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 (10 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1316-A** (27.00 mg, 37.30 μmol , 48.97% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1260]

화합물 **K101-C1316**의 제조. MeOH (2.00 mL) 중 **K101-C1316-A** (27.00 mg, 37.30 μmol , 1.00 eq) 용액에 HClO_4 (83.00 mg, 826.20 μmol , 50.00 μL , 22.15 eq)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 **K101-C1316** (11.40 mg, 18.81 μmol , 50.43% 수율, 98.3% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1261]

LC-MS (m/z): 504.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1262]

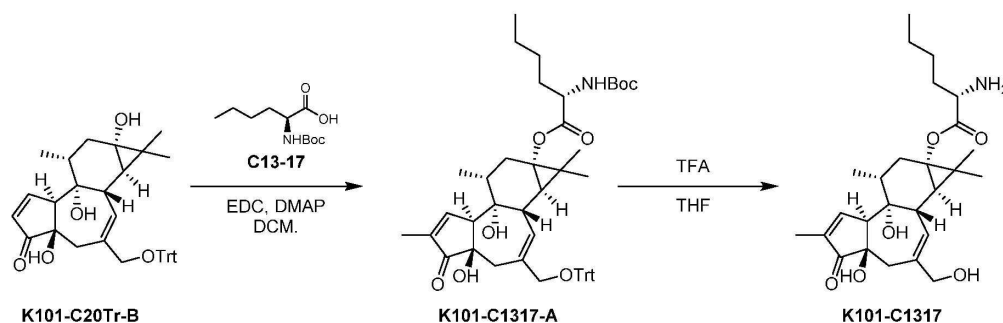
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72-8.71 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.45-8.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.86-7.83 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 3H), 1.51-1.47 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H).

[1263]

실시예 14: **K101-C1317**의 합성 반응식.

[1264]

화합물 **K101-C1317**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1265]

[1266] 화합물 **K101-C1317-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥산산 (03-17) (23.49 mg, 101.57 μmol , 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.13 μmol , 4.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.57 μmol , 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=5/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1317-A** (35.00 mg, 43.53 μmol ,

85.73% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

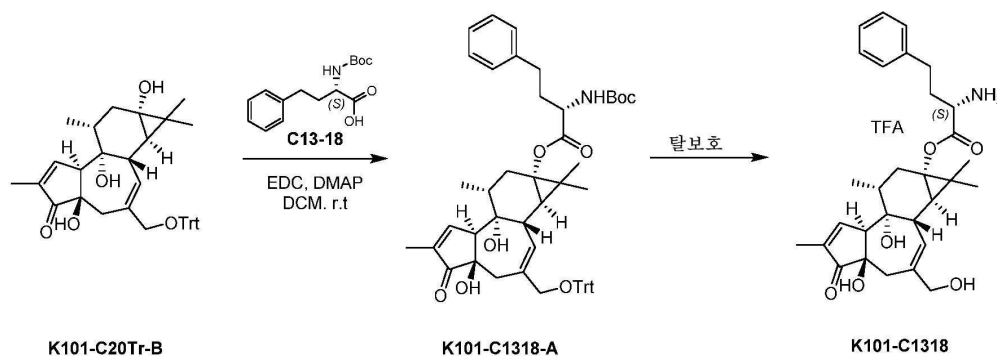
[1267] 화합물 K101-C1317의 제조. THF (2.00 mL) 중 K101-C1317-A (46.00 mg, 57.21 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (6.52 mg, 57.21 μ mol, 4.23 μ L, 1.00 eq) 및 Et₃SiH (6.65 mg, 57.21 μ mol, 9.11 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었고, 이를 농축하여 황색 오일을 얻었다. TFA (1 mL)를 DCM (2 mL) 중 황색 오일에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고, MeOH (20 mL)로 용해하고, 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 액체를 얻었다. 생성물을 농축하여 황색 고체를 얻은 다음, 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하였다. 분리된 층을 동결건조하여 K101-C1317 (7.00 mg, 12.16 μ mol, 21.26% 수율, 100% 순도, TFA)을 백색 고체로 얻었다.

[1268] LC-MS (m/z): 584.2 [M+Na]⁺

[1269] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.04 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.27 (dd, *J*=7.0, 14.8 Hz, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.60-1.50 (dd, *J*=10.4, 14.9 Hz, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 7H).

[1270] 실시예 15: K101-C1318의 합성 반응식.

[1271] 화합물 K101-C1318의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1272]

[1273] 화합물 K101-C1318-A의 제조. DCM (2.00 mL) 중 K101-C20Tr-B (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-페닐-부탄산 (C13-18) (28.37 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 화합물의 제2 제조물과 합하고, 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭한 다음 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C1318-A (32.00 mg, 37.56 μ mol, 63.38% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

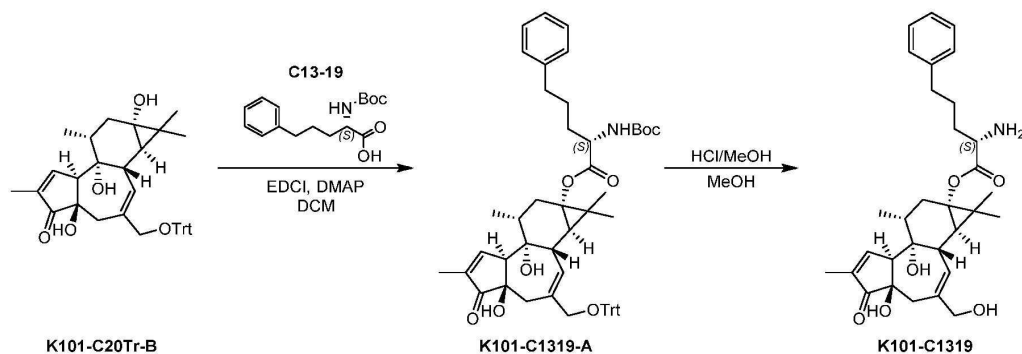
[1274] 화합물 K101-C1318의 제조. THF (2.00 mL) 중 K101-C1318-A (30.00 mg, 35.21 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (308.00 mg, 2.70 mmol, 200.00 μ L, 76.72 eq) 및 Et₃SiH (4.91 mg, 42.25 μ mol, 6.73 μ L, 1.20 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 23%-53%, 10분)로 정제하여 K101-C1318 (10.80 mg, 17.24 μ mol, 48.98% 수율, 99.58% 순도, TFA)을 백색 고체로 얻었다.

[1275] LC-MS (m/z): 532.1 [M+Na]⁺

[1276] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05-1.04 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 3H).

[1277] 실시예 16: **K101-C1319**의 합성 반응식.

[1278] 화합물 **K101-C1319**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1279]

[1280] 화합물 **K101-C1319-A**의 제조. 무수 DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (200.00 mg, 338.55 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-19** (119.18 mg, 406.26 μmol , 1.20 eq)의 용액에 EDC (194.70 mg, 1.02 mmol, 3.00 eq) 및 DMAP (124.08 mg, 1.02 mmol, 3.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하여 담갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었고 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=3/1)로 정제하여 **K101-C1319-A** (273.50 mg, 315.79 μmol , 93.28% 수율)를 무색 검으로 얻었다.

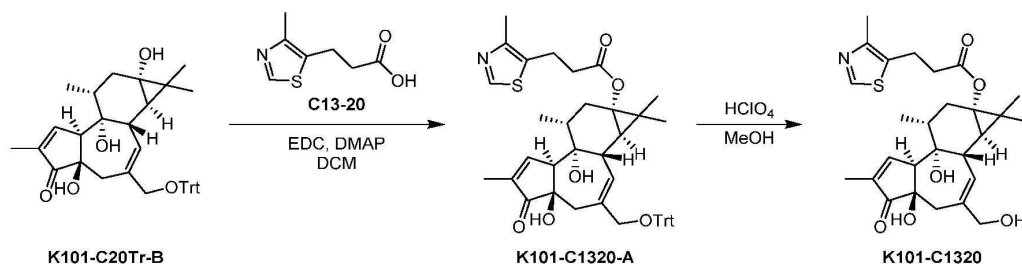
[1281] 화합물 **K101-C1319**의 제조. MeOH (5.00 mL) 중 **K101-C1319-A** (273.00 mg, 315.21 μmol , 1.00 eq)의 용액에 0℃에서 HCl/MeOH (4 M, 5.00 mL, 63.45 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 0℃에서 3.5시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내므로 반응 용액을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 0.5시간 동안 N_2 로 버블링하여 HCl을 제거하고, 잔류 용액을 0℃로 냉각시키고 포화 수성 NaHCO_3 로 용액을 pH 7로 조정하였다. 혼합물을 DCM (10 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 수득하였다. 생성물을 prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, SiO_2)로 정제하여 **K101-C1319** (78.70 mg, 140.52 μmol , 44.58% 수율, 93.5% 순도)를 무색 검으로 얻었다. 생성물을 동결건조하여 백색 고체를 얻었다.

[1282] MS (m/z): 546.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1283] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 5.60 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.47 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.65 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 7H), 1.51 (dd, $J=10.5$, 14.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.3$ Hz, 4H).

[1284] 실시예 17: **K101-C1320**의 합성 반응식.

[1285] 화합물 **K101-C1320**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1286]

[1287] 화합물 **K101-C1320-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-20** (26.09 mg, 152.34 μmol , 3.00 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 5 mg의 **K101-C20Tr-B**와 합하고, DCM (5 mL)으로 희석하고, 염수 (2 mL)로 세척하였다. 추출된 층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1)로 정제하여 **K101-C1320-A** (27.30 mg, 72.26% 수율)를 무색 검으로서 얻었다.

[1288]

화합물 **K101-C1320**의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 **K101-C1320-A** (25.00 mg, 33.60 μmol , 1.00eq)의 용액에 HClO₄ (30.00 μL)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1320** (9.50 mg, 18.46 μmol , 54.95% 수율, 97.5% 순도)을 동결 건조 후 백색 분말로 얻었다.

[1289]

LC-MS (m/z): 524.1 [M+Na]⁺

[1290]

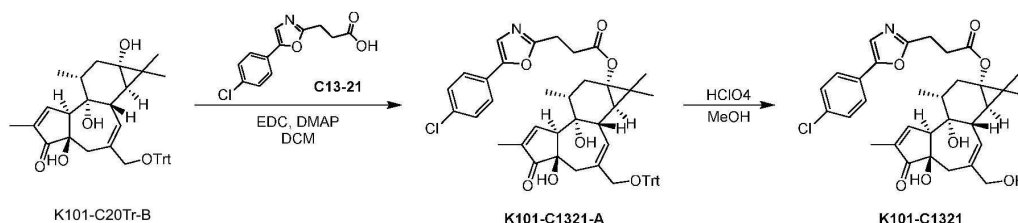
¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ = 9.04 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 5.58 (d, J =4.3 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 3H), 3.04 (t, J =5.4 Hz, 1H), 2.72 (dt, J =1.6, 7.0 Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, J =1.3, 3.0 Hz, 3H), 1.47 (dd, J =10.4, 14.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J =10.5 Hz, 6H), 0.88 (d, J =6.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J =5.8 Hz, 1H).

[1291]

실시예 18: **K101-C1321**의 합성 반응식.

[1292]

화합물 **K101-C1321**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1293]

[1294] 화합물 **K101-C1321-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-21** (76.68 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하여 담갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 제품으로의 개선된 전환을 나타냈다. 반응 용액을 화합물의 제2 제조물과 합하고, 혼합물을 물 (2 mL)과 DCM (2 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 감압 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/2)로 정제하여 **K101-C1321-A** (32.70 mg, 39.67 μmol , 78.11% 수율)를 무색 검으로 얻었다.

[1295]

화합물 **K101-C1321**의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 **K101-C1321-A** (32.70 mg, 39.67 μmol , 1.00 eq)의 용액에 25℃에서 HClO₄ (30.00 μL)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-

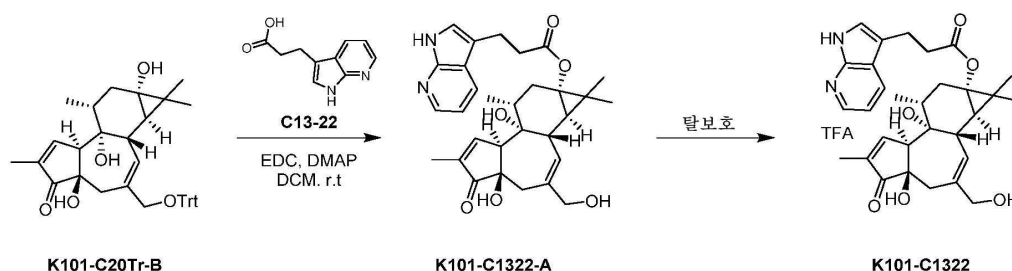
MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 **K101-C1321** (12.50 mg, 52.08% 수율, 96.2% 순도)를 동결건조 후 백색 고체로 얻었다.

[1296] LC-MS (m/z): 604.1 [M+Na]⁺

[1297] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 5.56-5.52 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (dd, J=1.3, 3.0 Hz, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H).

[1298] 실시예 19: **K101-C1322**의 합성 반응식.

[1299] 화합물 **K101-C1322**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1300]

[1301] 화합물 **K101-C1322-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol, 1.00 eq)의 용액에 3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)프로판산 (C13-22) (19.32 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol, 4.00 eq), HOBt (13.72 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=1/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 H₂O (5 mL)로 쉐킷하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1322-A** (30.00 mg, 39.32 μmol, 58.22% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

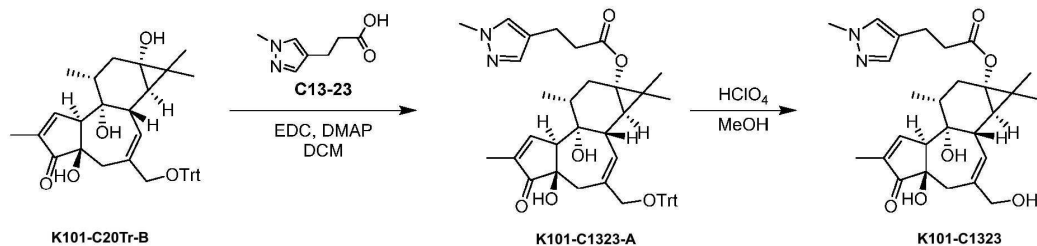
[1302] 화합물 **K101-C1322**의 제조. MeOH (2.00 mL) 중 **K101-C1322-A** (30.00 mg, 39.32 μmol, 1.00 eq) 용액에 HClO₄ (83.00 mg, 826.11 μmol, 50.00 uL, 21.01 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 22%-52%, 10분)로 정제하여 **K101-C1322** (17.40 mg, 27.42 μmol, 69.73% 수율, TFA 염)를 황색 고체로 얻었다.

[1303] LC-MS (m/z): 543.1 [M+Na]⁺

[1304] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.19-8.18 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.55-5.54 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.01-2.96 (m, 2H), 1.42-1.41 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86-0.85 (m, 1H), 0.63-0.62 (m, 3H).

[1305] 실시예 20: **K101-C1323**의 합성 반응식.

[1306] 화합물 **K101-C1323**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1307]

[1308] 화합물 **K101-C1323-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-23** (23.49 mg, 152.34 μmol , 3.00 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 화합물의 제2 제조물과 합하고, DCM (2 mL)으로 희석하고, 물 (1 mL), 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 혼합물을 여과한 다음 감압 하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 수득하였다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1)로 정제하여 32.5 mg의 **K101-C1323-A**를 무색 검으로서 얻었다.

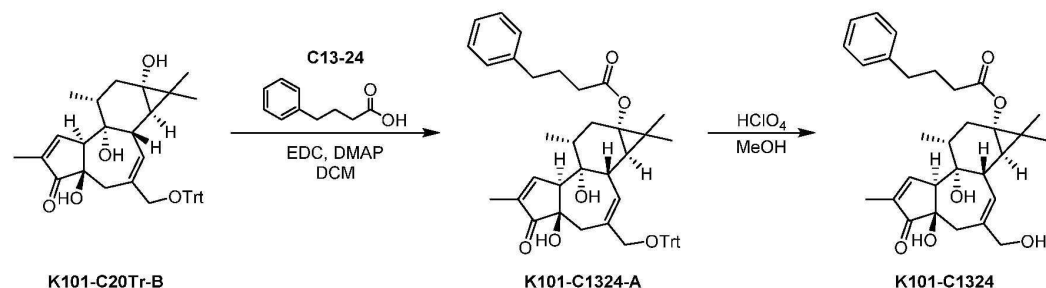
[1309] 화합물 **K101-C1323**의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 **K101-C1323-A** (32.00 mg, 44.02 μmol , 1.00 eq)의 용액에 25℃에서 HClO₄ (30.00 μL)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 그대로 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1323** (9.10 mg, 40.48% 수율, 94.9% 순도)을 백색 고체로 얻었다.

[1310] LC-MS (m/z): 507.2 [M+Na]⁺

[1311] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.74 (dd, J=1.3, 2.8 Hz, 3H), 1.47 (dd, J=10.4, 14.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.89 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.79 (d, J=5.8 Hz, 1H)

[1312] 실시예 21: **K101-C1324**의 합성 반응식.

[1313] 화합물 **K101-C1324**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1314]

[1315] 화합물 **K101-C1324-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, μmol , 1.00 eq) 및 **C13-24** (25.01 mg, 152.34 μmol , 3.00 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 DCM (2 mL)으로 희석하고, 물 (1 mL), 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 혼합물을 여과한 다음 감압 하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 수득하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=5/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1324-A** (37.20 mg, 99.41% 수율)를 무색 검으로 얻었다.

[1316] 화합물 **K101-C1324**의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 **K101-C1324-A** (37.20 mg, 50.48 μmol , 1.00 eq)의 용액에

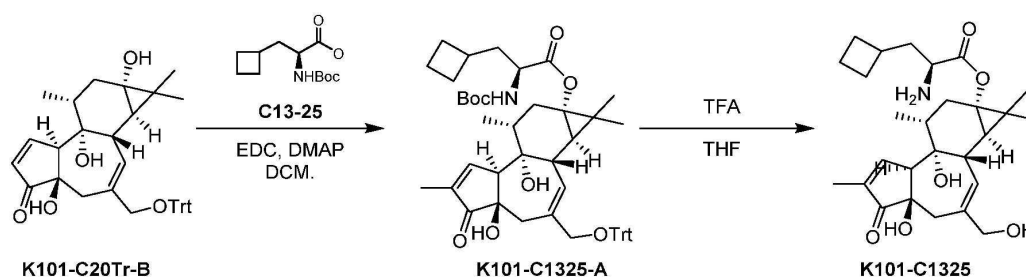
HClO₄ (30.00 μ L)를 첨가하고, 반응 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 55%-85%, 10분)로 정제하여 **K101-C1324** (7.80 mg, 30.40% 수율, 97.3% 순도)를 동결건조 후 백색 고체로 얻었다.

[1317] LC-MS (m/z): 517.2 [M+Na]⁺

[1318] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.65 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.34 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.74 (dd, *J*=1.3, 2.8 Hz, 3H), 1.53 (dd, *J*=10.5, 14.3 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=5.5 Hz, 1H).

[1319] 실시예 22: **K101-C1325**의 합성 반응식.

[1320] 화합물 **K101-C1325**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1321]

[1322] 화합물 **K101-C1325-A**의 제조. DCM (5.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-사이클로부틸-프로판산 (**C13-25**) (24.71 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq), HOBT (13.72 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=7/2로 용리)로 정제하여 **K101-C1325-A** (33.50 mg, 41.05 μ mol, 69.09% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

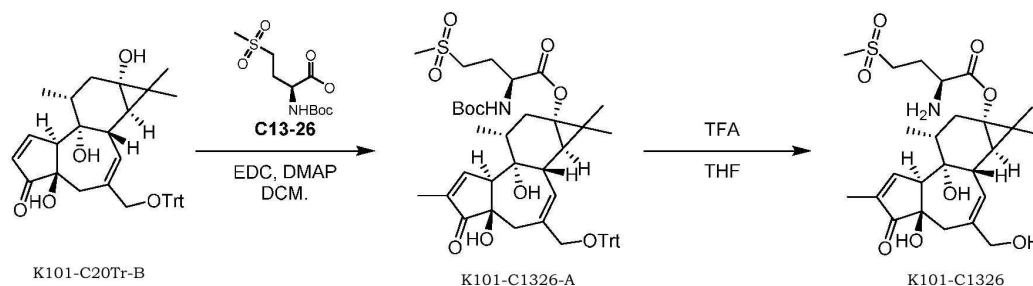
[1323] 화합물 **K101-C1325**의 제조. THF (2.00 mL) 중 DML (20.00 mL) 중 **K101-C1325-A** (33.50 mg, 41.05 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL, 329.02 eq) 및 Et₃SiH (4.77 mg, 41.05 μ mol, 6.53 μ L, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻고, 이를 농축하여 황색 오일을 얻었다. 오일을 DCM (2 mL)으로 용해시킨 다음 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻은 다음, 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B% : 20%-50%, 10분)로 정제하였다. 분리된 생성물을 동결건조하여 **K101-C1325** (10.00 mg, 17.02 μ mol, 41.46% 수율, 94.5% 순도, TFA)를 백색 고체로 얻었다.

[1324] LC-MS (m/z): 596.2 [M+Na]⁺

[1325] ¹H NMR (400MHz, MeOH) δ = 7.54 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.57-2.33 (m, 3H), 2.26-1.84 (m, 8H), 1.79-1.65 (s, 5H), 1.58 (dd, *J*=10.4, 14.8 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)

[1326] 실시예 23: **K101-C1326**의 합성 반응식.

[1327] 화합물 **K101-C1326**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1328]

[1329] 화합물 **K101-C1326-A**의 제조. DCM (5.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸설포닐-부탄산 (**C13-26**) (30.00 mg, 106.64 μmol , 2.10 eq), DMAP (30.00 mg, 245.78 μmol , 4.84 eq), EDC (19.96 mg, 104.10 μmol , 2.05 eq), 및 HOBt (14.00 mg, 103.59 μmol , 2.04 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 19시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 채팅하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 오일을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=3/2로 용리)로 정제하여 **K101-C1326-A** (23.00 mg, 26.93 μmol , 53.03% 수율, 조 생성물)를 무색 고체로 얻었다.

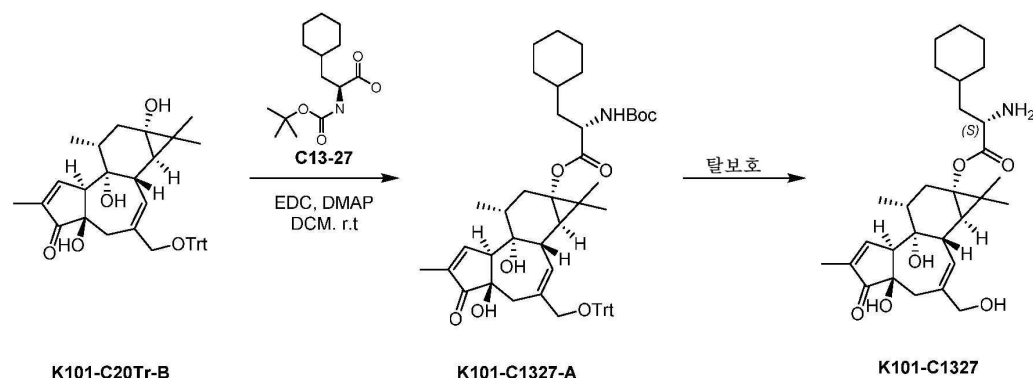
[1330] 화합물 **K101-C1326**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1326-A** (25.00 mg, 29.27 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (3.34 mg, 29.27 μmol , 2.17 uL, 1.00 eq) 및 Et₃SiH (3.40 mg, 29.27 μmol , 4.66 uL, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 **K101-C1326-A**의 일부가 남아 있음을 보여주었다. 따라서, 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이어서 이를 DCM (2 mL)으로 용해시킨 다음 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻은 다음, 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B% : 10%-40%, 10분)로 정제하였다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1326** (4.20 mg, 6.04 μmol , 20.64% 수율, 90% 순도, TFA)을 황색 고체로 얻었다.

[1331] LC-MS (m/z): 534.1 [M+Na]⁺

[1332] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.58 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.61 - 2.35 (m, 3H), 2.27 (dd, J =7.2, 14.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.77 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.62 (dd, J =10.8, 14.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (d, J =6.0 Hz, 1H), 0.96 (d, J =6.5 Hz, 3H).

[1333] 실시예 24: **K101-C1327**의 합성 반응식.

[1334] 화합물 **K101-C1327**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1335]

[1336] 화합물 **K101-C1327-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (200.00 mg, 338.55 μmol , 1.00 eq)의 용액에 **C13-27** (367.46 mg, 1.35 mmol, 4.00 eq), DMAP (330.89 mg, 2.71 mmol, 8.00 eq), HOBt (91.49 mg, 677.11 μmol , 2.00 eq) 및 EDC (259.60 mg, 1.35 mmol, 4.00 eq)을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반

하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1327-A** (180.00 mg, 213.25 μ mol, 62.99% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1337] 화합물 **K101-C1327**의 제조. THF (3.00 mL) 중 **K101-C1327-A** (180.00 mg, 213.25 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (3.08 g, 27.01 mmol, 2.00 mL, 126.67 eq) 및 Et₃SiH (49.59 mg, 426.50 μ mol, 67.93 μ L, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시킨 다음, 20℃에서 70시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 PE (30 mL x 3)로 분쇄하여 원하는 생성물을 얻었다. 생성물을 포화 NaHCO₃ (20 mL)에 용해시키고 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 원하는 유리 생성물을 얻은 다음 동결건조하여 **K101-C1327** (70.00 mg, 136.05 μ mol, 63.80% 수율, 97.5% 순도)을 백색 고체로 얻었다.

[1338] LC-MS (m/z): 524.2 [M+Na]⁺

[1339] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 8H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.48-1.47 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H).

[1340] 화합물 **K101-C1327-A**의 제조를 위한 제2 절차. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-사이클로헥실-프로판산 (03-27) (27.56 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1327-A** (24.00 mg, 28.43 μ mol, 47.97% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

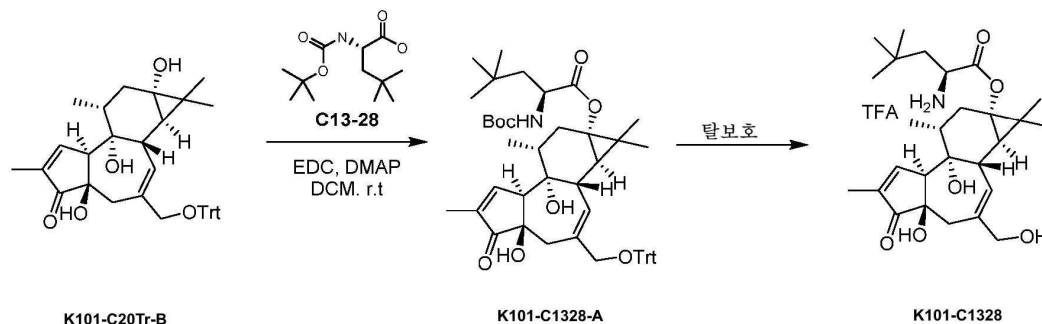
[1341] 화합물 **K101-C1327**의 제조를 위한 제2 절차. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1327-A** (24.00 mg, 28.43 μ mol, 1.00 eq) 용액에 TFA (308.00 mg, 2.70 mmol, 200.00 μ L, 95.02 eq) 및 Et₃SiH (3.97 mg, 34.12 μ mol, 5.43 μ L, 1.20 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10m; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1327** (5.10 mg, 7.95 μ mol, 27.97% 수율, 95.99% 순도, TFA)를 백색 고체로 얻었다.

[1342] LC-MS (m/z): 524.2 [M+Na]⁺

[1343] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84-1.29 (m, 16H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 3H).

[1344] 실시예 25: **K101-C1328**의 합성 반응식.

[1345] 화합물 **K101-C1328**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1346]

[1347] 화합물 **K101-C1328-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4,4-디메틸-펜탄산 (C13-28) (24.92 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol , 4.00 eq), HOBt (13.72 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1328-A** (28.00 mg, 34.23 μmol , 67.40% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

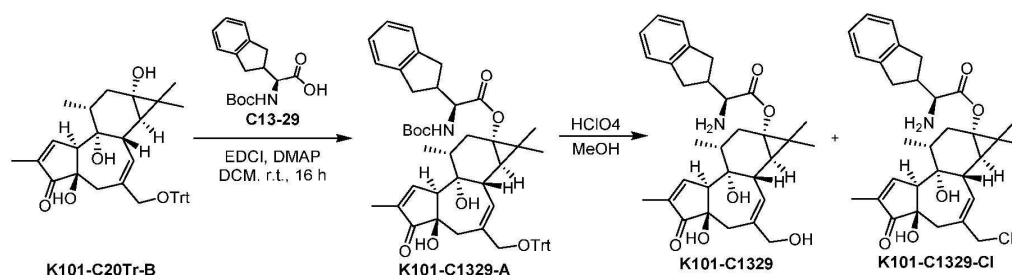
[1348] 화합물 **K101-C1328**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1328-A** (28.00 mg, 34.23 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 197.29 eq) 및 Et₃SiH (7.96 mg, 68.46 μmol , 10.90 μL , 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고 생성된 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물(0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 30%-70%, 10분)로 정제하여 **K101-C1328** (9.50 mg, 15.88 μmol , 46.38% 수율, 98.54% 순도, TFA)을 백색 고체로 얻었다.

[1349] LC-MS (m/z): 498.2 [M+Na]⁺

[1350] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.77(s, 3H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.21(s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.03-1.01 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H).

[1351] 실시예 26: **K101-C1329**의 합성 반응식.

[1352] 화합물 **K101-C1329**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1353]

[1354] 화합물 **K101-C1329-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (20.00 mg, 33.86 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-29** (14.80 mg, 50.79 μmol , 1.50 eq)의 용액에 EDC (38.95 mg, 203.16 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (24.82 mg, 203.16 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음, 물 (3 mL), 0.5 M HCl (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 생성물을 여과한 다음 감압 하에 농축하여 조질의

K101-C1329-A를 얻었다. 조질의 **K101-C1329-A**를 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 15.7 mg의 **K101-C1329-A**를 무색 점으로 얻었다.

[1355] 화합물 **K101-C1329**의 제조. 디옥산 (400.00 μ L) 중 **K101-C1329-A** (15.70 mg, 18.17 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 200.46 μ L, 44.13 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하여 담갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내므로 반응 용액을 25℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음 추가로 16시간 동안 교반했다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. LC-MS 분석에서도 부산물이 검지되었다. 반응 용액을 CELCN (1 mL)으로 희석하고, 용액을 물 (0.5 mL) 중 K₂CO₃ (55 mg)을 사용하여 염기성 조건으로 조정하였다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 **K101-C1329** (2.00 mg, 3.62 μ mol, 19.92% 수율, 94.4% 순도) 및 **K101-C1329-C1** (2.70 mg, 4.47 μ mol, 24.60% 수율, 92.4% 순도)를 둘 다 동결건조 후 백색 분말로 얻었다.

[1356] K101-C1329 MS (m/z): 544.1 [M+Na]⁺

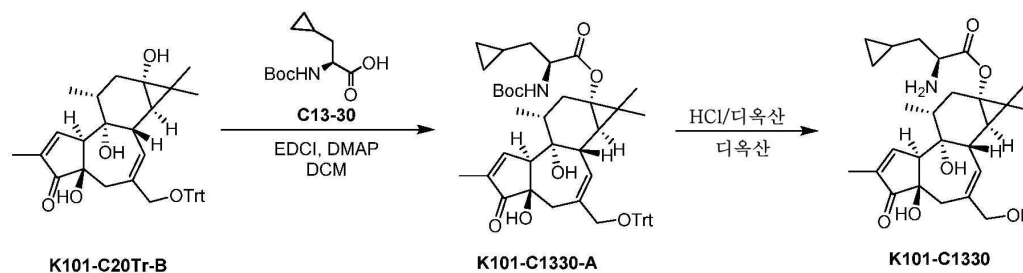
[1357] K101-C1329 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.63-5.57 (m, 1H), 4.22 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 3H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.75 (dd, J=1.3, 2.8 Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J=6.0 Hz, 3H).

[1358] K101-C1329-C1 LC-MS (m/z): 562.1 [M+Na]⁺

[1359] K101-C1329-C1 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.81-5.76 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 4H), 2.68-2.41 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[1360] 실시예 27: **K101-C1330**의 합성 반응식.

[1361] 화합물 **K101-C1330**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1362] **K101-C20Tr-B**

K101-C1330-A

K101-C1330

[1363] 화합물 **K101-C1330-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (20.00 mg, 33.86 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-30** (46.57 mg, 203.16 μ mol, 6.00 eq)의 용액에 EDC (38.94 mg, 203.16 μ mol, 6.00 eq) 및 DMAP (24.82 mg, 203.16 μ mol, 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 DCM (10 mL)으로 희석한 다음, 물 (3 mL), 0.5 M HCl (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 생성물을 여과하고 감압하에 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 16.2 mg의 **K101-C1330-A**를 무색 점으로 얻었다.

[1364] 화합물 **K101-C1330**의 제조. 디옥산 (400.00 μ L) 중 **K101-C1330-A** (10.00 mg, 12.47 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 200.17 μ L, 64.21 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하여 담갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내므로 0.2 mL의 HCl/디옥산 (4 M)을 첨가하고 반응 용액을 25℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 거의 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 **K101-C1330-A**의 다른 제제와 합하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 CH₃CN (1 mL) 및 물 (1 mL)로 희석하고, 고체 K₂CO₃ (5 mg)를 첨가하여 용액을 pH 8로 조정하였다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x

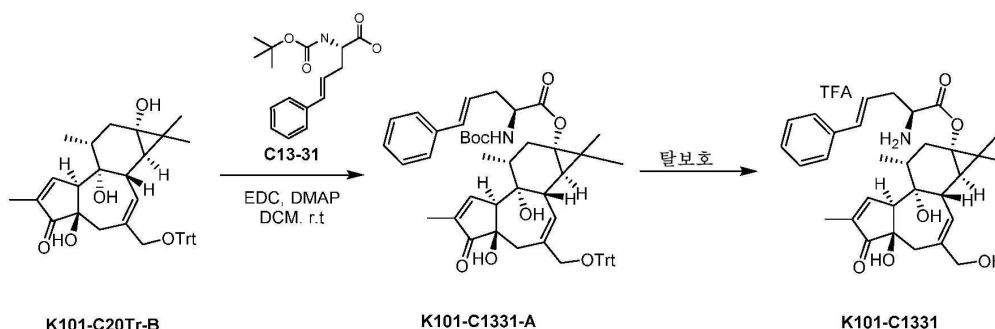
25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1330** (4.70 mg, 65.05% 수율, 99.0% 순도, TFA 염)을 동결 건조 후 백색 분말로 얻었다.

[1365] MS (m/z): 482.1 [M+Na]⁺

[1366] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.64-5.59 (m, 1H), 4.12 (dd, J=5.3, 7.8 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.25 (dd, J=6.8, 14.6 Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.61 (dd, J=10.4, 14.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.8-0.76 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.27-0.17 (m, 2H).

[1367] 실시예 28: **K101-C1331**의 합성 반응식.

[1368] 화합물 **K101-C1331**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1369]

[1370] 화합물 **K101-C1331-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol, 1.00 eq)의 용액에 (E,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-페닐-펜트-4-엔산 (C13-31) (29.59 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol, eq), HOBt (13.72 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 **K101-C1331-A**의 제2 제조물과 합하고 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭한 다음 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1331-A** (32.00 mg, 37.03 μmol, 62.49% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

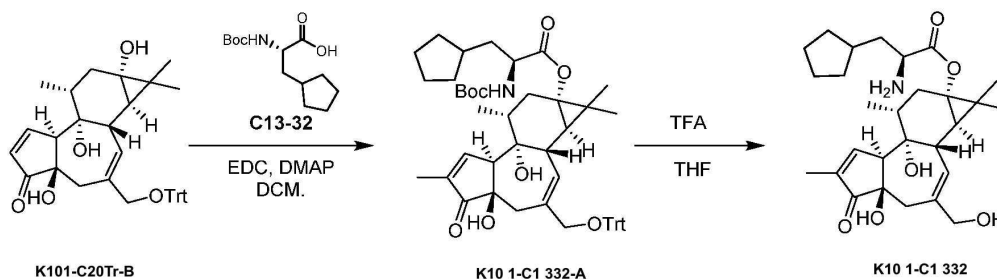
[1371] 화합물 **K101-C1331**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1331-A** (32.00 mg, 37.03 μmol, 1.00eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 uL, 182.37 eq) 및 Et₃SiH (8.61 mg, 74.06 μmol, 11.79 uL, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 27%-57%, 10분)로 정제하여 **K101-C1331** (10.00 mg, 15.73 μmol, 42.48% 수율, 100% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1372] LC-MS (m/z): 524.2 [M+Na]⁺

[1373] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.00-3.93 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84-1.29 (m, 16H), 1.19(s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.01 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 3H).

[1374] 실시예 29: **K101-C1332**의 합성 반응식.

[1375] 화합물 **K101-C1332**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1376]

[1377] 화합물 **K101-C1332-A**의 제조. DCM (5.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-사이클로펜틸-프로판산 (C13-32) (26.14 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol , 4.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 불완전한 것으로 나타났다. 추가의 EDC (10 mg)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. LC-MS는 **K101-C20Tr-B** 중 일부가 여전히 남아 있음을 보여주었다. 추가량의 EDC (11 mg)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)로 킨칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=7/2로 용리)로 정제하여 **K101-C1332-A** (23.00 mg, 27.71 μmol , 54.57% 수율)를 무색 고체로 얻었다.

[1378]

화합물 **K101-C1332**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1332-A** (23.00 mg, 27.71 μmol , 1.00 eq) 용액에 Et_3SiH (3.22 mg, 27.71 μmol , 4.41 μL , 1.00 eq) 및 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 243.71 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 DCM (2 mL)에 용해시킨 다음 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고 농축하여 황색 오일을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하였다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1332** (8.00 mg, 13.03 μmol , 47.03% 수율, 98% 순도, TFA 염)를 백색 고체로 얻었다.

[1379]

LC-MS (m/z): 510.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1380]

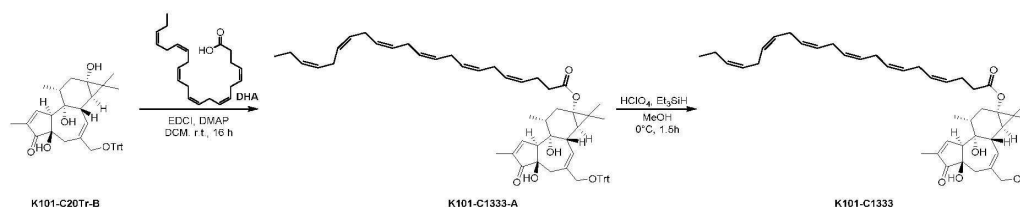
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.57 (s, 1H), 5.64 (d, J =4.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.60 - 2.36 (m, 2H), 2.26 (dd, J =6.9, 14.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, J =6.9, 13.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.83 (t, J =7.8 Hz, 1H), 1.77 (d, J =1.5 Hz, 4H), 1.74 - 1.54 (m, 5H), 1.35 - 1.14 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (d, J =6.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J =6.5 Hz, 3H)

[1381]

실시예 30: **K101-C1333**의 합성 반응식.

[1382]

화합물 **K101-C1333**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1383]

[1384]

화합물 **K101-C1333-A**의 제조: DCM (500.00 μL) 중 **K101-C20Tr-B** (22.00 mg, 37.24 μmol , 1.17 eq) 및 DHA (10.50 mg, 31.96 μmol , 1.00 eq)의 용액에 EDCI (36.77 mg, 191.79 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (23.43 mg, 191.79 μmol , 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LCMS는 원하는 MS 값을 보여주었다. 반응 혼합물을 ES5329-184의 반응 혼합물 (이 배치에 5 mg의 **K101-C20Tr-B**가

사용됨)과 합하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (PE/EtOAc=5/1)로 정제하여 **K101-C1333-A** (7.00 mg, 7.77 μ mol, 24.30% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[1385] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 6H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.60 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.42-5.27 (m, 12H), 3.51 (s, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 10H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 7H), 1.77 (dd, $J=1.1, 2.9$ Hz, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H).

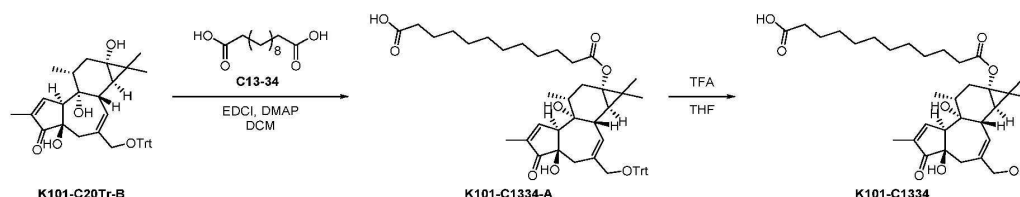
[1386] 화합물 **K101-C1333**의 제조: MeOH (200.00 μ L) 중 **K101-C1333-A** (6.00 mg, 6.66 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HClO_4 (9.96 mg, 99.17 μ mol, 6.00 μ L, 14.89 eq) 및 Et_3SiH (774.15 μ g, 6.66 μ mol, 1.06 μ L, 1.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. TLC (DCM/MeOH=20/1, SiO_2)는 출발 물질이 남아 있지 않은 것으로 나타났고 새로운 반점이 관찰됐다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1)로 정제하여 **K101-C1333** (3.65 mg, 79.85% 수율, 96.0% 순도)을 동결건조 후 백색 고체로 얻었다.

[1387] MS (m/z): 681.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1388] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.53 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.51-5.20 (m, 12H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 10H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 5H), 2.15-2.06 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.74 (dd, $J=1.3, 2.9$ Hz, 3H), 1.55 (dd, $J=10.7, 14.4$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 4H), 0.86 (d, $J=5.5$ Hz, 1H).

[1389] 실시예 31: K101-C1334의 합성 반응식.

[1390] 화합물 **K101-C1334**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1391]

[1392] 화합물 **K101-C1334-A**의 제조: DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (35.00 mg, 59.25 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-34** (136.45 mg, 592.47 μ mol, 10.00 eq)의 용액에 EDCI (34.07 mg, 177.74 μ mol, 3.00 eq) 및 DMAP (21.71 mg, 177.74 μ mol, 3.00 eq)를 첨가한 다음, 혼합물을 20°C에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응은 LCMS (ES6477-17-P1B)에 의해 완료된 것으로 감지됐다. 반응 용액을 H_2O (10 mL)로 희석하고, DCM: MeOH=10:1 (10 mL * 5)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 prep-TLC (SiO_2 , PE:EA=2:1)로 정제하여 **K101-C1334-A** (26.40 mg, 32.88 μ mol, 55.49% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1393] **K101-C1334-A** ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 6H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.38 (d, $J=18.8$ Hz, 3H), 2.28 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.25 (s, 16H), 1.20-1.16 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92-0.75 (m, 5H).

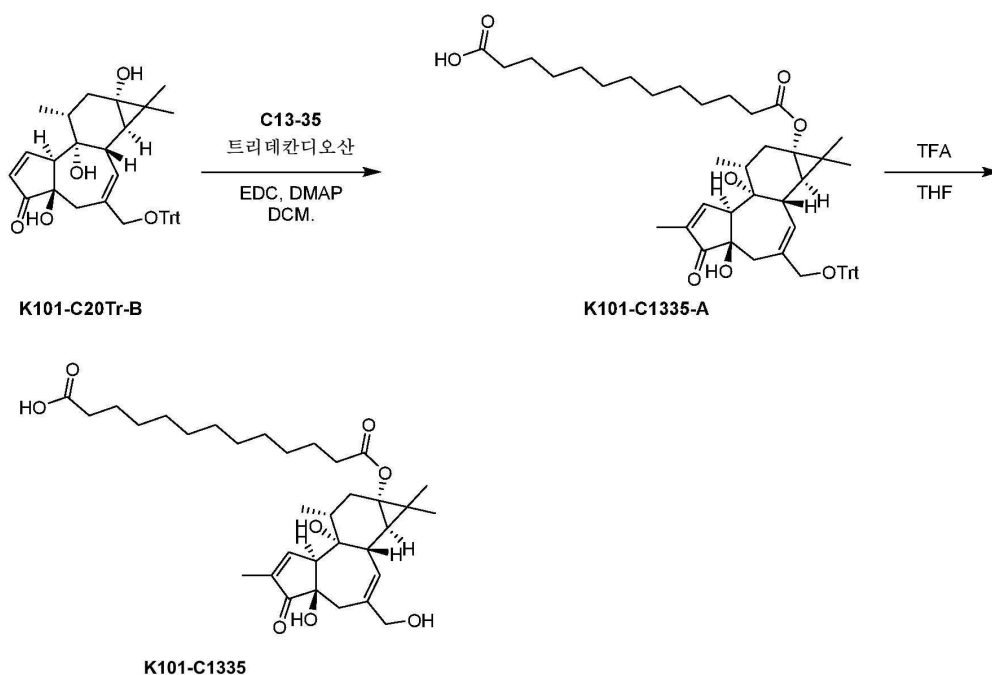
[1394] 화합물 **K101-C1334**의 제조: THF (3.00 mL) 중 **K101-C1334-A** (26.00 mg, 32.38 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 208.56 eq)를 첨가하였다. 그 다음 용액을 0°C에서 18시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응은 LCMS (ES6477-18-P1B)에 의해 완료된 것으로 감지됐다. 반응물을 상압 하에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물 (0.1%TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1334** (3.00 mg, 5.35 μ mol, 16.52% 수율, 97.28% 순도, 유리)를 백색 고체로 얻었다.

[1395] **K101-C1334**: LC-MS (m/z): 583.1 $[M+Na]^+$

[1396] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 3H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 12H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=5.5$ Hz, 1H).

[1397] 실시예 32: K101-C1335의 합성 반응식.

[1398] 화합물 **K101-C1335**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1399]

[1400] 화합물 **K101-C1335-A**의 제조: DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 트리데칸디오산 (62.04 mg, 253.90 μ mol, 5.00 eq), DMAP (37.22 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq) 및 EDCI (58.41 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL * 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1335-A** (24.00 mg, 29.37 μ mol, 57.84% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1401] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65-7.55 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.32 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 5.65-5.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.59 - 2.22 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 4H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 14H), 1.19 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H).

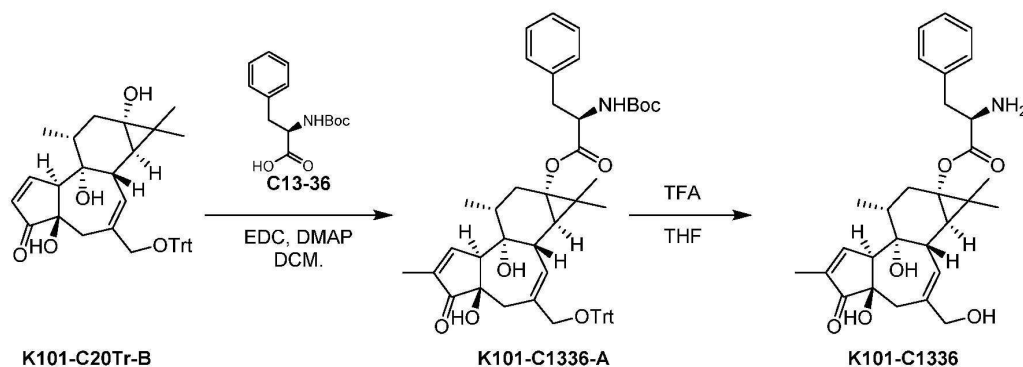
[1402] 화합물 **K101-C1335**의 제조: THF (10.00 mL) 중 **K101-C1335-A** (24.00 mg, 29.37 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 229.94 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 **K101-C1335-A**가 남아 있는 것으로 나타났고, 이어서 TFA (0.1 mL)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B%: 70%-70%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1335** (5.40 mg, 9.15 μ mol, 31.16% 수율, 97.4% 순도, 나무)를 백색 고체로 얻었다.

[1403] LC-MS (m/z): 597.3 $[M+Na]^+$

[1404] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.60-7.50 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 4H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.48 (m, 5H), 1.45-1.35 (m, 14H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)

[1405] 실시예 33: **K101-C1336**의 합성 반응식.

[1406] 화합물 **K101-C1336**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1407]

[1408] 화합물 **K101-C1336-A**의 제조. DCM (5.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-페닐-프로판산 (C13-36) (26.95 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq), DMAP (30.00 mg, 245.78 μmol , 4.84 eq) 및 EDC (19.96 mg, 104.10 μmol , 2.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 19시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1336-A** (16.00 mg, 19.09 μmol , 37.60% 수율)를 무색 고체로 얻었다.

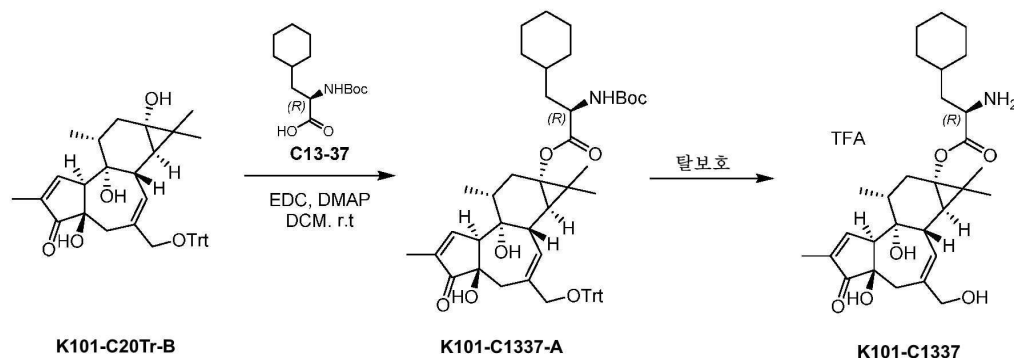
[1409] 화합물 **K101-C1336**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C1336-A** 16.00 mg, 19.09 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 353.76 eq) 및 Et_3SiH (2.22 mg, 19.09 μmol , 3.04 μL , 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고 생성물을 prep-HPLC 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 15%-45%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1336** (6.00 mg, 9.84 μmol , 51.55% 수율, 100% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1410] LC-MS (m/z): 518.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1411] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 4.37 (dd, $J=5.9, 8.2$ Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.61 - 2.35 (m, 2H), 2.23 (dd, $J=7.0, 15.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.78 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.64 (dd, $J=10.4, 14.7$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J=7.8$ Hz, 6H), 1.01 - 0.90 (m, 4H)

[1412] 실시예 34: **K101-C1337**의 합성 반응식.

[1413] 화합물 **K101-C1337**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1414]

[1415] 화합물 **K101-C1337-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-사이클로헥실-프로판산 (C13-37) (27.56 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq), HOBT (13.72 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 **K101-C1337-A**의 제2 제조물과 합하고, 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭한 다음, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SCF로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1337-A** (18.00 mg, 21.32 μ mol, 41.99% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1416]

화합물 **K101-C1337**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1337-A** (18.00 mg, 21.32 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 316.75 eq) 및 Et₃SiH (7.44 mg, 63.96 μ mol, 10.19 μ L, 3.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1337** (5.20 mg, 10.37 μ mol, 48.62% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로 얻었다.

[1417]

LC-MS (m/z): 524.3 [M+Na]⁺

[1418]

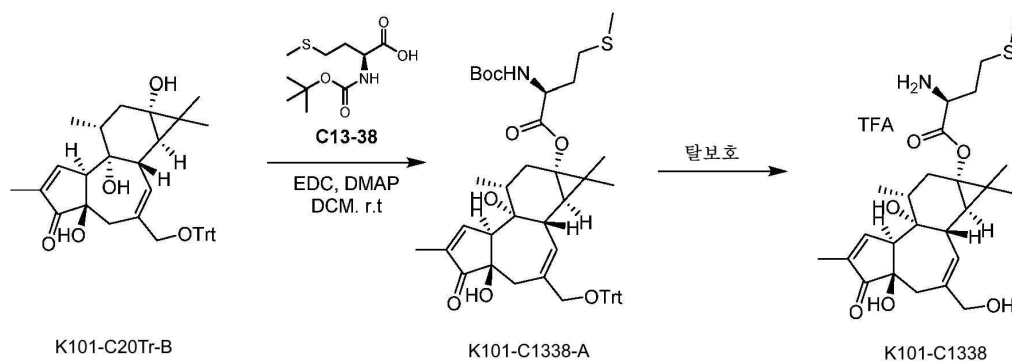
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 12H), 1.33-1.31 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01-0.95 (m, 6H).

[1419]

실시예 35: **K101-C1338**의 합성 반응식.

[1420]

화합물 **K101-C1338**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1421]

[1422] 화합물 **K101-C1338-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸설파닐-부탄산 (C13-38) (25.32 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq), HOBT (13.72 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC

(PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 **K101-C1338-A**의 제2 제조물과 합하고, 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1338-A** (36.00 mg, 43.79 μ mol, 64.84% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

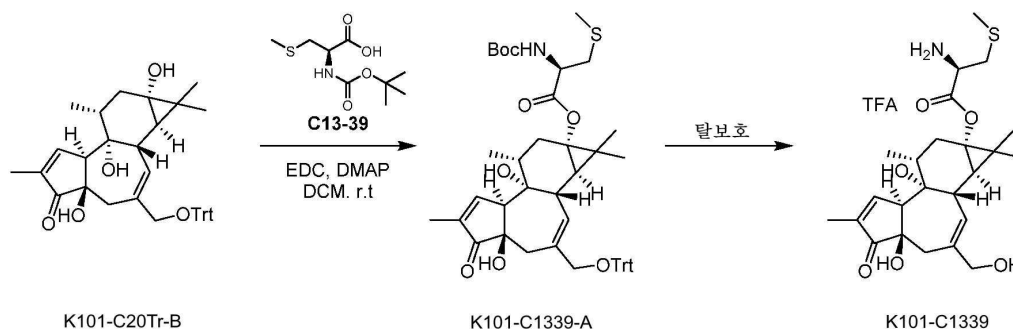
[1423] 화합물 **K101-C1338**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1338-A** (36.00 mg, 43.79 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL, 308.44 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 **K101-C1338** (13.20 mg, 20.95 μ mol, 47.83% 수율, 94.2% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1424] LC-MS (m/z): 502.1 [M+Na]⁺

[1425] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96-0.94 (m, 4H).

[1426] 실시예 36: **K101-C1339**의 합성 반응식.

[1427] 화합물 **K101-C1339**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1428]

[1429] 화합물 **K101-C1339-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸설파닐-프로판산 (C13-39) (23.90 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq), HOBT (13.72 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 제2 제조물과 합하고, 이를 H₂O (10 mL)로 켄칭한 다음 DCM (15 mL)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1339-A** (35.00 mg, 43.32 μ mol, 85.30% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

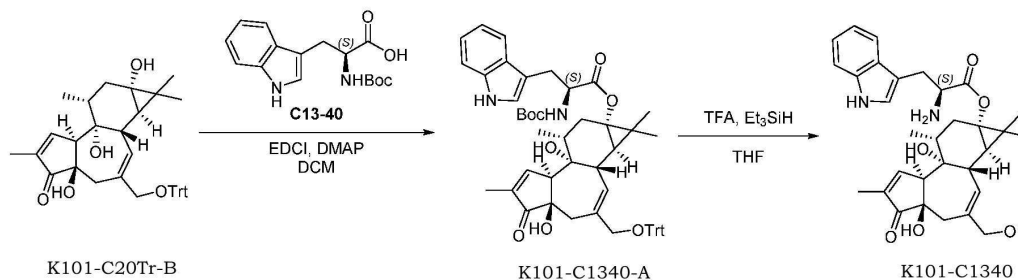
[1430] 화합물 **K101-C1339**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1339-A** (35.00 mg, 43.32 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (4.94 mg, 43.32 μ mol, 3.21 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 18%-48%, 10분)로 정제하여 **K101-C1339** (4.40 mg, 7.11 μ mol, 16.41% 수율, 93.63% 순도, TFA 염)를 백색 고체로 얻었다.

[1431] LC-MS (m/z): 488.1 [M+Na]⁺

[1432] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.23 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05-1.03 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H).

[1433] 실시예 37: **K101-C1340**의 합성 반응식.

[1434] 화합물 **K101-C1340**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1435]

[1436] 화합물 **K101-C1340-A**의 제조. DCM (3.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-40**의 용액에 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂) 및 LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 제2 제조물과 합하고 H₂O (5 mL x 2)로 희석한 후 DCM (10 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1340-A** (20.30 mg, 23.15 μ mol, 39.29% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1437]

화합물 **K101-C1340**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1343-A** (20.00 mg, 22.80 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 296.19 eq)에 이어 Et₃SiH (2.65 mg, 22.80 μ mol, 3.63 μ L, 1.00 eq)를 차례로 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하여 담황색 용액을 얻었다. 반응은 LC-MS에 의해 완료된 것으로 감지됐다. 반응물을 감압 하에 농축하여 황색 고체를 수득하고, 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN], B%: 55%-95%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1340** (3.80 mg, 7.11 μ mol, 31.17% 수율, 96.78% 순도, TFA 염)을 담황색 고체로 얻었다.

[1438]

LC-MS (m/z): 557.1 [M+Na]⁺

[1439]

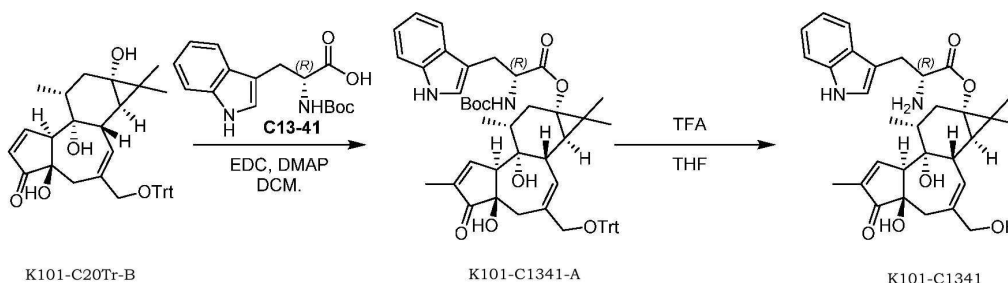
¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H), 0.83 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 0.78-0.74 (m, 1H).

[1440]

실시예 38: **K101-C1341**의 합성 반응식.

[1441]

화합물 **K101-C1341**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1442]

[1443] 화합물 **K101-C1341-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 (2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (03-41) (154.55 mg, 507.83 μ mol, 10.00 eq), EDC (19.47 mg, 101.57 μ mol, 2.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.70 μ mol, 6.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여

황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1341-A** (35.00 mg, 39.91 μ mol, 67.35% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

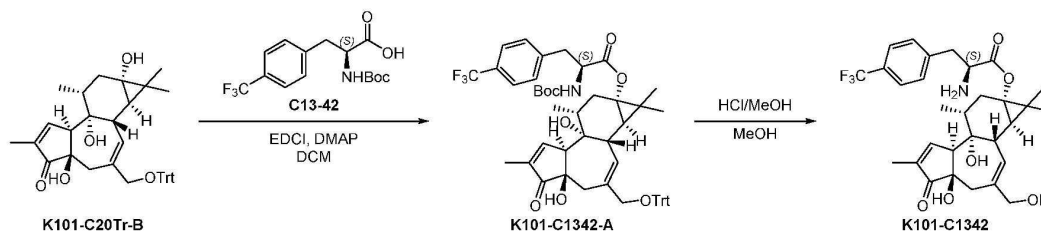
[1444] 화합물 **K101-C1341**의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1341-A** (35.00 mg, 39.91 μ mol, 1.00 eq) 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 169.21 eq) 및 Et₃SiH (4.64 mg, 39.91 μ mol, 6.36 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 농축하고 생성된 황색 오일을 DCM (2 mL)에 용해시킨 다음 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 농축하고 DCM (2 mL)으로 용해시킨 다음 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻은 다음, 이를 MeOH (4 mL)에 용해시키고 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 액체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (칼럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1341** (4.00 mg, 5.59 μ mol, 14.01% 수율, 90.7% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1445] LC-MS (m/z): 557.1 [M+Na]⁺

[1446] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.61 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.33 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.17 (dd, *J*=6.8, 14.6 Hz, 1H), 2.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.77 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.63 (dd, *J*=10.5, 14.8 Hz, 1H), 1.40-1.25(m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.69 (d, *J*=5.8 Hz, 1H)

[1447] 실시예 39: **K101-C1342**의 합성 반응식.

[1448] 화합물 **K101-C1342**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1449]

[1450] 화합물 **K101-C1342-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-42** (25.39 mg, 76.17 μ mol, 1.50 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq) 및 DMAP (18.61 mg, 152.35 μ mol, 3.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 수득하였다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 제2 제조물과 합하고 H₂O (10 mL)로 희석한 다음 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1342-A** (50.30 mg, 55.52 μ mol, 93.44% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1451] 화합물 **K101-C1342**의 제조. MeOH (500.00 μ L) 중 **K101-C1342-A** (50.00 mg, 55.19 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 500.00 μ L, 36.24 eq)를 첨가했다. 반응물을 20℃에서 3.5시간 동안 교반하여 담황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 거의 완료된 것으로 나타났다. 용액을 포화 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 조정한 다음 DCM (2 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 **K101-C1342** (10.70 mg, 18.99 μ mol, 34.40% 수율, 98.84% 순도, TFA 염)를 백색 고체로 얻었다.

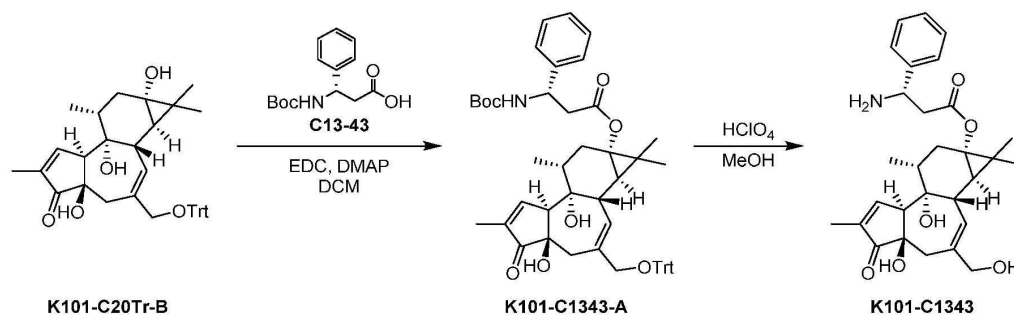
[1452] LC-MS (m/z): 586.1 [M+Na]⁺

[1453] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 5.62-5.57 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.47-4.40 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.57-

2.47 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=7.2, 14.7$ Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

[1454] 실시예 40: **K101-C1343**의 합성 반응식.

[1455] 화합물 **K101-C1343**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1456]

[1457] 화합물 **K101-C1343-A**의 제조. **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-43**의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq)를 첨가했다. 반응 용액을 25 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=1/1, S102)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 DCM (2 mL)으로 희석하고, 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 생성물을 여과하고 감압하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로서 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, S102)로 정제하여 **K101-C1343-A** (33.30 mg, 78.25% 수율)를 무색 검으로 얻었다.

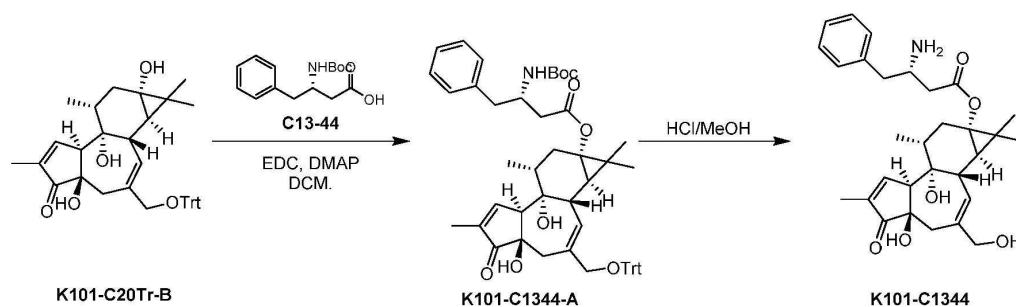
[1458] 화합물 **K101-C1343**의 제조. MeOH (1.00 mL) 중 **K101-C1343-A** (25.00 mg, 29.83 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 1 mL)를 첨가하고, 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 2.5시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 거의 완료된 것으로 나타났으므로 반응 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 화합물의 제2 제조물과 합한 다음, 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO_3 를 사용하여 pH 8로 조정하였다. 용액을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.05% HCl)-B: ACN]; B%: 15%-45%, 10분)로 정제하여 **K101-C1343** (7.60 mg, 47.02% 수율, 98.2% 순도, HCl 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1459] LC-MS (m/z): 518.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1460] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 5H), 5.57 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 3H), 3.01 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.38 (dd, $J=10.1, 14.3$ Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 4H).

[1461] 실시예 41: **K101-C1344**의 합성 반응식.

[1462] 화합물 **K101-C1344**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1463]

[1464] 화합물 **K101-C1344-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (35.00 mg, 59.25 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-44** (41.37 mg, 148.12 μ mol, 2.50 eq)의 용액에 EDC (68.15 mg, 355.48 μ mol, 6.00 eq) 및 DMAP (21.71 mg, 177.74 μ mol, 3.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 18시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS에

의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하였다. 용액을 감압하에 농축하고 prep-TLC (SiO₂, PE:EA=3:1)로 정제하였다. 감압 농축하여 **K101-C1344-A** (43.60 mg, 51.17 μ mol, 86.36% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

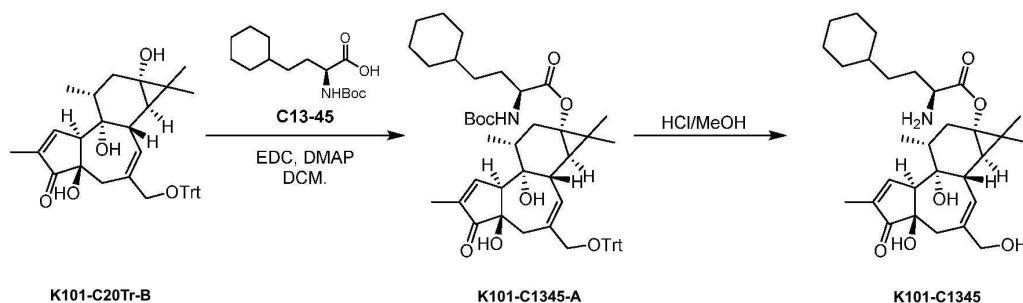
[1465] 화합물 **K101-C1344**의 제조. MeOH (500.00 μ L) 중 **K101-C1344-A** (35.00 mg, 41.08 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 583.29 μ L, 56.80 eq)를 첨가했다. 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (10 mL)로 희석하고 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (칼럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1344** (5.00 mg, 8.02 μ mol, 19.52% 수율, TFA 염)를 백색 고체로 얻었다.

[1466] LC-MS (m/z): 532.3 [M+Na]⁺

[1467] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27(m, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.84-0.83 (m, 1H).

[1468] 실시예 42: **K101-C1345**의 합성 반응식.

[1469] 화합물 **K101-C1345**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1470]

[1471] 화합물 **K101-C1345-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq) 및 **C13-45** (36.23 mg, 126.96 μ mol, 2.50 eq)의 용액에 EDC (48.68 mg, 253.91 μ mol, 5.00 eq) 및 DMAP (18.61 mg, 152.35 μ mol, 3.00 eq)를 첨가했다. 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (10 mL)로 희석하고 DCM (8 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 담황색 용액을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (SiO₂, PE:EA=3:1)로 정제하여 **K101-C1345-A** (26.30 mg, 30.65 μ mol, 60.36% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1472] 화합물 **K101-C1345**의 제조. MeOH (500.00 μ L) 중 **K101-C1345-A** (25.00 mg, 29.13 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 7.28 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (10 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 수용액으로 중화한 다음, DCM (8 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC (칼럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)에 의해 정제하고, 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1345** (4.30 mg, 8.34 μ mol, 28.63% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

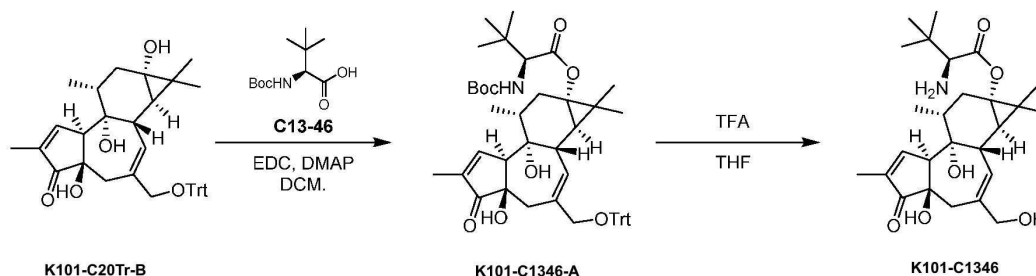
[1473] LC-MS (m/z): 538.3 [M+Na]⁺

[1474] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.76-1.57 (m, 9H), 1.30-1.25 (m, 7H),

1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99–0.93 (m, 5H).

실시예 43: K101-C1346의 합성 반응식.

화합물 K101-C1346의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



화합물 K101-C1346-A의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 *eq*)의 용액에 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부탄산 (C13-46) (70.47 mg, 304.68 μmol , 6.00 *eq*) DMAP (43.43 mg, 355.46 μmol , 7.00 *eq*) 및 EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 *eq*) 을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1346-A** (28.00 mg, 34.83 μmol , 68.58% 수율)를 무색 고체로 얻었다.

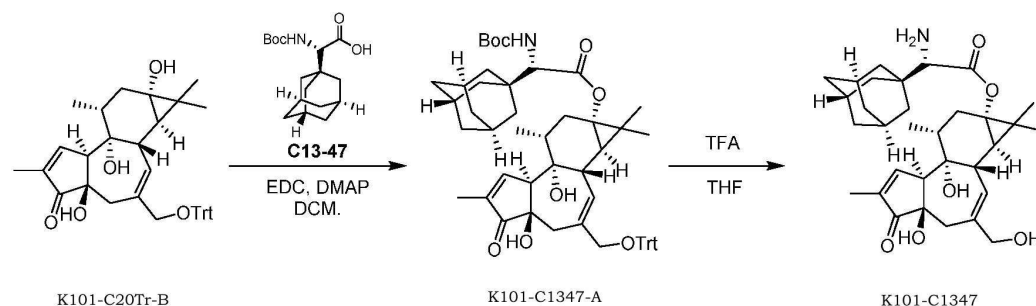
화합물 K101-C1346의 제조. MeOH (500.00 uL) 중 **K101-C1346-A** (28.00 mg, 34.83 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 8.71 uL, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 19시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH 6으로 조정하고, 생성된 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B %: 20%-50%, 10분)로 정제하였다. 유기층을 동결건조하여 **K101-C1346** (7.80 mg, 13.55 μ mol, 38.91% 수율, 100% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

LC-MS (m/z): 584.2 [M+Na]⁺

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.60-7.54 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60 - 2.38 (m, 2H), 2.26 (dd, *J*=7.0, 14.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.77 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 1.60 (dd, *J*=10.8, 14.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 0.95 (d, *J*=6.3 Hz, 3H).

실시예 44: K101-C1347의 합성 반응식.

화합물 K101-C1347의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



화합물 **K101-C1347-A**의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq)의 용액에 (2S)-2-(1-아다만틸)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)아세트산 (C13-47) (94.27 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq), EDC (58.41 mg, 304.68 μmol , 6.00 eq) 및 DMAP (43.43 mg, 355.46 μmol , 7.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응

혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1347-A** (13.00 mg, 14.74 μ mol, 24.80% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

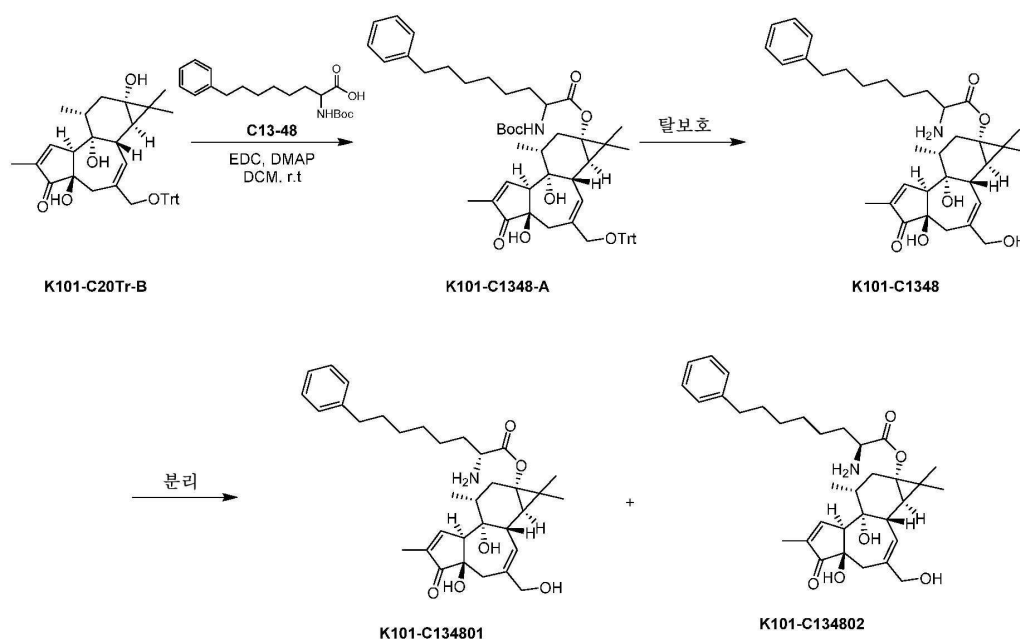
[1486] **화합물 K101-C1347의 제조.** THF (1.00 mL) 중 **K101-C1347-A** (13.00 mg, 14.74 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (500.55 mg, 4.39 mmol, 325.03 μ L, 297.89 eq) 및 Et₃SiH (1.71 mg, 14.74 μ mol, 2.35 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 농축하고, DCM (2 mL)으로 용해시킨 다음, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻었고, 이를 MeOH (2 mL)로 용해하고 20℃에서 14시간 동안 교반하여 버퍼 액체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μ m; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 25%-55%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1347** (6.50 mg, 9.94 μ mol, 67.44% 수율, 100% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1487] LC-MS (m/z): 562.3 [M+Na]⁺

[1488] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.62-7.55 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.62 - 2.38 (m, 2H), 2.27 (dd, *J*=6.9, 14.7 Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.91 - 1.53 (m, 16H), 1.27 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)

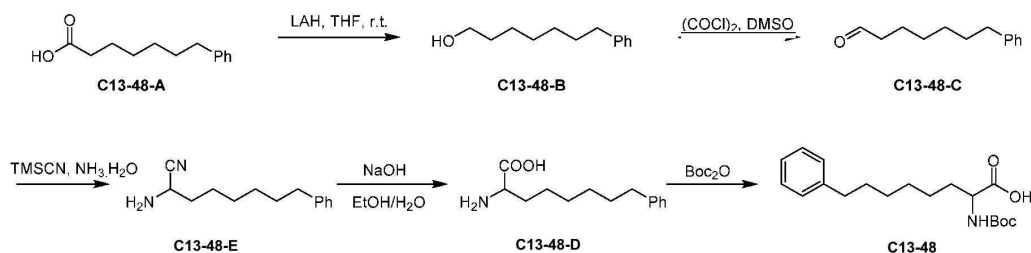
[1489] 실시예 45: **K101-C1348**의 합성 반응식.

[1490] 화합물 **K101-C1348**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1491]

C13-48의 제조:



[1492]

[1493] **화합물 C13-48-B의 제조.** LiAlH₄ (413.84 mg, 10.91 mmol, 1.50 eq)를 0℃에서 THF (10.00 mL)에 현탁시킨 다

음, THF (10.00 mL) 중 **C13-48-A** (1.50 g, 7.27 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 4 시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. H₂O (0.5 mL)로 켄칭한 후, 수성 NaOH (0.5 mL, 15%) 및 H₂O (1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 농축하여 7-페닐헵탄-1-올 (1.30 g, 6.76 mmol, 92.99% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[1494] 화합물 C13-48-C의 제조. DCM (20.00 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (1.72 g, 13.52 mmol, 1.18 mL, 2.00 eq)의 용액에 -78℃에서 DMSO (2.64 g, 33.80 mmol, 2.64 mL, 5.00 eq)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM (10.00 mL) 중 화합물 **C13-48-B** (1.30 g, 6.76 mmol, 1.00 eq)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, Et₃N (3.42 g, 33.80 mmol, 4.68 mL, 5.00 eq)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 켄칭하고 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=100%PE 내지 5/1로 용리)로 정제하여 **C13-48-C** (1.10 g, 5.78 mmol, 85.52% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1495] 화합물 C13-48-E의 제조. EtOH (10.00 mL) 중 **C13-48-C** (1.05 g, 5.52 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리메틸실릴 시아나이드 (TMSCN) (547.46 mg, 5.52 mmol, 692.99 μ L, 1.00 eq) 및 NH₃·H₂O (851.01 mg, 6.07 mmol, 935.18 μ L, 25% 순도, 1.10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 7시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 켄칭하고 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄에서 건조하고 농축하여 **C13-48-E** (1.10 g, 조질)를 황색 오일로 수득하였다.

[1496] 화합물 C13-48-D의 제조. EtOH (5.00 mL) 중 **C13-48-E** (1.10 g, 5.09 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaOH (610.21 mg, 15.26 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, H₂O (1.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다.

[1497] 화합물 C13-48의 제조. Boc 무수물 (Boc₂O) (2.23 g, 10.20 mmol, 2.34 mL, 2.00 eq)을 **C13-48-E**의 제조물에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (100% EtOAc로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 제2 제조물과 합하고 합한 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석한 다음 PE (20 mL x 3)로 추출했다. 수층을 HCl (IN)을 사용하여 pH 5로 조정하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=1/1 내지 100% EtOAc로 용리)로 정제하여 **C13-48** (700.00 mg, 2.09 mmol, 40.92% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[1498] 화합물 K101-C1348-A의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 **C13-48** (34.07 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq), DMAP (24.82 mg, 203.12 μ mol, 4.00 eq), HOBt (13.72 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.56 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 제2 제조물과 합하고, 합한 혼합물을 포화 NaHCO₃ (10 mL)로 켄칭한 후 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1348-A** (18.00 mg, 19.82 μ mol, 39.03% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1499] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 5H), 7.31-7.29 (m, 7H), 7.24-7.18 (m, 8H), 5.59-5.58 (m, 1H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.25-1.19 (m, 12H), 1.08 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 4H).

[1500] K101-C134801 및 K101-C1348021의 혼합물로서 화합물 K101-C1348의 제조. THF (2.00 mL) 중 **K101-C1348-A** (48.00 mg, 52.85 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (6.03 mg, 52.85 μ mol, 3.91 μ L, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축시키고 생성된 생성물을 MeOH (30 mL)에 용해시켰다. 반응

혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 후, K101-C1348의 생성물을 prep-TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여, 각각 흰색 고체로서 **K101-C134801** (11.10 mg, 19.62 μ mol, 37.12% 수율, 100% 순도) 및 **K101-C134802** (10.30 mg, 17.73 mol, 33.55% 수율, 97.4% 순도)의 입체이성질체 혼합물로서 K101-C1348을 얻었다.

[1501] **K101-C134801**: LC-MS (m/z): 588.2 [M+Na]⁺

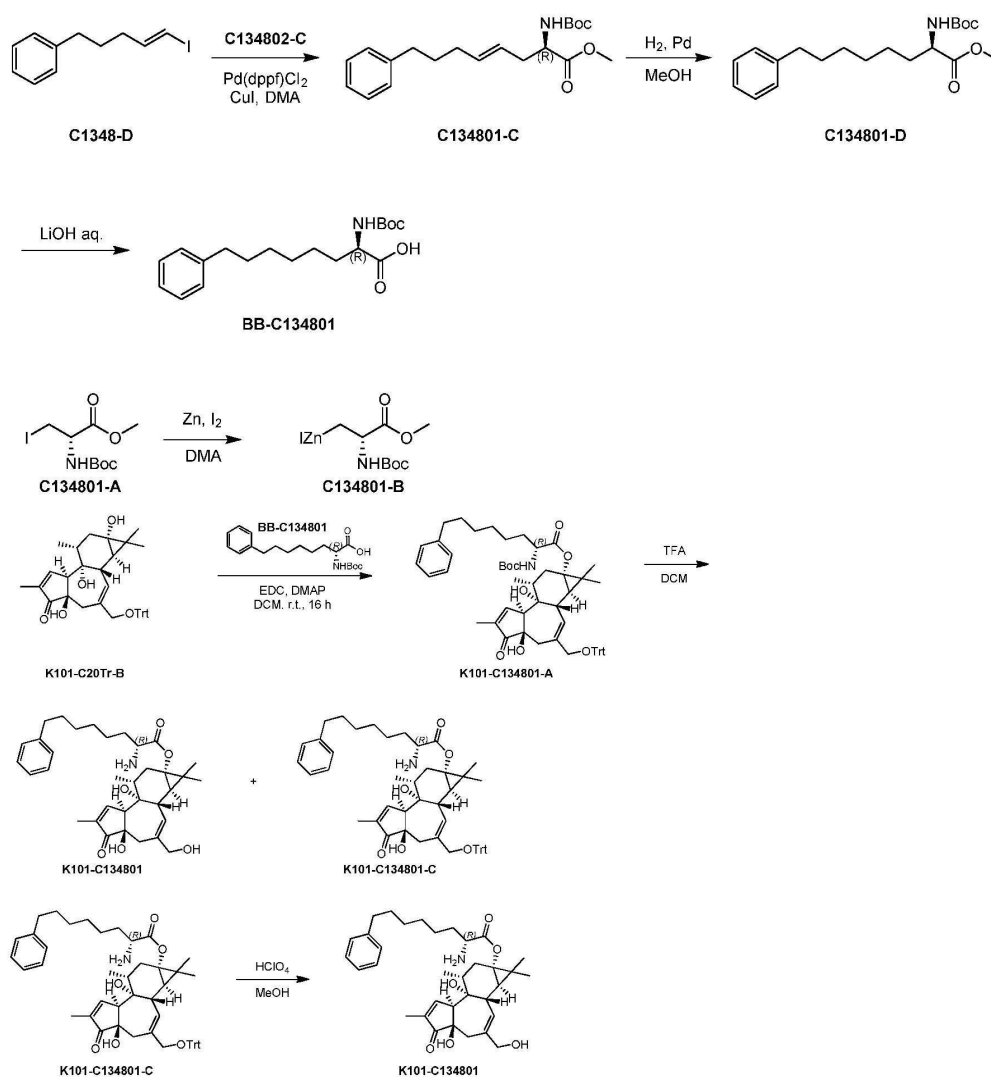
[1502] **K101-C134801**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s,3H), 1.10 (s,3H), 0.95-0.85 (m, 4H).

[1503] **K101-C134802**: LC-MS (m/z): 588.3 [M+Na]⁺

[1504] **K101-C134802**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.05-3.0 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.15-2.15 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H).

[1505] 실시예 45A: **K101-C134801**의 합성 반응식

[1506] 화합물 **K101-C134801**의 합성 반응식이 하기에 예시된다.



[1507]

[1508] 화합물 **C134801-C**의 제조. DMA (2 mL) 중 **C1348-D** (2 g, 7.35 mmol, 1 eq)의 용액에 CuI (139.97 mg, 734.96

μmol , 0.1 eq) 및 **C134801-B** (4.06 g, 10.29 mmol, 1.4 eq) 및 Pd(dppf)Cl_2 (537.77 mg, 734.96 μmol , 0.1 eq)를 N_2 하에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90°C 에서 5시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=3/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 켄칭하고 MBTE (40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 (PE/EtOAc=100% PE에서 20%로 용리)으로 정제하여 **C134801-C** (750 mg, 2.16 mmol, 29.37% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1509] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1510] 화합물 C134801-D의 제조. MeOH (15 mL) 중 **C134801-C** (0.75 g, 2.16 mmol, 1 eq)의 용액에 N_2 하에서 Pd/C (500 mg, 2.16 mmol, 50% 순도, 1 eq)를 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 (15psi) 하에 20°C 에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 농축하여 **C134801-D** (750 mg, 2.15 mmol, 99.42% 수율)를 흑색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1511] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 6H).

[1512] 화합물 BB-C134801의 제조. THF (5 mL) / H_2O (1 mL) 중 **C134801-D** (750 mg, 2.15 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH. H_2O (90.06 mg, 2.15 mmol, 1 eq)를 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 HCl (1N)을 사용하여 pH=4로 산성화하고 MBTE (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 **BB-C134801** (700 mg, 2.09 mmol, 97.24% 수율)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

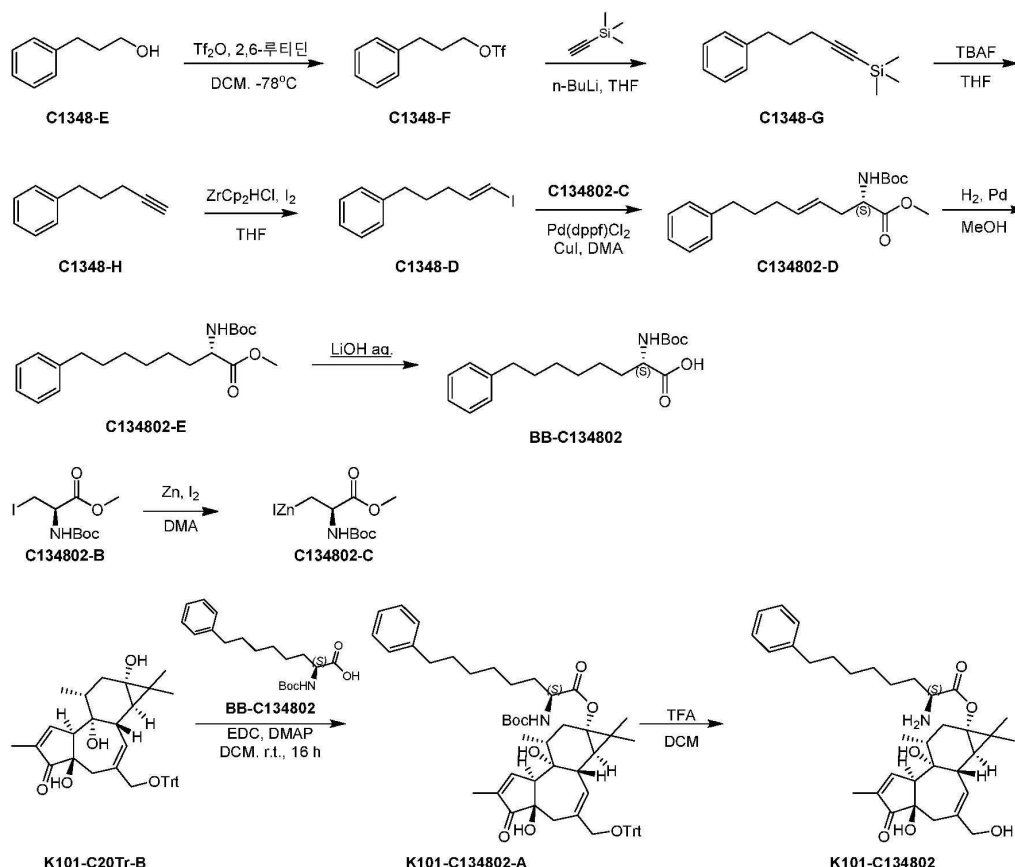
[1513] 화합물 C134801-B의 제조. 아연 (6 g)을 10분 동안 교반하면서 1N HCl 수용액 (30 mL)으로 처리하였다. 그런 다음 이를 여과하고 물 (30 mL), EtOH (30 mL) 및 톨루엔 (30 mL)으로 차례로 세척하고 진공에서 건조하여 다음 단계를 위한 아연 분말을 수득했다. DMA (10 mL) 중 활성화된 Zn (2.62 g, 40.11 mmol, 4 eq) 및 I_2 (127.24 mg, 501.32 μmol , 100.98 μL , 0.05 eq)의 혼합물을 20°C 에서 5분 동안 교반했다. 이어서, DMA (10 mL) 중 **C134801-A** (3.3 g, 10.03 mmol, 1 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20°C 에서 25분 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물 (약 0.5015 mmol/mL)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1514] 화합물 K101-C134801-A의 제조. DCM (3 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (200 mg, 338.55 μmol , 1 eq) 용액에 **BB-C134801** (193.06 mg, 575.54 μmol , 1.7 eq), DMAP (165.44 mg, 1.35 mmol 4 eq), HOBt (50.32 mg, 372.41 μmol , 1.1 eq) 및 EDCI (110.33 mg, 575.54 μmol , 1.7 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C 에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 원하는 질량이 발견되었으며 **K101-C20Tr-B**가 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20°C 에서 다시 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 질량이 발견되었으며 **K101-C20Tr-B**가 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20°C 에서 12시간 동안 교반하여 다시 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고 MBTE (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% PE에서 40%로 용리)으로 정제하여 **K101-C134801-A** (210 mg, 231.23 μmol , 68.30% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1515] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 7H), 7.26-7.17 (m, 7H), 5.60-5.59 (m, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.61-2.43 (m, 5H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.28 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.88-0.78 (m, 4H).

- [1516] 화합물 K101-C1 34801 및 K101-C134801-C의 제조. DCM (5 mL) 중 **K101-C134801-A** (610.00 mg, 671.68 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (2.76 g, 24.23 mmol, 1.79 mL, 36.08 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하여 농축시켰다. 농축으로부터의 잔류물을 MeOH (50 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 최종 생성물인 **K101-C134801** (158 mg, 255.88 μmol , 38.10% 수율, 91.62% 순도)을 백색 고체로, 중간체인 **K101-C134801-C** (130 mg, 160.88 μmol , 23.95% 수율)를 황색 고체로 얻었다.
- [1517] K101-C134801: LC-MS (m/z): 588.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- [1518] K101-C134801: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s,3H), 1.10 (s,3H), 0.95-0.85 (m, 4H).
- [1519] K101-C134801-C: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 6H), 7.24-7.22 (m, 7H), 7.18-7.10 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.26 (brs, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.36-3.34(m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.54-2.36 (m, 4H), 1.99-1.97 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H), 1.13 (s,3H), 1.01 (s,3H), 0.81-0.71 (m, 4H).
- [1520] 화합물 K101-C1 34801의 제조. MeOH (5 mL) 중 **K101-C134801-C** (130 mg, 160.88 μmol , 1 eq) 용액에 0℃에서 HClO_4 (32.32 mg, 321.76 μmol , 19.47 μL , 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (EtOAc=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (10 mL)로 켄칭하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (EtOAc=10/1로 용리)로 정제하여 **K101-C134801** (20.5 mg, 30.07 μmol , 18.69% 수율, 82.99% 순도)을 백색 고체로 얻었다.
- [1521] LC-MS (m/z): 588.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- [1522] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.807-1.55 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 6H), 1.20 (s,3H), 1.10 (s,3H), 0.95-0.85 (m, 4H).
- [1523] 실시예 45B: **K101-C134802**의 합성 반응식

[1524] 화합물 **K101-C134802**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1525]

[1526] 화합물 **C1348-F**의 제조. DCM (200 mL) 중 **C1348-E** (20 g, 146.85 mmol, 20.00 mL, 1 eq)의 용액에 2,4-루티딘 (25.18 g, 234.96 mmol, 27.16 mL, 1.6 eq)을 -78°C 에서 첨가했다. 이어서, 트리플산 무수물 (Tf_2O) (45.58 g, 161.54 mmol, 26.65 mL, 1.1 eq)을 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=3/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 PE (40 mL)로 희석하였다. 혼합물을 실리카 겔에 붓고 PE/EtOAc (4L, 4/1)로 세척하여 **C1348-F** (30.5 g, 113.70 mmol, 77.42% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1527]

화합물 **C1348-G**의 제조. THF (200 mL) 중 에틸닐(트리메틸)실란 (15.25 g, 155.30 mmol, 21.51 mL, 1.49 eq)의 용액에 -78°C 에서 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 51.67 mL, 1.24 eq)를 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 0°C 로 가온하였다. 그 다음, **C1348-F** (28 g, 104.38 mmol, 1 eq)를 -78°C 에서 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C 로 가온하여 황색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (200 mL)로 켄칭하고 MBTE (150 mLx 2)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 오일로서 **C1348-G** (25 g, 조질)를 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1528]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 0.23-0.09 (m, 9H).

[1529]

화합물 **C1348-H**의 제조. THF (50 mL) 중 **C1348-G** (25 g, 115.53 mmol, 1 eq)의 용액에 테트라- n -부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF) (1 M, 150.19 mL, 1.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (300 mL)로 켄칭하고 EtOAc (150 x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% PE 내지 5%로 용리)으로 정제하여 **C1348-H** (9.5 g, 65.88 mmol, 57.02% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1530]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.13 (m, 5H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.80-

1.67 (m, 2H).

[1531] 화합물 C1348-D의 제조. THF (50 mL) 중 **C1348-H** (3 g, 20.80 mmol, 1 eq)의 용액에 $ZrCp_2HCl$ (8.88 g, 33.28 mmol, 1.6 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 I_2 (6.34 g, 24.96 mmol, 5.03 mL, 1.2 eq)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여 갈색 현탁액을 얻었다. TLC (PE=100%로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 HCl (0.1N, 200 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 컬럼 실리카 (PE=100%로 용리)로 정제하여 **C1348-D** (3.8 g, 13.96 mmol, 67.13% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1532] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-7.21 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.02-5.99 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 2H).

[1533] 화합물 C134802-D의 제조. DMA (10 mL) 중 **C134802-C** (4.35 g, 11.02 mmol, 1.5 eq) 용액에 CuI (139.97 mg, 734.96 μ mol, 0.1 eq) 및 **C1348-D** (2 g, 7.35 mmol, 1 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (537.77 mg, 734.96 μ mol, 0.1 eq)를 N_2 하에서 첨가했다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=4/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (200 mL)로 켄칭하고 MBTE (100 mLx 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 (PE/EtOAc=100% PE에서 10%로 용리)으로 정제하여 **C134802-D** (1 g, 2.88 mmol, 39.16% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1534] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.58-5.1 (m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1535] 화합물 C134802-E의 제조. MeOH (20 mL) 중 **C134802-D** (1 g, 2.88 mmol, 1 eq)의 용액에 N_2 하에 Pd/C (200 mg, 2.88 mmol, 50% 순도, 1 eq)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H_2 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 (15psi) 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 수득하였다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=4/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고 MeOH (60 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하여 **C134802-E** (800 mg, 2.29 mmol, 79.54% 수율)를 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1536] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-6.98 (m, 5H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 4H).

[1537] 화합물 BB-C134802의 제조. THF (10 mL) / H_2O (1.4 mL) 중 **C134802-E** (700 mg, 2.00 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH. H_2O (84.06 mg, 2.00 mmol, 1 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (EtOAc=100%로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 MBTE (20 mL)로 추출하였다. 수층을 HCl (0.5N)을 사용하여 pH=3으로 산성화하고 EtOAc(30 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 **BB-C134802** (560 mg, 1.61 mmol, 80.54% 수율, 96.63% 순도, 98.7% ee%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1538] 1H NMR (400MHz, CDCT): δ 7.28-7.16 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 6H).

[1539] 화합물 K101-C134802-A의 제조. DCM (5 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (200 mg, 338.55 μ mol, 1.00 eq) 용액에 **BB-C134802** (136.28 mg, 406.27 μ mol, 1.2 mg, 1.2 eq), DMAP (165.45 mg, 1.35 mmol 4.00 eq), HOBt (48.03 mg, 355.48 μ mol, 1.05 eq) 및 EDCI (77.88 mg, 406.27 μ mol, 1.2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 원하는 질량이 발견되었고 **K101-C20Tr-B**가 남아 있음을 나타냈다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 다시 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)

는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 (50 mL)로 켄칭하고 DCM (80 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C134802-A** (200 mg, 220.22 μmol , 65.05% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

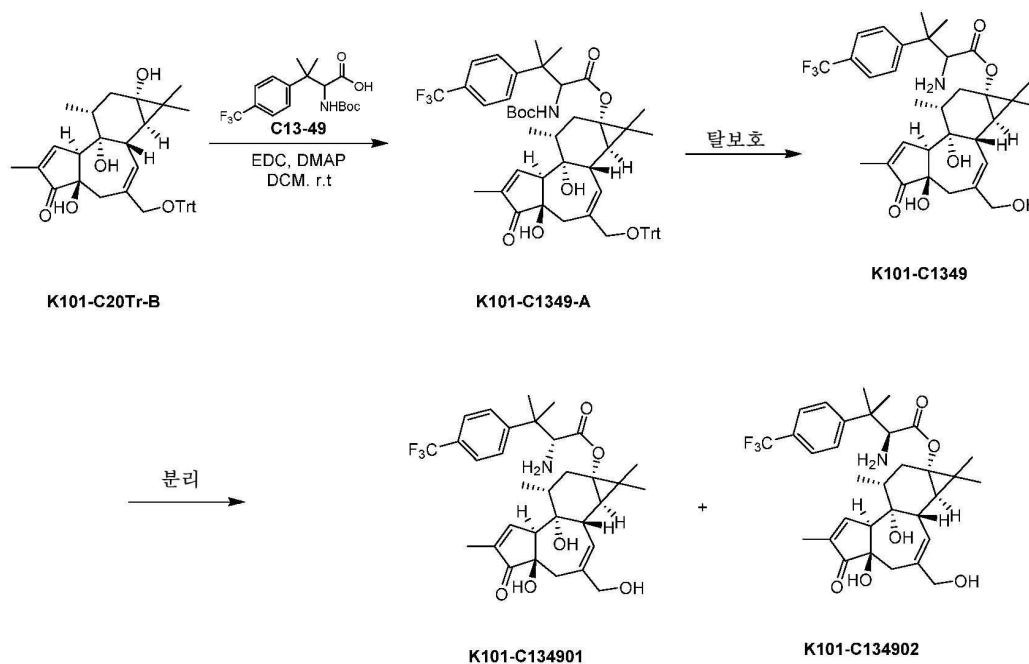
[1540] 화합물 **K101-C1 34802**의 제조. DCM (5 mL) 중 **K101-C134802-A** (340.00 mg, 374.38 μmol , 1.00 eq)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 36.08 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하여 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (50 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 **K101-C134802** (107 mg, 170.84 μmol , 45.63% 수율, 90.33% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1541] LC-MS (m/z): 566.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1542] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.0-3.90 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.20-3.0 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H).

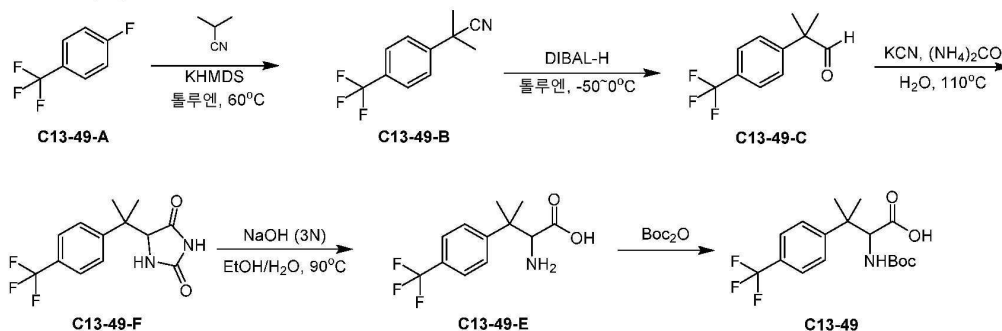
[1543] 실시예 46: **K101-C1349**의 합성 반응식.

[1544] 화합물 **K101-C1349**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1545]

C13-49의 제조:



[1546]

[1547] 화합물 **C13-49-B**의 제조. 톨루엔 (5.00 mL) 중 **C13-49-A** (1.00 g, 6.09 mmol, 775.19 μL , 1.00 eq)의 용액에

2-메틸프로판니트릴 (1.68 g, 24.36 mmol, 4.00 eq) 및 KHMDs (1 M, 9.14 mL, 1.50 eq)을 첨가했다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하여 흑색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=100%PE 내지 10/1로 용리)로 정제하여 **C13-49-B** (1.10 g, 5.16 mmol, 84.72% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1548] 화합물 C13-49-C의 제조. 톨루엔 (10.00 mL) 중 **C13-49-B** (1.10 g, 5.16 mmol, 1.00 eq)의 용액에 -50℃에서 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (1 M, 6.71 mL, 1.30 eq)를 적가하였다. 혼합물을 -50℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂SO₄ (1.5M, 9 mL)로 켄칭하고, 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 12시간 동안 방치하였다. 혼합물을 MTBE (30 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 **C13-49-C** (1.30 g, 조질)를 무색 오일로 얻었다.

[1549] 화합물 C13-49-F의 제조. H₂O (20.00 mL) 중 **C13-49-C** (1.60 g, 7.40 mmol, 1.00 eq)의 용액에 (NH₄)₂CO₃ (1.42 g, 14.80 mmol, 1.58 mL, 2.00 eq) 및 KCN (481.92 mg, 7.40 mmol, 317.05 μ L, 1.00 eq)을 첨가했다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 수득하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 PE/H₂O (3:1, 50 mL)로 세척하고 여과하여 **C13-49-F** (1.40 g, 4.89 mmol, 66.09% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1550] 화합물 C13-49-E의 제조. EtOH (2.00 mL) 중 **C13-49-F** (900.00 mg, 3.14 mmol, 1.00 eq)의 용액에 NaOH (3 M, 5.23 mL, 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1551] 화합물 C13-49의 제조. Boc₂O (1.37 g, 6.28 mmol, 1.44 mL, 2.00 eq)를 **C13-49-E**의 제조물에 첨가하고 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 PE (30 mL x 3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 4로 조정하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄에서 건조하고 농축하여 **C13-49** (1.05 g, 2.91 mmol, 92.54% 수율)를 황색 검으로 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1552] 화합물 K101-C1349-A의 제조. DCM (2.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (50.00 mg, 84.64 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 **C13-49** (91.75 mg, 253.92 μ mol, 3.00 eq), DMAP (41.36 mg, 338.56 μ mol, 4.00 eq), HOBT (13.72 mg, 101.57 μ mol, 1.20 eq) 및 EDC (32.45 mg, 169.28 μ mol, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 제2 제조물과 합하고, 포화 NaHCO₃ (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하고 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1349-A** (60.00 mg, 64.23 μ mol, 63.24% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1553] 화합물 K101-C1349의 제조. 테트라하이드로푸란 (THF) (3.00 mL) 중 **K101-C1349-A** (60.00 mg, 64.23 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL, 210.28 eq)를 첨가하고, 12시간 동안 10℃에서 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고, MeOH (30 mL)에 용해시키고, 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득한 다음, 이를 포화 NaHCO₃ (10 mL)에 용해시키고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 **K101-C134901** (11.50 mg, 18.45 μ mol, 28.72% 수율, 94.9% 순도) 및 **K101-C134902** (10.60 mg, 15.28 μ mol, 23.79% 수율, 85.3% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1554] **K101-C134901** LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺

[1555] **K101-C134901** ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.68(s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 3H),

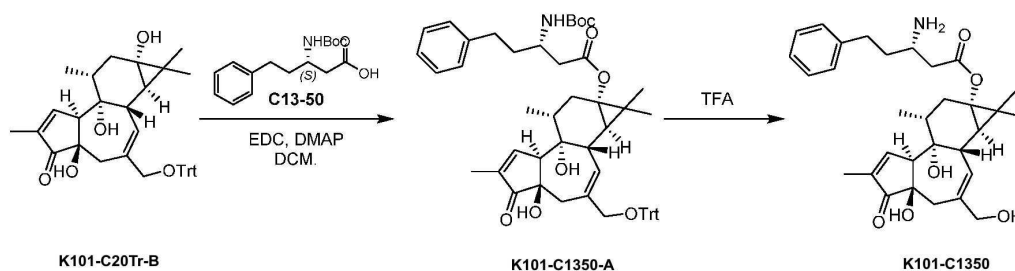
1.52-1.45 (m, 6H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.01(s, 3H), 0.89-0.86 (m, 6H), 0.57-0.55 (m, 1H).

[1556] K101-C134902 LC-MS (m/z): 614.3 [M+Na]⁺

[1557] K101-C134902 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 5.55-5.53 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.67(s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.49-1.48 (m, 6H), 1.04-1.01 (m, 4H), 0.97-0.96 (m, 3H), 0.84-0.80 (m, 4H).

[1558] 실시예 47: **K101-C1350**의 합성 반응식.

[1559] 화합물 **K101-C1350**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1560]

[1561] 화합물 **K101-C1350-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol, 1.00 eq)의 용액에 **C13-50** (74.49 mg, 253.91 μmol, 5.00 eq), EDC (58.41 mg, 304.70 μmol, 6.00 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.70 μmol, 6.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 오일을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1350-A** (25.00 mg, 28.87 μmol, 56.84% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

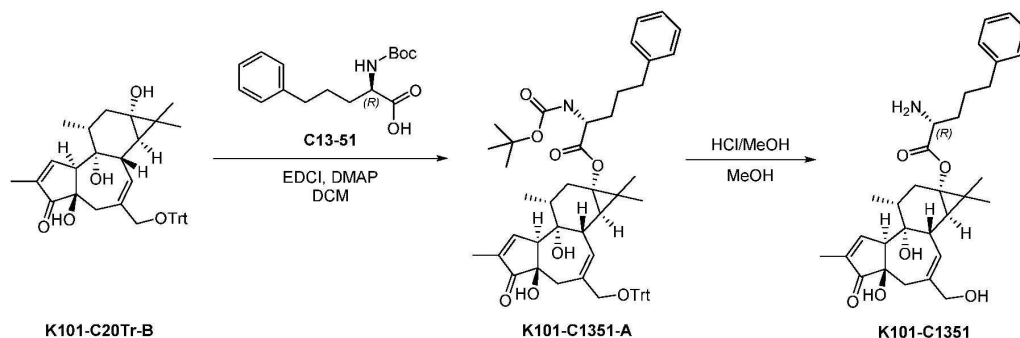
[1562] 화합물 **K101-C1350**의 제조. THF (1.00 mL) 중 **K101-C1350-A** (25.00 mg, 28.87 μmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 uL, 233.92 eq) 및 Et₃SiH (3.36 mg, 28.87 μmol, 4.60 uL, 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반한 다음 농축하여 황색 오일을 얻었다. 생성물을 DCM (1 mL)으로 용해시킨 다음, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 오일을 얻었다. FC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 농축 후, 생성된 황색 오일을 MeOH (2 mL)에 용해시키고, 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. 생성물을 prep-HPFC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 23%-53%, 10분)로 정제하고, 유기층을 동결건조하여 **K101-C1350** (6.00 mg, 9.41 μmol, 32.59% 수율, 100% 순도, TFA)을 백색 고체로 얻었다.

[1563] LC-MS (m/z): 546.2 [M+Na]⁺

[1564] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 3H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.19-2.18 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 3H).

[1565] 실시예 48: **K101-C1351**의 합성 반응식.

[1566] 화합물 **K101-C1351**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1567]

[1568] 화합물 **K101-C1351-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq) 및 **C13-51** (72.31 mg, 152.34 μmol , 3.00 eq)의 용액에 EDC (38.94 mg, 203.12 μmol , 4.00 eq) 및 DMAP (24.82 mg, 203.12 μmol , 4.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. FC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (15 mL)로 희석하고, DCM (10 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 백색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1351-A** (30.30 mg, 34.98 μmol , 59.39% 수율)를 담황색 고체로 얻었다.

[1569]

화합물 **K101-C1351**의 제조. MeOH (500.00 μL) 중 **K101-C1351-A** (30.00 mg, 34.64 μmol , 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 500.03 μL , 57.74 eq)를 첨가했다. 용액을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃로 중화한 다음, DCM (8 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 23%-53%, 10분)로 정제하여 **K101-C1351** (3.80 mg, 7.26 μmol , 20.95% 수율, 100% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1570]

LC-MS (m/z): 546.1 [$M+\text{Na}$]⁺

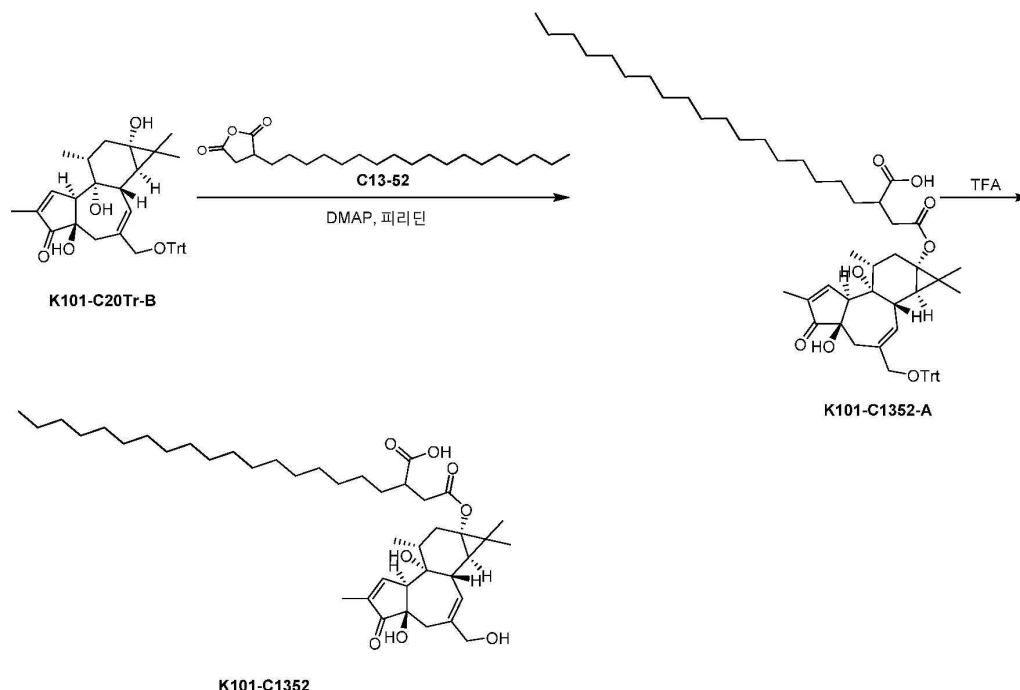
[1571]

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=6.9, 14.7$ Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58 (dd, $J=10.3, 14.6$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 4H).

[1572]

실시예 49: **K101-C1352**의 합성 반응식.

[1573] 화합물 **K101-C1352**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1574]

[1575] 화합물 **K101-C1352-A**의 제조: Py (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol , 1.00 eq) 용액에 **C13-52** (179.04 mg, 507.80 μmol , 10.0eq) 및 DMAP (12.41 mg, 101.56 μmol , 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90℃에서 14시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 흑색 오일을 얻었다. 흑색 오일을 DCM (5 mL)에 의해 용해시키고 HCl (0.1M)을 사용하여 pH=4로 조정하여 황색 액체를 얻었다. 황색 액체를 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 prep-TLC (디클로로메탄:메탄올=10/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1352-A** (15.00 mg, 15.90 μmol , 31.31% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1576]

화합물 **K101-C1350**의 제조: THF (2.00 mL) 중 **K101-C1352-A** (15.00 mg, 15.90 μmol , 1.00 eq) 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 424.73 eq) 및 Et_3SiH (1.85 mg, 15.90 μmol , 2.53 μL , 1.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LCMS는 **K101-C1352-A**의 질량이 남아 있는 것으로 나타나서, DCM (1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (디클로로메탄:메탄올=8/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 prep-TLC (디클로로메탄:메탄올=8/1로 용리)로 정제했다. 유기층을 농축하여 백색 고체를 얻었다.

[1577]

백색 고체를 MeCN (1 mL) 및 H_2O (5 mL)로 용해시킨 다음, 동결건조하여 **K101-C1352** (2.00 mg, 2.11 μmol , 13.28% 수율, 74% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1578]

LC-MS (m/z): 724.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

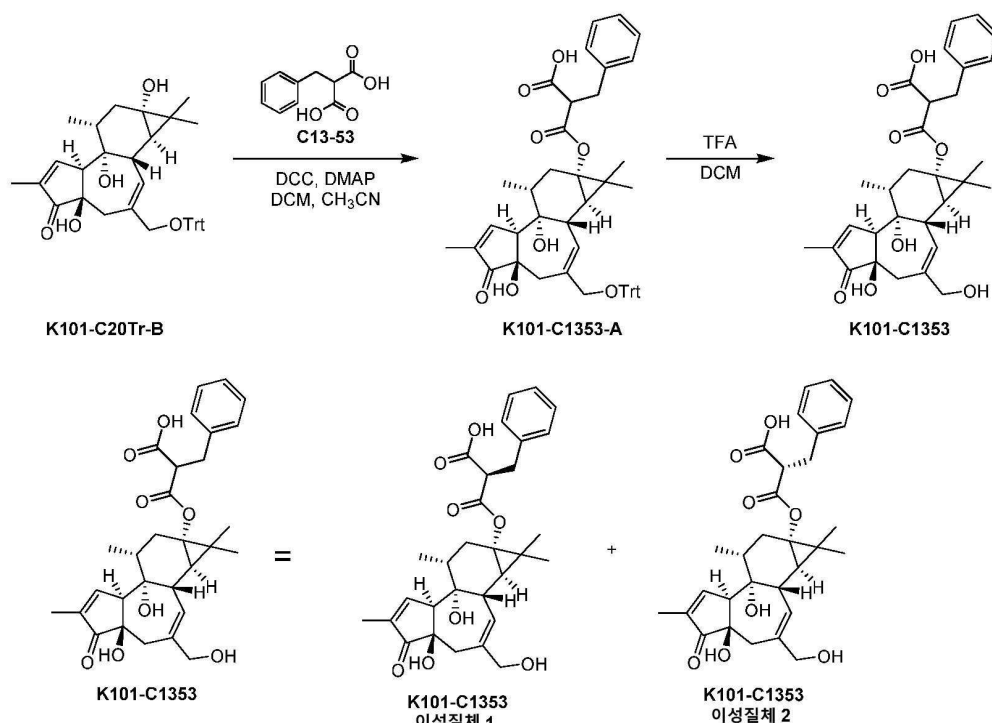
[1579]

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.64-2.44 (m, 4H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 4H), 1.27 (s, 30H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 7H).

[1580]

실시예 50: **K101-C1353**의 합성 반응식.

[1581] 화합물 **K101-C1353**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1582]

[1583] 화합물 **K101-C1353-A**의 제조: DCM (1.50 mL)과 CH₃CN (1.50 mL)의 혼합 용매 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq), 2-벤질프로판디오산 (59.17 mg, 304.68 μ mol, 6.00 eq) 및 DMAP (6.20 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 DCM (1.50 mL) 중 DCC (31.43 mg, 152.34 μ mol, 3.00 eq)의 용액을 0℃에서 적가했다. 이어서, 반응 용액을 0℃에서 15분 동안, 그리고 15℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났고 원하는 MS가 관찰됐다. 반응 용액을 ES5329-254 (이 배치에 10 mg의 **K101-C20Tr-B**가 사용됨)와 합하고 DCM (5 mL)으로 희석하고 0.1 M HCl 용액 (5 mL x 2), 염수 (1 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조 생성물을 갈색 검으로 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=1/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1353-A** (30.50 mg, 78.32% 수율)를 무색 검으로 얻었다. 구조는 다음 단계에서 확인된다.

[1584]

화합물 **K101-C1353**의 제조: DCM (2.50 mL) 중 **K101-C1353-A** (25.00 mg, 32.60 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (500.00 μ L)를 0℃에서 첨가했다. 그런 다음 반응 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 반응 용액을 물 (2 mL)로 켄칭한 다음, 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 0℃에서 첨가하여 pH를 6 내지 7로 만들었다. 그 다음 혼합물을 DCM (5 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 생성물로서 22.1 mg의 갈색 검을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (DCM/MeOH=10/1)로 정제하여 15 mg의 생성물을 얻었다.

[1585]

생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 **K101-C1353** (5.30 mg, 30.74% 수율, 99.2% 순도)을 동결건조 후 백색 고체로 얻었다. 주: 생성물은 NMR 및 HPLC를 기준으로 약 1:1의 비율로 합성 반응식에 표시된 바와 같은 두 이성질체의 혼합물이다.

[1586]

LC-MS (m/z): 547.7 [M+Na]⁺

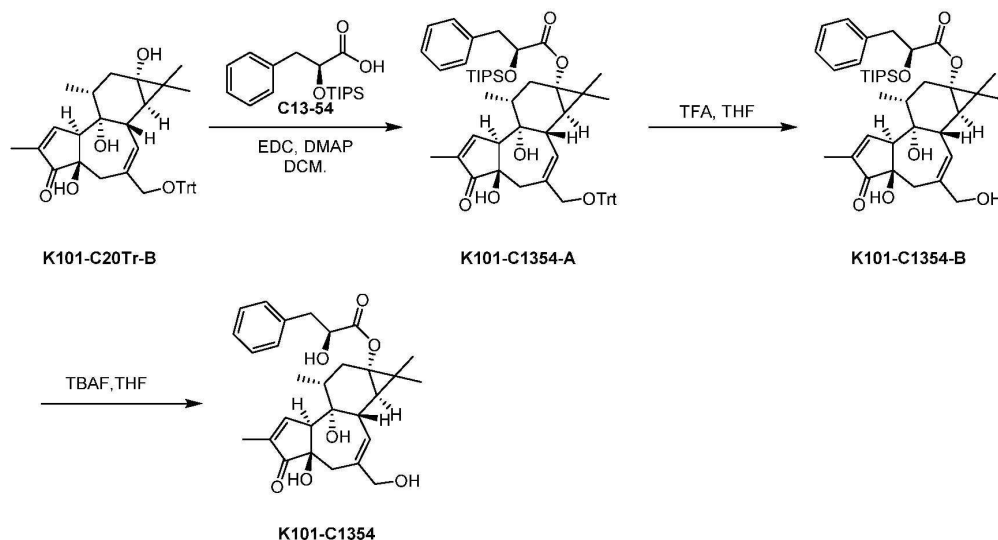
[1587]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57-7.50 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 1H), 1.07 (s, 1H), 1.01 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.92-0.80 (m, 5H), 0.59 (d, J=5.8 Hz, 1H).

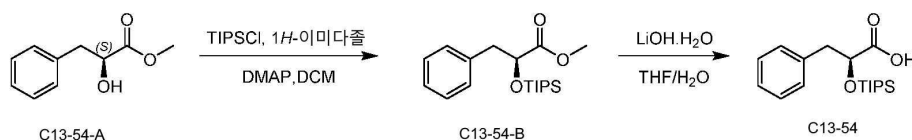
[1588]

실시예 51: **K101-C1354**의 합성 반응식.

[1589] 화합물 **K101-C1354**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



C13-54의 제조:



[1590]

[1591] 화합물 **C13-54-B**의 제조: DCM (2.00 mL) 중 메틸 **C13-54-A** (499.15 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트리이소프로필실릴 클로라이드 (TIPSCl) (640.87 mg, 3.32 mmol, 712.08 μ L, 1.20 eq), 이미다졸 (565.74 mg, 8.31 mmol, 3.00 eq) 및 DMAP (33.84 mg, 277.00 μ mol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 ES5890-138과 합한 다음, H₂O (20 mL)로 켄칭하고 DCM (20 mL *5)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=0/1-3/1로 용리)로 정제하여 **C13-54-B** (900 mg, 2.67 mmol, 96.54% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[1592]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (s, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 4.53 (dd, J=5.8, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.06 - 1.02 (m, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 18H).

[1593]

화합물 **C1354**의 제조: THE (5.00 mL) 및 H₂O (1.00 mL) 중 **C13-54-B** (800.00 mg, 2.38 mmol, 1.00 eq)의 용액에 LiOH.H₂O (499.32 mg, 11.90 mmol, 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 14시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 켄칭하고 PE (20 mL *3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 6으로 조정한 다음 DCM (20 mL *3)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 실리카겔 상에서 여과하였다. 여액을 농축하여 **C1354** (500 mg, 1.55 mmol, 65.14% 수율)를 버프 오일로 얻었다.

[1594]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 4.66 (t, J=5.0 Hz, 1H), 3.10 (d, J=5.0 Hz, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 21H)

[1595]

화합물 **K101-C1354-A**의 제조: DCM (1.00 mL) 중 (2S)-3-페닐-2-트리이소프로필실틸옥시-프로판산 (87.35 mg, 270.84 μ mol, 4 eq)의 용액에 DCC (55.88 mg, 270.84 μ mol, 54.79 μ L, 4 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하여 용액을 얻었다. 그런 다음 DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (40 mg, 67.71 μ mol, 1.00 eq) 및 DMAP (66.18 mg, 541.69 μ mol, 8 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 ES5890-150과 합한 다음, H₂O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL *5)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 황색 오일을 얻었다.

다. 황색 오일을 prep-TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트=4/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1354-A** (15.00 mg, 15.90 μ mol, 31.31% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1596] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J =7.5 Hz, 6H), 7.33 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.15 (m, 8H), 5.65-5.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.61 (t, J =5.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05 (d, J =5.8 Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.53 - 2.28 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.77 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 21H), 0.91 - 0.80 (m, 6H), 0.55 (d, J =5.0 Hz, 1H)

[1597] 화합물 **K101-C1354-B**의 제조: THF (1 mL) 중 **K101-C1354-A** (25 mg, 27.93 μ mol, 1 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 241.82 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS (ES5890-154-P1A)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 황색 오일을 MeOH (10 mL)로 용해시켰다. 혼합물을 40°C에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. 황색 용액을 농축하여 황색 오일로서 **K101-C1354-B**를 얻었다. 황색 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

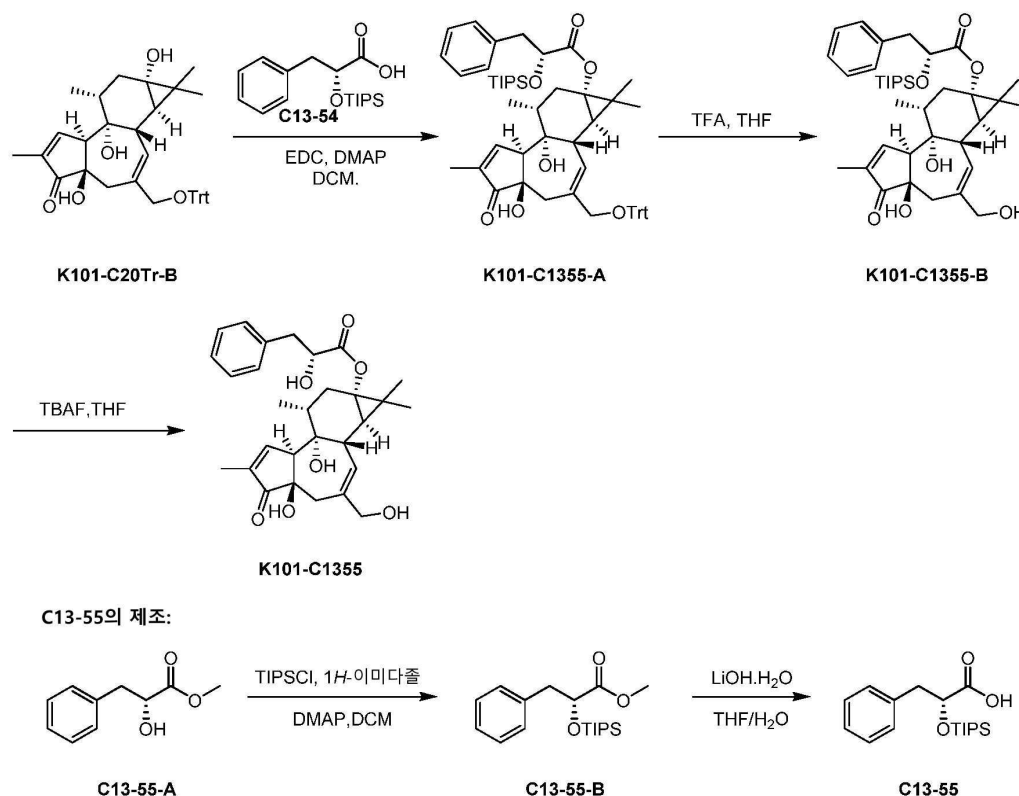
[1598] 화합물 **K101-C1354**의 제조: THF (1 mL) 중 **K101-C1354-B** (18.23 mg, 27.92 μ mol, 1 eq)의 용액에 TBAF (1 M, 55.84 μ L, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10°C에서 14시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 prep-TLC (에틸 아세테이트: 석유 에테르=3/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1354** (3.5 mg, 7.05 μ mol, 25.24% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로 얻었다. 3.5 mg이 전달됐다.

[1599] LC-MS (m/z): 519.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1600] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.56 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 5.62 (s, 1H), 4.40 (dd, J =4.6, 7.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.22 - 2.91 (m, 4H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.76 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.09 (d, J =18.1 Hz, 6H), 0.92 - 0.82 (m, 4H)

[1601] 실시예 52: **K101-C1355**의 합성 반응식.

[1602] 화합물 **K101-C1355**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1603]

[1604] 화합물 **C13-55-B**의 제조: DCM (1.00 mL) 중 **C13-55-B** (100.00 mg, 601.79 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 이미다졸

(122.91 mg, 1.81 mmol, 3.00 eq), DMAP (73.52 mg, 601.79 μ mol, 1.00 eq) 및 TIPSCI (139.23 mg, 722.15 μ mol, 154.70 μ L, 1.20 eq)을 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (15 mL)로 켄칭하고 DCM (20 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)로 정제하여 **C13-55-B** (150.00 mg, 465.10 μ mol, 77.29% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[1605] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.26 (m, 5H), 4.54-4.51 (t, J =6.0Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.09-2.95 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 21H).

[1606] 화합물 C13-55의 제조: THF (10.00 mL)/ H_2O (2.00 mL) 중 **C13-55-B** (1.90 g, 5.65 mmol, 1.00 eq)의 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.19 g, 28.25 mmol, 5.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HCl (1N)로 pH=4로 산성화하고 EtOAc (20 mL*3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 **C13-55** (1.10 g, 3.41 mmol, 60.37% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용함.

[1607] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.29-7.19 (m, 5H), 4.59-4.13 (m, 1H), 3.01-2.80 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 1.22-1.02 (m, 1H), 1.01-0.84 (m, 20H).

[1608] 화합물 K101-C1355-A의 제조: 화합물 **K101-C1 355-A**의 제조: DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq)의 용액에 **C13-55** (32.76 mg, 101.57 μ mol, 2.00 eq) 및 DMAP (6.20 mg, 50.78 μ mol, 1.00 eq), DCC (20.96 mg, 101.57 μ mol, 20.55 μ L, 2.00 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 원하는 질량의 61.484%가 발견되었고 23.129%의 **K101-C20Tr-B**가 남아 있는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 ES5350-274와 합하였다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (20 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1355-A** (0.03 g, 33.51 μ mol, 65.99% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1609] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.30-7.28 (m, 6H), 7.25-7.22 (m, 8H), 5.59 (s, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.10-2.86 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.03-1.02 (m, 18H), 0.97-0.84 (m, 11H), 0.56-0.54 (m, 1H).

[1610] 화합물 K101-C1355-B의 제조: THF (3 mL) 중 **K101-C1355-A** (0.03 g, 33.51 μ mol, 1 eq) 용액에 TFA (3.82 mg, 33.51 μ mol, 2.48 μ L, 1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 N_2 로 퍼징하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 **K101-C1355-B** (0.022 g, 조질)를 황색 고체로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용함.

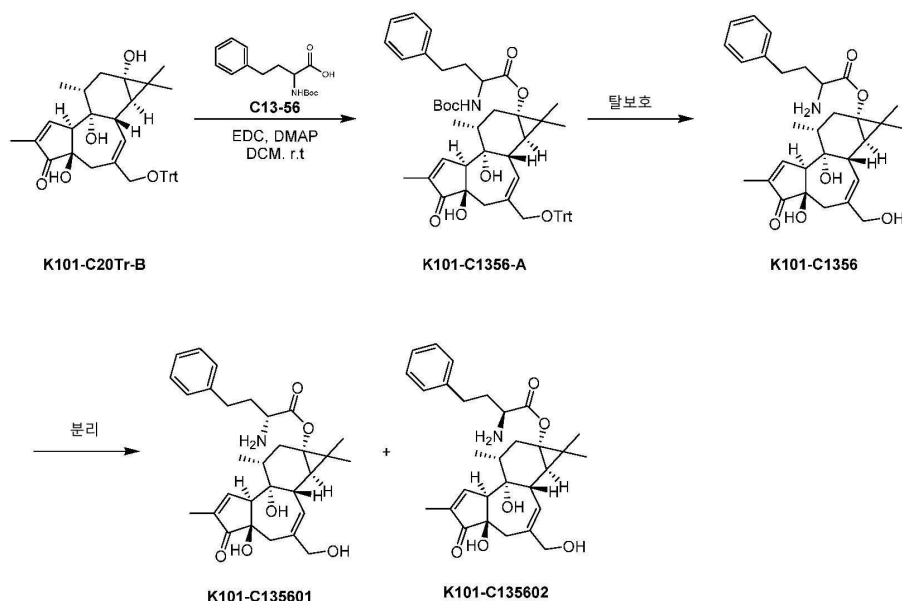
[1611] 화합물 K101-C1355의 제조: THF (3 mL) 중 **K101-C1355-B** (0.022g, 33.69 μ mol, 1 eq)의 용액에 TBAF (1 M, 67.39 μ L, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (EtOAc/PE=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 N_2 로 퍼징하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물은 prep-TLC (EtOAc/PE=3/1로 용리)이고 동결건조하여 **K101-C1355** (5.3 mg, 10.67 μ mol, 31.68% 수율)를 백색 고체로 얻었다. 5.3 mg이 전달됐다.

[1612] LC-MS (m/z): 519.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

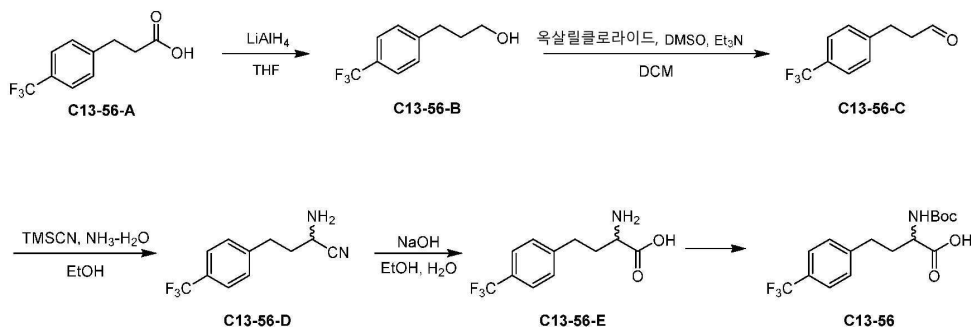
[1613] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.00-3.96 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93-0.91 (m, 3H), 0.78-0.76 (m, 1H).

[1614] 실시예 53: **K101-C1356**의 합성 반응식.

[1615] 화합물 **K101-C1356**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



C13-56의 제조:



[1616]

[1617] 화합물 **C13-56-B**의 제조: THF (10.00 mL) 중 LiAlH_4 (469.66 mg, 12.38 mmol, 1.50 eq)를 함유하는 용액에 THF (10.00 mL) 중 3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판산 (1.80 g, 8.25 mmol, 1.00 eq)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (0.47 mL), NaOH (15%, 0.47 mL) 및 H_2O (1.41 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였다. 여액을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 **C1356-B** (1.40 g, 6.86 mmol, 83.11% 수율)를 황색 오일로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용함.

[1618] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.43 (m, 2H), 7.33-7.28(m, 2H), 3.69-3.68 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H).

[1619] 화합물 **C13-56-C**의 제조: DCM (15.00 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (1.74 g, 13.72 mmol, 1.20 mL, 2.00 eq)의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, DCM (15.00 mL) 중 **C13-56-B** (1.40 g, 6.86 mmol, 1.00 eq)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, Et_3N (3.47 g, 34.30 mmol, 4.75 mL, 5.00 eq)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 켄칭하고 DCM (30 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 -t로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=100%PE 내지 10/1로 용리)로 정제하여 **C13-56-C** (1.10 g, 5.44 mmol, 79.31% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

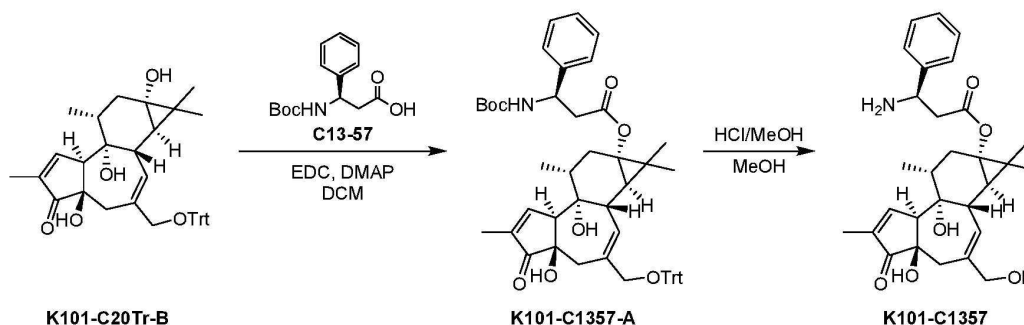
- [1620] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H), 7.72-7.56 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H).
- [1621] 화합물 C13-56-D의 제조: EtOH (2.00 mL) 중 **C13-56-C** (100.00 mg, 494.63 μmol , 1.00 eq)의 용액에 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (208.04 mg, 1.48 mmol, 228.62 μL , 25% 순도, 3.00 eq) 및 TMSCN (58.89 mg, 593.56 μmol , 74.54 μL , 1.20 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10°C에서 70시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (30 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 **C13-56-D** (0.11 g, 482.01 μmol , 97.45% 수율)를 황색 오일로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용함.
- [1622] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.35-7.30(m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.15 -2.05 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 2H).
- [1623] 화합물 C13-56-E의 제조: EtOH (2 mL) 중 **C13-56-D** (0.11 g, 482.00 μmol , 1 eq)의 용액에 NaOH (96.39 mg, 2.41 mmol, 5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, H_2O (0.4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [1624] 화합물 C13-56의 제조: Boc_2O (194.22 mg, 889.92 μmol , 204.44 μL , 2 eq)를 ES5350-284로부터의 **C13-56-E** (0.11 g, 444.96 μmol , 1 eq)의 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 10°C에서 12시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LCMS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 PE (15 mL*3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH=4로 산성화하고 EtOAc (20 mL*3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 **C13-56** (0.11 g, 316.70 μmol , 71.18% 수율)을 황색 오일로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용함.
- [1625] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.50 (brs, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 6.14 (brs, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.72-2.71 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).
- [1626] 화합물 K101-C1356-A의 제조: DCM (2 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (0.05 g, 84.64 μmol , 1 eq) 용액에 **C13-56** (58.79 mg, 169.28 μmol , 2 eq), DMAP (41.36 mg, 338.55 μmol , 4 eq), HOBt (13.72 mg, 101.57 μmol , 1.2 eq) 및 EDCI (32.45 mg, 169.28 μmol , 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응물을 ES5350-289와 합하였다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)로 켄칭하고 DCM (30 mL*3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1356-A** (0.039 g, 42.39 μmol , 41.73% 수율)를 백색 고체로 얻었다.
- [1627] 화합물 K101-C1356의 제조: THF (3 mL) 중 **K101-1356-A** (0.039 g, 42.39 μmol , 1 eq) 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 318.63 eq) 및 Et_3SiH (4.93 mg, 42.39 μmol , 6.77 μL , 1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10°C에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LCMS 및 TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하여 N_2 로 퍼징하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 prep-TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)로 정제하고 동결건조하여 **K101-C135601** (4.7 mg, 7.03 μmol , 16.59% 수율, 86.45% 순도)을 백색 고체로, **K101-C135602** (3.4 mg, 5.24 μmol , 12.35% 수율, 88.96% 순도)를 백색 고체로 얻었다. 4.7 mg 및 3.4 mg이 전달됐다.
- [1628] **K101-C135601** LC-MS (m/z): 600.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
- [1629] **K101-C135601** ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.58 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.93 (m, 4H).

[1630] **K101-C135602** LC-MS (m/z): 600.0 [M+Na]⁺

[1631] **K101-C135602** ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.57 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 5.63-5.60 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.20-1.91 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-0.93 (m, 4H).

[1632] 실시예 54: **K101-C1357**의 합성 반응식.

[1633] 화합물 **K101-C1357**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1634] **K101-C20Tr-B**

K101-C1357-A

K101-C1357

[1635] 화합물 **K101-C1357-A**의 제조. DCM (1 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol, 1.00 eq) 및 C13-57 (40.42 mg, 152.35 μmol, 3 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.70 μmol, 6 eq) 및 DMAP (37.22 mg, 304.70 μmol, 6 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. 반응이 완료된 것으로 LC-MS에 의해 감지됐다. 반응 용액을 H₂O (20 mL)로 희석하고 DCM (10 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1357-A** (16.00 mg, 19.09 μmol, 37.60% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

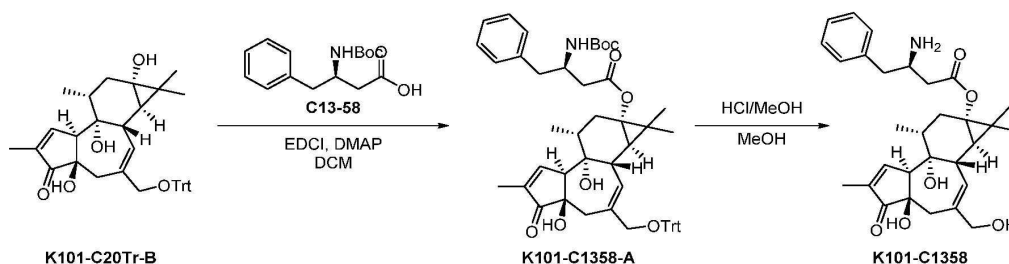
[1636] 화합물 **K101-C1357**의 제조. MeOH (0.50 mL) 중 **K101-C1357-A** (16.00 mg, 19.09 μmol, 1 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 0.50 mL, 104.75 eq)를 첨가했다. 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 흑색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 N₂ 하에서 농축하여 황색 고체를 얻은 후 이를 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μm; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN] ; B%: 20%-50%, 10분)로 정제하여 **K101-C1357** (1.2 mg, 1.97 μmol, 10.31% 수율, 91.34% 순도, TFA 염)을 백색 고체로 얻었다.

[1637] LC-MS (m/z): 518.1 [M+Na]⁺

[1638] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.57-5.58 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.16-3.04 (m, 3H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.17 (dd, J=7.0, 14.8 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.71-1.72 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 5H).

[1639] 실시예 55: **K101-C1358**의 합성 반응식.

[1640] **K101-C1358**의 합성 반응식이 아래에 예시되어 있다.



K101-C20Tr-B

K101-C1358-A

K101-C1358

[1642] 화합물 **K101-C1358-A**의 제조. DCM (1.00 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30.00 mg, 50.78 μmol, 1.00 eq) 및 C13-58

(35.46 mg, 126.96 μmol , 2.50 eq)의 용액에 EDC (58.41 mg, 304.70 μmol , 6 eq) 및 DMAP (18.61 mg, 152.35 μmol , 3 eq)를 첨가했다. 혼합물을 15℃에서 18시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 제2 제조물과 합한 다음 H₂O (20 mL)로 희석하고 DCM (10 mL $\times$ 5)으로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 용액을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1358-A** (39 mg, 45.77 μmol , 90.13% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

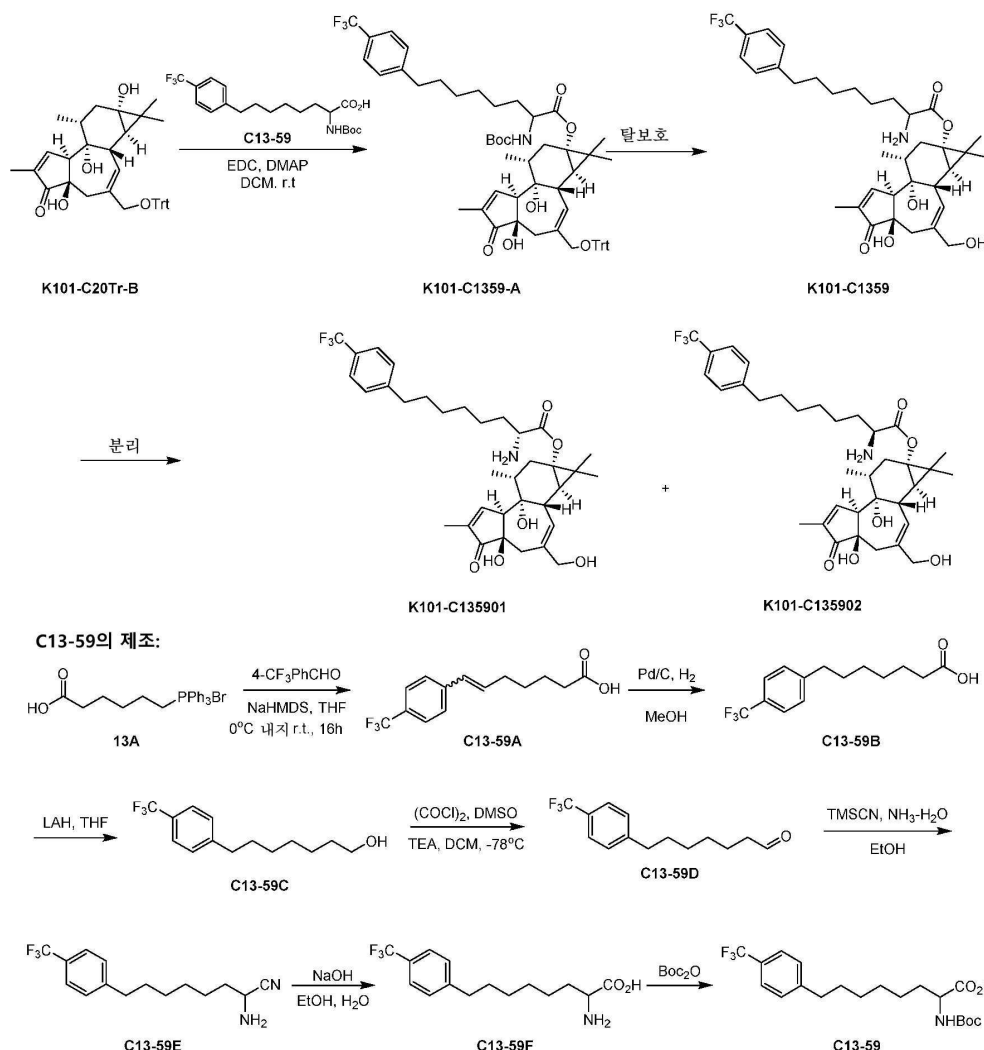
[1643] 화합물 **K101-C1358**의 제조. MeOH (0.5 mL) 중 **K101-C1358-A** (39.00 mg, 45.77 μmol , 1.00 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 500 μL , 43.70 eq)를 첨가했다. 용액을 10℃에서 16시간 동안 교반하여 흑색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 용액을 H₂O (25 mL)로 희석하고 DCM (10 mL $\times$ 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (칼럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 μm ; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B: 20%-50%, 10분)로 정제했다. 분리된 층을 동결건조하여 **K101-C1358** (5.00 mg, 9.81 μmol , 21.43% 수율, 92.55% 순도, TFA 염)을 담황색 고체로 얻었다.

[1644] LC-MS (m/z): 532.1 [M+Na]⁺

[1645] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.61-5.59 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.75-1.74 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.92-0.89 (m, 4H).

[1646] 실시예 56: **K101-C1359**의 합성 반응식.

[1647] K101-C1359의 합성 반응식이 아래에 예시되어 있다.



[1648]

[1649] **화합물 C13-59A의 제조.** THF (40 mL) 중 13A (13.13 g, 28.72 mmol, 1 eq)의 용액에 NaHMDS (1 M, 57.43 mL, 2 eq)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5°C 동안 교반한 다음, 0°C에서 THF (20 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드 (5 g, 28.72 mmol, 3.85 mL, 1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 15.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc/PE=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (40 mL)로 채칭하고 PE (50 mL x 3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 4로 조정하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=10% 내지 50%로 용리)으로 정제하여 C13-59A (5.9 g, 21.67 mmol, 75.46% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1650]

화합물 C13-59B의 제조. MeOH (80 mL) 중 C13-59A (5.9 g, 21.67 mmol, 1 eq)의 용액에 N₂ 하에서 Pd-C (10%, 590 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15psi) 하에 10°C에서 12시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 수득하였다. HPLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 농축하여 C13-59B (5.7 g, 20.78 mmol, 95.90% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1651]

화합물 C13-59C의 제조. THF (30 mL) 중 LiAlH₄ (1.58 g, 41.56 mmol, 2 eq)를 함유하는 용액에 THF (30 mL) 중 C13-59B (5.7 g, 20.78 mmol, 1 eq)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 10°C에서 16시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (1.58 mL) 및 수성 NaOH (1.58 mL)에 이어 추가의 H₂O (4.74 mL)로 채칭하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 03-59C (4.7 g, 18.06 mmol,

86.89% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

- [1652] 화합물 C13-59D의 제조. DCM (30 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (4.58 g, 36.11 mmol, 3.16 mL, 2 eq)의 용액에 -78℃에서 DMSO (7.05 g, 90.28 mmol, 7.05 mL, 5 eq)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 -78℃에서 DCM (20 mL) 중 C13-59C (4.7 g, 18.06 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, Et₃N (9.14 g, 90.28 mmol, 12.57 mL, 5 eq)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (40 mL)로 켄칭하고 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=100% PE 내지 5/1로 용리)로 정제하여 C13-59D (2.6 g, 10.07 mmol, 55.75% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [1653] 화합물 C13-59E의 제조. EtOH (30 mL) 중 C13-59D (2.6 g, 10.07 mmol, 1 eq)의 용액에 NH₃·H₂O (14.11 g, 100.67 mmol, 15.51 mL, 25% 순도, 10 eq) 및 TMSCN (2.00 g, 20.13 mmol, 2.52 mL, 2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 존재하지만 일부 반응물은 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 10℃에서 추가로 70시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 켄칭하고 DCM (40 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄에서 건조하고 농축하여 C13-59E (3.1 g, 조질)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [1654] 화합물 C13-59F의 제조. EtOH (30 mL) 중 C13-59E (3.1 g, 10.90 mmol, 1 eq)의 용액에 NaOH (1.31g, 32.71 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음 H₂O (6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다.
- [1655] 화합물 C13-59의 제조. Boc₂O (4.76 g, 21.82 mmol, 5.01 mL, 2 eq)를 THF (20 mL) 중 C13-59E (3.31 g, 10.91 mmol, 1 eq)의 제조물에 첨가하고, 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc/PE= 2/1, 50 uL AcOH로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고, 생성된 잔류물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 PE/MTBE (5/1, 40 mL x 3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 4로 조정하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100%PE 내지 40%로 용리)으로 정제하여 C13-59 (1.6 g, 3.97 mmol, 36.35% 수율)를 황색 오일로 얻었다.
- [1656] 화합물 K101-C1359-A의 제조. DCM (3 mL) 중 K101-C20Tr-B (50 mg, 84.64 μmol, 1 eq) 용액에 C13-59 (68.29 mg, 169.28 μmol, 2 eq), DMAP (41.36 mg, 338.55 μmol, 4 eq), HOBt (13.72 mg, 101.57 μmol, 1.2 eq) 및 EDC (32.45 mg, 169.28 μmol, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 K101-C20Tr-B가 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 40℃에서 추가로 16시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 K101-C1359-A의 제2 제조물과 합하고, 합한 혼합물을 포화 NaHCO₃ (15 mL)로 켄칭하였다. DCM (30 mL x 3)으로 추출한 후, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C1359-A (53 mg, 54.29 μmol, 53.46% 수율)를 백색 고체로 얻었다.
- [1657] 화합물 K101-C1359의 제조. THF (3 mL) 중 K101-C1359-A (53 mg, 54.29 μmol, 1 eq) 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 248.76 eq) 및 Et₃SiH (6.31 mg, 54.29 μmol, 8.67 uL, 1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 Ni로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시키고, 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하고, 생성물을 DCM (20 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 조정하였다. 수층을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (DCM/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 13 mg의 P1 및 14 mg의 P2를 얻었다. P1 및 P2 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1%TFA)-B: ACN]; B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 K101-C135901 (10.2 mg, 13.64 μmol, 25.12% 수율, 100% 순도, TFA) 및 K101-C135902 (9.8 mg, 12.53 μmol, 23.07% 수율, 95.59% 순도, TFA)를 백색 고체로 얻었다. 제조물은 하기의 부산물을 황색 오일로 함유하였다: [(21R,22S,23S,24R,32S,33R,34R)-33,34-디하이드록시-26-(하이드록시메틸)-21,25,31,31-테트라메틸-27-옥소-32-테트라사이클로펜타데카-10(26),11(25)-디에닐]2-아

미노-8-[4-(디플루오로메틸)페닐]옥타노에이트 (약 1.0mg, TFA) 및 [(21R,22S,23S,24R,32S,33R,34R)-33,,34-다이드록시-26-(하이드록시메틸)-21,25,31,31-테트라메틸-27-옥소-32-테트라사이클로펜타데카-10(26),11(25)-디에닐]2-아미노-8-[4-(디플루오로메틸)페닐]옥타노에이트 (약 0.8 mg, TFA).

[1658] **K101-C135901**: LC-MS (m/z): 656.2 [M+Na]⁺

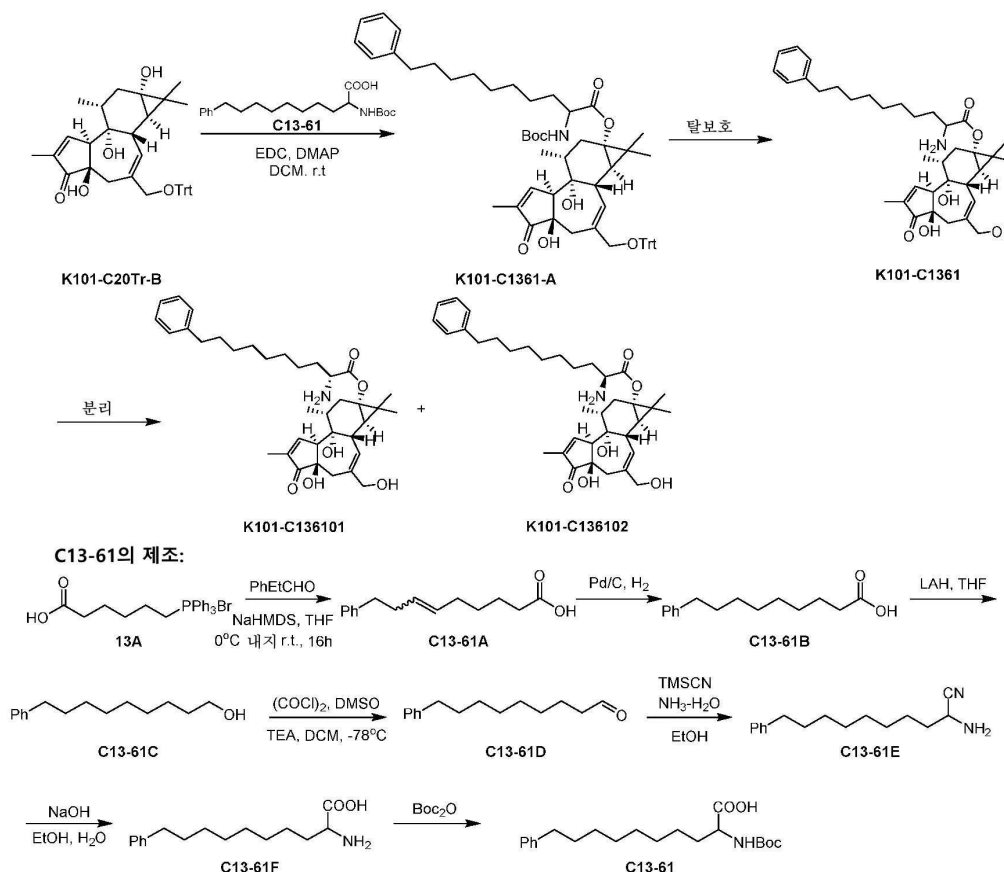
[1659] **K101-C135901**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.56 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 5.62-5.61 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H) 3.58 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 7H), 1.40-1.39 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 4H).

[1660] **K101-C135902**: LC-MS (m/z): 656.2 [M+Na]⁺

[1661] **K101-C135902**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.56 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 2H), 5.63-5.62 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H) 3.50 (s, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 7H), 1.41-1.40 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.96-0.90 (m, 4H).

[1662] 실시예 57: **K101-C1361**의 합성 반응식.

[1663] **K101-C1361**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1664]

[1665] 화합물 C13-61A의 제조. THF (50 mL) 중 **C13A** (13.63 g, 29.81 mmol, 1 eq)의 용액에 NaHMDS (1 M, 59.62 mL, 2 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, THF (50 mL) 중 3-페닐프로판알 (4 g, 29.81 mmol, 3.92 mL, 1 eq)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 10°C에서 64.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc:PE=2:1)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 켄칭하고 PE (50mL x 3)로 추출하였다. 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 3으로 조정하고 EtOAc (50mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시킨 다음, 플래시 칼럼 (PE/EtOAc=5% 내지 40%)으로 정제하여 **C13-61A** (5.55 g, 23.90 mmol, 80.18% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

- [1666] 화합물 C13-61B의 제조. K13-61A (5.55 g, 23.90 mmol, 1 eq)의 용액에 H₂ (48.28 mg, 23.90 mmol) 하에 Pd/C (550 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15psi) 하에 10℃에서 16시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. HPLC는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과한 다음 농축하여 C13-61B (5.27 g, 22.49 mmol, 94.09% 수율)를 백색 검으로 얻었다.
- [1667] 화합물 C13-61C의 제조. THF (100 mL) 중 LiAlH₄ (1.71 g, 44.98 mmol, 2 eq)를 함유하는 용액에 THF (100 mL) 중 C1361-B (5.27 g, 22.49 mmol, 1 eq) 제조물을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 16시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (1.7 mL) 및 수성 NaOH (1.7 mL)로 켄칭한 다음 추가의 H₂O (5.1 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 C13-61C (3.63 g, 16.47 mmol, 73.26% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [1668] 화합물 C13-61D의 제조. DCM (100 mL) 중 (COCl)₂ (3.46 g, 27.23 mmol, 2.38 mL, 2 eq)의 용액에 -78℃에서 DMSO (5.32 g, 68.07 mmol, 5.32 mL, 5 eq)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM (100 mL) 중 C1361-C (3 g, 13.61 mmol, 1 eq)의 제조물을 -78℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. TEA (6.89 g, 68.07 mmol, 9.48 mL, 5 eq)를 -78℃에서 적가하고 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하여 황색 현탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=5/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (40 mL)로 켄칭하고 DCM (40 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=100%PE 내지 20/1로 용리)로 정제하여 C13-61D를 황색 오일로서 얻었다.
- [1669] 화합물 C13-61E의 제조. EtOH (20 mL) 중 C13-61D (1.7 g, 7.79 mmol, 1 eq)의 용액에 NH₃·H₂O (10.91 g, 77.86 mmol, 11.99 mL, 25% 순도, 10 eq) 및 TMSCN (1.16 g, 11.68 mmol, 1.46 mL, 1.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 발견되었으나 일부 C13-61D는 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 15℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 DCM (25 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하여 C13-61E (1.6 g, 6.55 mmol, 84.09% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 제조물을 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1670] 화합물C13-61F의 제조. EtOH (2 mL) 중 C13-61E (270 mg, 1.10 mmol, 1 eq)의 용액에 NaOH (132.57 mg, 3.31 mmol, 3 eq)를 첨가하고 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O (0.1 mL)를 첨가한 후, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 제조물을 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1671] 화합물 C13-61의 제조. BOC2O (482.26 mg, 2.21 mmol, 507.64 μ L, 2 eq)를 THF (5 mL) 중 C13-61F (290.99 mg, 1.10 mmol, 1 eq)의 제조물에 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (EtOAc/PE=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL) 및 PE (10 mL x 3)로 희석하고 수층을 HCl (1N)을 사용하여 pH 3으로 조정했다. 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=0% 내지 50%로 용리)으로 정제하여 C13-61 (150 mg, 412.67 μ mol, 37.35% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [1672] 화합물 K101-C1361-A의 제조. DCM (2 mL) 중 K101-C20Tr-B (70 mg, 118.49 μ mol, 1 eq) 용액에 C13-61 (86.14 mg, 236.99 μ mol, 2 eq), DMAP (57.90 mg, 473.98 μ mol, 4 eq), HOBt (16.01 mg, 118.49 μ mol, 1 eq) 및 EDC (45.43 mg, 236.99 μ mol, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (10 mL)로 켄칭하고 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시키고, 생성된 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C1361-A (62 mg, 66.22 μ mol, 55.89% 수율)를 백색 고체로 얻었다.
- [1673] 화합물 K101-C1361의 제조. THF (3 mL) 중 K101-C1361-A (62 mg, 66.22 μ mol, 1 eq)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 203.95 eq) 및 Et₃SiH (7.70 mg, 66.22 μ mol, 10.58 μ L, 1 eq)를 첨가했다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을

N₂로 농축하고, 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 농축하고, DCM (30 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃로 용액을 pH 8로 조정하였다. 유기층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (DCM/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 **K101-C136101** (12.2 mg, 20.19 μmol, 30.49% 수율, 98.26% 순도) 및 **K101-C136102** (15.6 mg, 25.77 μmol, 38.91% 수율, 98.09% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1674] **K101-C1361 01**: LC-MS (m/z): 616.2 [M+Na]⁺

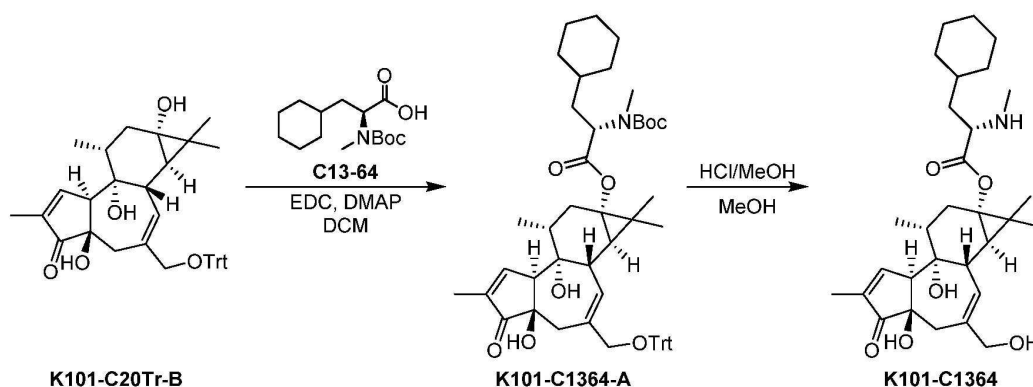
[1675] **K101-C136101**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.35-1.31 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H).

[1676] **K101-C136102**: LC-MS (m/z): 616.3 [M+Na]⁺

[1677] **K101-C136102**: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.6-5.61 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 8H), 1.36-1.26 (m, 10H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 4H).

[1678] 실시예 58: **K101-C1364**의 합성 반응식.

[1679] **K101-C1364**의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1680] **K101-C20Tr-B**

K101-C1364-A

K101-C1364

[1681] 화합물 **K101-C1364-A**의 제조. DCM (1 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (30 mg, 50.78 μmol, 1 eq) 및 **C13-64** (36.23 mg, 126.96 μmol, 2.5 eq)의 용액에 EDC (48.68 mg, 253.92 μmol, 5 eq) 및 DMAP (18.61 mg, 152.35 μmol, 3 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하여 담황색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 **K101-C20Tr-B** (5 mg)와 합하고, H₂O (10 mL)로 희석하고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 검을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=3/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1364-A** (23.6 mg, 27.50 μmol, 54.16% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[1682] 화합물 **K101-C1364**의 제조. MeOH (0.5 mL) 중 **K101-C1364-A** (23.6 mg, 27.50 μmol, 1 eq)의 용액에 HCl/MeOH (4 M, 0.5 mL, 72.72 eq)를 첨가하고 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS에 의해 검지된 바와 같이 반응이 완료되었다. 반응 용액을 H₂O (2 mL)로 희석하고, pH 7이 될 때까지 포화 수성 NaHCO₃로 중화하고, DCM (5 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압하에 농축하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-TLC (DCM/MeOH=10/1, SiO₂)로 정제하여 **K101-C1364** (3.5 mg, 6.79 μmol, 24.68% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

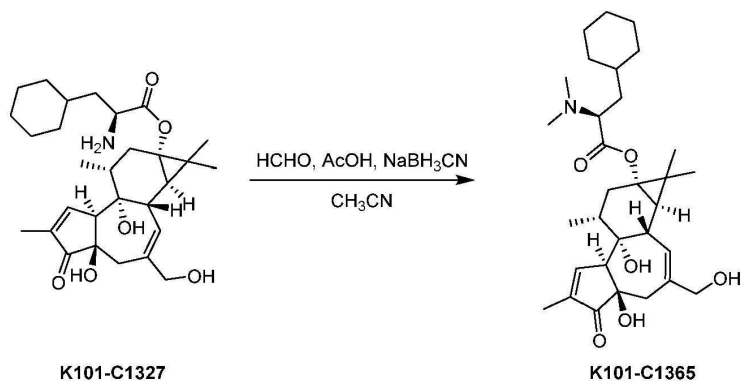
[1683] LC-MS (m/z): 538.1 [M+Na]⁺

[1684] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.55 (s, 1H), 5.60-5.61 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.26 (t,

J=7.4 Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.07-3.10 (m, 1H), 2.57-2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.74-1.75 (m, 4H), 1.69-1.71 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 3H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 5H).

[1685] 실시예 59: **K101-C1365**의 합성 반응식.

[1686] **K101-C1365**의 합성 반응식이 아래에 예시되어 있다.



[1687]

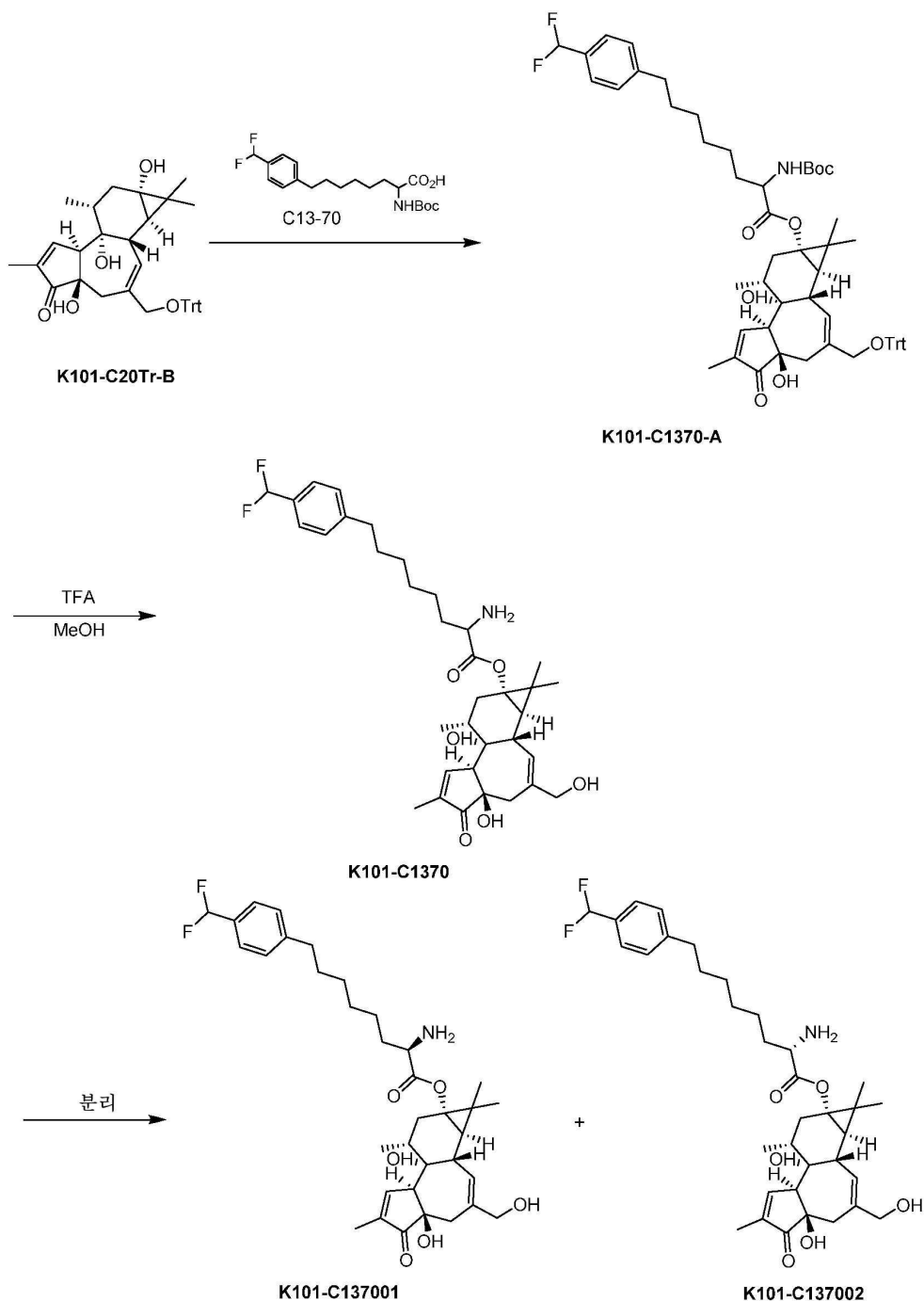
[1688] 화합물 **K101-C1365**의 제조. CH₃CN (0.5 mL) 중 **K101-C1327** (5.00 mg, 9.97 μmol, 1 eq) 용액에 포름알데하이드 (8.09 mg, 99.67 μmol, 7.42 uL, 10 eq) 및 AcOH (598.54 ug, 9.97 μmol, 0.57 uL, 1 eq)를 첨가했다. 20℃에서 5분간 교반한 후, NaBH₃CN (3.76 mg, 59.80 μmol, 6 eq)을 나누어 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하여 무색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 MS 종의 존재를 나타냈다. 반응 용액을 포화 NaHCO₃ (10 mL)로 켄칭하고 EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축하여 조 생성물을 황색 고체로 얻었다. 생성물을 prep-TLC (SiO₂, DCM: MeOH=10:1)로 정제하여 황색 고체를 얻었다. 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.05% HCl)-B: ACN]; B%: 20%-50%, 10분)로 추가로 정제하여 **K101-C1365** (1.5 mg, 2.83 μmol, 20.29% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[1689] LC-MS (m/z): 552.2 [M+Na]⁺

[1690] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.56-2.43 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 1.94-1.45 (m, 15H), 1.32-1.29 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H).

[1691] 실시예 60: **K101-C1370**의 합성 반응식.

[1692] K101-C1370의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1693]

[1694] 화합물 K101-C1370-A의 제조. DCM (1 mL) 중 K101-C20Tr-B (30 mg, 50.78 μ mol, 1eq) 및 K101-C13-70 (29.36 mg, 76.17 μ mol, 1.5 eq)의 용액에 DMAP (3.10 mg, 25.39 μ mol, 0.5 eq) 및 EDC (19.47 mg, 101.57 μ mol, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. DCM (3 mL)을 첨가하고 혼합물을 여과하고 농축하였다. 생성물을 prep-TLC (SiO₂, PE: EtOAc=2:1)로 정제하여 K101-C1370-A (42 mg, 43.83 μ mol, 86.31% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1695]

화합물 K101-C1370의 제조. THF (1 mL) 중 K101-C1370-A (40 mg, 41.75 μ mol, 1 eq)의 용액에 TFA (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 647.06 eq)를 첨가했다. 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. 혼합물을 N₂로 농축하여 갈색 검을 얻었다. 잔류물을 MeOH (20 mL)로 희석하고 혼합물을 15℃에서 72시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. 최종 혼합물을 농축하고, 생성물을 prep-HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [A: 물 (0.1% TFA)-B: ACN]; B%: 35%-45%, 10분)로 정제하여 K101-C137001 (6.5 mg, 8.91 μ mol, TFA 염) 및 K101-C137002를 백색 고체로 얻었다. K101-C137002를 prep-TLC (EtOAc/MeOH=10/1로

용리)로 정제하여 **K101-C137002** (6.1 mg, 9.91 μmol)를 백색 고체로 얻었다.

[1696] K101-C137001 LC-MS (m/z): 638.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

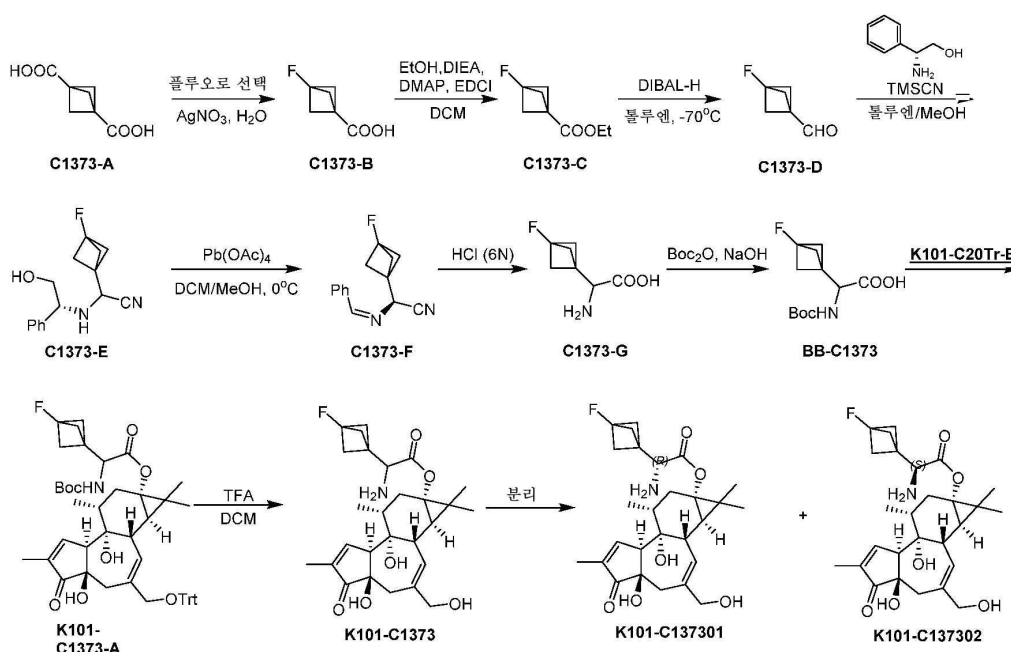
[1697] K101-C137001 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.59 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93-0.89 (m, 4H).

[1698] K101-C137002 LC-MS (m/z): 638.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1699] K101-C137002 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.87-6.58 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.76-1.39 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 4H).

[1700] 실시예 61: **K101-C1373**의 합성 반응식.

[1701] **K101-C1373**의 합성 반응식이 아래에 예시되어 있다.



[1702]

[1703] 화합물 **C1373-B**의 제조. 화합물 **C1373-A** (1.5 g, 9.61 mmol, 1 eq)를 H_2O (40 mL)에 용해시키고, 혼합물을 N_2 로 퍼징하였다. 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디테트라플루오로보레이트 (6.13 g, 17.29 mmol, 1.8 eq) 및 AgNO_3 (326.39 mg, 1.92 mmol, 323.16 μL , 0.2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 55 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하여 갈색 현탁액을 얻었다. TLC (EtOAc=100%로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고, MTBE (50 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 **C1373-B** (680 mg, 5.23 mmol, 54.40% 수율)를 황색 고체로 얻었다. 제조물은 추가 정제 없이 사용하였다.

[1704] 화합물 **C1373-C**의 제조. DCM (10 mL) 중 **C1373-B** (680 mg, 5.23 mmol, 1 eq)의 용액에 EtOH (481.51 mg, 10.45 mmol, 611.06 μL , 2 eq), DIEA (945.61 mg, 7.32 mmol, 1.27 mL, 1.4 eq), DMAP (127.69 mg, 1.05 mmol, 0.2 eq) 및 EDC (1.30 g, 6.79 mmol, 1.3 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=3/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 HCl (1N, 30 mL)로 세척하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 에서 건조하고 농축하여 **C1373-C** (560 mg, 3.54 mmol, 67.75% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1705] 화합물 **C1373-D**의 제조. 톨루엔 (5 mL) 중 **C1373-C** (560 mg, 3.54 mmol, 1 eq)의 용액에 -70 $^\circ\text{C}$ 에서 디이소부

틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL-H) (1 M, 4.25 mL, 1.2 eq)를 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=3/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1706] 화합물 C1373-E의 제조. (2R)-2-아미노-2-페닐-에탄올 (582.77 mg, 4.25 mmol, 1.2 eq)에 C1373-D (404 mg, 3.54 mmol, 1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TMSN (1.05 g, 10.62 mmol, 1.33 mL, 3 eq)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응을 포화 KF (20 mL)로 켄칭하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=1/2로 용리)으로 정제하여 C1373-E (480 mg, 1.84 mmol, 52.09% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1707] 화합물 C1373-F의 제조. DCM (10 mL)/MeOH (10 mL) 중 C1373-E (480 mg, 1.84 mmol, 1 eq)의 용액에 Pb(OAc)₄ (1.23 g, 2.77 mmol, 1.5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (20 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 C1373-F (400 mg, 1.75 mmol, 95.03% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1708] 화합물 C1373-G의 제조. 화합물 C1373-F (0.4 g, 1.75 mmol, 1 eq)를 HCl (6 M, 292.06 uL, 1 eq)에 용해시키고 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 생성물을 농축하여 C1373-G (342 mg, 1.75 mmol, 99.77% 수율, HCl)를 황색 고체로 얻었다.

[1709] 화합물 BB-C1373의 제조. H₂O (3 mL)/디옥산 (5 mL) 중 C1373-G (342 mg, 2.15 mmol, 1 eq)의 용액에 NaOH (859.46 mg, 21.49 mmol, 10 eq) 및 Boc₂O (703.45 mg, 3.22 mmol, 740.48 uL, 1.5 eq)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 MBTE (20 mL x 2)로 추출하고, 수층을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 BB-C1373 (200 mg, 771.39 μmol, 35.90% 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[1710] 화합물 K101-C1373-A의 제조. DCM (3 mL) 중 K101-C20Tr-B (60 mg, 101.57 μmol, 1 eq) 용액에 BB-C1373 (39.50 mg, 152.35 μmol, 1.5 eq), DMAP (49.63 mg, 406.27 μmol, 4 eq) 및 EDC (29.21 mg, 152.35 μmol, 1.5 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 발견되었지만 일부 K101-C20Tr-B가 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20℃에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100%PE 내지 50%로 용리)으로 정제하여 K101-C1373-A (70 mg, 84.13 μmol, 82.84% 수율)를 갈색 고체로 얻었다.

[1711] 화합물 K101-C1373의 제조. DCM (5 mL) 중 K101-C1373-A (70 mg, 84.13 μmol, 1 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 uL, 80.26 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, MeOH (20 mL)에 용해시키고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축한 다음 DCM (20 mL)에 용해시키고 포화 NaHCO₃ (10 mL)를 사용하여 pH 8로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (EtOAc/MeOH=10/1로 용리)로 정제하여 K101-C137301 (13.6 mg, 26.76 μmol, 31.81% 수율, 96.33% 순도) 및 K101-C137302 (11.6 mg, 22.28 μmol, 26.48% 수율, 94.03% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1712] K101-C137301 LC-MS (m/z): 512.1 [M+Na]⁺

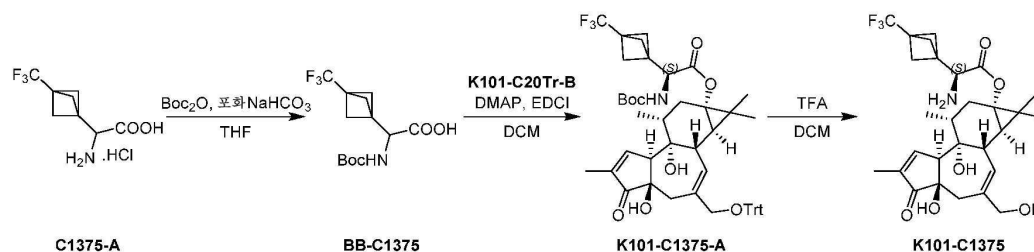
[1713] K101-C137301 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.60-5.59 (m, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.67(s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.46-1.45 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.83-0.76 (m, 4H).

[1714] K101-C137302 LC-MS (m/z): 512.2 [M+Na]⁺

[1715] K101-C137302 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 5.59-5.58 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.65(s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.43-1.42 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02(s, 3H), 0.83-0.79 (m, 4H).

[1716] 실시예 62: **K101-C1375**의 합성 반응식.

[1717] **K101-C1375**의 합성 반응식이 아래에 예시되어 있다.



[1718]

[1719] 화합물 **BB-C1375**의 제조. THF (2 mL)/H₂O (1 mL) 중 **C1375-A** (50 mg, 203.56 μmol , 1 eq, HCl)의 용액에 NaHCO₃ (42.75 mg, 508.90 μmol , 19.79 μL , 2.5 eq) 및 Boc₂O (53.31 mg, 244.27 μmol , 56.12 μL , 1.2 eq)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 HCl (1N)을 사용하여 pH 4로 조정하고 MBTE (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 PE (10 mL)로 세척하여 **BB-C1375** (75 mg, 조질)를 백색 고체로서 얻었다.

[1720] 화합물 **K101-C1375-A**의 제조. DCM (2 mL) 중 **K101-C20Tr-B** (40 mg, 67.71 μmol , 1 eq) 용액에 BB-C1375 (41.88 mg, 135.42 μmol , 2 eq), DMAP (33.09 mg, 270.84 μmol , 4 eq), HOBt (10.06 mg, 74.48 μmol , 1.1 eq), 및 EDC (25.96 mg, 135.42 μmol , 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 발견되었으나 일부 **K101-C20Tr-B**가 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20℃에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응을 H₂O (5 mL)로 켄칭하고 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1375-A** (44 mg, 49.89 μmol , 73.67% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

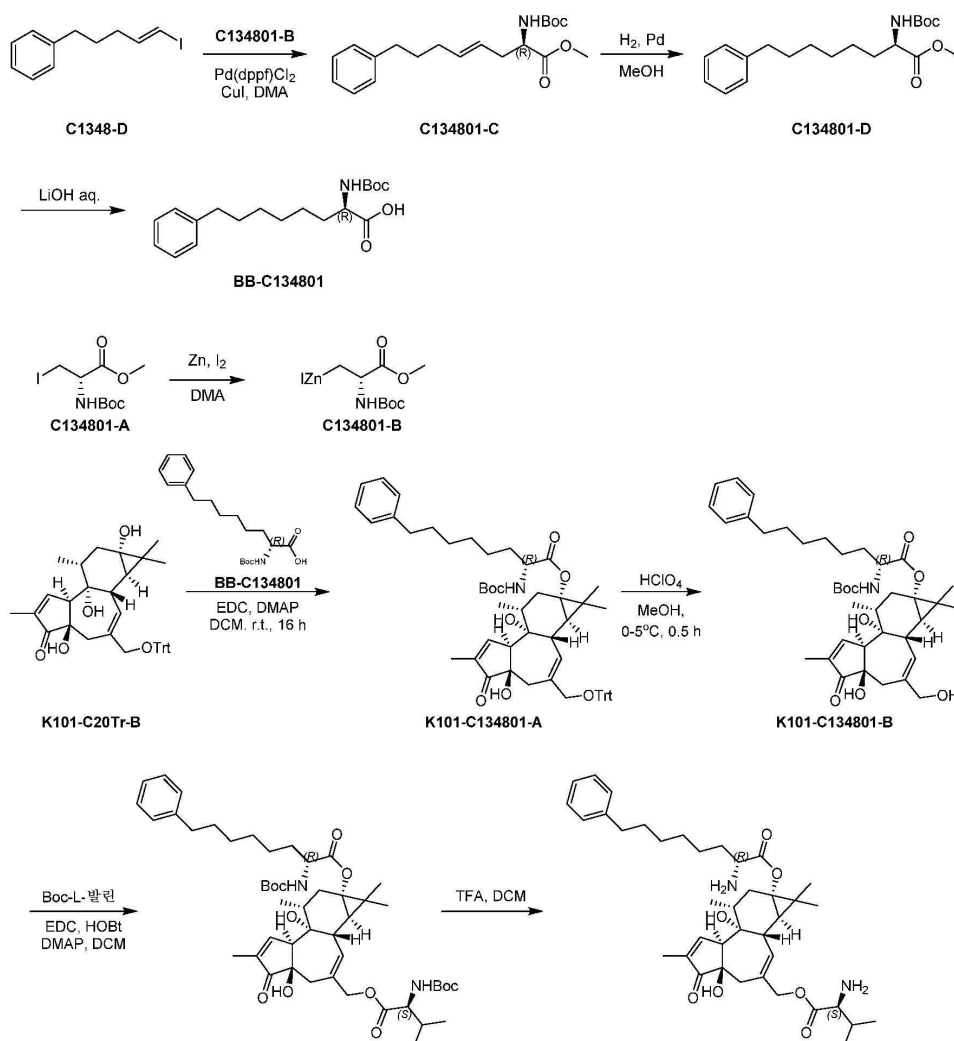
[1721] 화합물 **K101-C1375**의 제조. DCM (3 mL) 중 **K101-C1375-A** (44 mg, 49.89 μmol , 1 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 135.37 eq)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축시키고, 생성된 잔류물을 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 MBTE (20 mL)에 용해시키고 포화 NaHCO₃ (10 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고 수층을 MBTE (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 prep-TLC (PE/EtOAc=10/1로 용리)로 정제하여 **K101-C1375** (11.7 mg, 20.18 μmol , 40.45% 수율, 93.05% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[1722] LC-MS (m/z): 562.2 [M+Na]⁺

[1723] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.21(s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 8H), 1.77 (s, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H).

[1724] 실시예 63: **K101-C134801C2003**의 합성 반응식.

[1725] K101-C134801C2003의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1726]

[1727] 화합물 **C134801-C**의 제조. DMA (2 mL) 중 **C1348-D** (2 g, 7.35 mmol, 1 eq) 용액에 CuI (139.97 mg, 734.96 μ mol, 0.1 eq) 및 **C134801-B** (4.06 g, 10.29 mmol, 1.4 eq) 및 N₂ 하에서 Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg, 734.96 μ mol, 0.1 eq)을 첨가했다. 혼합물을 N₂ 하에 90°C에서 5시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=3/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O 100 mL)로 켄칭하고 MBTE (40 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% PE에서 20%로 용리)으로 정제하여 **C134801-C** (750 mg, 2.16 mmol, 29.37% 수율)를 황색 오일로 얻었다.

[1728] 화합물 **C134801-D**의 제조. MeOH (15 mL) 중 **C134801-C** (0.75 g, 2.16 mmol, 1 eq)의 용액에 N₂ 하에서 Pd/C(500 mg, 2.16 mmol, 50% 순도, 1 eq)를 첨가했다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15psi) 하에 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과한 다음 농축하여 **C134801-D** (750 mg, 2.15 mmol, 99.42% 수율)를 흑색 오일로서 수득하였다.

[1729] 화합물 **BB-C134801**의 제조. THF (5 mL)/H₂O (1 mL) 중 **C134801-D** (750 mg, 2.15 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH.H₂O (90.06 mg, 2.15 mmol, 1 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 HCl (1N)을 사용하여 pH 4로 조정하고 MBTE (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 **BB-C134801** (700 mg, 2.09 mmol,

97.24% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1730] 화합물 C134801-B의 제조. 아연 (6 g)을 10분 동안 교반하면서 1N HCl 수용액 (30 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 물 (30 mL), EtOH (30 mL) 및 톨루엔 (30 mL)으로 차례로 세척하고 진공에서 건조하여 활성화된 아연 분말을 수득하였다. DMA (10 mL) 중 활성화된 Zn (2.62 g, 40.11 mmol, 4 eq) 및 I₂ (127.24 mg, 501.32 μmol, 100.98 uL, 0.05 eq)의 혼합물을 20℃에서 5분 동안 교반하고 DMA (10 mL) 중 C134801-A (3.3 g, 10.03 mmol, 1 eq)를 적가했다. 반응 혼합물을 20℃에서 25분 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다.

[1731] 화합물 K101-C134801-A의 제조. DCM (3 mL) 중 K101-C20Tr-B (200 mg, 338.55 μmol, 1 eq) 용액에 BB-C134801 (193.06 mg, 575.54 μmol, 1.7 eq), DMAP (165.44 mg, 1.35 mmol, 4 eq), HOBt (50.32 mg, 372.41 μmol, 1.1 eq) 및 EDC (110.33 mg, 575.54 μmol, 1.7 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 존재하지만 일부 K101-C20Tr-B가 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20℃에서 추가로 12시간 동안 교반한 후 두 번째로 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 켄칭하고 MBTE (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% PE 내지 40%로 용리)으로 정제하여 K101-C134801-A (210 mg, 231.23 μmol, 68.30% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1732] 화합물 K101-C134801-B의 제조. MeOH (5 mL) 중 K101-C134801-A (210 mg, 231.23 μmol, 1 eq) 용액에 0℃에서 HClO₄ (46.46 mg, 462.47 μmol, 27.99 uL, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (10 mL)로 켄칭하고 MBTE (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% 내지 50%로 용리)으로 정제하여 K101-C134801-B (120 mg, 180.22 μmol, 77.94% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1733] 화합물 K101-C134801C2003-A의 제조. DMF (3 mL) 중 K101-C134801-B (120 mg, 180.22 μmol, 1 eq) 용액에 Boc-L-발린 (78.31 mg, 360.44 μmol, 2 eq), DMAP (88.07 mg, 720.88 μmol, 4 eq), DIEA (46.58 mg, 360.44 μmol, 62.78 uL, 2 eq) 및 HATU (137.05 mg, 360.44 μmol, 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=1/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL x 3)로 켄칭하고, 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100% 내지 40%로 용리)으로 정제하여 K101-C134801C2003-A (120 mg, 138.71 μmol, 76.97% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

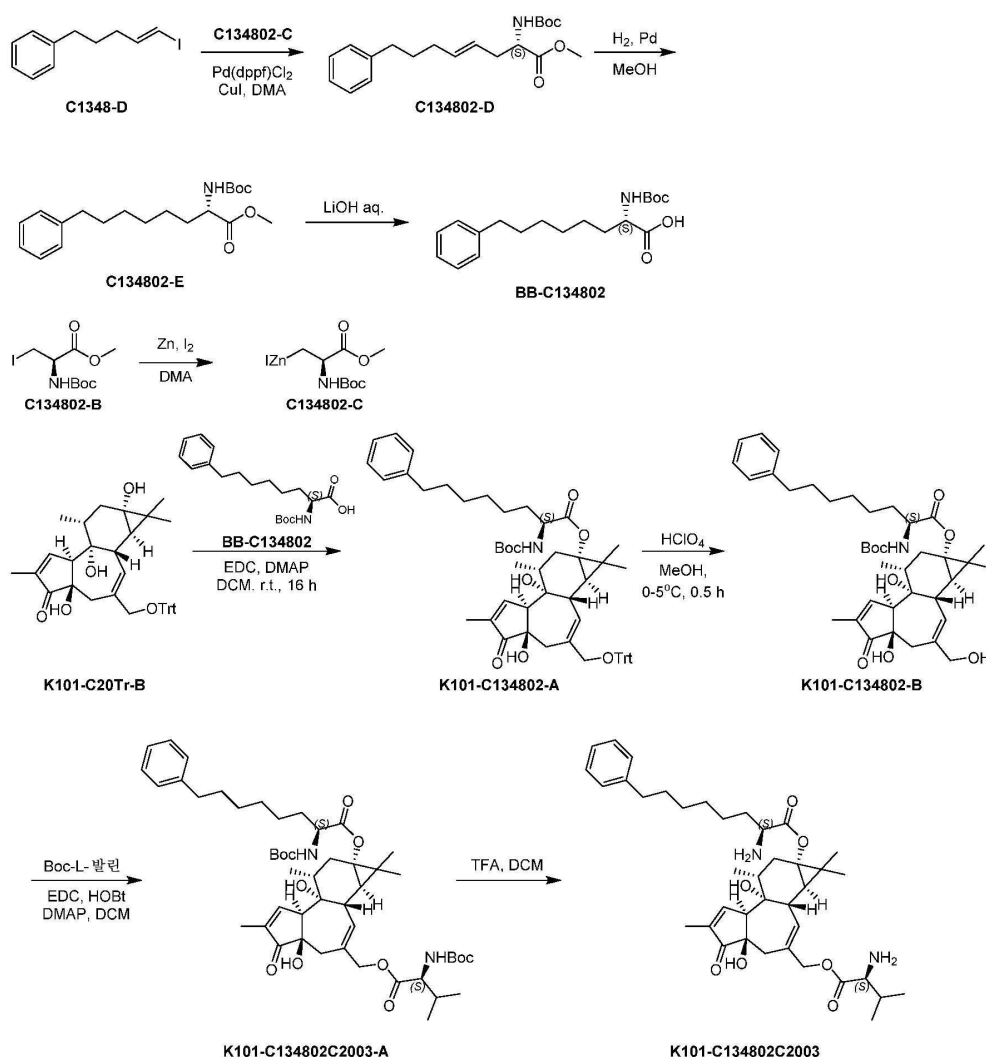
[1734] 화합물 K101-C134801C2003의 제조. DCM (3 mL) 중 K101-C134801C2003-A (120 mg, 138.71 μmol, 1 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 uL, 48.68 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 발견되었지만 일부 K101-C134801C2003-A가 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20℃에서 추가로 12시간 동안 교반되도록 하였다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N₂로 농축하고, 생성된 생성물을 DCM (20 mL)에 용해시켰다. 포화 NaHCO₃를 사용하여 용액을 pH 8로 조정한 후, 유기층을 분리하고, 수층을 DCM (20 mL x 3)으로 추출했다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 K101-C134801C2003 (72.6 mg, 103.89 μmol, 74.89% 수율, 95.14% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[1735] LC-MS (m/z): 665.4 [M+H]⁺

[1736] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 8H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0-0.90 (m, 10H).

[1737] 실시예 64: K101-C134802C2003의 합성 반응식.

[1738] K101-C134802C2003의 합성 반응식이 하기에 예시되어 있다.



[1739]

[1740] 화합물 C134802-D의 제조. DMA (10 mL) 중 C134802-C (4.35 g, 11.02 mmol, 1.5 eq)의 용액에 CuI (139.97 mg, 734.96 μmol, 0.1 eq) 및 C1348-D (2 g, 7.35 mmol, 1 eq) 및 N₂ 하에서 Pd(dppf)Cl₂ (537.77 mg, 734.96 μmol, 0.1 eq)을 첨가했다. 혼합물을 N₂ 하에 90°C에서 12시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=4/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O 200 mL)로 쉼탈하고 MBTE (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 컬럼 (PE/EtOAc=100%PE 내지 10%로 용리)으로 정제하여 C134802-D (1g, 2.88 mmol, 39.16% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1741]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.58-5.1 (m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1742]

화합물 C134802-E의 제조. MeOH (20 mL) 중 C134802-D (1 g, 2.88 mmol, 1 eq)의 용액에 N₂ 하에 Pd/C (200 mg, 2.88 mmol, 50% 순도, 1 eq)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기하고 H₂로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15psi) 하에 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응이 완료되었음을 나타낸 후, 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH (60 mL)로 세척한 다음, 농축하여 C134802-E (800 mg, 2.29 mmol, 79.54% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

- [1743] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.31-6.98 (m, 5H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 4H).
- [1744] 화합물 BB-C134802의 제조. THF (10 mL)/H₂O (1.4 mL) 중 C134802-E (700 mg, 2.00 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH·H₂O (84.06 mg, 2.00 mmol, 1 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 MBTE (20 mL)로 추출하였다. 수층을 HCl (0.5N)을 사용하여 pH=3으로 산성화하고 EtOAc(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하여 BB-C134802 (560 mg, 1.61 mmol, 80.54% 수율, 96.63% 순도, 98.7% ee)를 황색 오일로서 얻었다.
- [1745] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.16 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 6H).
- [1746] 화합물 C134802-C의 제조. 아연 (6 g)을 10분 동안 교반하면서 1N HCl 수용액 (30 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 물 (30 mL), EtOH (30 mL) 및 톨루엔 (30 mL)으로 차례로 세척하고 진공에서 건조하여 활성화된 아연 분말을 수득하였다. DMA (90 mL) 중 활성화된 Zn (3.18 g, 48.61 mmol, 4 eq) 및 I₂ (154.23 mg, 607.66 μmol , 122.40 μL , 0.05 eq)의 혼합물을 20℃에서 5분 동안 교반했다. 이어서, DMA (30 mL) 중 C134802-B (4 g, 12.15 mmol, 1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 25분 동안 교반하여 흑색 현탁액을 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [1747] 화합물 K101-C134802-A의 제조. DCM (5 mL) 중 K101-C20Tr-B (200 mg, 338.55 μmol , 1 eq) 용액에 BB-C134802 (136.28 mg, 406.27 μmol , 1.2 eq), DMAP (165.45 mg, 1.35 mmol, 4 eq), HOBt (48.03 mg, 355.48 μmol , 1.05 eq) 및 EDC (77.88 mg, 406.27 μmol , 1.2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 원하는 질량이 존재하지만 일부 K101-C20Tr-B가 반응하지 않은 채로 남아 있음을 나타냈다. 혼합물을 20℃에서 추가로 16시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS 및 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (50 mL)로 켄칭하고 DCM (80 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 분취용 TLC (PE/EtOAc=2/1로 용리)로 정제하여 K101-C134802-A (200 mg, 220.22 μmol , 65.05% 수율)를 황색 고체로 얻었다.
- [1748] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 7H), 7.24-7.20 (m, 7H), 5.62-5.61 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.25 (brs 1H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.80 (s, 4H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.007(s, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H).
- [1749] 화합물 K101-C134802-B의 제조. MeOH (5 mL) 중 K101-C134802-A (190 mg, 209.21 μmol , 1 eq)의 용액에 0℃에서 HClO₄ (42.03 mg, 418.42 μmol , 25.32 μL , 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 포화 NaHCCT (4 mL)로 켄칭하고 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래시 칼럼 (PE/EtOAc=100% 내지 50%로 용리)으로 정제하여 K101-C134802-B (150 mg)를 황색 고체로서 얻었다.
- [1750] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 5.66-5.65 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.62-2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.49-1.44 (m, 10H), 1.34-1.26 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H).
- [1751] 화합물 K101-C134802C2003-A의 제조. DMF (5 mL) 중 K101-C134802-B (150 mg, 225.27 μmol , 1 eq) 용액에 Boc-L-발린 (97.89 mg, 450.55 μmol , 2 eq), DMAP (110.09 mg, 901.10 μmol , 4 eq), DIEA (58.23 mg, 450.55 μmol , 78.48 μL , 2 eq) 및 HATU (170.31 mg, 450.55 μmol , 2 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20℃에서 28시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 켄칭하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 플래시 칼럼

(PE/EtOAc=100%에서 30%로 용리)으로 정제하여 **K101-C134802C2003-A** (150 mg, 173.39 μmol , 76.97% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[1752] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.01-3.00 (m, 1H), 2.64-2.38 (m, 4H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.63-1.47 (m, 21H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98-0.96 (m, 5H), 0.90-0.87 (m, 7H).

[1753] 화합물 **K101-C134802C2003**의 제조. DCM (5 mL) 중 **K101-C134802C2003-A** (150 mg, 173.39 μmol , 1 eq)의 용액에 TFA (770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 38.95 eq)를 첨가했다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 얻었다. LC-MS는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 N_2 로 농축시키고 생성된 생성물을 MTBE (20 mL)에 용해시켰다. 포화 NaHCO_3 를 사용하여 용액을 pH 8로 조정한 후, 유기층을 분리하고, 수층을 MTBE (20 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 **K101-C134802C2003** (85.2 mg, 123.43 μmol , 71.19% 수율, 96.32% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[1754] LC-MS (m/z): 687.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[1755] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.85-1.45 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0-0.90 (m, 10H).

[1756] 실시예 65: PKC 이소형의 C1b 도메인에 대한 화합물 결합

[1757] 본 개시내용에 기재된 화합물을 PKC 이소형의 C1b 도메인에 대한 결합 친화도에 대해 시험하였다. PKC 이소형의 C1b 도메인에 대한 화합물 결합 친화도는 Methods in Molecular Biology, vol. 233: Protein Kinase C Protocols Edited by: A. C. Newton, Humana Press Inc., Totowa, NJ (2003) 및 Beans 등, Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110(29):11698-703으로부터 변형된 절차에 기초한 방사성 추적자 ^3H -PDBu 및 재조합 GST-C1b 또는 전장 인간 PKC 단백질을 사용한 경쟁적 결합 검정에서 유래되었다.

[1758] 인간 PKC α , δ , ϵ , θ 및 PKD1 (PKC μ)의 C1b 도메인을 암호화하는 유전자를 합성하고 IPTG 유도를 통해 *E. coli* BL21(DE3) 중 GST-C1b 단백질의 발현 및 생산을 위한 pGEX-2TK 또는 pGEX-4T1 벡터에 삽입했다. 표적 단백질을 글루타리온 세파로스 4B에 의해 정제한 다음, 순도 >70%를 달성하기 위해 필요한 경우 이온 교환 크로마토그래피를 수행했다. 정제된 단백질의 분취량을 결합 검정을 위해 -80도에서 보관하였다 (보관 완충액: 20 mM Tris pH 8.0, 200 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1 mM DTT). 전장 PKC δ 는 Millipore (cat# 14-504)에서 구입했다.

[1759] 경쟁적 결합 검정은 96웰 플레이트 (Agilent-5042-1385)에서 수행됐다. 300 μL 반응에는 60 μL 의 1 mg/mL 포스파티딜세린 (*Sigma-P7769*), 1 μL DMSO, 시험 화합물 (10-포인트 3배 또는 4배 연속 희석) 또는 PDBu (*Sigma-P1269*) (비특이적 결합 대조군으로서 최종 농도 5 또는 10 μM), 19 μL 의 검정 완충액 (50mM Tris-HCl pH7.4, 100mM KCl, 0.15mM CaCh 및 0.2% BSA), 200 μL 의 단백질 (1-10nM의 최종 농도) 및 20 μL ^3H -PDBu (ARC-ART 0485) (1-10nM의 최종 농도)를 함유한다. 플레이트를 10분 동안 300rpm의 진탕기 상에서 37°C에서 인큐베이션한 다음, 20분 동안 얼음 위에 두었다. 반응 혼합물을 GF/B 필터 플레이트 (PE-6005 177)를 통해 여과하고 플레이트를 세척 완충액 (20mM Tris-HCl pH7.4, 4°C에서 보관)으로 6회 세척한 후 50°C에서 1시간 동안 건조시켰다. 필터 플레이트의 바닥을 밀봉하고 50 μL 의 MicroScint-20 (PerkinElmer) 각테일을 각 웰에 첨가했다. PerkinElmer MicroBeta2 판독기를 사용하여 각 웰에 포획된 ^3H -PDBu를 계수했다. 데이터는 IC50에 맞게 "log (억제제) 대 반응-변수 기울기" 모델을 사용하여 GraphPad Prism5를 사용하여 분석한 다음 Cheng-Prusoff 방정식: $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + \text{추가된 방사성 리간드}/K_d)$ 을 사용하여 IC50을 K_i 로 변환했다. K_d 는 실험적으로 결정된 ^3H -PDBu에 대한 각 단백질 제제의 결합 친화도이다. 유사한 발현 시스템에서 만들어진 관련 없는 단백질은 ^3H -PDBu에 대한 특이적 결합을 갖지 않았다. 인간 PKC α , δ , ϵ , θ 및 PKD1 (PKC μ)에 대한 디테르페노이드 화합물의 K_i 값은 표 3에 보고되어 있다.

[1760] 표 3에 나타난 바와 같이, 일반적으로 신규 PKC 이소형 또는 PKD1 (PKC μ)의 C1b 도메인에 대한 본 개시내용의 신규 디테르페노이드 화합물의 결합 친화도는 통상적인 PKC α 에 대한 결합 친화도보다 훨씬 높다 (최대 >100배

차이). 인간 PKC δ , α , ϵ , θ 및 PKD1 (PKC μ)의 C1b 도메인에 대한 디테르페노이드 화합물의 Ki 값은 다음과 같다: A= ≤ 5 nM, B= > 5 nM 및 ≤ 10 nM, C= > 10 nM 및 ≤ 30 nM; D= > 30 nM 및 ≤ 60 nM; E= > 60 nM 및 ≤ 100 nM, F= > 100 nM 및 ≤ 200 nM; G= > 200 nM 및 ≤ 400 nM; H= > 400 nM 및 ≤ 800 nM; I= > 800 nM 및 ≤ 1000 nM; J= > 1000 nM 및 ≤ 2000 nM, K= > 2000 nM 및 ≤ 4000 nM; L= > 4000 nM 및 ≤ 6000 nM; M= > 6000 nM 및 ≤ 8000 nM; N= > 8000 nM.)

표 3

화합물	PKC δ	PKC α	PKC θ	PKC ϵ	PKD1/PKC μ
PBDu (포르볼 12,13-디부티레이트)	A	G	A	A	A
K101A (또는 K101, 프로스트라틴)	G	M	F	F	D
K103 (TPA)	A	B	A	A	A
K101-C13OH	M	N	K	K	L
K101-C1301	B	F	C	B	A
K101-C1302	A	D	A	A	A
K101-C1303	D	H	D	F	C
K101-C1304	B	F	B	C	A
K101-C1305	H	N	G	J	F
K101-C1306	F	J	F	G	C
K101-C1308	C	I	D	C	B
K101-C1311	C	H	C	D	A
K101-C1312	B	F	C	C	A
K101-C1313	C	G	C	C	A
K101-C1315	F	N	NT	NT	D
K101-C1316	F	M	NT	NT	D
K101-C1317	C	I	NT	NT	A
K101-C1318	B	F	C	D	A
K101-C1319	A	E	B	D	A
K101-C1320	D	K	NT	NT	C
K101-C1321	A	E	NT	NT	A
K101-C1322	D	I	NT	NT	B
K101-C1323	G	N	NT	NT	F
K101-C1324	A	F	A	A	A
K101-C1325	D	L	NT	NT	D
K101-C1326	H	N	NT	NT	G
K101-C1327	A	E	B	C	A
K101-C1328	C	G	NT	NT	A
K101-C1329	A	D	B	C	A
K101-C1330	E	J	NT	NT	D
K101-C1331	B	F	NT	NT	A
K101-C1332	B	F	NT	NT	B
K101-C1333	A	E	A	C	A
K101-C1334	H	N	NT	NT	D
K101-C1335	G	N	NT	NT	E
K101-C1336	F	K	NT	NT	D
K101-C1337	C	J	NT	NT	B

[1761]

K101-C1338	F	K	NT	NT	D
K101-C1339	G	L	NT	NT	E
K101-C1340	C	G	NT	NT	B
K101-C1341	D	J	NT	NT	C
K101-C1342	B	F	NT	NT	A
K101-C1343	D	J	NT	NT	C
K101-C1344	D	J	NT	NT	C
K101-C1345	A	D	C	C	A
K101-C1346	C	G	D	E	B
K101-C1347	A	C	A	B	A
K101-C134801	B	H	C	C	A
K101-C134802	A	D	A	C	A
K101-C134901	C	G	C	C	B
K101-C134902	A	D	B	C	A
K101-C1350	C	H	NT	NT	A
K101-C1351	D	J	NT	NT	C
K101-C1352	G	L	NT	NT	G
K101-C1353	H	N	NT	NT	L
K101-C1354	D	J	NT	NT	C
K101-C1355	F	NT	NT	NT	D
K101-C135601	D	J	NT	NT	C
K101-C135602	C	G	NT	NT	A
K101-C1357	G	N	NT	NT	D
K101-C1358	C	G	NT	NT	B
K101-C135901	D	J	D	E	C
K101-C135902	B	E	C	C	B
K101-C136101	C	H	C	C	B
K101-C136102	C	D	A	B	A
K101-C1364	C	G	NT	NT	NT
K101-C1365	F	L	NT	NT	D
K101-C137001	C	I	D	D	C
K101-C137002	C	G	C	D	B

TPA = 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트(TPA), 일반적으로 테트라데카노일포르볼 아세테이트, 테트라데카노일 포르볼 아세테이트, 및 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA)로도 알려져 있음.

NT = 시험되지 않음

[1762]

실시에 66: 디테르페노이드 화합물에 의한 PKC 및 하류 표적 단백질의 활성화를 평가하기 위한 웨스턴 블롯

[1763]

특허 (WO/2017/083783)에 기재된 방법에 따라 A549 폐암 세포 (~3백만 세포)를 10cm 조직 배양 접시 (또는 6cm 접시에서 ~ 1백만 세포)에 시딩(seed)하고 밤새 성장시켰다. 그런 다음 세포를 표시된 농도에서 30분 동안 다른 약물로 처리했다. 세포 용해물 준비, 단백질 정량, SDS-PAGE 및 웨스턴 블로팅 절차가 설명되어 있다 (WO/2017/083783). β-액틴 또는 빈쿨린을 로딩 대조군으로 사용하였다. 2차 항체 항-마우스 IgG HRP 접합체 또는 항-토끼 IgGHRP 접합체 (1:2000 - 1:10000 희석)를 사용하는 경우, Imagequant LAS4000 (GE)를 사용하여 막을 스캔했다. ProteinSimple Wes 시스템의 경우, 샘플 준비, 로딩, 실행 및 데이터 분석에 대해 제조사의 절차 (ProteinSimple 12-230 kDa Wes 분리 모듈)를 따랐다.

[1765]

결과: 1 μM 프로스트라틴 (K101) 및 본원에 개시된 0.3 μM 디테르페노이드 화합물, 예컨대 K101-C1319, -C1321, -C1327, 및 -C1329는 A549 세포에서 PKC_μ (포스포-특이적 항체 P-PKD/PKC_μ (S916), Cell Signaling Technology cat#2051 및 P-PKD/PKC_μ (S744/748), Cell Signaling Technology cat#2054에 의해 검출됨), PKC δ (포스포-특이적 항체 P-PKC δ (T505), Cell Signaling Technology cat#9374에 의해 검출됨) 및 PKC 하류 표적 Erk1/2 중 하나 (포스포-특이적 항체 P-Erk1/2 (T202/Y204), Cell Signaling Technology cat#9106에 의해 검출됨)의 높은 수준의 인산화를 유도하였다 (도 1). 이들 부위의 인산화는 PKC 이소형 및 Erk1/2의 급성 활성화 또는 촉매 활성화와 관련이 있다. 높은 수준의 인산화는 강한 활성화를 나타낸다. 놀랍게도, K101-C1327의 거울상 이성질체인 K101-C1337은 이들 단백질에서 훨씬 더 낮은 수준의 인산화를 유도했는데, 이는 C12에 있는 모이어티의 입체화학이 화합물의 효능을 결정하는 데 매우 중요하다는 것을 나타낸다. K101-C1303, -C1315, -C1316 및 -C1336과 같은 다른 덜 강력한 화합물은 3 μM에서 인산화를 유도했다.

- [1766] 신규 PKC 이소형 및 PKC μ 에 대한 우수한 결합 친화도를 갖는 디테르페노이드 화합물의 서브세트를 A549 세포에서 2개의 상이한 농도에서 시험하여 웨스턴 블롯 분석으로 PKC μ , PKC δ 및 Erk1/2의 활성화를 평가하였다. 상기 기술된 포스포-특이적 항체에 추가로, 추가적인 포스포-특이적 항체 P-PKC δ (S299)(Abeam cat#133456)도 사용되었다. 이 항체는 문헌 (Durgan 등, FEBS Lett. 2007, 581(18):3377-81, Novel phosphorylation site markers of protein kinase C delta activation)에서 PKC5의 활성화를 검지할 수 있는 것으로 나타났다. K-101 (프로스트라틴, 1 μ M)은 참조 화합물로 포함됐다.
- [1767] 그 결과를 도 2, 3, 4a 및 4b에 나타냈다. 요약하면, 이들 모든 화합물은 시험된 농도 범위에서 용량 의존적 방식으로 PKC μ , PKC δ 및 Erk1/2의 활성화를 입증했다. 세포 PKC 활성화의 상대적인 강도는 PKC 이소형에 대한 이들 화합물의 결합 친화도와 상관관계가 있다.
- [1768] 실시예 67: PANC1 세포주에서 CaMKii 인산화에 대한 화합물의 효과
- [1769] Panel (채장암 세포주) 세포 (~5-8백만)를 10cm 접시(또는 6cm 접시에서 ~2백만)에 시딩하고 다음날 프로스트라틴 (K-101, 0.2 μ M 및 1 μ M) 또는 0.02 μ M 및 0.1 μ M의 K101-C1347, -C134801 및 -C134802로 48시간 동안 처리했다. 그 다음, 웨스턴 블롯 분석을 위해 세포를 수집/용해하였다. 단백질 정량화, SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯 절차는 다른 용해 완충액 (1 mL의 10X TNE [20 mL 1M Tris pH7.5; 30 mL 5M NaCl; 2 mL 0.5M EDTA; 48 mL d2H₂O], 1 mL의 10% NP40, 7.7 mL의 dH₂O, 100 μ L의 10x 프로테아제 억제제, 100 μ L의 10x 포스파타제 억제제, 및 10 μ L DTT)를 사용한 것을 제외하고 실시예 65에 설명된 대로 수행됐다. CaMKii 인산화에 대한 디테르페노이드 화합물의 효과를 평가하기 위해 포스포-특이적 항체 P-CaMKii (T286) (Abeam, cat# 32678)를 검출에 사용했다. T286에서 CaMKii의 인산화는 및 CaM이 해리될 때 Wnt/Ca²⁺ 신호 전달 경로에서 CaMKii 키나제의 활성화에 대한 마커이며 따라서 K-Ras 줄기의 억제를 위한 하류 마커이다 (Wang 등, Cell. 2015, 163(5):1237-51). 도 5에 도시된 바와 같이, 모든 화합물은 T286에서 CaMKii의 인산화를 유도하였다. 이 결과는 PKC 활성화제가 K-Ras 줄기의 억제를 통해 CaMKii를 활성화함을 시사한다.
- [1770] 실시예 68: A549의 증식에 대한 화합물의 효과
- [1771] 디테르페노이드 화합물을 K-Ras 활성화 돌연변이를 보유하는 비-소세포성 폐암 세포주인 A549에서 시험하였다. 간단히 말해서, 1,000개 세포/웰 밀도의 A549 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션했다. 일련의 서로 다른 농도의 화합물 스톱 (500x)을 DMSO에서 3배 연속 희석하여 제조했다. 이들 화합물을 배양 배지에서 추가로 희석한 다음, 최종 DMSO 농도가 0.25%를 초과하지 않도록 세포에 첨가하였다. 96시간 인큐베이션 후, 50 μ L의 CellTiter Glo 시약 (Promega)을 각 웰에 첨가하고 EnVision (PerkinElmer)을 사용하여 10분 후에 발광성을 측정하였다. DMSO 단독으로 처리된 세포로부터의 발광을 최대 설정하고 억제 %를 다음과 같이 계산했다: 억제%=(최대-샘플 값)/최대 x 100. 데이터는 XL-fit 소프트웨어 (ID Business Solutions Ltd.)를 사용하여 분석하고 IC50, 상대 IC50 및 최고 억제율(%)을 계산했다. A549 폐암 세포주의 성장 억제에 대한 IC50을 표 4에 나타내었다. 본 개시내용의 일부 화합물은 낮은 nM 범위에서 A549 폐암 세포의 증식을 차단하는 데 매우 강력하였다. 또한, A549 증식을 억제하는 효능은 이 일련의 화합물에 대한 PKC에 대한 결합 친화도와 잘 상관됐다. 즉, 친화도가 높은 결합체는 A549 증식에 대한 억제 효과가 더 강하였다. 이것은 특정 PKC 이소형의, 억제보다는 활성화가 암세포의 증식을 차단하는 데 필요하며 그 중 일부는 K-Ras 돌연변이를 보유할 수 있다는 개념을 추가로 뒷받침한다. 이는 PKC의 억제가 암세포 성장을 차단하는 데 필요하다는 기존 문헌 및 일반적인 믿음과 뚜렷한 대조를 이룬다 (Kang, 2014, New Journal of Science, 2014:1-36). 본원에 제시된 데이터는 많은 인간 암에서 PKC 이소형의 기능 획득 돌연변이가 아닌 기능 상실의 많이 확인되었다는 최근 발견과 일치한다 (Antal 등, 2015, Cell, 160:489-502). A549 세포주에 대한 디테르페노이드 화합물의 IC50 값은 다음과 같다: A = $\leq$ 0.001 μ M, B = $>$ 0.001 μ M 및 $\leq$ 0.01 μ M, C = $>$ 0.01 μ M, 및 $\leq$ 0.03 μ M, D = $>$ 0.03 μ M 및 $\leq$ 0.06 μ M, E = $>$ 0.06 μ M 및 $\leq$ 0.1 μ M, F = $>$ 0.1 μ M 및 $\leq$ 0.2 μ M, G = $>$ 0.2 μ M 및 $\leq$ 0.6 μ M, H = $>$ 0.6 μ M 및 $\leq$ 1.0 μ M, I = $>$ 1.0 μ M 및 $\leq$ 2.0 μ M, J = $>$ 2 μ M 및 $\leq$ 5 μ M, K = $>$ 5 μ M 및 $\leq$ 10 μ M, L = $>$ 10 μ M 및 $\leq$ 30 μ M, 및 M = $>$ 30 μ M).

표 4

화합물	IC50 μ M (A549 세포주)
K101 또는 K101A (프로스트라틴)	D
K103 (TPA)	A
K101-C130H	M
K101-에폭사이드	M
K101-DI-OH	M
K101-C1301	D
K101-C1302	C
K101-C1303	H
K101-C1304	D
K101-C1305	M
K101-C1306	M
K101-C1308	E
K101-C1311	F
K101-C1312	D
K101-C1313	E
K101-C1315	I
K101-C1316	H
K101-C1317	H
K101-C1318	F
K101-C1319	E
K101-C1320	G
K101-C1321	D
K101-C1322	J
K101-C1323	J
K101-C1324	C
K101-C1325	I
K101-C1326	M
K101-C1327	E
K101-C1328	G
K101-C1329	E
K101-C1329-Cl	E
K101-C1330	J
K101-C1331	E
K101-C1332	F
K101-C1333	B
K101-C1334	L
K101-C1335	L
K101-C1336	I
K101-C1337	G
K101-C1338	K
K101-C1339	K
K101-C1340	L

[1772]

K101-C1341	L
K101-C1342	E
K101-C1343	I
K101-C1344	I
K101-C1345	C
K101-C1346	G
K101-C1347	B
K101-C134802	B
K101-C134801	C
K101-C134902	D
K101-C134901	G
K101-C1350	H
K101-C1351	G
K101-C1352	K
K101-C1353	I
K101-C1354	G
K101-C1355	J
K101-C135602	F
K101-C135601	G
K101-C1357	J
K101-C1358	I
K101-C135902	C
K101-C135901	E
K101-C136102	B
K101-C136101	C
K101-C1364	G
K101-C1365	H
K101-C137002	F
K101-C137001	F
K101-C137302	L
K101-C137301	L
K101-C1375	E
K101-C134801C2003	D
K101-C134802C2003	C

주: 12-0-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트 (TPA), 일반적으로 테트라데카노일포르볼 아세테이트, 테트라데카노일 포르볼 아세테이트, 및 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA)로도 알려져 있음.

[1773]

[1774]

실시예 69: 다중 암 세포주의 증식에 대한 화합물의 효과

[1775]

본 개시내용의 화합물은 K-Ras 돌연변이 췌장 세포주 Panc2.13 및 KP-4, 백혈병 세포주 HL-60, 및 림프종 세포주 Namalwa 및 Mino를 비롯한 몇몇 다른 암 세포주의 증식을 차단하는 효능에 대해 시험되었다. 실시예 67에서와 유사한 절차를 따랐다. 96웰 플레이트에 시딩된 초기 세포 수는 세포주마다 달랐다: Panc2.13의 경우 3000개 세포/웰; KP-4의 경우 800-1000개 세포/웰; HL-60의 경우 5000개 세포/웰; Namalwa 및 Mino의 경우 5000-10000개 세포/웰. IC50 데이터는 아래 표 5에 나와 있다. (K101의 IC50)/(화합물의 IC50) 비율 (표 5에서 괄호 안의 데이터)을 사용하여 다른 검정 배치의 화합물 효능을 공통 비교기 K101로 정규화했다. 다양한 세포주에 대한 IC50 및 비율 데이터는 다음과 같다: A = $\leq 0.001 \mu\text{M}$, B = $>0.001\mu\text{M}$ 및 $\leq 0.01 \mu\text{M}$, C = $>0.01 \mu\text{M}$, 및 $\leq 0.03 \mu\text{M}$, D = $>0.03 \mu\text{M}$ 및 $\leq 0.06 \mu\text{M}$, E = $>0.06 \mu\text{M}$ 및 $\leq 0.1 \mu\text{M}$, F = $> 0.1 \mu\text{M}$ 및 $\leq 0.2 \mu\text{M}$, G = $>0.2 \mu\text{M}$ 및 $\leq 0.6 \mu\text{M}$, H = $>0.6 \mu\text{M}$ 및 $\leq 1.0 \mu\text{M}$, I = $>1.0 \mu\text{M}$ 및 $\leq 2.0 \mu\text{M}$, J = $>2 \mu\text{M}$ 및 $\leq 5 \mu\text{M}$, K = $> 5 \mu\text{M}$ 및 $\leq 10 \mu\text{M}$, L = $>10 \mu\text{M}$ 및 $\leq 30 \mu\text{M}$, 및 M = $>30 \mu\text{M}$

표 5

화합물 ID	μM 로 표시한 IC50 (비율*)				
	Panc2.13 (췌장)	KP-4 (췌장)	HL-60 (백혈병)	Namalwa (림프종)	Mino (림프종)
K101	H (1)	G (1)	G (1)	E (1)	E (1)
K101-C1301	NT	NT	D (9.23)	D (1.73)	B (11)
K101-C1302	NT	NT	B(72)	B (13.8)	A (75)
K101-C1304	NT	NT	C (18)	C (3.29)	B (15.6)
K101-C1321	NT	NT	E (5.71)	D (1.15)	C (5.36)
K101-C1324	NT	NT	C (32.7)	B (8.63)	B (37.5)
K101-C1303	I (0.75)	H (0.67)	G (0.9)	G (0.19)	F (0.57)
K101-C1308	F (6.29)	F (4.18)	E (5.29)	D (1.38)	C (6.82)
K101-C1318	G (4.28)	F (3.29)	F (3.21)	E (0.93)	C (3.18)
K101-C1319	G (3.65)	F (3.54)	D (1.79)	D (1.53)	C (6)
K101-C1327	F (7.1)	F (4.18)	D (2.32)	D (2.03)	B (7.33)
K101-C1329	F (5.82)	E (4.6)	D (1.79)	D (1.6)	C (5.5)
K101-C1333	B (157)	B (135)	B (80)	B (20.9)	A (82.5)
K101-C1342	F (6.79)	E (5.75)	D (6.43)	D (1.68)	C (6.2)
K101-C1345	D (20.5)	C (20.3)	C (27.7)	B (7.42)	B (33)
K101-C1347	C (71.7)	B (48.4)	B (16.2)	B (18.2)	B (52.2)
K101-C134801	E (13.4)	D (8.52)	C (4.43)	C (4.93)	B (21.3)
K101-C134802	C (57.3)	B (50)	B (12.1)	B (16.1)	B (52.2)
K101-C134901	NT	NT	F (2.75)	F (0.49)	C (3.88)
K101-C134902	NT	NT	C (12)	C (3.5)	B (15.7)

NT = 시험되지 않음

[1776]

[1777]

[1778]

실시예 70: 암 줄기에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위한 구체 형성 검정

K-Ras 돌연변이 췌장 세포주인 PANC1과 같은 암세포주로부터 구체의 형성을 차단하는 효과를 평가하기 위해 본 개시내용의 디테르페노이드 화합물 그룹을 시험하였다. 간단히 말해서, PANC1 세포를 수확하고, 단일 세포 현탁액으로 재현탁하고, 계수하고 2% Matrigel (Corning, Cat#354234) 및 DMSO 또는 화합물을 함유하는 100 μl의 완전 배지 (10% FBS 포함)에서 100개 세포/웰로 Ultra Low Attachment Culture 96-웰 플레이트 (Corning, Cat#3474)에 시딩했다. 조건당 6개의 복제물이 시딩됐다. 시딩된 세포를 37℃ 조직 배양 인큐베이터에 넣었다. 10 μl의 저혈청 함유 배지 (0.1% FBS 포함)를 매주 각 웰에 첨가했다. 3 내지 4주 후에 형성된 구체를 계수하였다. 구체 형성 효율은 구체의 수/시딩된 세포 수의 백분율로 표현됐다.

[1779]

그 결과를 도 6a 내지 6d에 나타냈다. 모든 화합물은 PANC1 단일 세포 현탁액으로부터의 구체 형성의 용량 의존적 억제를 나타냈다. K101 또는 K101A는 프로스트라틴이다. 구체 형성 효율에 대해 적어도 50%의 억제를 나타내는 화합물: ≤ 50nM의 농도에서 K101-C1347 및 K101-C134802; ≤150nM의 농도에서 K101-C1308, K101-C1329, K101-C1345, 및 K101-C134801; ≤500nM의 농도에서 K101; 및 ≤1500nM의 농도에서 K101-C1346 및 K101-C1319.

[1780]

실시예 71: 동물에서 화합물 시험 - 약동학 연구

[1781]

본 개시내용에 기재된 화합물에 대해 약동학 (PK) 연구를 수행하였고, 래트에서 정맥내 주사에 의해 투여된 K101-C1327의 PK 연구를 예로 제시한다. 간단히 말해서, K101-C1327을 2.0 mg/mL 농도의 pH 5 완충 용액에 용해시키고 0.04 및 0.08 mg/mL로 희석하여 2.5 mL/kg의 투여 부피로 각각 0.1 및 0.2 mg/kg의 투여량을 달성했다. K101-C1327 투여 용액은 3마리의 래트 (Sprague Dawley)에서 정맥내 볼루스 주사를 통해 투여됐다. 혈장

샘플은 1분, 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 7시간 및 24시간 켜에 채취했다. 각 시점의 약물 농도는 LC-MS에 의해 결정됐다. 약물 농도 및 약동학 파라미터의 결과는 각각 하기 표 6 및 표 7에 제시되어 있다.

표 6: 볼루스 주사 후 래트에서의 혈장 내 K101-C1327 농도

볼루스 주사 후 래트 혈장 내 K101-C1327 농도 (ng/mL)				
	투여량 0.1 mg/kg		투여량 0.2 mg/kg	
투여 후 시간 (시간)	평균 (ng/mL)	SD	평균 (ng/mL)	SD
0.0167	216.0	50.0	334.0	107.0
0.0833	49.2	9.7	102.0	31.0
0.25	28.7	7.7	65.0	17.0
0.5	19.4	3.7	43.6	19.9
1	14.6	0.6	37.6	17.1
2	5.0	0.8	29.1	17.8
4	1.0	NA	6.0	NA
7	< 1	NA	< 1	NA
24	< 1	NA	< 1	NA

표 7: 볼루스 주사 후 래트 혈장에서 K101-C1327 에 대한 PK 매개변수

투여량	t _{1/2} (hr)	C ₀ (ng/mL)	AUC _{최종} (hr*ng/mL)	V _z (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT _{inf} (hr)
0.1 mg/kg	0.857	314	48.3	2.44	1.73	32.9	0.873
0.2 mg/kg	2.29	450	119	3.25	2.77	21.5	2.93

실시에 71: 종양 내 (IT) 주입 화합물에 의한 이중이식 모델의 종양 제거

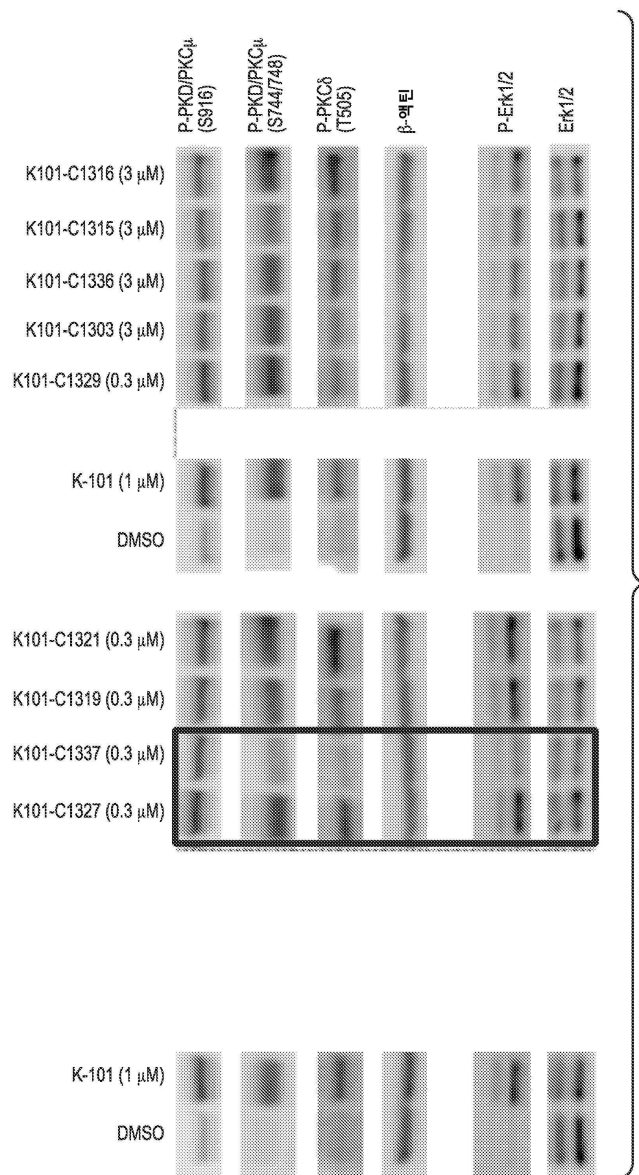
본 개시내용에 인용된 화합물의 항종양 효능을 종양내 주사 경로를 통해 이중이식 모델에서 시험하였다. 면역 결핍 (무흉선) Nu/Nu 마우스의 한쪽 옆구리에 Panc2.13 췌장암 세포를 피하 이식했다. 종양이 50 내지 100 mm³ 로 성장했을 때, 3마리의 마우스로 이루어진 각 그룹에 비히클 (50% 디메틸 설펍사이드 (DMSO)/50% 폴리에틸렌 글리콜) PEG400), K101-C1347 (4mg/mL, 20 µl), K101-C134801 (20 mg/mL, 20 µl), 또는 K101-C134802 (4mg/mL, 20 µl)을 7일간 매일 종양 내 (IT) 주사로 처리하였다. 모든 그룹은 약물 치료를 잘 견뎠다. 1 또는 2회의 IT 주사 후 모든 화합물 처리된 마우스에서 종양 (및 종양을 덮고 있는 피부)의 궤양이 관찰됐다. 딱지 는 1 내지 2주 후에 형성되었고 피부는 3 내지 4주 후에 최소한의 흉터로 회복됐다. 주사 부위 또는 그 근처에 서 종양 성장/재성장을 최대 55일 동안 모니터링했다. 도 7은 다양한 처리 그룹의 종양 성장 곡선을 나타낸다. K101-K134801의 IT 주사는 마우스에서 종양의 완전한 제거를 초래했다. K101-C1347은 3마리 중 2마리의 마우스 에서 종양을 제거하고 K101-C134802는 3마리 중 1마리의 마우스에서 종양을 제거했다.

본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 기타 문서는 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 기 타 문서가 모든 목적을 위해 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 같은 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다.

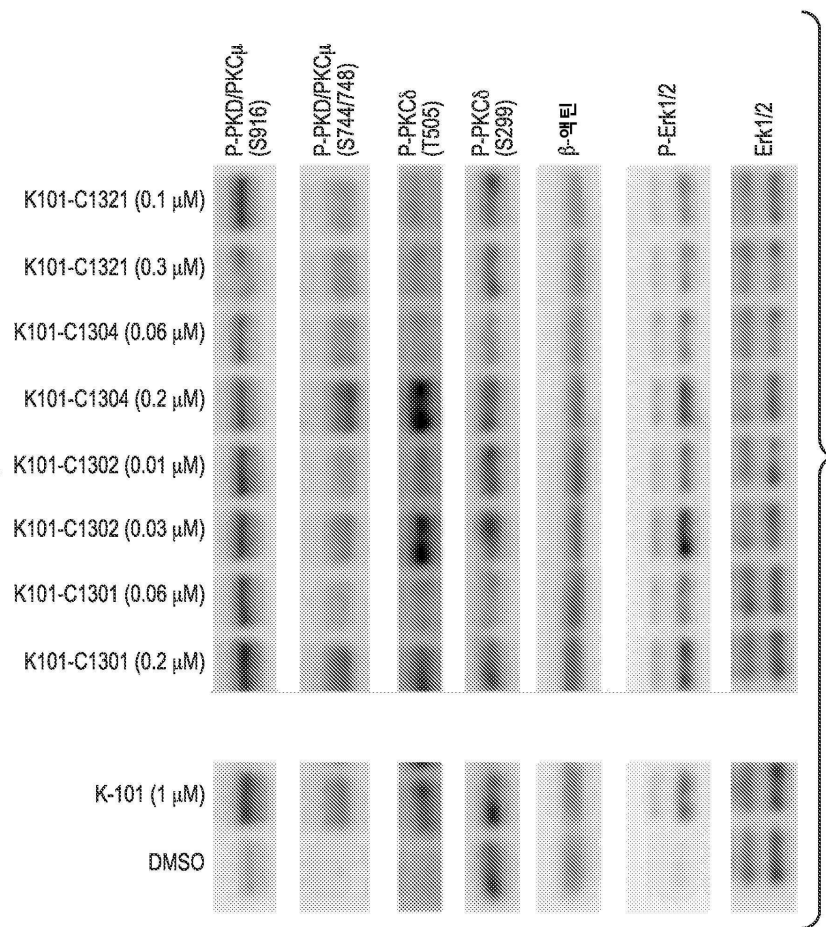
다양한 특정 실시양태가 예시되고 설명되었지만, 본 발명(들)의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

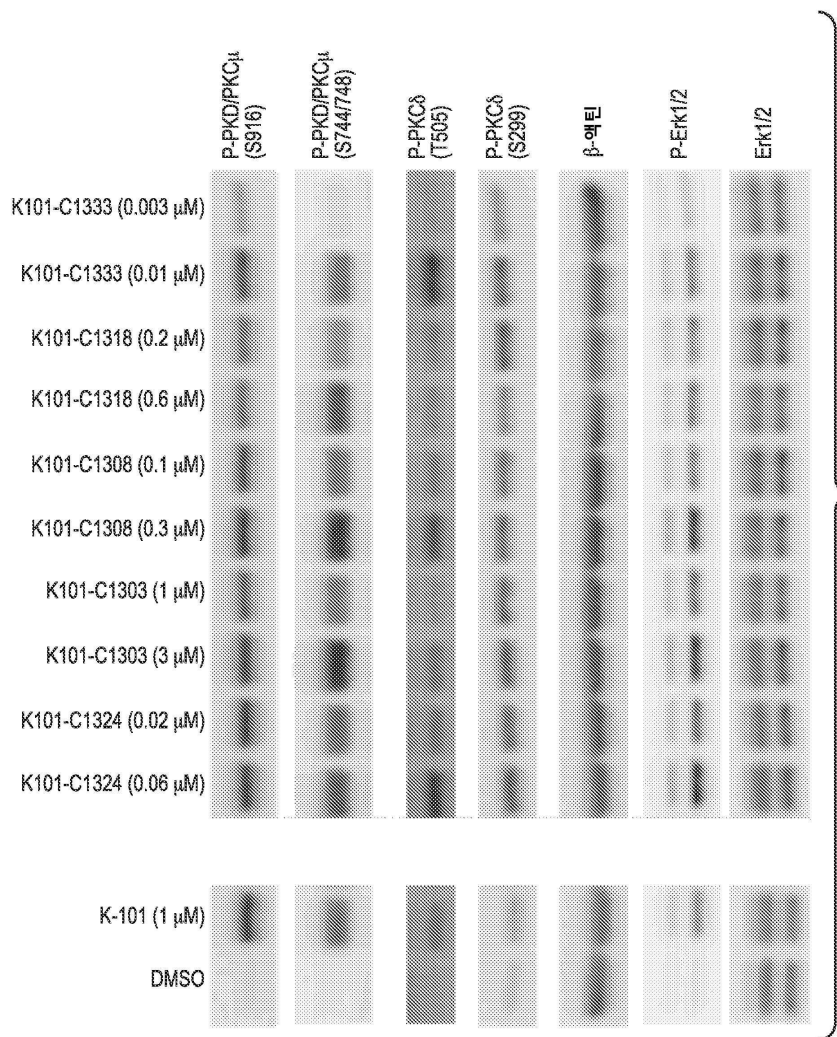
도면1



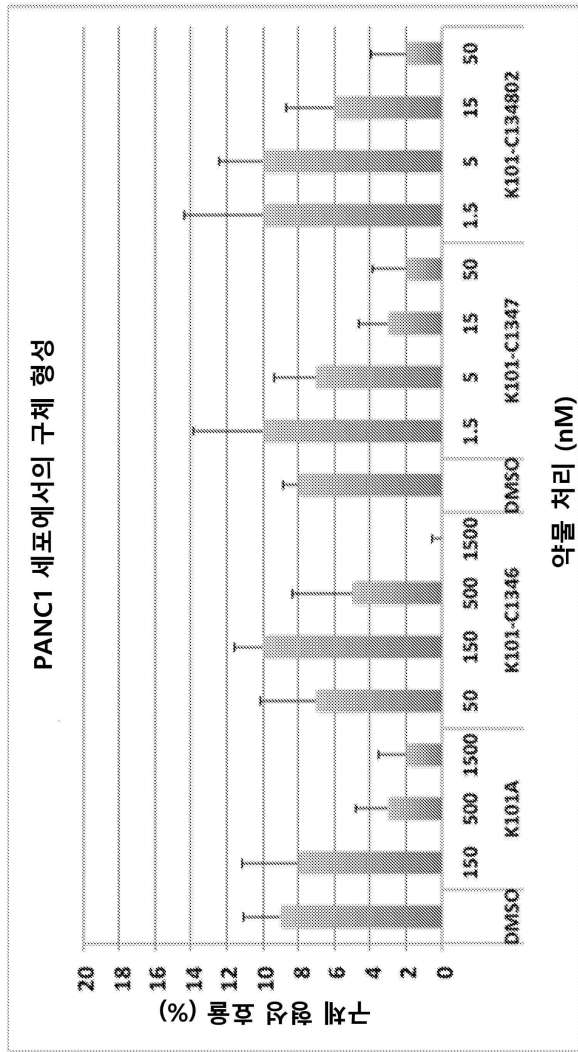
도면2



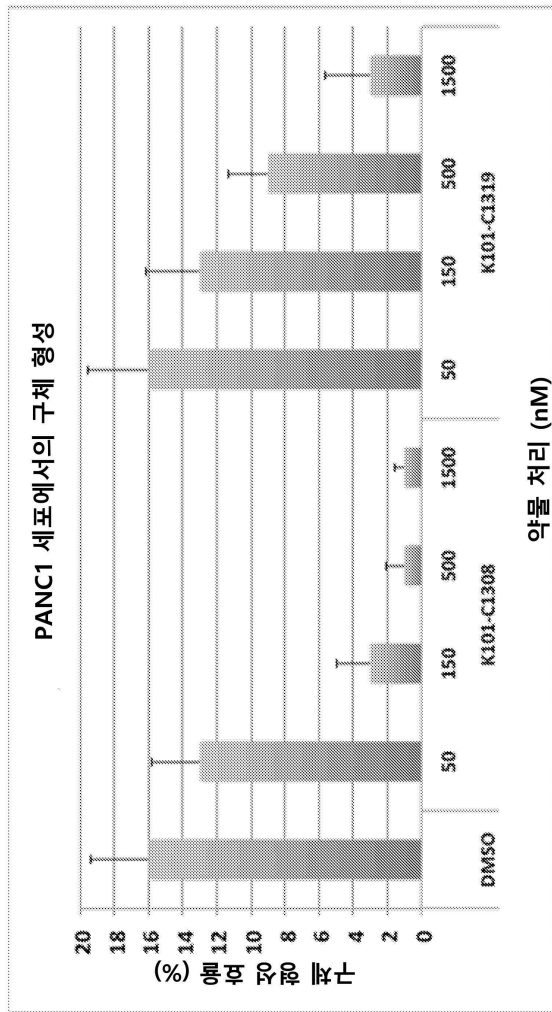
도면3



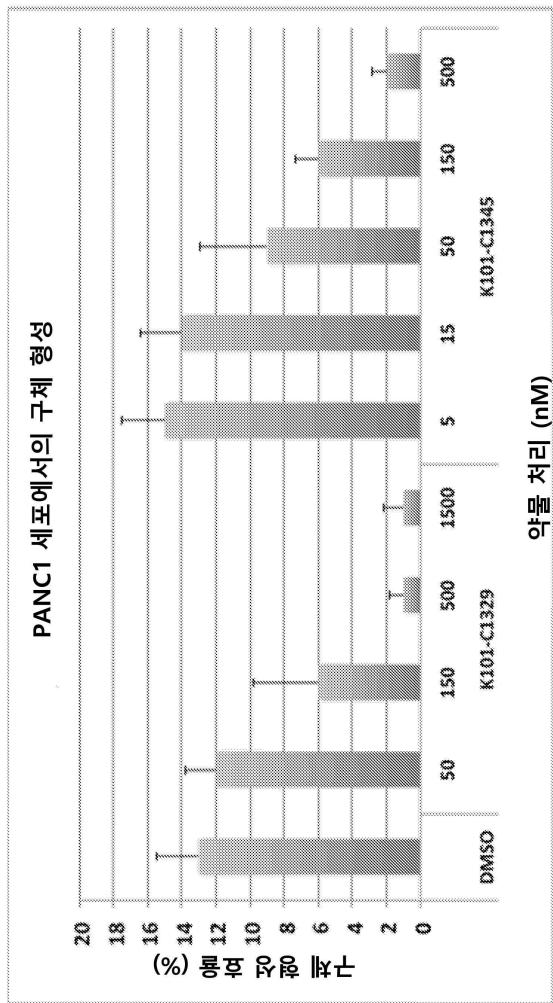
도면6a



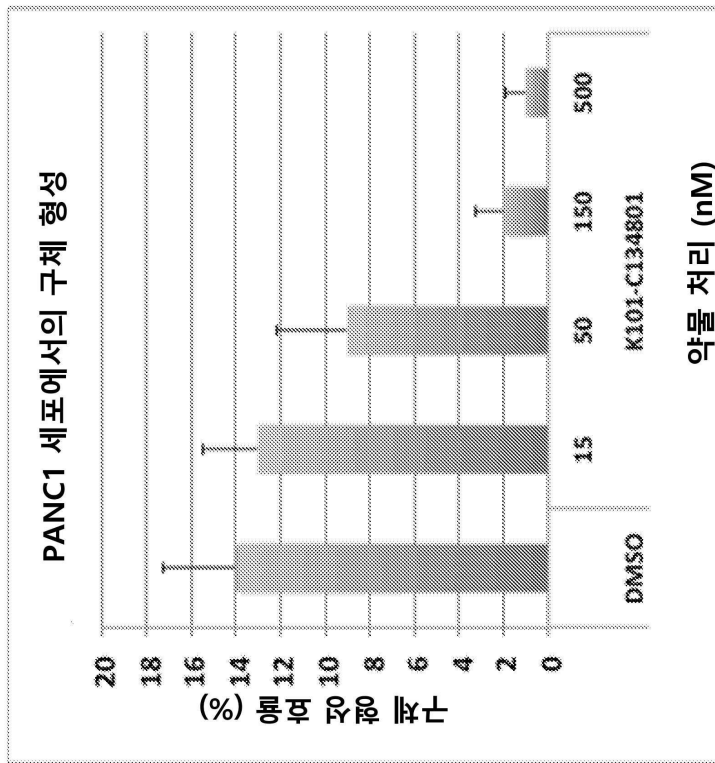
도면6b



도면6c



도면6d



도면7

